

论 著

(临床研究)

枸橼酸坦度螺酮治疗帕金森病异动症的疗效观察

杨雅玲, 刘华斌, 林庆金

【摘要】 目的 探讨枸橼酸坦度螺酮治疗左旋多巴诱导的异动症的临床疗效。**方法** 回顾性分析 182 例帕金森病异动症患者的临床资料,所有患者均应用左旋多巴及多巴胺受体激动剂作为帕金森病基础治疗。根据是否服用枸橼酸坦度螺酮或氯氮平分为 4 组:联用组;同时使用枸橼酸坦度螺酮和氯氮平;枸橼酸坦度螺酮组;仅使用枸橼酸坦度螺酮;氯氮平组;仅使用氯氮平;对照组:未使用枸橼酸坦度螺酮和氯氮平。经过 12 周治疗后,以统一帕金森病评定量表(UPDRS)各部分评分相对治疗前基线水平的变化为指标评估疗效。**结果** 治疗 12 周后,联用组、枸橼酸坦度螺酮组、氯氮平组、对照组治疗后日常生活能力评分(6.79 ± 5.09 , 8.06 ± 3.71 , 8.13 ± 4.81 , 9.45 ± 3.23)、运动功能评分(12.88 ± 8.50 , 13.89 ± 6.94 , 14.18 ± 10.84 , 17.25 ± 6.80)较基线水平(13.98 ± 5.25 , 13.86 ± 3.18 , 13.31 ± 5.45 , 13.18 ± 3.61 ; 26.98 ± 11.33 , 26.18 ± 4.58 , 26.82 ± 8.92 , 26.53 ± 8.26)均有显著改善($P < 0.05$)。联用组、枸橼酸坦度螺酮组、氯氮平组治疗后的异动症评分(2.55 ± 1.77 , 3.42 ± 1.94 , 3.51 ± 2.44)及异动症持续时间[(1.80 ± 1.59 , 2.69 ± 2.10 , 2.66 ± 1.95)h]相对基线水平[(7.38 ± 2.23 , 7.20 ± 1.66 , 7.47 ± 2.23); (7.54 ± 2.20 , 7.19 ± 2.10 , 7.38 ± 2.43)h]均显著下降($P < 0.05$),与对照组相比,联用组、枸橼酸坦度螺酮组及氯氮平组异动症评分及持续时间进一步改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联用组治疗后的异动症评分及异动症持续时间与枸橼酸坦度螺酮组和氯氮平组相比分值进一步降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。4 组的总有效率分别为 95.2%、85.5%、84.4%和 30.0%。4 组的不良反应发生率分别为 28.6%、23.6%、24.4%和 25.0%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 枸橼酸坦度螺酮可减轻帕金森病患者异动症状,值得临床推广应用,对于症状严重者,可考虑与氯氮平联用。

【关键词】 帕金森病;异动症;枸橼酸坦度螺酮;氯氮平**【中图分类号】** R742.5**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2021)02-0146-05**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.02.008

Therapeutic effect of tandorone citrate on Parkinson's disease

YANG Ya-ling, LIU Hua-bin, LIN Qing-jin

(Department of Neurology, the 909th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Zhangzhou 363000, Fujian, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of tandospirone citrate in the treatment of levodopa induced dyskinesia. **Methods** A total of 182 patients with Parkinson's disease were analyzed retrospectively. Levodopa and dopamine receptor agonists were used as the basic treatment of Parkinson's disease in all cases. The cases were grouped and compared as follows, group 1: simultaneous use of tandospirone and clozapine; group 2: use tandospirone only; group 3: use clozapine only; group 4: do not use tandospirone and clozapine. After 12 weeks of treatment, the effect was evaluated by the changes of the scores of each part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) compared with the baseline level before treatment. **Results** After 12 weeks of treatment, the scores of daily living function (6.79 ± 5.09 , 8.06 ± 3.71 , 8.13 ± 4.81 , 9.45 ± 3.23) and motor function (12.88 ± 8.50 , 13.89 ± 6.94 , 14.18 ± 10.84 , 17.25 ± 6.80) in all groups were significantly improved compared with the baseline level (13.98 ± 5.25 , 13.86 ± 3.18 , 13.31 ± 5.45 , 13.18 ± 3.61 ; 26.98 ± 11.33 , 26.18 ± 4.58 , 26.82 ± 8.92 , 26.53 ± 8.26 ; $P < 0.05$). In the simultaneous use of tandospirone and clozapine group, tandospirone only group and clozapine only group, the score of dyskinesia (2.55 ± 1.77 , 3.42 ± 1.94 , 3.51 ± 2.44) and duration of dyskinesia [(1.80 ± 1.59 , 2.69 ± 2.10 , 2.66 ± 1.95)h] decreased significantly compared with the baseline level [(7.38 ± 2.23 , 7.20 ± 1.66 , 7.47 ± 2.23); (7.54 ± 2.20 , 7.19 ± 2.10 , 7.38 ± 2.43)h] ($P < 0.05$). The total effective rates of the four groups were 95.2%, 85.5%, 84.4% and 30.0%. The adverse reaction rates of the four groups were 28.6%, 23.6%, 24.4% and 25.0%, with no significant difference ($P > 0.05$).

作者单位:363000 漳州,解放军联勤保障部队第九〇九医院(厦门大学附属东南医院)神经内科(杨雅玲、刘华斌、林庆金)

2.23); (7.54±2.20, 7.19±2.10, 7.38±2.43)h; $P<0.05$], compared with the group without tandospirone and clozapine. The score and duration of dyskinesia were improved significantly ($P<0.05$). The scores of dyskinesia and duration of dyskinesia in the simultaneous use of tandospirone and clozapine group were lower than those in tandospirone group and clozapine group ($P<0.05$). The total effective rates of the four groups were 95.2%, 85.5%, 84.4% and 30.0%, respectively. The incidence of adverse reactions was 28.6%, 23.6%, 24.4% and 25.0%, respectively ($P>0.05$). **Conclusion** Tandospirone citrate tablets can alleviate the abnormal movement of Parkinson's disease and is worthy of clinical application. For those with serious symptoms, it can be considered to be combined with clozapine.

[Key words] Parkinson's disease; dyskinesia; tandospirone citrate; clozapine

0 引言

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种复杂的神经退行性疾病,影响多达 2% 的 65 岁以上人群。左旋多巴和多巴胺受体激动剂仍是 PD 最为有效的治疗方法,能够有效持续的控制运动症状。但随着疾病进展,以及对左旋多巴更高的需求量,绝大多数患者开始出现左旋多巴相关的运动并发症,包括左旋多巴诱导的异动症 (levodopa-induced dyskinesias, LID) 和症状波动 (motor fluctuation, MF)。其中, LID 可表现为无节律、不自主的舞蹈样运动或肌张力障碍,可加重患者病情,引起运动功能受损、社交障碍、生活质量下降甚至致残等严重不良后果。临床上也将异动症分为峰期异动症、双相异动症和肌张力障碍,目前指南推荐通过减量复方左旋多巴,增加服用次数或加用多巴胺受体激动剂或加用儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂,加用金刚烷胺,加用非典型神经安定剂以及手术治疗以改善症状^[1]。然而,临床疗效并不明确,所以急需寻找新的药物治疗方法。枸橼酸坦度螺酮是一种 5-羟色胺 (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) 受体激动剂,选择性地作用于脑内 5-HT_{1A} 受体,抑制亢进的 5-HT 神经元活动,发挥抗焦虑作用^[2-3]。已有许多 PD 动物模型实验研究表明 5-HT_{1A} 激动剂可以减弱纹状体中左旋多巴诱导的细胞外多巴胺的增加和减少纹状体谷氨酸水平,减轻 LID 的严重程度^[4-5]。本研究旨在观察枸橼酸坦度螺酮治疗 PD 患者 LID 的疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2015–2018 年我院门诊及病房有连续就诊的 PD 患者,所有患者均为神经内科专业主任医师或副主任医师确诊的病例,基础治疗为多巴丝肼片 125 mg 每日 3 次~187.5 mg

每日 4 次 (商品名:美多芭,规格:250 mg/片,上海罗氏制药有限公司) 和盐酸普拉克索片 0.25~0.5 mg 每日 3 次 (商品名:森福罗,规格:0.25 mg/片,德勃林格殷瀚药业有限公司)。入选标准:①所有患者均符合英国脑库原发性帕金森病临床诊断标准;② Hoehn-Yahr 分级 II~III 级;③出现异动症。排除标准:①未使用复方左旋多巴或使用复方左旋多巴无效的 PD 患者;②前 2 周接受枸橼酸坦度螺酮或氯氮平治疗的患者;③合并严重心肝肾功能不全、恶性肿瘤者。共纳入符合标准者 182 例,其中男 115 例,女 67 例,平均年龄 (61.17±7.26) 岁。根据是否服用枸橼酸坦度螺酮或氯氮平分为 4 组:联用组:同时使用枸橼酸坦度螺酮 (5 mg 每日 3 次,1 周后改为 10 mg 每日 3 次) (商品名:希德,规格:10 mg/片,Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd) 和氯氮平 12.5 mg 每晚 1 次 (规格:25 mg/片,齐鲁制药有限公司);枸橼酸坦度螺酮组:仅使用枸橼酸坦度螺酮;氯氮平组:仅使用氯氮平;对照组:未使用枸橼酸坦度螺酮和氯氮平。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 首先,比较 4 组在性别、年龄、病情程度、病程、左旋多巴剂量、异动症评分及异动症持续时间等基线资料是否存在差异;其次,比较 4 组治疗 12 周后日常生活能力 (UPDRS-II)、运动功能 (UPDRS-III)、异动症 (UPDRS-IVa) 分值相比治疗前的变化,并进行组间比较;最后,计算 4 组总有效率及不良反应发生率。

1.2.2 评估标准 疗效评定:①显效:治疗 12 周后分值减少为原来评分的 61% 以上;②有效:治疗 12 周后分值减少为原来评分的 30%~60% 以上;③无效:治疗 12 周后分值减少为原来评分的 30% 以下;安全性观察主要包括血常规、肝肾功能、消化道症状、头晕及精神症状等。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件包进行统计

分析。定量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析;分类资料用百分比表示,采用秩和检验。各组治疗前后的基线资料采用单因素方差分析及行×列卡方检验, P 值证明差异有统计学意义后再进行组间比较;药物疗效及不良反应发生率采用行×列卡方检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组基线资料及治疗前后 UPDRS 评分比较 4组在性别、年龄、病情程度、病程、左旋多巴治疗时间、左旋多巴等效剂量、治疗前 UPDRS 各项评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有组治疗 12 周后日常生活能力、运动功能

评分较基线水平均有显著改善($P < 0.05$)。联用组、枸橼酸坦度螺酮组及氯氮平组治疗 12 周后的异动症评分及异动症持续时间相对基线水平均显著下降($P < 0.05$);3 组组间比较,联用组较枸橼酸坦度螺酮组及氯氮平组治疗 12 周后异动症评分及异动症持续时间分值进一步降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);前 3 组分别与对照组相比,异动症分值及持续时间均进一步改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、表 2。

2.2 疗效比较 联用组、枸橼酸坦度螺酮组及氯氮平组分别与对照组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而前 3 组总有效率组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 各组帕金森病异动症患者的临床参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	Hoehn-Yahr 分级 (Ⅱ/Ⅲ)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	左旋多巴 治疗时间 ($\bar{x} \pm s$, 年)	左旋多巴 等效剂量 ($\bar{x} \pm s$, mg)
对照组	40	62.48±9.22	25/15	13/27	9.78±3.41	7.60±2.43	520.00±92.54
联用组	42	62.17±6.23	26/16	16/26	10.83±3.98	7.62±3.21	536.91±100.64
枸橼酸坦度螺酮组	55	62.06±7.07	35/20	19/36	10.13±4.35	7.73±3.07	530.91±103.41
氯氮平组	45	62.04±6.63	29/16	15/30	9.56±3.83	7.71±2.30	544.44±99.56

表 2 各组帕金森病异动症患者治疗前后 UPDRS 量表评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	日常生活(分)	运动功能(分)	异动症(分)	异动症持续时间(h)
对照组	40				
治疗前		13.18±3.61	26.53±8.26	7.65±1.92	7.45±2.23
治疗后		9.45±3.23*	17.25±6.80*	6.00±2.22	5.73±2.15
联用组	42				
治疗前		13.98±5.25	26.98±11.33	7.38±2.23	7.54±2.20
治疗后		6.79±5.09*	12.88±8.50*	2.55±1.77* ^{#△}	1.80±1.59* ^{#△}
枸橼酸坦度螺酮组	55				
治疗前		13.86±3.18	26.18±4.58	7.20±1.66	7.19±2.10
治疗后		8.06±3.71*	13.89±6.94*	3.42±1.94* [△]	2.69±2.10* [△]
氯氮平组	45				
治疗前		13.31±5.45	26.82±8.92	7.47±2.23	7.38±2.43
治疗后		8.13±4.81*	14.18±10.84*	3.51±2.44* [△]	2.66±1.95* [△]

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与枸橼酸坦度螺酮组和氯氮平组治疗后比较,[#] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 3 各组帕金森病异动症患者临床疗效比较

组别	n	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
对照组	40	0	12	28	30.0
联用组	42	30	10	2	95.2*
枸橼酸坦度螺酮组	55	29	18	8	85.5*
氯氮平组	45	22	16	7	84.4*

与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 安全性评价 联用组发生嗜睡 5 例,粒细胞减少 3 例,恶心呕吐 3 例,头痛 1 例;枸橼酸坦度螺酮组发生嗜睡 4 例,恶心呕吐 6 例,头痛 3 例;氯氮平组发生嗜睡 5 例,恶心呕吐 3 例,便秘 3 例;对照组发生头晕 5 例,幻觉 3 例,恶心呕吐 2 例。4 组的药物不良反应发生率分别为 28.6%、23.6%、24.4%和 25.0%,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

LID 是帕金森病左旋多巴治疗常见的不良反应。国外有文献报道,左旋多巴治疗 4~6 年后运动并发症的发生率约为 40%~60%,而治疗 10 年后运动并发症的发生率高达 90%以上^[6]。其发生机制目前尚未完全阐明,但已有许多研究表明黑质纹状体变性和多巴胺受体脉冲样刺激引起的谷氨酸受体、非谷氨酸受体等激发性改变,最终导致直接和间接的纹状体-苍白球通路失衡从而产生 LID^[7-8]。在基底节神经环路,5-HT 能神经元通过左旋芳香族氨基酸脱羧酶将外源性左旋多巴脱羧为多巴胺。而在多巴胺的突触再摄取过程中,5-HT 能神经元缺乏负反馈机制调整突触间隙多巴胺数量,使突触间隙多巴胺水平呈波峰,因此易诱发异动症^[9-10]。因此,抑制左旋多巴衍生的多巴胺过度升高可能是治疗 LID 的理想方法。目前除了调整给药剂量及方案外只有少数药物推荐用于控制 LID,所以寻找新的药物治疗对于改善 PD 患者病情具有重要意义。

氯氮平是一种非典型神经安定剂,能选择性阻断脑内 5-HT 受体和多巴胺 D1 受体,降低 5-HT 对纹状体的传递,从而减轻肌紧张^[11]。目前氯氮平已被推荐用作临床治疗 PD 患者致残性震颤和 LID 的有效策略。然而由于其不良反应,尤其是粒细胞缺乏症,在临床上仍有局限性。

5-HT 能神经元主要分布于中缝核,中缝核投射的神经元几乎支配了大脑所有区域,包括大脑皮层、基底节、边缘区、间脑和脊髓。5-HT 通过与不同的受体结合,调节中枢神经系统认知、行为及心理功能^[12],与焦虑、抑郁症、睡眠觉醒及奖赏、成瘾等精神疾病发生关系密切^[13]。在所有受体中,5-HT_{1A} 受体是第一个被克隆和测序的亚型,被认为是最重要的。在中缝核 5-HT 神经元的胞体和树突上,5-HT_{1A} 受体作为突触前的自身受体抑制 5-HT 的放电速率;而在 5-HT 神经元支配的海马和杏仁

核等突触后神经元上,则作为异受体减弱 5-HT 神经元的放电活性^[14-15]。根据不同的内在活性,5-HT_{1A} 激动剂分为完全激动剂和部分激动剂。枸橼酸坦度螺酮是一种对 5-HT_{1A} 受体具有高选择性激动作用的氮哌酮衍生物,既是中缝核 5-HT_{1A} 受体的完全激动剂,也是接受 5-HT 输入的前脑区突触后 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂^[16],是近年来研发的第三代抗焦虑药,适用于各种神经症及躯体疾病伴发的焦虑状态,亦有研究表明可用于治疗抑郁症^[17]。近年来有动物实验及临床研究发现坦度螺酮在抗帕金森病方面的疗效。Iderberg 等^[18]在左旋多巴预处理的偏瘫大鼠 PD 动物模型中发现 5-HT_{1A} 受体激动剂降低左旋多巴诱导的运动障碍。Kannari 等^[19]对 10 例日本人 PD-LID 患者给予坦度螺酮(15~60 mg/d)治疗,研究发现治疗 12 周后 50%的患者运动障碍有明显的缓解,然而同时有 50%的患者表现出轻微的帕金森症状恶化,分析可能是坦度螺酮在 5-HT_{1A} 受体上的部分激动剂活性引起的。林秀洁等^[20]在纳入 110 例 PD-LID 患者的病例对照研究中发现,坦度螺酮联合恩他卡朋治疗组治疗 12 周后异动症评分较单用恩他卡朋对照组显著改善,差异有统计学意义。坦度螺酮可调节胆碱能和 5-HT 能神经末梢的 5-HT_{1A} 受体,使多巴胺浓度保持稳定,从而控制异动症。本研究结果显示联用组、枸橼酸坦度螺酮组和氯氮平组治疗后日常生活能力、运动功能及异动症均得到明显改善,治疗终点与各自基线水平比较差异有统计学意义,且分别与对照组比较异动症症状均显著改善。联用组治疗后的异动症评分及异动症持续时间与枸橼酸坦度螺酮组和氯氮平组相比分值进一步降低,差异有统计学意义($P<0.05$),总有效率 95.2%,不良反应发生率相当,提示枸橼酸坦度螺酮联合氯氮平治疗 PD 异动症患者可能取得更佳的临床疗效。本研究中未发现使用枸橼酸坦度螺酮后帕金森病症状恶化病例,考虑可能和其剂量有关。

综上所述,枸橼酸坦度螺酮对帕金森病患者异动症是有效的,能改善患者生活质量,对于症状严重者,可考虑与氯氮平联用。当然需要更多良好匹配的大样本研究来证实。

【参考文献】

- [1] 陈生第. 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍障碍

- 学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 428-433.
- [2] Huang X, Yang J, Yang S, *et al.* Role of tandospirone, a 5-HT_{1A} receptor partial agonist, in the treatment of central nervous system disorders and the underlying mechanisms[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 102705-102720.
- [3] Haleem DJ. 5-HT_{1A} receptor-dependent control of nigrostriatal dopamine neurotransmission in the pharmacotherapy of Parkinson's disease and schizophrenia[J]. *Behavioural pharmacology*, 2015, 26(1-2): 45-58.
- [4] Bezard E, Munoz A, Tronci E, *et al.* Anti-dyskinetic effect of amptoline in animal models of L-DOPA-induced dyskinesia[J]. *Neurosci Res*, 2013, 77(4): 242-246.
- [5] Ko WKD, Li Q, Cheng LY, *et al.* A preclinical study on the combined effects of repeated eltopazine and pralidoxime treatment for alleviating L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 813(10): 10-16.
- [6] Ku S, Glass GA. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(9): 1177-1182.
- [7] Nevalainen N, Af Bjerkén S, Gerhardt GA, *et al.* Serotonergic nerve fibers in L-DOPA-derived dopamine release and dyskinesia[J]. *Neuroscience*, 2014, 260: 73-86.
- [8] Sebastianutto I, Cenci MA. MGLu receptors in the treatment of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 38: 81-89.
- [9] Lanza K, Bishop C. Serotonergic targets for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(8): 1203-1216.
- [10] Picconi B, De Leonibus E, Calabresi P. Synaptic plasticity and levodopa-induced dyskinesia: electrophysiological and structural abnormalities[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(8): 1263-1271.
- [11] Schaeffer E, Pilotto A, Berg D, *et al.* Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease[J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(12): 1155-1184.
- [12] Meltzer HY, Roth BL. Lorcaserin and pimavanserin: emerging selectivity of serotonin receptor subtype-targeted drugs[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 4986-4991.
- [13] 龙忠芳, 刘程曦, 喻田. 中缝背核 5-羟色胺能神经通路功能研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(2): 197-200.
- [14] McCorvy JD, Roth BL. Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 150: 129-142.
- [15] Yuan S, Peng Q, Palczewski K, *et al.* Mechanistic studies on the stereoselectivity of the serotonin 5-HT_{1A} receptor[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(30): 8661-8665.
- [16] Stroth N, Niso M, Colabufo NA, *et al.* Arylpiperazine agonists of the serotonin 5-HT_{1A} receptor preferentially activate cAMP signaling versus recruitment of β -arrestin-2[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(15): 4824-4830.
- [17] 宁征远, 谢姗姗, 李健, 等. 阿戈美拉汀联合坦度螺酮对老年抑郁症患者血清 NE、5-HT 水平的影响[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(3): 251-253.
- [18] Iderberg H, McCreary AC, Varney MA, *et al.* Activity of serotonin 5-HT_{1A} receptor 'biased agonists' in rat models of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 93(9): 52-67.
- [19] Kannari K, Kurahashi K, Tomiyama M, *et al.* Tandospirone citrate, a selective 5-HT_{1A} agonist, alleviates L-DOPA-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease[J]. *Brain Nerve*, 2002, 54(2): 133-137.
- [20] 林秀洁, 黄传礼, 王志坚. 坦度螺酮联合恩他卡朋治疗帕金森病异动症的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(9): 4460-4462.

(收稿日期:2020-04-23; 修回日期:2020-07-03)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)