

左旋多巴诱导的异动症的最新治疗药物研究进展

白玉杰¹, 唐世琪¹, 武留信², 夏洪森¹, 史晓雪¹

1. 武汉大学人民医院老年科, 湖北 武汉 430060; 2. 北京市空军航空医学研究所, 北京 100000

摘要: 左旋多巴诱导的异动症(levodopa-induced dyskinesia, LID)是帕金森病多巴胺治疗的常见副作用,严重影响患者的生活质量。其发生机制尚不清楚,但是帕金森病异动症动物模型提供了关于左旋多巴诱导的异动症机制的重要知识。目前除了调整治疗方案之外只有少数几种能减轻LID症状的药物,并且这些药物不能延缓病程,所以现在急需研究新的药物来干预其进展。本综述从机体多巴胺能、谷氨酸能、5-羟色胺能、阿片、GABA能、腺苷、肾上腺神经递质等系统出发,阐述致病机理的同时综述相关的最新治疗药物,其中还包括一些尚未进入临床、只进行了动物试验的药物。除了治疗异动症的经典药物金刚烷胺、吗啡之外,本综述还加入了马福利特、咖啡因等最新正在研究的药物,在常用剂型之外还加入了新的剂型,以快速缓解症状或减轻多巴胺的波动性刺激。本综述旨在为异动症的治疗提供更多的备选方案以期早日达到控制疾病进展的目的。

关键词: 帕金森病;多巴胺;异动症;治疗药物

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)08-1411-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.08.040

The latest pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesias BAI Yu-jie, TANG Shi-qi, WU Liu-xin, et al. Department of geriatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: Levodopa-induced dyskinesias (LID) is the most common side effect in Parkinson's disease (PD) treatment with dopaminergic and it seriously affect the patients' living quality. The underlying mechanism and pathological substrate of LID are not fully understood but animal models of parkinsonism with LID have provided important knowledge about the mechanisms underlying LID. Now in addition to adjust the treatment plan there is only a few drugs can relieve symptoms of LID and these drugs can not delay the course of the disease. So there is an urgent need for research on new drugs to make an intervention on its progress. Here we review the most relevant advances in relation to the dopaminergic system, the glutamatergic system, the serotonergic system, the opioid system, the GABAergic system, the adenosine system, the adrenergic neurotransmission and the related newly studied medicines to treat LID. Some of these drugs are not used clinically and only studied on animal models. Except for the classic medicines for LID treatment amantadine and morphine, there are also newly studied medicines such as mavoglurant and caffeine. For the classic druges there are newly studied dosage form for the sake of control the LID symptom rapidly or remission the pulsatile stimulation of DA receptors. The ultimate aim of this review is provide more choices for LID treatment and control the process of LID as soon as possible.

Key words: Parkinson's disease; Dopamine; Levodopa-induced dyskinesias; Treatment Pharmacology

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是世界范围内第二常见的神经退行性疾病,在60岁以上人群中患病率为1.43%。多巴胺(dopamine, DA)的前体左旋多巴(levodopa, L-DOPA)是减轻帕金森病运动症状的最有效治疗方法^[1],然而,它的长期应用会诱导异动症(levodopa-induced dyskinesia, LID)的发生。LID是无意识的、无目的的不规则舞蹈样运动并且跟左旋多巴的抗帕金森作用同时发生,在10年治疗后患病率可高达80%^[1]。LID不仅影响患者生活质量,增加治疗相关费用,还给PD治疗带来了新的考验和挑战。在这里,本文就LID病理生理学机制和药物治疗最新进展做一综述。

1 病理生理学机制

LID的病理生理学机制尚不完全清楚,但是多巴

胺受体的脉冲样刺激是决定性因素。帕金森病LID动物模型6-OHDA-鼠和1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)-猴子的研究使我们更加了解这些异常行为的分子机制。因此,尽管LID的根本病因尚未找到,基底神经节内一系列生化和分子改变似乎是参与了它的病理生理过程。这些改变包括细胞内信号通路调节异常,主要是激酶和转录因子水平、细胞外谷氨酸和多巴胺水平、谷氨酸受体亚基的细胞分布改变等。其他改变包括:编码D1受体信号通路中纹状体神经肽前体和激酶的信使RNA和转录因子 Δ FosB的表达增加,其他神经递质尤其是5-羟色胺和腺苷近年来得到了相当大的关注。这些研究是鼓舞人心的,这将允许发生在基底神经节的生化和分子改变得到进一步研究,同样的,药物治疗也将得到进一步改善。

2 各系统分子改变及药物治疗进展

在过去的几十年里,许多治疗方法已经用于LID

基金项目:湖北省自然科学基金(2015BKA335)

通信作者:唐世琪, E-mail: wh88063953@qq.com

的治疗,以期降低这些运动功能损害。这些治疗方法涉及多个系统并通过不同系统发挥作用。下面笔者将分别对这些用于平衡运动异常的药物进行说明。

2.1 多巴胺能系统

2.1.1 分子改变 在5种多巴胺能受体中,D1受体和D2受体在纹状体运动区含量最丰富,而D3受体在纹状体腹侧区和边缘部位是高表达的。在6-OHDA鼠和MPTP猴子的LID模型中都观察到了D1受体和D3受体在纹状体中浓度的升高,并伴随着棘状神经元细胞膜上D1受体的增多。另外,D1受体下游的信号活化如周期依赖性激酶-5(Cdk5)和DARPP-32显示D1受体跟LID是相关的。与此相反,D2受体的表达和细胞分布在运动障碍的啮齿类动物和非人灵长类动物中是没有改变的。LID看来主要与运动纹状体中中型棘状神经元中的D1受体、D3受体有关,而与D2受体改变关系较小。

2.1.2 相关药物 阿朴吗啡主要作用于D2、D3和D4受体,是最古老、最有效的多巴胺激动剂,可以明显减少“关期”发作,减轻异动症。新的剂型主要有:阿朴吗啡吸入剂(VR040),这种剂型可以通过肺泡吸入并迅速转化到血液循环中,有相当高的生物利用度,可快速逆转“关期”^[2];舌下含服阿朴吗啡。一项2期非盲试验显示其可以快速降低帕金森病人的运动障碍评分,改善异动症严重程度^[3]。

2.2 谷氨酸系统

2.2.1 分子改变 谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质并且与突触塑造过程相关。根据它们的作用机制,谷氨酸受体被分为2个家族:离子型谷氨酸受体(iGluR)和代谢型谷氨酸受体(mGluR)。离子型谷氨酸受体(iGluR)共三类:N-甲基-D天冬氨酸(NMDA)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)和海藻酸受体。NMDA受体包含不同的亚型(NR1、NR2A、NR2B、NR2C、NR2D、NR3),而NR1、NR2A和NR2B亚基在纹状体投射神经元上表达。代谢型谷氨酸受体(mGluR1-mGluR8)分为3个组:I组(mGlu1和mGlu5)通过NMDA和AMPA受体加强神经元活化,II组(mGlu2和mGlu3)和III组(mGlu4、mGlu6、mGlu7和mGlu8)的活化负向调节突触的谷氨酸释放。基底神经节(BG)内谷氨酸能的退化性与LID相关。在异动症动物模型中已经发现纹状体中mGlu5和NMDA NR2A受体浓度的增高和mGlu2/3受体的减少。在鼠模型中LID跟谷氨酸能递质的过度活化和中型棘状神经元的皮层纹状体谷氨酸能突触的突触可塑性改变有关。AMPA受体在PD异动症患者中是减少的。mGlu5在异动症MPTP猴模型纹状体中是过表达的。当前的知识证明谷氨酸系统尤其是NMDA

和代谢型受体(mGlu1和mGlu5)在LID的形成中有着重要作用。

2.2.2 相关药物 金刚烷胺是一种低亲和力、非选择性NMDA受体拮抗剂,可以降低PD患者LID的严重程度^[4],在一项为期8周的随机双盲安慰剂对照试验中,与安慰剂组相比,1次/d,每次340mg的金刚烷胺缓释胶囊ADS-5102降低了实验组患者的异动症评分达27%($P < 0.005$)^[5]。而在动物模型中金刚烷胺可以特异性降低NR2A亚基的突触分布而改善LID症状^[6-7]。美金刚是一种电压依赖性、中等程度亲和力的非竞争性NMDA受体拮抗剂,它可以阻断谷氨酸浓度病理性升高导致的神经元损伤。张锦萍等进行的一项荟萃分析显示:美金刚对PD患者认知功能、运动症状有改善作用,对改善日常生活能力有一定临床效果,可在一定程度上提高PD患者的生活质量^[8]。

2.2.3 mGluR5相关药物 选择性mGluR5拮抗剂马福利特(AFQ056)在临床试验中在不改变多巴胺抗帕金森效应的同时可以减轻患者的LID症状^[9]。在两项早期的2期随机双盲安慰剂对照试验中AFQ056也显示了明显的抗异动症效应^[10]。其他mGluR5拮抗剂如MPEP、MTEP在动物模型及临床试验中都显示了降低LID严重程度的效能,其中MPEP的应用还伴随着基底神经节内谷氨酸能神经递质水平的正常化^[11-12]。

2.3 5-羟色胺能系统

2.3.1 分子改变 5-羟色胺调节其他神经递质的释放,这些递质包括 γ -氨基丁酸(GABA)、DA、谷氨酸、肾上腺素/去甲肾上腺素、乙酰胆碱、荷尔蒙和多肽。5-羟色胺受体是G蛋白偶联受体(5-HT1、5-HT2、5-HT4-5-HT7)或配体门控离子通道(5-HT3),是治疗神经病学和精神病学异常比如抑郁、精神病和强迫性行为的多种药物的靶点。有人提出在DA治疗中中缝纹状体5-羟色胺能神经元DA的释放可以促进LID的发展。相应的,在左旋多巴治疗的啮齿类PD动物模型中LID的严重性随着中缝纹状体神经元的损害而降低。另外在异动症MPTP猴子的尾状核和壳核中5-HT1A、5-HT1B和5-HT2A受体的表达是显著增多的。因此这些5-羟色胺受体可能成为LID治疗的靶点。

2.3.2 相关药物 5-HT1A受体激动剂贝非拉醇(NLX-112)可以减轻大鼠的LID严重程度^[13]。依托拉嗪是一种选择性5-HT1A、5-HT1B受体部分激动剂,在动物模型中有抗异动症效应^[14]。临床应用药物帕罗西汀或者氟西汀可以降低6-OHDA鼠模型的LID症状^[15]。

2.4 阿片系统

2.4.1 分子改变 阿片系统通过DA、GABA和谷氨酸递质的调节参与基底神经节(BG)调节的运动行为。

纹状体中型棘状神经元表达阿片样肽比如前脑啡肽原-A和前脑啡肽原-B(亮氨酸和甲硫脑啡肽的前体)、 α 和 β 新内啡肽、强内啡肽A和B。这些多肽选择性的连接到 μ 、 δ 和 κ 阿片受体上,这些受体存在于整个BG并受多巴胺治疗的影响而与LID相关。黑质纹状体退化后在动物模型的纹状体中PPE-A信使RNA是增加的,而PPE-B信使RNA是减少的。在异动症状态下,可以观察到稳定的或轻度增加的PPE-A水平和较高的PPE-B信使RNA表达增加。此外,长期多巴胺应用而出现症状波动的PD患者的尸体解剖研究显示纹状体PPE-A和PPE-B表达水平会有所增加。这些观察结果显示内源性阿片肽的表达或释放可能组成了PD黑质纹状体通路退化的内源性代偿机制并且在长期的左旋多巴治疗后参与了LID的发生发展。

2.4.2 相关药物 纳布啡是一种阿片受体双重激动剂/拮抗剂,可以改善非人类灵长类帕金森动物模型的异动症症状^[16]。

2.5 GABA能系统

2.5.1 分子改变 GABA是大脑中最重要抑制性神经递质。根据作用机制分为2个类型:GABA_A(配体门控氯离子通道)和GABA_B(G蛋白偶联受体)。重要的是,除了丘脑底核(STN)和黑质致密部(SNc)之外的所有BG核团都使用GABA作为神经递质。因此,GABA跟运动控制是直接相关的并且在LID动物模型和PD患者的尸体解剖脑组织中发现了跟它的代谢相关的改变和受体。

2.5.2 相关药物 苯二氮卓类和地西泮可以减轻MPTP灵长类和PD患者的LID症状。唑吡坦可以改善PD患者的LID症状^[17],因为GABA受体在整个中枢神经系统的广泛分布,这些药物的药理学应用可能会导致不利的效应比如镇静、耐受、依赖,所以它们的临床可行性值得进一步评估。

2.6 腺苷系统

2.6.1 分子改变 有4种不同的G蛋白偶联腺苷受体,A1、A2A、A2B和A3,A1和A3受体与抑制性G蛋白偶联,而A2A、A2B与激动性G蛋白偶联。关于人脑的研究显示在纹状体中存在着高密度的A2A受体,在这里它们与mGluR5和D2R形成异二聚体。D2受体受A2受体的负向调节显示腺苷系统在中多巴胺系统中有着调节作用,并且A2A和mGluR5受体的共同活化产生了协同作用。LID与纹状体中A2A水平的显著增加有关。A2A受体的拮抗作用提高了左旋多巴的疗效,减轻了动物模型LID的严重程度。

2.6.2 相关药物 咖啡因是一种非特定的腺苷受体拮抗剂,可能通过阻断A2A受体减轻异动症症状^[18]。最近的一项分析显示与4盎司/d的咖啡因摄入组相

比,12盎司/d的咖啡因摄入与异动症的低发生率相关^[19]。A2A受体拮抗剂KW-6002可以增强PD患者左旋多巴抗帕金森反应,降低LID表现^[20]。重要的是,与其他药物相比,A2A受体拮抗剂在PD患者中副作用发生率较低,这可能是由于A2A受体在BG之外的表达水平可以忽略不计。

2.7 肾上腺神经递质

2.7.1 分子改变 肾上腺素受体是G蛋白偶联受体,主要与儿茶酚胺类肾上腺素和去甲肾上腺素结合,分为2个组, α ($\alpha1A$ 、 $\alpha1B$ 、 $\alpha1D$ 、 $\alpha2A$ 、 $\alpha2B$ 和 $\alpha2C$)和 β ($\beta1$ 、 $\beta2$ 和 $\beta3$)。肾上腺素能神经递质在LID出现、维持中起着作用,对多巴胺系统有着影响作用。 $\alpha2$ 拮抗剂在LID中的作用是正向的,值得进一步的研究。

2.7.2 相关药物 $\alpha2$ 拮抗剂JP-1730可以改善MPTP猴子LID症状、延长开期持续时间,在一项临床Ⅲ期试验中与安慰剂组对比它减轻了PD患者的LID严重程度^[21]。 $\alpha2$ 和 β 受体拮抗剂苯恶唑可以减轻大鼠LID严重程度^[22]。在一项随机双盲安慰剂对照试验中选择性 $\alpha2$ 受体拮抗剂心得安可以减轻异动症猴子模型的异动症症状^[21]。在帕金森病鼠模型中, $\alpha2$ 受体激动剂可乐定可以减轻左旋多巴和D2/D3受体激动剂吡贝地尔导致的异动症^[23]。

2.8 其他系统药物

2.8.1 单胺氧化酶-B(MAO-B)抑制剂 单胺氧化酶-B(MAO-B)抑制剂通过抑制多巴胺的降解增加棘状神经元突触间隙多巴胺的有效性^[24]。沙芬酰胺是一种可逆的单胺氧化酶-B(MAO-B)抑制剂,可以减轻动物模型的异动症^[25]。沙芬酰胺最近在欧洲已被批准用于PD的治疗。

2.8.2 钙调激酶Ⅱ(CaMKⅡ)抑制剂 KN-93 CaMKⅡ是催化酪氨酸形成多巴的限速酶,可以导致内源性DA的增加,加剧纹状体神经元突触间隙DA的波动性刺激,蛋白激酶A(PKA)信号通路活化,与LID的发病机制密切相关。在一项动物试验中钙调激酶Ⅱ(CaMKⅡ)抑制剂KN-93可以在不影响左旋多巴抗帕金森病作用的同时减轻PD小鼠的异动症症状,其机制可能是通过抑制蛋白激酶A(PKA)信号通路从而减少异动症的发生,提示抑制CaMKⅡ信号可能有助于减少PD小鼠异动症的发生^[26]。

2.8.3 雷帕霉素 mTOR(mammalian target of rapamycin),哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,在蛋白合成和LID中发挥了关键作用,阻断mTOR的信号通路转导不影响L-DOPA对PD的治疗作用,但是却能够明显减轻LID^[27]。在一项动物试验中雷帕霉素可以通过降低PSD-95、NMDA受体亚基的磷酸化表达水平而减轻帕金森大鼠的异动症严重程度^[28]。

3 展 望

LID 一旦发生便很难治疗。年轻 PD 患者,早期可以服用多巴胺受体激动剂来控制症状,推迟左旋多巴的使用。选择联合用药并尽量减少左旋多巴剂量,同时维持左旋多巴血浆浓度稳定,可以减少或延缓 LID 发生。一旦 LID 发生,应调整治疗方案,减少左旋多巴剂量并增加服用次数,或加用多巴胺受体激动剂、儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂、金刚烷胺或氯氮平^[29]。基于以上研究或者样本量过小,或者仅开展了动物试验,或者临床可行性的限制,目前还没有用于 LID 的明确的药物治疗方法,但是有几种药物正在进行临床试验。毋庸置疑,为了更好的了解 LID 的病理生理学机制,找到合适的治疗方法,降低或阻止 LID 的发展,有必要在 PD ICD 患者和动物模型中进行更多的试验研究。

参考文献

- [1] Politis M, Wu K, Loane C, et al. Serotonergic mechanisms responsible for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease patients[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(3):1340-1349.
- [2] Grosset KA, Malek N, Morgan F, et al. Inhaled dry powder apomorphine (VR040) for "off" periods in Parkinson's disease: an in-clinic double-blind dose ranging study[J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128(3):166-171.
- [3] Hauser RA, Dubow J, Dzyngel B, et al. Efficacy of sublingual apomorphine (APL-130277) for the treatment of "off" episodes in patients with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(Suppl 1):233.
- [4] Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, et al. Withdrawing amantadine in dyskinesic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial[J]. *Neurology*, 2014, 82(4):300-307.
- [5] Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study) [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(6):788-795.
- [6] Gardoni F, Sgobio C, Pendolino V, et al. Targeting NR2A-containing NMDA receptors reduces Levodopa-induced dyskinesias[J]. *Neurobiol of Aging*, 2012, 33(9):2138-2144.
- [7] Paquette MA, Martinez AA, Macheda T, et al. Anti-dyskinetic mechanisms of amantadine and dextromethorphan in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease: role of NMDA vs. 5-HT1A receptors[J]. *Eur Neurosci*, 2012, 36(9):3224-3234.
- [8] 张锦萍, 刘鹏, 张尊胜, 等. 美金刚治疗帕金森病疗效荟萃分析[J]. *徐州医学院学报*, 2016, 36(5):301-306.
- [9] Stocchi F, Rascol O, Destee A, et al. AFQ056 in Parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia: 13-week, randomized, dose-finding study[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(13):1838-1846.
- [10] Rascol O, Fox S, Gasparini F, et al. Use of metabotropic glutamate 5-receptor antagonists for treatment of levodopa-induced dyskinesias [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(9):947-956.
- [11] Morin N, Morissette M, Grégoire L, et al. Chronic treatment with MPEP, an mGlu5 receptor antagonist, normalizes basal ganglia glutamate neurotransmission in L-DOPA-treated parkinsonian monkeys [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 73:216-231.
- [12] Rascol Olivier, Fox Susan, Gasparini Fabrizio, et al. Use of metabotropic glutamate 5-receptor antagonists for treatment of levodopa induced dyskinesias[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2014, 20(9):947-956.
- [13] Andrew C McCreary, Mark A Varney, Adrian Newman-Tancredi. The novel 5-HT1A receptor agonist, NLX-112 reduces L-DOPA-induced abnormal involuntary movements in rat: A chronic administration study with microdialysis measurements [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 105:651-660.
- [14] Bezard E, Munoz A, Tronci E, et al. Anti-dyskinetic effect of amipirtoline in animal models of L-DOPA-induced dyskinesia [J]. *Neurosci Res*, 2013, 77(4):242-246.
- [15] Bishop C, George JA, Buchta W, et al. Serotonin transporter inhibition attenuates levodopa-induced dyskinesia without compromising levodopa efficacy in hemi-parkinsonian rats [J]. *Eur J Neurosci*, 2012, 36(6):2839-2848.
- [16] Potts Lisa F, Park Eun S, Woo Jong-Min, et al. Dual-agonist/antagonist opioid receptor modulation reduces levodopa-induced dyskinesia and corrects dysregulated striatal changes in the nonhuman primate model of Parkinson disease [J]. *Annals of Neurology*, 2015, 77(6):930-941.
- [17] Daniele Antonio, Panza Francesco, Greco Antonio, et al. Can a Positive Allosteric Modulation of GABAergic Receptors Improve Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease? The Potential Role of Zolpidem in the Treatment of Parkinson's Disease [J]. *Parkinsons Disease*, 2016, 25(3):1812-1826.
- [18] Perez-Lloret S, Merello M. Two new adenosine receptor antagonists for the treatment of Parkinson's disease: istradefylline versus tozadenant [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(8):1097-1107.
- [19] Wills AM, Eberly S, Tennis M, et al. Caffeine consumption and risk of dyskinesia in CALM-PD [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(3):380-383.
- [20] Dungo R, Deeks ED. Istradefylline: first global approval [J]. *Drugs*, 2013, 73(8):875-882.
- [21] Lewitt PA, Hauser RA, Lu M, et al. Randomized clinical trial of fipamezole for dyskinesia in Parkinson disease (FJORD study) [J]. *Neurology*, 2012, 79(2):163-169.
- [22] Barnum Christopher J, Bhide Nirmal, Lindenbach David, et al. Effects of noradrenergic denervation on L-DOPA induced dyskinesia and its treatment by alpha- and beta-adrenergic receptor antagonists in hemiparkinsonian rats [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2012, 100(3):607-615.
- [23] Gerlach M, Halley P, Riederer P, et al. The effect of piribedil on levodopa-induced dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease: differential role of α_2 adrenergic mechanisms [J]. *Neural Transm*, 2013, 120(1):31-36.
- [24] Dezi L, Vecsei L. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2014, 23(5):729-742.
- [25] Gregoire L, Jourdain VA, Townsend M, et al. Safinamide reduces dyskinesias and prolongs L-DOPA antiparkinsonian effect in parkinsonian monkeys [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(5):508-514.
- [26] 丁喜晴, 朱忠方, 崔桂云, 等. 钙调激酶 II 参与帕金森病运动并发症发病机制的实验研究 [J]. *徐州医学院学报*, 2015, 35(7):427-431.
- [27] Decressac M, Björklund A. mTOR Inhibition Alleviates L-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinsonian Rats [J]. *Parkinsons Dis*, 2013, 3(1):13-17.
- [28] 缪茂军, 陈小武, 曹学兵, 等. mTOR 信号通路在左旋多巴诱发异动症中的作用及机制研究 [J]. *卒中与神经疾病*, 2016, 23(3):182-190.
- [29] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 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.