

# 免疫调节药在慢性乙型肝炎治疗中的应用

吴荣荣, 赵庆国, 魏振满, 韩 晋

(解放军第 302 医院药学部, 北京 100039)

**[摘要]** 慢性乙型肝炎(乙肝)的治疗主要以抗病毒、免疫调节和改善肝功能等治疗为主,其中免疫调节药物的应用占有越来越重要的位置。目前用于治疗慢性乙肝的免疫调节药物主要有干扰素、胸腺素、植物多糖、免疫核糖核酸、转移因子、匹多莫德、白细胞介素-2、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)细胞、白细胞介素-12、左旋咪唑以及各种疫苗等。介绍各免疫调节药物在慢性乙肝治疗中的特点,并指出目前所用的免疫治疗方案存在的问题,为慢性乙肝的治疗提供参考。

**[关键词]** 免疫调节药物;肝炎,乙型,慢性;免疫治疗

**[中图分类号]** R979.5;R512.62

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2009)09-1185-04

慢性乙型肝炎(乙肝)的治疗主要以抗病毒、免疫调节和改善肝功能等治疗为主,其中免疫调节药的应用占有越来越重要的位置。目前所用的免疫调节药主要有干扰素、胸腺素、植物多糖、免疫核糖核酸、转移因子、白细胞介素(IL)-2、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)、IL-12、左旋咪唑以及各种疫苗等,笔者介绍各种免疫调节药物在慢性乙肝治疗中的特点,并指出目前所用的免疫治疗方案存在的问题,为慢性乙肝的治疗奠定了基础。

乙型肝炎病毒(HBV)并不直接导致肝细胞病变,HBV感染后因宿主的免疫应答引起病变,并使疾病进展,共约10%感染者可演变成慢性乙肝。全球约有慢性乙肝患者3.5亿例,而慢性乙肝又是导致肝硬化和肝癌的主要因素,每年约有100万感染者死于慢性乙型肝炎<sup>[1]</sup>。但是HBV感染后的慢性化机制尚不清楚,研究表明感染的持续可能由于机体的免疫缺陷或对乙肝病毒的免疫逃逸或免疫耐受引起<sup>[2]</sup>。

慢性乙肝目前治疗的措施主要是抗病毒、免疫调节、护肝和抗肝纤维化等,其中抗病毒药物的研究在继拉米夫定后,又出现了阿德福韦、恩替卡韦等新药,但这些药物最重要的弊端就是耐药性的产生,这些药物的局限性强调了特异性和非特异性的免疫治疗策略的必要性。慢性乙肝患者体内往往存在细胞免疫功能低下和体液免疫功能亢进,机体处于免疫调节紊乱状态。针对这种情况,合理使用免疫刺激药和免疫抑制药,从而提高细胞免疫力,降低体液免疫力。对病毒已整合到肝细胞内,抗病毒治疗无效者,采用免疫调节治疗,可以减轻细胞毒素对肝细胞继续损害。目前应用于慢性乙肝的免疫调节药物主要有干扰素、胸腺素制剂、植物多糖、免疫核糖核酸、转移因子、IL-2、LAK细胞、IL-12、左旋咪唑以及各种疫苗等。

## 1 常用的免疫调节药物

**1.1 干扰素** 干扰素分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 3种,其中干扰素 $\alpha$ 由病毒诱导白细胞产生,干扰素 $\beta$ 由病毒诱导纤维母细胞产生,干扰

素 $\gamma$ 由病毒诱导淋巴样细胞产生。最常用的为干扰素 $\alpha$ ,它具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用。干扰素的免疫调节作用很强,可增强免疫杀伤细胞如Tc细胞、自然杀伤(NK)细胞等对病毒感染细胞的免疫杀伤活性,还能增强巨噬细胞的吞噬功能和细胞毒活性。一项对15个研究结果的分析表明,使用干扰素组比不使用干扰素治疗组HBsAg阴转率高6%,HBeAg阴转率比对照组高21%,HBV-DNA阴转率高20%。并且,发现了以下问题:大剂量干扰素比小剂量有效,但不良反应也增加;但治疗6个月和3个月的疗效差异无显著性;女性疗效比男性好;我国患者的有效率比国外低等<sup>[3]</sup>。聚乙二醇干扰素(PEG-IFN),由于其聚乙二醇侧链有阻止蛋白酶迅速降解的作用,可在体内起到长效作用,不必频繁注射,每周只需用药1次,因此提高了患者用药的依从性。常见的不良反应为流感样症状,如:发热、头痛、关节及肌肉酸痛等。目前公认干扰素是治疗慢性乙肝的有效药物,但疗效不够满意。此外,不良反应较多,价格比较昂贵。

**1.2 胸腺素制剂** 胸腺素制剂是胸腺的多肽物质,是一种生物反应调节因子。它具有使T淋巴细胞分化、增殖、提高细胞免疫功能的作用;还可激活NK细胞活性及促进与免疫相关的细胞因子如IL-2、INF- $\alpha$ 和INF- $\gamma$ 等的产生,具有抗衰老、抗病毒复制、抗肿瘤细胞分化的作用。

临床上常用的胸腺素制剂有胸腺素 $\alpha_1$ (T $\alpha_1$ )、胸腺五肽和胸腺素注射液。①胸腺素注射液是从猪及牛胸腺中提取的多种多肽的混合物。因其价格较低廉,目前临床应用较广泛。对治疗慢性乙肝有一定疗效,但多与抗病毒药联合应用。因胸腺素的质控标准尚未规范,不同的制剂所含有效成分常不恒定,影响治疗效果。并且因成分复杂,不良反应多见,需要做皮试<sup>[4]</sup>。②胸腺五肽是由精氨酸、赖氨酸、天门冬氨酸、缬氨酸、酪氨酸等5种氨基酸组成,是胸腺分泌物的一种胸腺生成素II的有效成分。胸腺生成素II是从胸腺激素中分离出来的单一多肽化合物,由49个氨基酸组成,而其中由5个氨基酸组成的肽链片段,却有着与胸腺生成素II相同的全部生理功能,所以称之为胸腺五肽。目前我国的胸腺五肽是以氨基酸为原料的人工合成化合物,结构明确,纯度高。③胸腺素 $\alpha_1$ 是人工合成的胸腺素的高端产品,该药物是由胸腺素组分5(TF-5)中分离

**[收稿日期]** 2008-11-02 **[修回日期]** 2009-01-15

**[作者简介]** 吴荣荣(1981-),女,山东临沂人,药师,硕士,研究方向:慢性乙型肝炎的临床药学研究。电话:010-66933224, E-mail: why0932@163.com。

**[通讯作者]** 魏振满,男,主任医师。研究方向:临床药学。电话:010-66933235, E-mail: weizhenman@sina.com。

纯化出的一种小分子生物活性多肽,含有 28 个氨基酸的多肽,相对分子质量为 3108.37,其含量约占 TF-5 的 0.6%,具有较高的免疫增强活性,可增加内源性 IFN- $\alpha$  和  $\gamma$  的分泌,提高 IL-2 水平和增加 IL-2 受体对 IL-2 的亲合力,增加淋巴细胞(CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>)的产生、分化和活化,因此用于慢性乙肝的治疗。纯度 >99.8%。在治疗过程中无不良反应。但该药价格昂贵,不适合国内推广应用。

**1.3 植物多糖** 多糖最为突出而普遍的功能就是其对机体免疫功能的加强。多糖主要通过以下途径而发挥促进免疫功能:

- ①提高巨噬细胞的吞噬能力,诱导 IL-1 和肿瘤坏死因子(TNF)的生成;
- ②促进 T 细胞增殖,诱导其分泌 IL-2;
- ③促进 LAK 活性;
- ④提高 B 细胞活性,增加多种抗体的分泌,加强机体的体液免疫功能;
- ⑤通过不同途径激活补体系统<sup>[5]</sup>。

实验研究表明,猪苓多糖、枸杞多糖、香菇多糖等具有减弱肝脏病理损伤、使转氨酶复常的作用。灵芝多糖对四氯化碳肝损伤具有明显的保护作用,但不能改善硫代乙酰胺引起的肝小叶弥漫性水肿变性<sup>[6]</sup>。猪苓多糖和香菇多糖具有抗鸭乙型肝炎病毒(DHBV)的作用。猪苓多糖还具有影响抗 HBV 出现的时间和滴度的作用<sup>[7]</sup>。临床研究也表明多糖能够减弱甚至清除 HBV 血清标志物,保肝降酶,使症状和体征好转。但也有研究表明,香菇多糖对抗 HBe 阳转及 HBV-DNA 阴转无明显效果<sup>[8]</sup>。

多糖药效机制研究的结果表明,猪苓多糖能提高 NK 细胞活性,香菇多糖、猪苓多糖和分枝杆菌多糖能使慢性乙肝患者外周血 T 细胞亚群中的 CD<sub>4</sub> 细胞数增加,CD<sub>8</sub> 细胞数减少,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 复常;香菇多糖还能促进单核吞噬细胞系统(DBMC)上的 Tac 蛋白(IL-2R)表达,抑制 sIL-2R 表达,降低患者血清 TNF $\alpha$  水平,诱生  $\gamma$ -干扰素及促进分泌抗 HBV 抗体淋巴细胞的增生。此外还发现,分枝杆菌多糖具有升高白细胞和保护细胞免疫功能的作用。并且多糖可强化 HBV 的抗原刺激,打破病毒损伤机体免疫系统造成的免疫耐受,提高免疫系统对 HBV 的识别,从而提高临床疗效,这在一些临床研究中得到了验证<sup>[9]</sup>。

**1.4 免疫核糖核酸(immunogenic ribonucleic acid, iRNA)** iRNA 是从被免疫机体的淋巴细胞、淋巴组织中提取的核糖核酸,具有传递细胞免疫和体液免疫信息的功能。由于 iRNA 具有超越种属界限传递免疫功能的特点,因此有关它的基础和应用方面的研究始终受到重视。国内 iRNA 的研究始于 20 世纪 70 年代,它的研究主要围绕着肿瘤的治疗,并已应用于肿瘤的临床治疗。最近研究表明,用抗乙肝 iRNA 治疗慢性乙肝患者,可以使血清 HBeAg 和 HBV-DNA 阴转及 ALT 复常<sup>[10]</sup>。具有抗 HBV 和改善肝功能的作用。剂量为 2~4 mg,皮下或淋巴结周围注射,每日或隔日 1 次,疗程为 3 个月。一般无明显不良反应,少数患者有畏寒、发热、皮疹等。因 iRNA 制剂缺乏可靠的质控标准,制剂质量尚不稳定,疗效难以重复并缺乏严格、科学的临床研究资料,尚难肯定其疗效。

**1.5 转移因子(transfer factor, TF)** 转移因子是从健康人白细胞中提取的一种小分子多肽,淋巴细胞产生的淋巴因子之一,相对分子质量低,无抗原性。能将特异性细胞免疫从供体转移

给受体,起到一种免疫信息作用,对抑制 HBV 复制及改善肝功能有一定疗效<sup>[11]</sup>。剂量为 2~4 mL,皮下或淋巴结周围注射,每周 1 或 2 次,疗程 2~3 个月,不良反应有畏寒、发热、全身不适、皮疹和皮肤瘙痒等。由于 TF 亦存在质控不严,质控标准不规范,不同制剂所含的有效成分相差较大,影响疗效。而 TF 治疗慢性乙肝的疗效需进一步证实。

**1.6 IL-2 和 LAK 细胞** IL-2 主要由活化的 Th1 细胞产生,和靶细胞膜表面相应的 IL-2R 结合后,可刺激免疫细胞增生和活化,提高 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 和 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比值,促进细胞免疫和体液免疫。LAK 细胞,由 IL-2 等淋巴因子刺激 LAK 前体细胞后产生,具有杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞的细胞毒性。慢性乙肝患者体内因 IL-2 和 LAK 细胞活性低下而使机体的免疫功能下降,不能有效清除被 HBV 感染的肝细胞。所以外源性补充 IL-2 或 LAK 细胞,能起到调节免疫、控制病毒感染的。LAK 细胞悬液静脉回输治疗慢性乙肝的方法在国内已有应用,但是近年更多见的是使用 IL-2 的相关报道。除了单用法外,目前更主张 IL-2 与 LAK 细胞或其他细胞因子、抗病毒药物和治疗性疫苗联合应用<sup>[12]</sup>。其给药方式包括静脉、皮下和肌肉内给药等途径。日剂量根据给药途径有所不同,1 000~40 000 U·d<sup>-1</sup>,间断或持续应用,疗程一般为 1~2 个月。包括发热在内的多种不良反应均和其剂量密切相关。IL-2 在动物实验研究中效果良好,但是其半衰期短和大剂量应用时不良反应多等缺点限制了其在临床上的应用。

**1.7 左旋咪唑(levamisol)** 左旋咪唑是一种有效的免疫调节药,主要是提高细胞免疫,对体液免疫无影响。研究表明可提高免疫缺陷小鼠的抗体生成量,活化 T 细胞及单核细胞。动物和人体试验都证明能诱导 IFN 的产生。每天口服 150 mg,3~5 d,有 80% 可见外周血单核细胞杀伤活性增强。慢性乙肝患者的 NK 细胞活性明显低于正常人,使用左旋咪唑后使 NK 细胞活性由 51.45% 提升至 64.11%。说明可增强机体的免疫功能,有利 HBV 的清除。但不良反应较多,有头晕、恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、嗜睡、发热、皮疹、皮肤瘙痒等,偶有粒细胞减少、血小板降低等。由于不良反应较多,口服制剂在临床已较少应用。近年来,左旋咪唑涂布剂外涂于皮肤表面,经药理和药动学研究,涂抹 72 h 后,药物吸收率 >90%,与口服左旋咪唑一样可明显提高细胞免疫和体液免疫功能。剂量为 5 mL。外涂躯干及四肢皮肤表面,保持 24 h 不洗去,每周 2 或 3 次,疗程为 6 个月。与抗病毒药如干扰素等合用,能提高疗效。无明显不良反应,价格亦较低廉,值得临床试用。

**1.8 IL-12** IL-12 是一个抗 HBV 的细胞因子,能使活化的免疫细胞增殖并增加其细胞毒活性,诱导干扰素分泌,调节免疫细胞发育并促其分化。IL-12 是诱生免疫应答的最佳细胞因子,启动细胞介导的免疫反应。以 IL-12 作为佐剂的治疗性疫苗,不仅能诱导机体产生特异性体液免疫反应,而且也诱导机体产生特异性持久的细胞免疫反应。不仅具有预防疾病的作用,同时还有治疗疾病的作用,可为那些常规治疗无效的处于免疫耐受期的乙肝患者提高乙肝特异性免疫水平,从而打破由 HBV 长期感染所引起的机体特异性免疫耐受状态,为抗病毒药

物治疗创造条件。

**1.9 特异性疫苗** 目前针对 HBV 抗原的特异性疫苗的研究已成为国内外研究的热点。GHORBANI 等<sup>[13]</sup>应用乙肝疫苗治疗慢乙肝活动期患者后,50% 的患者在减少病毒复制和消除对 HBsAg 耐受方面产生疗效。提示疫苗注射后,经 HBV 特异的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> Th1 细胞介导,产生大量 IFN- $\alpha$ ,诱导产生对外膜抗原的外周血单核细胞增生反应,在控制病毒血症方面发挥重要作用。SENTURK 等<sup>[14]</sup>报道了 HBV 转基因鼠实验中,疫苗应答组树突状细胞诱导 T 细胞增生能力和抗 HBs 水平明显高于非应答组,提示 MHC-II 和树突状细胞上的 CD86 抗原表达增强,其 IL-12、IL-2 和 TNF- $\alpha$  产物增加,表明树突状细胞的活性反应是影响疗效的重要因素。目前研究较多的有基因工程蛋白疫苗(如法国 Pasteur-Merieux 研究所的 Gen-Hevac B 疫苗含 HBsAg 和 Pre-S2 蛋白);重组活病毒疫苗(如 Vical 公司使用带有 HBcAg 基因的重组逆转录病毒疫苗);多肽疫苗(Theradign-HBV 疫苗)<sup>[15]</sup>;DNA 疫苗以及免疫复合物型治疗性疫苗等。

另外还有匹多莫德、双密达莫合用卡介苗、微卡(M·Vaccae)、铜绿假单胞菌菌毛制剂(佰安)等也作为慢性乙肝的免疫调节药物,但临床应用相对不太广泛。

## 2 免疫治疗现状的评价

目前乙肝的免疫治疗,已经取得很大的进步,但是乙肝免疫学治疗的方案尚不成熟,除了单用治疗性疫苗或免疫调节药物外,目前多主张将它们和其他药物联合应用,通过不同机制协同作用。起到抗病毒和免疫调节作用。方案包括疫苗和细胞因子、抗病毒药物的合用<sup>[16]</sup>,以及不同种类的治疗性疫苗的联合应用等方法。当然,其疗效评价应依靠严格的动物实验和临床研究来论证。在治疗性疫苗的研制与应用中,以下几个方面值得注意。

**2.1 佐剂的应用** 部分专家认为提高治疗性疫苗疗效的关键在于佐剂的使用。多种物质可作为佐剂,如氢氧化铝[Al(OH)<sub>3</sub>]、QS-21(皂树皮提纯物酰化三萜糖苷)以及猪苓多糖等多糖类物质、poli I: C、卡介苗和费氏佐剂脂质体、胸腺素和细胞因子等。其配合乙肝疫苗使用时,能延缓抗原释放,延长抗原和免疫细胞的作用时间,刺激活化单核巨噬细胞并引起淋巴细胞的非特异性增生,从而增强免疫物质的免疫原性,促进机体的免疫应答能力。

**2.2 接种方式** 包括皮内注射和肌肉注射两种途径。DNA 疫苗应用时使用的基因枪,是种无针头的皮肤粉末推注器。在氦气冲击下,可将 HBV-DNA 疫苗无痛注入皮内。黏附在显微金粉颗粒上的 HBV-DNA 质粒在表皮细胞内和金粉分离,表达目的抗原。此法可大大节省 DNA 疫苗的接种剂量,而且皮内注射的免疫途径能诱导更强的 HBV 特异性免疫应答。这是由于树突状细胞在皮肤组织中分布密度高,更有利于抗原的摄取和呈递。

**2.3 DNA 疫苗的安全性** DNA 疫苗有诸多优点,可通过人工方法获得天然的免疫效果,机体对其免疫应答全面,有利于彻底清除病毒等。但是,疫苗的 DNA 可与宿主基因组整合而诱发抑制癌基因的灭活和原癌基因的活化,注射疫苗后机体可产

生抗 DNA 抗体和自身抗体,诱导机体产生特异的免疫耐受等问题依然存在,有待进一步解决。

乙肝免疫治疗未来发展趋势包括:①治疗性疫苗的研制和应用,仍然是一大热点;②上述免疫学治疗和抗病毒治疗的综合应用;③乙肝的免疫基因治疗:将抑制病毒复制和表达的基因(如 IL-2、IL-12、IFN 和 B7 等基因)导入细胞内表达,诱发机体的免疫应答,抵抗和清除 HBV;④乙肝的免疫导向治疗:在医学生物技术基础上,将治疗药物和导向载体(HBV McAb)结合制成制剂。注射机体后,药物由载体运送到肝脏后发挥治疗作用,具有效果好、不良反应少的特点<sup>[17]</sup>。

总之,乙肝是严重威胁人类生命健康的疾病,而乙肝免疫学治疗方面的进展将有助于该病的更好控制。由于人体免疫机制十分复杂,免疫调节呈网络现象,调节机制尚未阐明;免疫调节药作用的确切机制还不清楚;检查免疫功能的方法尚不完善和可靠,不能确切反映人体的免疫状态,使免疫调节剂的治疗缺乏针对性,对于免疫调节药物治疗慢性乙肝方面也亟待进一步研究。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.09.033

[参考文献]

- [1] FUSE S, MOLLOY M J, USHENWOOD E J. Immune responses against persistent viral infections: possible avenues for immunotherapeutic interventions [J]. *Crit Rev Immunol*, 2008, 28 (2):159-183.
- [2] BERTOLETTI A, NAOUMOV N V. Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2003, 39(1):115-124.
- [3] JANSSEN H I, VAN ZONNEVELD M, SENTURK H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9454):123-129.
- [4] 张宜俊. 慢性乙型肝炎免疫治疗的若干问题 [J]. *传染病信息*, 2005, 18(3):236-238.
- [5] 陈旋, 张翼, 张剑波. 植物多糖的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(13):1000-1005.
- [6] 游育红, 林志彬. 灵芝多糖对 ECV304 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(11):1510-1513.
- [7] 张皖东, 吕诚, 刘振丽, 等. 人參多糖和猪苓多糖对大鼠肠道黏膜淋巴细胞功能的影响 [J]. *中草药*, 2007, 38(2):221-224.
- [8] 邹洪霞, 张淑芹, 刘志屹, 等. 香菇多糖对柯萨奇 B 组病毒的抑制作用 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2007, 22(5):351-352.
- [9] 付小义, 彭雁忠, 聂广, 等. 口服猪苓多糖联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 60 例 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2008, 18(1):51-52.
- [10] LOK A S, MCMAHON B J. Chronic hepatitis B: update of recommendation. AASLD practice guideline [J]. *Hepatology*, 2004, 39(6):857-861.
- [11] YANG Z T, ZHANG X X, KONG X F, et al. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein in different hepatitis B virus-infected patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(35):5454-5460.
- [12] WANG C X, WANG J F, LIU M, et al. Expression of HLA class I

and II on peripheral blood lymphocytes in HBV infection[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119(9): 753-756.

- [13] GHORBANI G A, ALAVIAN S M, GHADINI H R. Long term effects of one or two doses of hepatitis B vaccine in adults after five years[J]. *Pak J Biol Sci*, 2008, 11(4): 660-663.
- [14] SENTURK H, TABAK F, AKDOGAN M, et al. Therapeutic vaccination in chronic hepatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(1): 72-76.

- [15] ZIMET G D, PERKINS S M, WINSTON Y, et al. Predictors of first and second dose acceptance of hepatitis B vaccine among STD clinic patients[J]. *Int J STD AIDS*, 2008, 19(4): 246-250.
- [16] WANG F S. Clinical immune characterization of hepatitis B virus infection and implications for immune intervention: progress and challenges[J]. *Hepatol Res*, 2007, 37( Suppl 3): 339-346.
- [17] LOOMBA R, LIANG T J. Treatment of chronic hepatitis B[J]. *Antivir Ther*, 2007, 12( Suppl 3): 33-41.

## 左旋多巴/苄丝肼致手脚痉挛 1 例

向宏华<sup>1</sup>, 张先芬<sup>1</sup>, 周颖<sup>2</sup>

(1. 四川省内江市东兴人民医院五官科, 641003; 2. 四川省内江市第二人民医院, 641100)

[关键词] 美多巴片; 手脚痉挛

[中图分类号] R971.5; R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2009)09-1188-01

### 1 临床资料

患者,男,38岁。隐匿起病4a,无明显诱因出现左侧肢体沉重、无力,于2008年9月17日来我院就诊。神经系统检查:神志清楚,合作,对答切题,定向力正常,表情呆板,皱纹减少,双瞳孔等大等圆,光反射敏感,眼球各向运动正常,鼻唇沟对称,伸舌不偏,咽反射正常,颈软,左侧上、下肢肌张力增高,右侧正常,物理征(-)。体检:体温36.8℃,心率80次·min<sup>-1</sup>,呼吸率20次·min<sup>-1</sup>,血压114/70 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。MRI提示:颈椎退变伴C<sub>2-7</sub>椎间盘变性,C<sub>3-7</sub>椎间盘膨出伴C<sub>5-7</sub>椎间盘中央巨型突出。心脏彩超提示:二尖瓣少量反流。B超提示:胆囊内壁胆固醇沉着,左肾尿盐结晶,前列腺稍增大。诊断:帕金森病、颈椎间盘突出伴动脉供血不足,给予左旋多巴/苄丝肼(商品名:美多巴,上海罗氏制药有限公司生产,批号:SH0674)口服125 mg,30 min后,患者手抖,手脚痉挛,持续1~2 h。2008年9月25日停用左旋多巴/苄丝肼,更换为盐酸苯海索片2 mg,tid,患者未感手抖及痉挛。据患者和家属回忆,在2007年5月,经成都、北京等多家医院诊断为帕金森病,口服左旋多巴/苄丝肼25 mg,tid,服药后1 h患者出现手脚痉挛,僵硬,持续10~30 min,起初轻微,逐渐严重。连续服药5 d后均出现类似不良反应,第6天停用左旋多巴/苄丝肼,未出现上述不良反应。停用10 d后,再服用该药,又出现同

样不良反应。

### 2 讨论

左旋多巴/苄丝肼由左旋多巴和苄丝肼按4:1的比例组成。该制剂的特点是吸收快,有效浓度保持3~6 h,口服后该制剂的达峰时间为0.5~1.0 h,适用于帕金森病以及脑炎后、动脉硬化性或中毒性帕金森综合征<sup>[1]</sup>。据报道服用左旋多巴/苄丝肼期间常见厌食、恶心呕吐及腹泻,个别病例出现味觉丧失或改变。这些发生于治疗初期。接受该治疗达1a至数年者,部分患者可突然发生运动不能,震颤及强直,如开关现象。在治疗后期,可能出现不随意运动(如舞蹈病样动作或手足徐动症)。减小剂量通常这些反应就能消失或被耐受。据文献记载<sup>[2]</sup>,服用左旋多巴,约30%患者表现为肌张力障碍,以腿、足痉挛多见。该病例在服用左旋多巴/苄丝肼后,很快就出现手脚痉挛、僵硬的不良反应,减量后同样出现。停用后再次口服又出现同样的不良反应。根据用药与不良反应的出现有合理的时间关系,推定是左旋多巴/苄丝肼出现的新的药品不良反应,目前说明书无记载。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.09.034

[参考文献]

- [1] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 药物临床信息参考[M]. 成都:四川科学技术出版社,2004:861-862.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:36.

[收稿日期] 2008-10-20

[作者简介] 向宏华(1973-),女,四川内江人,主管护师,从事护理管理工作。电话:0832-8910168,E-mail:zyll9581220@163.com。