

# 帕金森病的发病机制及其药物治疗研究进展

尹琳琳综述 朱兴族\* 审校

(中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

**摘要:** 帕金森病(PD)又名震颤性麻痹,是一种较为常见的锥体外系疾病,以运动减少、肌强直和震颤为主要症状;以黑质致密区神经元严重缺失并伴有 Lewy 小体生成为主要病理特征。PD 的发病机制尚未完全清楚,目前认为与遗传因素、环境因素、兴奋性毒性、氧化应激、免疫学异常等因素密切相关。PD 治疗目前最为有效的方法是采用左旋多巴替代治疗,但仍不能有效阻止或减缓疾病的发展。因此,临床上还采用单胺氧化酶 B 抑制剂、多巴胺受体激动剂、儿茶酚-氧-甲基转移酶抑制剂等药物进行辅助治疗。本文旨在针对 PD 发病机制的认识及其药物治疗发展现状进行综述。

**关键词:** 帕金森病;发病机制;药物治疗

**中图分类号:** R971+.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2006)02-0093-05

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种黑质纹状体系统多巴胺(dopamine, DA)神经功能受损所致 DA 与乙酰胆碱平衡失调的一种慢性疾病,以运动迟缓、静止性震颤和强直为主要特征。病程呈进行性发展,随着年龄的增长,患病率逐渐增高。其病理改变主要涉及中脑黑质 DA 能神经元缺失,残存的神经元变性,胞浆内出现特征包涵体(Lewy 小体)。有关 PD 机制的研究层出不穷但却莫衷一是,研究表明,PD 与遗传因素、环境因素、兴奋性毒性、氧化应激、免疫学异常等诸多因素有关。PD 的治疗一般采用以左旋多巴(levodopa, L-DOPA)为主的替代治疗,病情加重后采用 DA 受体激动剂直接兴奋 DA 受体。此外,单胺氧化酶 B(MAO-B)抑制剂在临床上也与维生素 E 合用以保护 DA 神经元的“氧化应激”中毒。本文从以上两个方面对 PD 的发病机制及其药物治疗进行综述。

## 1 PD 的发病机制

### 1.1 遗传因素

研究提示,遗传因素至少在某些 PD 病例中起很重要的作用。Holthoff 等<sup>[1]</sup>报道了 7 对双胞胎(2 对单合子、5 对双合子)中,不仅 PD 的所有双胞胎的氟多巴再摄取异常,而且临床正常的所有异性双胞胎再摄

取也异常。PD 在临床上存在明显的异质性,这一事实提示 PD 病因和遗传的异质性。不同个体对 PD 的易感性可不相同(遗传易感性),不同个体接触同一种或多种环境毒素后,其结果亦非一致,提示可能存在着一种“个体选择性”。Yoshino 等<sup>[2]</sup>对涉及体内一种或多种 P-450 系肝细胞色素羟化异哇肌的功能进行了研究,发现羟化作用缺陷的基因携带者 PD 组显著高于对照组。Armstrong 等报道 20% PD 病人异哇肌羟化酶基因突变体发生频率是正常对照组的 2 倍,这是由于 PD 病人肝细胞色素 P-450(CYP)2D6 系统对异哇肌和其他化合物,包括 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)的代谢产物灭活或解毒功能受损,可能增加了对各种外源性毒物的敏感性。Yamamura 等对日本 22 个 PD 家系的 43 例病人进行研究,结果发现致病基因定位于第 6 号染色体长臂的 D<sub>6</sub>S<sub>255</sub> ~ D<sub>6</sub>S<sub>253</sub>, 靠近 SOD<sub>2</sub> 基因位点。这些结果说明至少有一部分家族性 PD 病人是由单基因控制的遗传性疾病。对于大多数散发病例来讲,多数学者认为其原因是遗传易感性与一种或多种环境“触发因素”的共同作用。

### 1.2 环境因素

提出环境因素与 PD 发病机制有关的学说来源于 MPTP-PD 动物模型及 MPTP 引起 PD 病例研究。因为由 MPTP 制备的动物模型或误用 MPTP 造成 PD 的病人,在许多方面如行为症状、生化改变、药物治疗反应和某些病理变化与原发 PD 病人的改变十分相似,但在病理上未发现典型 Lewy 小体,病程呈进展性特征较少见。MPTP 神经毒机制已基本明确,其本身

收稿日期:2005-10-28

作者简介:尹琳琳(1977-),女,博士研究生,研究方向:神经药理学, Tel:021-50806600-2308, E-mail: llyin@sibs.ac.cn

\*通讯作者:朱兴族,研究员,博士生导师,研究方向:神经药理学, Tel:021-50806096, E-mail: xzzhu@mail.shnc.ac.cn

不具有毒性作用,而是一种毒素原,需经 MAO-B 催化转变为 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP<sup>+</sup>), MPP<sup>+</sup> 经 DA 重摄取途径聚积在 DA 能神经元内,经主动运输进入线粒体,选择性抑制线粒体呼吸链中 NADH-CoQ 还原酶(复合物 I)的活性,干扰 ATP 合成,同时使得自由基生成增加,导致 DA 能神经元变性死亡。与 MPP<sup>+</sup> 结构相似的百草枯、鱼藤酮及其他吡啶类物质,即 MPTP 样物质,农村作为除锈剂,均具有与 MPTP 相似的神经毒性作用。其他与 PD 有关的环境因素是兴奋性毒素、锰尘和一氧化碳等。

### 1.3 兴奋性毒性及钙的细胞毒作用

兴奋性神经毒可能参与 PD 的发病机制。兴奋性氨基酸(EAA)有谷氨酸(Glu)和天冬氨酸(Asp),如释放过多或灭活机制受损将对神经细胞有毒性作用。体内有 3 种类型 EAA 受体:即 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、 $\alpha$ -氨基羟甲基噁唑丙酸(AMPA)受体和海人藻酸(KA)受体,其中 NMDA 受体介导的兴奋性神经毒作用与 DA 能神经元变性有关。生理情况下,纹状体神经元的活动是由黑质 DA 能神经元的抑制及大脑皮层 Glu 能神经元的兴奋相制约完成的,由于黑质纹状体 DA 能神经元缺失,造成 Glu 能神经元的兴奋性活动增强。有人发现应用 MPTP 制备的偏侧 PD 猴模型中,损毁侧尾状核区后细胞外液 Glu 和 Asp 含量显著升高。EAA 含量增高又会加重纹状体神经元的变性、死亡。

维生素 D(28 ku)依赖性钙结合蛋白广泛分布于中枢神经系统(CNS),激活钙/镁-ATP 酶的活性,充当神经细胞内钙缓冲剂的作用。神经细胞内游离钙浓度增高可导致神经细胞变性,钙结合蛋白具有神经保护作用,增加细胞内钙离子的结合可减轻这一损害。Iacopino 等<sup>[3]</sup>报道 PD 病人黑质钙结合蛋白(28 ku)含量及其基因表达较正常明显降低,由于基因表达降低和钙结合蛋白含量减少,造成细胞内的钙缓冲失去平衡,导致钙离子介导的细胞毒作用。

### 1.4 氧化应激过度

自由基可使不饱和脂肪酸生成脂质过氧化物(LPO),后者对蛋白质和 DNA 产生氧化损伤,导致细胞变性死亡。在正常情况下,机体存在自由基清除系统,在脑内主要有谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)等,从而确保机体免遭自由基的损伤。研究表明,PD 病人黑质部位铁离子和 LPO 浓度明显增高,铁离子约增高 50%,铁蛋白和 GSH 含量降低,GSH 约降低

50%<sup>[4]</sup>。研究还发现,PD 病人的黑质线粒体呼吸链中复合物 I 活性降低 32%~38%。由于铁离子浓度增高,具有结合游离铁能力的铁蛋白含量减少。当 GSH 含量明显降低时,不能有效清除过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>),在高浓度铁离子存在的条件下,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成更具有毒性的 OH<sup>·</sup>,进而产生 LPO,造成自由基损伤作用,复合物 I 活性降低使黑质细胞对自由基损伤的敏感性增强,导致黑质细胞变性死亡。此外,研究表明,PD 患者黑质中 LPO 增高时伴随线粒体 SOD 活性增强。原位杂交显示,胞浆内 SOD 在黑质神经元内易于表达,提示细胞内 SOD 活性增高是自由基产生增多、氧化应激过度的一种保护性措施。

### 1.5 免疫学异常

免疫学异常与 PD 发病机制相关的观点是由 Abramsky 等于 1978 年提出的。近年来,许多研究结果支持了这一观点。McRae-Degueurce 等报道,PD 病人的脑脊液(CSF)中存在抗 DA 能神经元抗体。Hao 等发现,PD 患者的 CSF 对体外培养的大鼠中脑 DA 能神经元的生长和功能具有抑制作用。Defazio 等<sup>[5]</sup>观察到 PD 病人的血清对大鼠中脑 DA 能神经元也具有细胞毒作用,而且这种作用是补体依赖的。McGeer 等<sup>[6]</sup>研究发现,10 例伴有或不伴有痴呆的 PD 病人黑质,与 11 例非神经系统疾病病人相比存在大量人类白细胞抗原 DR 型(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)阳性小胶质细胞。Le 等<sup>[7]</sup>报道用牛中脑组织匀浆或 DA 细胞株 MES 23.5 分别免疫豚鼠,均可使豚鼠的黑质 DA 能神经元发生变性死亡,酪氨酸羟化酶(TH)活性降低,DA 含量减少,在黑质可见大量免疫球蛋白 G(IgG)抗体沉积,变性死亡的 DA 能神经元被众多的胶质细胞包围。上述研究结果提示,免疫学机制尤其是体液免疫在 PD 黑质细胞损伤过程中可能起着一定的作用。此外,研究还发现,许多细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、上皮细胞生长因子(EGF)、转移生长因子- $\alpha$ (TGF- $\alpha$ )和  $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)等改变亦可能与 PD 发病机制相关。

### 1.6 其他机制

此外,PD 的发病还与神经系统老化和细胞凋亡有一定关系。PD 主要发生于中老年人,在 40 岁前发病十分少见。Tamas 等<sup>[8]</sup>通过研究不同年龄段的 PD 大鼠发现,虽然幼年 and 老年两个年龄段大鼠黑质 DA 能神经元缺失无显著差异,但老年 PD 大鼠的行为明显异常。提示与年龄相关的神经系统老化可能

与 PD 的病因有关。有研究提示,细胞凋亡可能是 PD 黑质细胞变性的机制,Walkinshaw 等研究发现, MPTP 低浓度 ( $< 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 引起 PC12 细胞株凋亡,高浓度造成坏死。

## 2 PD 的药物治疗

### 2.1 L-DOPA 类药物

L-DOPA 属 DA 前体,经 L-型氨基酸脱羧酶脱羧成 DA。PD 患者脑内 L-DOPA 水平严重不足,提供外源性 L-DOPA 可使脑内 DA 水平剧增。但 L-DOPA 很容易被外周脱羧酶脱羧,同时给予苄丝肼或卡比多巴均能抑制外周脱羧酶活力,使 L-DOPA 副作用削弱,药量减少,疗效增强。尽管 L-DOPA 血药浓度波动现象大大限制了其应用,但 L-DOPA 仍然是目前治疗 PD 的基础。

左旋多巴乙酯 (LDEE) 属 L-DOPA 前药, LDEE 口服后可以在十二指肠被迅速水解为 L-DOPA,以 L-DOPA 的形式被快速吸收,它避免了 L-DOPA 在 PD 患者中吸收不稳定的缺点。因此, LDEE 在改善运动功能方面优于 L-DOPA,通过降低药物剂量延迟药量引起的“开-关”现象<sup>[9]</sup>。

### 2.2 DA 受体激动剂

阿扑吗啡、吡贝地尔 (piribedil)、rotigotine 和 sumanirole 等药物可直接激动突触前 DA 受体而产生抗 PD 效应。已知 DA 受体存在 5 种亚型:  $D_1 \sim D_5$ , 每种受体都含有 7 次跨膜区和 G 蛋白偶联调节腺苷酸环化酶 (AC) 活性区。许多 DA 受体激动剂并不能选择性作用于某种特定受体亚型,导致应用这类药物治疗会产生许多副作用。迄今为止,究竟哪一受体亚型 ( $D_1$  样或  $D_2$  样) 介导抗 PD 效应还并不十分清楚,但多数学者认为  $D_2$  样受体似乎更为重要<sup>[10]</sup>。此外,  $D_2$  和  $D_3$  样受体作为神经保护新靶点的研究仍在进行之中。

阿扑吗啡属吗啡还原状态,不具有成瘾性,属 DA 受体非选择性激动剂,对  $D_1$  和  $D_2$  受体都有激动作用。阿扑吗啡最大特点在于它能够显著改善“关”的症状,在注射后很短时间内可以有效改善运动状况。阿扑吗啡与 L-DOPA 疗效类似,但前者起效时间更为迅速<sup>[11]</sup>。吡贝地尔属非麦角碱,既是 DA ( $D_2/D_3$ ) 激动剂又是突触前  $\alpha_{2A/2C}$  受体拮抗剂,并已作为抗 PD 药物在欧洲市场广泛销售。它主要激动中枢 DA 能神经通路:如黑质纹状体、中脑皮质、垂体漏斗部、中脑边缘等,对抗 MPTP 诱导的灵长类动

物运动不能。口服或静脉给予吡贝地尔均可以有效改善 PD 患者的运动功能失调,而且还可延迟姿态不稳出现的时间。rotigotine 属选择性  $D_2$  受体激动剂,是一种透皮吸收制剂,在 24 h 内可维持稳定的血药浓度。sumanirole 属 DA  $D_2$  受体激动剂,其对  $D_2$  受体选择性和其他 DA 受体激动剂类似,且有很高的耐受性,对 PD 早期和晚期患者都很有效。DA 受体激动剂不良反应包括恶心、呕吐、体位性低血压、镇静、幻觉等<sup>[12]</sup>。

### 2.3 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体拮抗剂

fipamezole 属中枢  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体拮抗剂,经由口腔粘膜给药,其对 5-羟色胺 (5-HT) 能和 DA 能受体无结合。在 MPTP 诱导的小鼠 PD 模型中, fipamezole 可有效对抗 PD 运动障碍,并可有效改善“开”时间<sup>[13]</sup>。fipamezole 治疗 PD 晚期患者的 II 期临床试验正在美国进行,至今还未用于临床。临床前动物模型研究表明,当其与 L-DOPA 合用时可显著延迟运动障碍出现的时间并减低“关”效应。fipamezole 可以快速减低 L-DOPA 诱导的运动障碍,口腔粘膜传导途径可快速增高血药浓度。fipamezole 是抗 PD 药物中唯一通过口腔粘膜这一通路发挥作用的。

### 2.4 腺苷 $A_{2A}$ 受体拮抗剂

脑组织中存在三种腺苷受体:腺苷  $A_1, A_2, A_3$ 。其中腺苷  $A_2$  受体属 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体,腺苷  $A_2$  受体参与运动功能调控,在脑内分布于纹状体、伏隔核和嗅球。而腺苷  $A_2$  受体亚型之一的腺苷  $A_{2A}$  受体参与调控乙酰胆碱和  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 在纹状体的释放,阻断腺苷  $A_{2A}$  受体可以增强运动功能,这一点对于 PD 患者十分有利。新型腺苷  $A_{2A}$  受体拮抗剂 KW-6002 在灵长类动物中已经进行了抗 PD 作用研究, KW-6002 口服给药 21 d 可有效改善运动功能缺失而不会引发运动障碍<sup>[14]</sup>。

### 2.5 作用于多种受体亚型的药物

随着新药的发展,药物的多种作用模式不断涌现。例如布地品 (budipine), 它与 GABA 受体、去甲肾上腺素受体、5-HT 受体及胆碱受体等多种受体都有结合。首先,布地品间接作用于纹状体 DA 受体促进 DA 释放;布地品还可以抑制 MAO-B 活性以促进 DA 的重摄取;布地品通过抑制 NMDA 受体非竞争性拮抗剂结合位点拮抗 Glu 作用;还可抑制纹状体 GABA 释放。虽然布地品不直接作用于 DA 受体,但布地品可以使纹状体 DA 水平升高到正常水平,因此,布地品的作用类似于 DA 受体激动剂的作用。

用,同时还可以抑制影响 PD 的其他受体功能<sup>[15]</sup>。布地品可有效减少震颤和 L-DOPA 诱导的运动不能,是有效的 PD 辅助治疗药物。

## 2.6 神经保护药物

CEP-1347 是混血激酶家族(mixed lineage kinase family of enzymes)强效选择性抑制剂,属治疗 PD 的新型神经保护药物。CEP-1347 可阻断早期应激诱导的细胞程序性死亡(凋亡)。在 MPTP 诱导的小鼠模型,CEP-1347( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )可有效保护 DA 能神经元缺失<sup>[16]</sup>。因此,CEP-1347 具有延迟神经退行性病变的潜力,包括阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病(HD)和 PD。

## 2.7 单胺氧化酶 B 抑制剂

纹状体和海马神经元分别含有 MAO-A 和 MAO-B,MAO 受体功能抑制可增强 DA 能作用,且 MAO-B 抑制比 MAO-A 抑制具有更高的选择性和更长的作用时程。

雷沙吉兰(rasagiline)属 MAO-B 不可逆选择性抑制剂,可选择性增强突触前 DA 水平而不影响 5-HT 能神经递质。这种选择性是剂量依赖性的,而司来吉兰(selegiline)的剂量低于 10 mg 时才有选择性。在啮齿类和非人类的灵长类 PD 模型中,雷沙吉兰可有效保护 MPTP 诱导的神经毒性而不改变 DA 浓度<sup>[17]</sup>。雷沙吉兰疗效明显优于司来吉兰,临床前正致力于雷沙吉兰是否具有抗凋亡特征研究。

## 2.8 神经修复

关于神经元凋亡和神经修复的分子机制已经有了长足进展,因此,临床前和早期临床试验中涌现出许多神经保护和神经修复的治疗方法,特别是神经生长因子(NGF)和目前仍存在争议的细胞替代治疗(干细胞治疗)。

在过去的 9 年中,胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)用于研究 MPTP 诱导的 PD 猴模型以期从神经修复角度治疗 PD。研究表明,GDNF 直接注入脑内可有效修复 MPTP 诱导的恒河猴 DA 能神经元功能,还可有效改善运动障碍和僵直<sup>[18]</sup>。治疗后脑部检测发现,黑质 DA 能神经纤维和胞体都重新长出。但人类脑室注射 GDNF 却未获成功。壳核给予 GDNF 是一种治疗 PD 的新方法,其目的是修复缺失的 DA 能神经元及其功能<sup>[19]</sup>。

## 3 结语

综上所述,致力于治疗 PD 药物主要包括以下

三大类:改善症状、阻止疾病进一步发展和神经修复治疗。目前,抗 PD 药物大部分都是改善症状的药物。尽管这些药物在 PD 治疗中并没有实质性进展,但它们比目前市场上药物(DA 受体激动剂)有所提高和改善。此外,一些具有崭新作用机制的药物,如腺苷 A<sub>2A</sub>受体拮抗剂、抗凋亡药物等,都具有单个药物或合并用药治疗 PD 的潜能。随着基因药理学的迅猛发展和 PD 模型的不断更新,治疗 PD 的新化合物将不断涌现,高通量筛选化合物将在短期内实现。

## 参 考 文 献

- [1] Holthoff VA, Vieregge P, Kessler J, et al. Discordant twins with Parkinson's disease: positron emission tomography and early signs of impaired cognitive circuits[J]. *Ann Neurol*, 1994, 36(2):176-182.
- [2] Yoshino H, Hattori Y, Imai H, et al. Sparteine oxidation by hepatic cytochrome P-450 in patients with Parkinson's disease[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1993, 33(3):261-265.
- [3] Iacopino AM, Christakos S. Specific reduction of calcium-binding protein (28-kilodalton calbindin-D) gene expression in aging and neurodegenerative diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(11):4078-4082.
- [4] Zhang P, Land W, Lee S, et al. Electron tomography of degenerating neurons in mice with abnormal regulation of iron metabolism[J]. *J Struct Biol*, 2005, 150(2):144-153.
- [5] Defazio G, Dal Toso R, Benvegnu D, et al. Parkinsonian serum carries complement-dependent toxicity for rat mesencephalic dopaminergic neurons in culture[J]. *Brain Res*, 1994, 633(1/2):206-212.
- [6] McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains[J]. *Neurology*, 1988, 38(8):1285-1291.
- [7] Le WD, Colom LV, Xie WJ, et al. Cell death induced by beta-amyloid 1-40 in MES 23.5 hybrid clone: the role of nitric oxide and NMDA-gated channel activation leading to apoptosis[J]. *Brain Res*, 1995, 686(1):49-60.
- [8] Tamas A, Lubics A, Szalontay L, et al. Age and gender differences in behavioral and morphological outcome after 6-hydroxydopamine-induced lesion of the substantia nigra in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2005, 158(2):221-229.
- [9] Swope DM. Rapid treatment of "wearing off" in Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 2004, 62(6 Suppl 4):S27-S31.
- [10] Kihara T, Shimohama S, Sawada H, et al. Protective effect of dopamine D<sub>2</sub> agonists in cortical neurons via the phosphatidylinositol 3 kinase cascade[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(3):274-282.
- [11] Priano L, Albani G, Brioschi A, et al. Transdermal apomorphine permeation from microemulsions: a new treatment in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(8):937-942.
- [12] Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Failing asleep at the wheel:

(下转第 110 页)

物的耐药性,提高肿瘤患者的生存率。

### 参 考 文 献

- [1] Fracasso PM, Blum KA, Ma MK, *et al.* Phase I study of pegylated liposomal doxorubicin and the multidrug-resistance modulator, valspodar[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(1):46 - 53.
- [2] Bates SE, Bakke S, Kang M, *et al.* A phase I/II study of infusional vinblastine with the P-glycoprotein antagonist valspodar (PSC 833) in renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(14): 4724 - 4733.
- [3] Advani R, Lum BL, Fisher GA, *et al.* A phase I trial of liposomal doxorubicin, paclitaxel and valspodar (PSC-833), an inhibitor of multidrug resistance[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(12):1968 - 1973.
- [4] Toppmeyer D, Seidman AD, Pollak M, *et al.* Safety and efficacy of the multidrug resistance inhibitor Incel (biricodar, VX-710) in combination with paclitaxel for advanced breast cancer refractory to paclitaxel[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(3):670 - 678.
- [5] Rago RP, Einstein A Jr, Lush R, *et al.* Safety and efficacy of the MDR inhibitor Incel (biricodar, VX-710) in combination with mitoxantrone and prednisone in hormone-refractory prostate cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 51(4):297 - 305.
- [6] Minderman H, O'Loughlin KL, Pendyala L, *et al.* VX-710(biricodar) increases drug retention and enhances chemosensitivity in resistant cells overexpressing P-glycoprotein, multidrug resistance protein, and breast cancer resistance protein[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(5):1826 - 1834.
- [7] Bunting KD. ABC transporters as phenotypic markers and functional regulators of stem cells[J]. *Stem Cells*, 2002, 20(1):11 - 20.
- [8] Di Nicolantonio F, Knight LA, Glaysher S, *et al.* *Ex vivo* reversal of chemoresistance by tariquidar (XR9576) [J]. *Anticancer Drugs*, 2004, 15(9):861 - 869.
- [9] Walker J, Martin C, Callaghan R. Inhibition of P-glycoprotein function by XR9576 in a solid tumour model can restore anticancer drug efficacy[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(4):594 - 605.
- [10] Rubin EH, de Alwis DP, Pouliquen I, *et al.* A phase I trial of a potent P-glycoprotein inhibitor, zosuquidar trihydrochloride(LY335979), administered orally in combination with doxorubicin in patients with advanced malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(12):3710 - 3717.
- [11] Sandler A, Gordon M, De Alwis DP, *et al.* A phase I trial of a potent P-glycoprotein inhibitor, zosuquidar trihydrochloride (LY335979), administered intravenously in combination with doxorubicin in patients with advanced malignancy[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(10): 3265 - 3272.
- [12] Gerrard G, Payne E, Baker RJ, *et al.* Clinical effects and P-glycoprotein inhibition in patients with acute myeloid leukemia treated with zosuquidar trihydrochloride, daunorubicin and cytarabine [J]. *Haematologica*, 2004, 89(7):782 - 790.
- [13] Le LH, Moore MJ, Siu LL, *et al.* Phase I study of the multidrug resistance inhibitor zosuquidar administered in combination with vinorelbine in patients with advanced solid tumours [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 56(2):154 - 160.
- [14] Chi KN, Chia SK, Dixon R, *et al.* A phase I pharmacokinetic study of the P-glycoprotein inhibitor, ONT-093, in combination with paclitaxel in patients with advanced cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2005, 23(4):311 - 315.
- [15] Kuppens IE, Bosch TM, van Maanen MJ, *et al.* Oral bioavailability of docetaxel in combination with OC144-093(ONT-093)[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 55(1):72 - 78.
- [16] Zhu X, Sui M, Fan W. *In vitro* and *in vivo* characterizations of tetrandrine on the reversal of P-glycoprotein-mediated drug resistance to paclitaxel[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(3B):1953 - 1962.
- [17] Jin J, Wang FP, Wei H, *et al.* Reversal of multidrug resistance of cancer through inhibition of P-glycoprotein by 5-bromotetrandrine[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 55(2):179 - 188.
- [18] Warmann S, Gohring G, Teichmann B, *et al.* MDR1 modulators improve the chemotherapy response of human hepatoblastoma to doxorubicin *in vitro* [J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(11):1579 - 1584.
- [19] Planting AS, Sonneveld P, van der Gaast A, *et al.* A phase I and pharmacologic study of the MDR converter GF120918 in combination with doxorubicin in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 55(1):91 - 99.
- (上接第 96 页)
- motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole [J]. *Neurology*, 1999, 52(9):1908 - 1910.
- [13] Savola JM, Hill M, Engstrom M, *et al.* 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[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(8):872 - 883.
- [14] Pierri M, Vaudano E, Sager T, *et al.* KW-6002 protects from MPTP induced dopaminergic toxicity in the mouse[J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(4):517 - 524.
- [15] Muller T, Kuhn W, Przuntek H. Efficacy of budipine and placebo in untreated patients with Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm*, 2005, 112(8):1015 - 1023.
- [16] Malsch U, Bliessath H, Bother K, *et al.* Monotherapy of Parkinson's disease with budipine. A double blind comparison with amantadine [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2001, 69(2):86 - 89.
- [17] Youdim MB, Bar Am O, Yogeve-Falach M, *et al.* Rasagiline: neurodegeneration, neuroprotection, and mitochondrial permeability transition[J]. *J Neurosci Res*, 2005, 79(1/2):172 - 179.
- [18] Grondin R, Zhang Z, Yi A, *et al.* Chronic, controlled GDNF infusion promotes structural and functional recovery in advanced parkinsonian monkeys[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 10):2191 - 2201.
- [19] Bjorklund A, Lindvall O. Parkinson's disease gene therapy moves toward the clinic[J]. *Nat Med*, 2000, 6(11):1207 - 1208.