

# 帕金森病运动并发症发生机制的研究进展

熊念 孙圣刚

**【摘要】** 帕金森病是临床常见的中枢神经系统变性疾病,拟多巴胺类药物仍是其主要治疗手段。帕金森病患者长期接受多巴胺替代治疗后,可出现运动并发症,发生机制目前尚未完全阐明,而且对有些运动并发症仍缺乏有效的治疗方法,给帕金森病的治疗带来了困难和挑战。近年来,国内外学者对帕金森运动并发症的发生机制进行了广泛的研究,取得了显著进展,本文拟从左旋多巴药代动力学及药效学、神经生化等角度阐述导致运动并发症的相关机制,以期后续帕金森运动并发症的机制及治疗相关研究提供新视野。

**【关键词】** 帕金森病; 运动障碍; 左旋多巴; 综述

## The potential mechanisms for motor complications of Parkinson's disease

XIONG Nian, SUN Sheng-gang

Department of Neurology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

Corresponding author: SUN Sheng-gang (Email: sunshenggang@126.com)

**【Abstract】** Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease. Dopaminergic replacement therapy is still considered as a major treatment for PD. However, long-term dopaminergic replacement therapy for PD patients is frequently associated with the development of motor complications. To date, the mechanisms underlying motor complications have not been completely understood yet. Moreover, parts of motor complications are lack of therapeutic alternatives. All these characters make this disorder difficult and challenging to manage. Increasing number of researches have been proposed in recent years for elucidating the underlying mechanisms of levodopa-related motor complications, resulting in much progression. For better understanding the management of motor complications, here we provide an overview of the current knowledge of the potential mechanisms, including the pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms of levodopa and levodopa-associated neurotransmitter systems.

**【Key words】** Parkinson disease; Movement disorders; Levodopa; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81200983).

帕金森病(PD)是目前临床公认的第二大中枢神经系统变性疾病。尽管人类认识帕金森病已有197年历史(1817-2013年),但有关帕金森病的发病原因、致病机制及治疗等仍存在诸多科学问题未能解决<sup>[1-4]</sup>。自20世纪60年代左旋多巴问世后,虽已使帕金森病患者的运动症状得到明显改善,但接踵而来的矛盾是:几乎50%以上的患者应用拟多巴胺类药物后出现运动并发症(症状波动或异动症),而

运动并发症的发生与进展似乎很难用某一因素解释,目前已认识到的危险因素包括发病早(50岁前发病)、病情重、左旋多巴剂量大、服用拟多巴胺类药物时间长等<sup>[3-5]</sup>。这些运动并发症可加重帕金森病患者病情,严重影响患者社会功能和生活质量,而且亦增加治疗难度。目前越来越多的研究业已证实,其发生机制可能与左旋多巴药代动力学和药效学、长期间歇多巴胺刺激、脑内神经生化代谢改变等因素相关。笔者拟就目前国内国外帕金森病运动并发症机制的相关研究进行简要介绍。

### 一、运动并发症类型

帕金森运动并发症分为症状波动和异动症两种类型(表1)<sup>[6]</sup>。其中症状波动随着疾病的进展逐渐出现,以运动减少为主要特点,包括剂末现象、

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.08.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81200983)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科

通讯作者:孙圣刚(Email:sunshenggang@126.com)

表 1 帕金森运动并发症类型及特点<sup>[6]</sup>Table 1. Motor complications of Parkinson's disease<sup>[6]</sup>

Classification	Manifestation	Description
Motor fluctuations	End-of-dose deterioration	Recurrence of parkinsonian symptoms within 4 h or less after administration of a single dose of levodopa, the symptoms are affected by plasma concentrations of levodopa
	On-off phenomenon	Sudden, unpredictable shifts between under-treated and over-treated states. The "on" states often come with dyskinesia
	Delayed on or no on	Taking a dose of levodopa in some advanced Parkinson's disease patients may not result in any improvement in symptoms, or the improvement obviously delayed
	Freezing phenomenon	Many forms, such as start hesitation, suddenly freezing while crossing the street or on turning. The phenomenon may occur at any time, during either "on" or "off" states, and is worsened by stress
Dyskinesias	Peak-dose dyskinesia	The most common form of dyskinesia, occurring at the time of the peak levodopa effect
	Diphasic dyskinesia	Patients experience dyskinesia as they turn "on", have no dyskinesia at peak dose, and experience dyskinesia again when they begin to turn "off"
	Dystonia	Dystonia manifested as painful dystonic cramping of the toes and feet. "Off" dystonia is much more common than "on" dystonia

“开关”现象、“开”期延迟、冻结现象；异动症则主要表现为运动增多，根据其发生特点又可分为剂峰异动、双相异动、肌张力障碍<sup>[7]</sup>。

## 二、左旋多巴药代动力学及药效学机制

病理生理学研究表明，帕金森病患者黑质-纹状体多巴胺水平显著低于正常人，通过外源性补充左旋多巴是治疗帕金森病的重要途径，其在脑内经多巴脱羧酶脱羧形成多巴胺补充内源性多巴胺缺乏。左旋多巴治疗的初始阶段通常被称为左旋多巴“蜜月期”，可持续数年，之后出现的症状波动和异动症与左旋多巴给药时间、血药浓度和中枢效应部位药物浓度直接相关。

1. 中枢药效学机制 黑质-纹状体多巴胺能神经元是左旋多巴转化为多巴胺及其储存的重要场所。随着病情的进展，黑质和纹状体多巴胺能神经末梢进行性缺失，多巴胺能神经元储存和释放多巴胺的调节能力下降，对外源性刺激的缓冲能力降低。左旋多巴治疗的缓冲效应即称为“蜜月期”，当这一缓冲效应消失后，单一剂量的左旋多巴很快将超负荷，激活多巴胺能受体。然而，由左旋多巴生成的多巴胺在体内会被迅速清除，仅可引起简短“开”期。突触前膜多巴胺间歇性释放可形成对多巴胺能受体的波动性刺激，从而引起突触后膜多巴胺能受体发生改变。纹状体突触后膜多巴胺能受体的作用机制在疾病初期可能是正常的，甚至由于黑质-纹状体突触前膜多巴胺能神经元的去神经支配而呈超敏状态。但大量多巴胺非生理性规律的慢性刺激导致这些受体脱敏并表达下调，与此同时，异常合成的左旋多巴和一些多巴胺代谢产物亦

阻碍多巴胺对其受体的正常刺激。而且，长期应用左旋多巴也会对其自身的利用和转换产生抑制，如造成参与脱羧的辅助因子过度消耗。

2. 外周药代动力学机制 左旋多巴作为一种较难溶于水的中性氨基酸，其口服后的血浆半衰期极短，在经肠道吸收至血液和通过血-脑脊液屏障的过程中与其他中性氨基酸竞争<sup>[8]</sup>。由于其主要吸收部位在十二指肠，因此胃排空延迟可导致药物滞留在胃部，富含蛋白质的膳食或食物残渣均可降低其溶解，阻碍其从胃到十二指肠的运输。目前认为，左旋多巴的外周药代动力学虽能明显影响晚期帕金森病患者的症状波动<sup>[9]</sup>，但对左旋多巴反应改变并无明显药理作用。然而，根据左旋多巴外周药代动力学机制对治疗方案进行调整，对减少帕金森病运动并发症具有显著效果。基于中枢多巴胺能受体波动性刺激学说，持续性左旋多巴治疗被认为对改善运动并发症具有较好的应用前景<sup>[10]</sup>，如持续经十二指肠输注左旋多巴<sup>[11]</sup>。

## 三、神经生化改变相关机制

1. 多巴胺系统 帕金森病运动并发症与多巴胺能受体的活性状态和表达水平密切相关。多巴胺能受体分为D1~5共5种亚型，其中D1和D5受体与兴奋性G蛋白相耦联后可介导腺苷酸环化酶的激活效应，促进环磷腺苷(cAMP)的生成，通过激活蛋白激酶A使多巴胺和3,5-磷酸腺苷调节蛋白(3,5-AMP-regulated protein)发生磷酸化<sup>[12]</sup>。而D2~4受体与抑制性G蛋白相耦联，抑制腺苷酸环化酶活性，降低cAMP水平<sup>[13]</sup>。在左旋多巴诱导的异动症大鼠模型中，黑质和纹状体多巴胺水平均升高<sup>[14]</sup>。

Graham 等<sup>[15]</sup>的研究结果显示, MPTP 灵长类动物模型纹状体 D2 受体结合水平升高, 但经长期左旋多巴治疗后消失。而 Guigoni 等<sup>[16]</sup>对同类动物模型观察发现, 无论是否予以左旋多巴, D1 受体结合水平均无明显改变; 相反, 左旋多巴可以使 6-羟多巴胺 (6-OHDA) 模型大鼠纹状体 D1 受体 mRNA 表达水平下降, 而 D1 受体激动药可阻止其表达下调<sup>[17]</sup>。大量多巴胺非生理性有规律地慢性刺激可导致这些多巴胺能受体脱敏和表达水平下调<sup>[18]</sup>, 这种波动刺激可能与疾病严重程度及拟多巴胺类药物半衰期有关<sup>[19]</sup>。另有研究认为, 多巴胺能受体功能改变是左旋多巴诱导运动并发症的机制。对 MPTP 灵长类动物模型观察显示, 末次给予左旋多巴 1 小时后未出现运动并发症的动物脑组织 D1 受体主要表达于纹状体神经元胞膜中, 而出现运动并发症的动物其 D1 受体表达显著增加, 且表达于纹状体神经元胞膜和胞质中<sup>[20]</sup>。而正常大鼠、6-OHDA 模型大鼠和帕金森病患者脑组织被活化的 D1 受体可因左旋多巴介导而通过细胞内摄作用 (internalization) 进入胞质, D1 受体位置改变可阻碍其与配体结合, 从而影响其正常功能的发挥<sup>[21]</sup>。Berthet 等<sup>[22]</sup>的研究表明, D1 受体的分布变化可能与纹状体中型棘状神经元的泛素蛋白酶体活性降低有关。对 MPTP 灵长类动物脑组织切片进行分析, 发现 D1 受体介导的信号转导通路过度活跃与运动障碍严重程度呈线性相关。Ahmed 等<sup>[23]</sup>采用慢病毒诱导大鼠和 MPTP 灵长类动物纹状体 G 蛋白耦联受体激酶 6 (GRK6) 过表达, 从而促进多巴胺 D1 受体的细胞内摄作用, 并发现细胞内摄作用与改善左旋多巴引起的运动并发症有关。多巴胺 D2 受体在帕金森运动并发症中也起重要作用。Gold 等<sup>[24]</sup>通过病毒载体诱导 *RGS2-9* 基因过表达, 增加三磷酸鸟苷酸酶的表达水平, 从而阻断 D2 受体下游信号转导通路, 最终减轻左旋多巴引起的 MPTP 恒河猴模型的运动障碍和 6-OHDA 大鼠模型的不自主运动。Blanchet 等<sup>[25]</sup>发现, 选择性刺激 D2 受体引起的运动障碍比 D1 受体更严重。目前对多巴胺 D3 受体的研究较少, 但其与左旋多巴诱导的运动并发症也有密切联系。Visanji 等<sup>[26]</sup>的研究表明, 对 MPTP 绒猴模型长期选择性注射 D3 受体阻断药 S-33084 可以减慢运动障碍的进程, 且不影响左旋多巴对帕金森病的治疗效果, 但对已经明确的左旋多巴诱导的异动症无效。亦有研究显示, S-33084 对罗平尼罗诱导的绒猴模型的初发运动障

碍无效<sup>[27]</sup>。因此, 关于 D3 受体的具体作用机制尚待进一步研究加以证实。

2. 谷氨酸能系统 谷氨酸是脑组织重要的兴奋性神经递质, 可以通过促离子型和促代谢型受体对突触的可塑性发挥重要作用。由大脑皮质发出的谷氨酸能传入纤维在尾状核和壳核与多巴胺能传入纤维汇聚于相同的棘状神经元, 谷氨酸能受体 [如 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (AMPA) 受体等] 和多巴胺能受体共同定位于纹状体棘状神经元, 二者相互作用并调节棘状神经元的正常生理功能。相关研究显示, 发生帕金森病运动障碍时 NMDA 受体水平降低<sup>[28]</sup>。对 MPTP 松鼠和猴模型观察结果显示, 清除药物作用后, 出现运动障碍的动物经左旋多巴治疗其纹状体 NMDA 受体水平显著低于无运动障碍者<sup>[28]</sup>。纹状体棘状神经元多巴胺能受体在非生理性刺激下可导致促离子型谷氨酸能受体磷酸化, 从而提高 NMDA 和 AMPA 受体敏感性<sup>[29]</sup>。上述变化可使纹状体直接输出通路活性增强, 易诱发帕金森病运动并发症, 联合应用 NMDA 和 AMPA 受体阻断药可明显改善左旋多巴诱导的运动并发症<sup>[30]</sup>。金刚烷胺为非竞争性 NMDA 受体阻断药, 主要用于治疗轻度帕金森病, 2006 年美国神经病学学会 (AAN) 推荐金刚烷胺用于治疗帕金森病运动障碍 (C 级证据)<sup>[31]</sup>。据文献报道, 在停用金刚烷胺 5 个月后其抗帕金森病作用仍持续存在, 而且能够减轻 60% ~ 70% 患者的异动症<sup>[32]</sup>。

3. 5-羟色胺能系统 5-羟色胺 (5-HT) 能神经元投射纤维广泛分布于基底节神经环路。5-羟色胺能神经元中的左旋芳香族氨基酸脱羧酶 (AADC) 是将外源性左旋多巴脱羧转变为多巴胺的重要场所, 而 5-羟色胺则参与多巴胺的突触再摄取过程。5-羟色胺能系统是纹状体出现异常多巴胺能和谷氨酸能神经递质的中间环节, 因此对左旋多巴诱导的异动症, 应主要针对 5-羟色胺能系统中多巴胺和谷氨酸这两种重要神经递质进行调节。Frechilla 等<sup>[33]</sup>对 MPTP 灵长类动物模型观察发现, 纹状体 5-羟色胺 1A 受体表达上调。5-羟色胺 1A 受体激动药可通过作用于突触前膜末梢而减轻多巴胺合成水平的波动, 从而改善运动功能。刺激 5-羟色胺 1A 受体可使包括基底节等多个脑区 5-羟色胺释放减少, 以及运输至纹状体的谷氨酸能神经元活性减弱, 这种刺激机制对改善帕金森病症状和运动并发症均有效。

刺激纹状体 5-羟色胺 1B 受体同样可以减少 5-羟色胺的释放,调节左旋多巴转变为多巴胺<sup>[34]</sup>;而且激活黑质和苍白球 1B 受体还可以减少  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的释放<sup>[35]</sup>。关于帕金森病运动并发症患者 <sup>3</sup>H-mesulergine 受体结合现象的研究显示,与正常对照组相比,帕金森病组患者黑质网状部 5-羟色胺能 2C 受体结合力显著增加,提示代偿性 2C 受体表达上调可减少内源性神经递质的刺激<sup>[36]</sup>,通过刺激 2C 受体增加由其介导的对基底节传出核团投射神经元的兴奋作用,从而改善帕金森病运动并发症。

4. 腺苷能系统 腺苷是一种重要的神经递质,纹状体多棘神经元表达腺苷 A1 和 A2A 受体,其中 A2A 受体备受帕金森病及其运动并发症研究者的关注。该受体可调节 NMDA 介导的神经递质 GABA 的释放<sup>[37]</sup>,与纹状体神经元构成的间接通路可与多巴胺 D2 受体和促代谢型谷氨酸能受体 5 共同组成异质二聚体<sup>[38-39]</sup>。尽管 A2A 受体对直接通路的调节作用十分有限,但其可通过间接通路调节多巴胺能及谷氨酸能神经递质功能。对 6-OHDA 大鼠模型的研究表明,A2A 受体结合位点及基因表达与正常大鼠无差异,间歇性给予左旋多巴治疗后可诱发帕金森病运动并发症,且纹状体 A2A 受体 mRNA 表达水平升高<sup>[40]</sup>。提示 A2A 受体激活可能与左旋多巴诱导的帕金森病运动并发症有关。临床研究表明,应用选择性 A2A 受体阻断药可降低运动症状的严重程度,其机制是 A2A 受体通过调节 GABA 释放而调节构成直接和间接通路的棘状神经元活性,从而维持两条通路的平衡;A2A 受体可以通过促进谷氨酸能受体磷酸化以调节纹状体谷氨酸能神经纤维的传递,从而改善帕金森病运动并发症<sup>[37-39]</sup>。目前临床研究对 A2A 受体阻断药的研究更多关注其作用于延长“开”期的效果,而对治疗运动障碍效果的研究较少。Bibbiani 等<sup>[41]</sup>对 MPTP 灵长类动物模型的研究发现,阿朴吗啡联合 KW6002 (istradefylline) 可缓解阿朴吗啡造成的运动障碍。

5. 大麻素系统 目前已知的大麻素受体主要分为 CB1 和 CB2 两种亚型,CB1 受体主要分布于中枢及外周神经系统,在基底节、海马及小脑表达最高,且可表达于谷氨酸能及 GABA 能神经元轴突末梢;CB2 受体则更多分布于外周免疫系统,调节细胞因子的释放和免疫细胞迁移等<sup>[42-43]</sup>。当刺激纹状体突触后膜神经元使其发生去极化后,可活化细胞内源性大麻素 (eCB) 合成酶,迅速合成并释放内源性大

麻素,激活 CB1 受体,继而抑制突触前膜 GABA 的释放,减弱其对突触后膜神经元的抑制作用。有研究显示,激活苍白球外侧部 (GPe) CB1 受体可减少 GABA 的吸收或重吸收,使 GABA 介导的突触后膜抑制作用增强,但其作用机制尚未阐明<sup>[44]</sup>。经皮质纹状体谷氨酸能神经末梢 CB1 受体亦呈高表达,在谷氨酸能神经递质传递中发挥调节作用,突触后膜神经元去极化后释放的内源性大麻素激活 CB1 受体可短暂性抑制突触前膜谷氨酸的释放,形成去极化诱导的去兴奋作用<sup>[45]</sup>。此外,CB1 受体系统与纹状体突触可塑性也密切相关<sup>[46]</sup>。CB1 受体对多巴胺能神经递质释放的调节作用十分复杂,其激动药可使多巴胺释放增加、减少或无影响的结果均有相应证据支持,尚待进一步研究的探讨。

6. 肾上腺素能系统 肾上腺素和去甲肾上腺素通过激活其肾上腺素能受体而发挥作用。肾上腺素能受体是一种 G 蛋白耦联受体,可分为  $\alpha$  和  $\beta$  受体。肾上腺素  $\alpha 2$  受体表达于纹状体-苍白球投射纤维末梢,活化后可减少 GABA 的释放。因此, $\alpha 2$  受体阻断药具有抗帕金森病作用。Henry 等<sup>[47]</sup>对 MPTP 灵长类动物模型的观察显示, $\alpha$  受体阻断药咪唑克生具有良好的治疗效果,可以有效缓解左旋多巴引起的异动症,同时增强其抗帕金森病作用。而非选择性肾上腺素能受体阻断药育亨宾则可以减轻 6-OHDA 模型大鼠左旋多巴引起的不自主运动,但同时也降低其治疗效果<sup>[48]</sup>。Fipamezole 为中枢性  $\alpha 2$  受体阻断药,动物实验业已证实其可作为左旋多巴辅助药物治疗帕金森病,改善左旋多巴引起的运动并发症等药物不良反应,且不影响其抗帕金森病效果<sup>[49]</sup>。关于  $\alpha 2$  受体阻断药治疗帕金森病运动并发症的机制研究尚停留在理论水平。其中主要假说认为,尽管咪唑克生能够有效缓解左旋多巴诱导的异动症,但其对阿朴吗啡诱导的运动障碍效果欠佳<sup>[50]</sup>,故推断  $\alpha 2$  受体阻断药是通过与左旋多巴生成的多巴胺和(或)去甲肾上腺素直接竞争而发挥其药理作用;这种竞争作用可以防止位于黑质纹状体直接通路的中型棘状神经元的  $\alpha 2 C$  受体激活,最终发挥减缓运动障碍的作用<sup>[51]</sup>。仍待进一步研究明确其具体机制,以及该过程是否还有其他机制参与,如与谷氨酸能递质是否存在相互作用。

7. 阿片系统 阿片类受体共有  $\mu$ 、 $\kappa$  和  $\delta$  受体 3 种类型,大多数位于纹状体和基底节的其他核团中。阿片系统配体包括脑啡肽、 $\beta$ -内啡肽和强啡肽,前脑

啡肽原-A(PPE-A)和B(PPE-B)为其前体蛋白。有研究发现,帕金森病患者和经左旋多巴诱导的灵长类动物异动症模型脑组织PPE-A和PPE-B均表达上调<sup>[52-53]</sup>。一种假说认为,提高纹状体阿片系统的信号转导与运动并发症密切相关,因此阿片类拮抗药可以预防左旋多巴诱导的灵长类动物异动症。这一推论是基于:(1)脑啡肽通过作用于纹状体-苍白球神经元突触前膜 $\delta$ 受体可减少苍白球外侧部GABA的释放。(2)PPE-B合成增加可导致多肽产物的生成,后者具有激活 $\mu$ 受体的作用,从而增加黑质网状部GABA的释放,导致基底节至丘脑的信号转导出减少<sup>[54]</sup>。

非选择性阿片受体拮抗药可以抑制啮齿类动物迟发性运动障碍模型的运动障碍<sup>[53]</sup>,或可以减少6-OHDA大鼠模型的运动过多症状<sup>[55]</sup>。有研究表明, $\mu$ 和 $\delta$ 受体拮抗药可以减少MPTP猴模型左旋多巴诱导的异动症<sup>[54]</sup>;而低剂量纳络酮则对缓解左旋多巴诱导的异动症无明显作用<sup>[56]</sup>。有临床研究亦显示,纳络酮对左旋多巴诱导的异动症并无明显改善作用<sup>[57-58]</sup>。

综上所述,帕金森病运动并发症的发生机制与左旋多巴药代动力学、药效学,以及皮质-基底节-丘脑-皮质神经环路中各种代谢物质的改变有关。此反应通路上的任何异常改变均会影响左旋多巴的疗效。拟多巴胺类药物波动性刺激引起的多巴胺受体、谷氨酸受体及其他受体继发性改变,最终导致纹状体信号转导出的直接和间接通路失衡,从而诱导运动并发症,这些可能的机制中详细的分子生物学机制均未完全阐明,进一步深入研究对更好地控制帕金森病运动并发症,提高患者生活质量意义重大。

#### 参 考 文 献

- [1] Wang XJ, Zhang Y, Chen SD. Ten-year advance in the study on pathologic mechanism and treatment of Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:36-42. [汪锡金, 张煜, 陈生弟. 帕金森病发病机制与治疗研究十年进展. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:36-42.]
- [2] Le WD, Du YL. New progress in the research of biomarkers for early Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:224-229. [乐卫东, 杜芸兰. 帕金森病早期生物学标记物研究新进展. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:224-229.]
- [3] Jin LR, Zhong CJ. My opinion on some problems in the diagnosis and individualized treatment of Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:230-232. [金莉蓉, 钟春玖. 帕金森病诊断与个体化治疗部分问题之我见. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:230-232.]
- [4] Chen HB, Li SH. Prospects for the application of new drug dosage form in Parkinson Disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:242-245. [陈海波, 李淑华. 新剂型在帕金森病治疗中的应用前景. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:242-245.]
- [5] Tambasco N, Simoni S, Marsili E, Sacchini E, Murasecco D, Cardaioli G, Rossi A, Calabresi P. Clinical aspects and management of levodopa-induced dyskinesia. *Parkinsons Dis*, 2012;ID745947.
- [6] Stocchi F, Marconi S. Factors associated with motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson disease: potential role of a new melevodopa plus carbidopa formulation (Sirio). *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33:198-203.
- [7] Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Odin P. Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 2010, 24:119-129.
- [8] Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging*, 2010, 5:229-238.
- [9] Pezzoli G, Zini M. Levodopa in Parkinson's disease: from the past to the future. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11:627-635.
- [10] Wright BA, Waters CH. Continuous dopaminergic delivery to minimize motor complications in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*, 2013, 13:719-729.
- [11] Antonini A, Tolosa E. Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9:859-867.
- [12] Cadet JL, Jayanthi S, McCoy MT, Beauvais G, Cai NS. Dopamine D1 receptors, regulation of gene expression in the brain, and neurodegeneration. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2010, 9:526-538.
- [13] Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*, 2011, 63:182-217.
- [14] Lindgren HS, Andersson DR, Lagerkvist S, Nissbrandt H, Cenci MA. L-DOPA-induced dopamine efflux in the striatum and the substantia nigra in a rat model of Parkinson's disease: temporal and quantitative relationship to the expression of dyskinesia. *J Neurochem*, 2010, 112:1465-1476.
- [15] Graham WC, Sambrook MA, Crossman AR. Differential effect of chronic dopaminergic treatment on dopamine D1 and D2 receptors in the monkey brain in MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res*, 1993, 602:290-303.
- [16] Guigoni C, Dovero S, Aubert I, Li Q, Bioulac BH, Bloch B, Gurevich EV, Gross CE, Bezard E. Levodopa-induced dyskinesia in MPTP-treated macaques is not dependent on the extent and pattern of nigrostriatal lesioning. *Eur J Neurosci*, 2005, 22:283-287.
- [17] Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34:441-466.
- [18] Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos JL, Obeso JA, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol*, 2009, 8:1140-1149.
- [19] Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*, 2010, 68:18-27.

- [20] Guigoni C, Doudnikoff E, Li Q, Bloch B, Bezard E. Altered D(1) dopamine receptor trafficking in parkinsonian and dyskinetic non-human primates. *Neurobiol Dis*, 2007, 26:452-463.
- [21] Muriel MP, Orioux G, Hirsch EC. Levodopa but not ropinirole induces an internalization of D1 dopamine receptors in parkinsonian rats. *Mov Disord*, 2002, 17:1174-1179.
- [22] Berthet A, Bezard A, Porras G, Fasano S, Barroso-Chinea P, Dehay B, Martinez A, Thiolat ML, Nosten-Bertrand M, Giros B, Baufretton J, Li Q, Bloch B, Martin - Negrier ML. L - DOPA impairs proteasome activity in parkinsonism through D1 dopamine receptor. *J Neurosci*, 2012, 32:681-691.
- [23] Ahmed MR, Berthet A, Bychkov E, Porras G, Li Q, Bioulac BH, Carl YT, Bloch B, Kook S, Aubert I, Dovero S, Doudnikoff E, Gurevich VV, Gurevich EV, Bezard E. Lentiviral overexpression of GRK6 alleviates L-dopa-induced dyskinesia in experimental Parkinson's disease. *Sci Transl Med*, 2010, 2: 28.
- [24] Gold SJ, Hoang CV, Potts BW, Porras G, Pioli E, Kim KW, Nadjar A, Qin C, LaHoste GJ, Li Q, Bioulac BH, Waugh JL, Gurevich E, Neve RL, Bezard E. RGS9-2 negatively modulates L - 3, 4 - dihydroxyphenylalanine - induced dyskinesia in experimental Parkinson's disease. *J Neurosci*, 2007, 27:14338-14348.
- [25] Blanchet P, Bédard PJ, Britton DR, Kebabian JW. Differential effect of selective D-1 and D-2 dopamine receptor agonists on levodopa-induced dyskinesia in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine - exposed monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 267:275-279.
- [26] Visanji NP, Fox SH, Johnston T, Reyes G, Millan MJ, Brotchie JM. Dopamine D3 receptor stimulation underlies the development of L-DOPA-induced dyskinesia in animal models of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2009, 35:184-192.
- [27] Silverdale MA, Nicholson SL, Ravenscroft P, Crossman AR, Millan MJ, Brotchie JM. Selective blockade of D(3) dopamine receptors enhances the anti - parkinsonian properties of ropinirole and levodopa in the MPTP - lesioned primate. *Exp Neurol*, 2004, 188:128-138.
- [28] He L, Di Monte DA, Langston JW, Quik M. Autoradiographic analysis of N-methyl-D-aspartate receptor binding in monkey brain: effects of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine and levodopa treatment. *Neuroscience*, 2000, 99:697-704.
- [29] Dunah AW, Standaert DG. Dopamine D1 receptor - dependent trafficking of striatal NMDA glutamate receptors to the postsynaptic membrane. *J Neurosci*, 2001, 21:5546-5558.
- [30] Bibbiani F, Oh JD, Kielaite A, Collins MA, Smith C, Chase TN. Combined blockade of AMPA and NMDA glutamate receptors reduces levodopa - induced motor complications in animal models of PD. *Exp Neurol*, 2005, 196:422-429.
- [31] Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence - based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2006, 66:983-995.
- [32] Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, Hisanaga K, Kawamura T, Amantadine Study Group. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 2010, 5:E15298.
- [33] Frechilla D, Cobreras A, Saldise L, Moratalla R, Insausti R, Luquin M, Del Río J. Serotonin 5-HT(1A) receptor expression is selectively enhanced in the striosomal compartment of chronic parkinsonian monkeys. *Synapse*, 2001, 39:288-296.
- [34] Threlfell S, Greenfield SA, Cragg SJ. 5 - HT(1B) receptor regulation of serotonin (5-HT) release by endogenous 5-HT in the substantia nigra. *Neuroscience*, 2010, 165:212-220.
- [35] Guo JD, Rainnie DG. Presynaptic 5-HT(1B) receptor-mediated serotonergic inhibition of glutamate transmission in the bed nucleus of the stria terminalis. *Neuroscience*, 2010, 165:1390-1401.
- [36] Navailles S, De Deurwaerdere P. Contribution of serotonergic transmission to the motor and cognitive effects of high - frequency stimulation of the subthalamic nucleus or levodopa in Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*, 2012, 45:173-185.
- [37] Blandini F, Armentero MT. New pharmacological avenues for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: targeting glutamate and adenosine receptors. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21:153-168.
- [38] Schiffmann SN, Fisone G, Moresco R, Cunha RA, Ferré S. Adenosine A2A receptors and basal ganglia physiology. *Prog Neurobiol*, 2007, 83:277-292.
- [39] Canals M, Marcellino D, Fanelli F, Ciruela F, de Benedetti P, Goldberg SR, Neve K, Fuxe K, Agnati LF, Woods AS, Ferré S, Lluís C, Bouvier M, Franco R. Adenosine A2A-dopamine D2 receptor-receptor heteromerization: qualitative and quantitative assessment by fluorescence and bioluminescence energy transfer. *J Biol Chem*, 2003, 278:46741-46749.
- [40] Morelli M, Blandini F, Simola N, Hauser RA. A(2A) receptor antagonism and dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2012:ID489853.
- [41] Bibbiani F, Oh JD, Petzer JP, Castagnoli NJ, Chen JF, Schwarzschild MA, Chase TN. A2A antagonist prevents dopamine agonist - induced motor complications in animal models of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2003, 184:285-294.
- [42] Miller LK, Devi LA. The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications. *Pharmacol Rev*, 2011, 63:461-470.
- [43] Agudo J, Martin M, Roca C, Molas M, Bura AS, Zimmer A, Bosch F, Maldonado R. Deficiency of CB2 cannabinoid receptor in mice improves insulin sensitivity but increases food intake and obesity with age. *Diabetologia*, 2010, 53:2629-2640.
- [44] Brotchie JM. CB1 cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3:54-61.
- [45] Gubellini P, Picconi B, Bari M, Battista N, Calabresi P, Centonze D, Bernardi G, Finazzi - Agrò A, Maccarrone M. Experimental parkinsonism alters endocannabinoid degradation: implications for striatal glutamatergic transmission. *J Neurosci*, 2002, 22:6900-6907.
- [46] Földy C, Neu A, Jones MV, Soltesz I. Presynaptic, activity - dependent modulation of cannabinoid type 1 receptor-mediated inhibition of GABA release. *J Neurosci*, 2006, 26:1465-1469.
- [47] Henry B, Fox SH, Peggs D, Crossman AR, Brotchie JM. The alpha2 - adrenergic receptor antagonist idazoxan reduces dyskinesia and enhances anti-parkinsonian actions of L-dopa in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1999, 14:744-753.
- [48] Dekundy A, Lundblad M, Danysz W, Cenci MA. Modulation of L-DOPA-induced abnormal involuntary movements by clinically tested compounds: further validation of the rat dyskinesia model. *Behav Brain Res*, 2007, 179:76-89.
- [49] Savola JM, Hill M, Engstrom M, Merivuori H, Wurster S, McGuire SG, Fox SH, Crossman AR, Brotchie JM. Fipamezole (JP-1730) is a potent alpha2 adrenergic receptor antagonist that reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2003, 18:872-883.

- [50] Fox SH, Henry B, Hill MP, Peggs D, Crossman AR, Brotchie JM. Neural mechanisms underlying peak - dose dyskinesia induced by levodopa and apomorphine are distinct: evidence from the effects of the alpha(2) adrenoceptor antagonist idazoxan. *Mov Disord*, 2001, 16:642-650.
- [51] Alachkar A, Brotchie J, Jones OT. Alpha2 - adrenoceptor - mediated modulation of the release of GABA and noradrenaline in the rat substantia nigra pars reticulata. *Neurosci Lett*, 2006, 395:138-142.
- [52] Henry B, Brotchie JM. Potential of opioid antagonists in the treatment of levodopa - induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 1996, 9:149-158.
- [53] Henry B, Duty S, Fox SH, Crossman AR, Brotchie JM. Increased striatal pre-proenkephalin B expression is associated with dyskinesia in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2003, 183: 458-468.
- [54] Koprach JB, Fox SH, Johnston TH, Goodman A, Le Bourdonnec B, Dolle RE, DeHaven RN, DeHaven-Hudkins DL, Little PJ, Brotchie JM. The selective mu - opioid receptor antagonist ADL5510 reduces levodopa - induced dyskinesia without affecting antiparkinsonian action in MPTP - lesioned macaque model of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011, 26:1225-1233.
- [55] Stoessl AJ, Polanski E, Frydryszak H. The opiate antagonist naloxone suppresses a rodent model of tardive dyskinesia. *Mov Disord*, 1993, 8:445-452.
- [56] Tamim MK, Samadi P, Morissette M, Grégoire L, Ouattara B, Lévesque D, Rouillard C, Di Paolo T. Effect of non - dopaminergic drug treatment on Levodopa induced dyskinesias in MPTP monkeys: common implication of striatal neuropeptides. *Neuropharmacology*, 2010, 58:286-296.
- [57] Mabrouk OS, Falk T, Sherman SJ, Kennedy RT, Polt R. CNS penetration of the opioid glycopeptide MMP - 2200: a microdialysis study. *Neurosci Lett*, 2012, 531:99-103.
- [58] Shook BC, Jackson PF. Adenosine A(2A) receptor antagonists and Parkinson's disease. *ACS Chem Neurosci*, 2011, 2:555-567. (收稿日期:2013-06-19)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(二)

- 触珠蛋白 haptoglobin(Hp)
- 单胺氧化酶 monoamine oxidase(MAO)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 单认知域非遗忘型轻度认知损害  
non-amnesic mild cognitive impairment-single domain  
(naMCI-s)
- 单认知域遗忘型轻度认知损害  
amnesic mild cognitive impairment-single domain(aMCI-s)
- G 蛋白耦联受体激酶 6  
G protein coupled receptor kinase 6(GRK6)
- 淀粉样脑血管病 cerebral amyloid angiopathy(CAA)
- 动-静脉畸形 arteriovenous malformation(AVM)
- 赌博症状评价量表  
Gambling Symptom Assessment Scale(G-SAS)
- 短发夹 RNA short hairpin RNA(shRNA)
- 多巴胺转运蛋白 dopamine transporter(DAT)
- 多次睡眠潜伏期试验 Multiple Sleep Latency Test(MSLT)
- 多导睡眠图 polysomnography(PSG)
- 多聚谷氨酰胺 polyglutamine(PolyQ)
- 多认知域非遗忘型轻度认知损害  
non-amnesic mild cognitive impairment-multiple domain  
(naMCI-m)
- 多认知域遗忘型轻度认知损害  
amnesic mild cognitive impairment-multiple domain  
(aMCI-m)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- 儿茶酚-O-甲基转移酶  
catechol-O-methyltransferase(COMT)
- 二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)
- 二羟基苯乙酸 dihydroxy-phenyl acetic acid(DOPAC)
- 二辛可宁酸 bicinchoninic acid(BCA)
- 发作性运动诱发性运动障碍  
paroxysmal kinesigenic dyskinesia(PKD)
- 非翻译区 untranslated region(UTR)
- 非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)
- 非遗忘型轻度认知损害  
non-amnesic mild cognitive impairment(naMCI)
- 非运动症状量表 Non-Motor Symptoms Scale(NMSS)
- 非运动症状问卷  
Non-Motor Symptoms Questionnaire(NMSQuest)
- 非症状性脑血管痉挛  
non-symptomatic cerebral vasospasm(NSCVS)
- 缝隙连接 gap junctions(GJ)
- 富亮氨酸重复序列激酶 2  
leucine-rich repeat kinase 2(LRRK2)
- RNA 干扰 RNA interference(RNAi)
- 国际标准化比值 international normalized ratio(INR)
- 国际运动障碍协会 The Movement Disorder Society(MDS)
- 汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)
- 汉密尔顿抑郁量表  
Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
- 画钟测验 Drawing Clock Test(CDT)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)
- 基于体素的形态学分析 voxel-based morphometry(VBM)
- 脊髓神经细胞瘤 spinal neurocytoma(SN)
- 脊髓小脑共济失调 spinocerebellar ataxia(SCA)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体  
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 简易智能状态检查量表  
Mini-Mental State Examination(MMSE)