

·综述·

5-羟色胺递质系统与帕金森病非运动症状的关系研究进展

董露露¹,王璐璐²,王天俊³

作者单位
1. 河北北方学院研究生院
河北 张家口 075000
2. 华北理工大学研究生院
河北 唐山 063210
3. 河北省人民医院神经内科
石家庄 050057
基金项目
国家自然科学基金
(No. 81241037)
收稿日期
2022-02-26
通讯作者
王天俊
wangtianj2007@126.com

摘要 目前较多研究已揭示帕金森病(PD)运动症状的病理生理机制及治疗,然而针对其非运动症状(NMS)的形成机制及用药较有限,并且多数患者在确诊前早已出现未受关注的NMS。近年来,国内外研究发现5-羟色胺(5-HT)与PD-NMS及治疗用药之间存在密切联系。本文就目前常见的NMS与5-HT之间的关系及治疗用药进行综述。
关键词 帕金森病;5-羟色胺;非运动症状
中图分类号 R741;R742.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220175
本文引用格式:董露露,王璐璐,王天俊. 5-羟色胺递质系统与帕金森病非运动症状的关系研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(3): 158-160, 165.

Research Progress of Relationship between the 5-HT Transmitter System and the Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease DONG Lu-lu¹, WANG Lu-lu², WANG Tian-jun³. 1. Graduate School of Hebei North College, Hebei 075000, China; 2. Graduate School of North China University of Technology, Hebei 063210, China; 3. Department of Neurology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050057, China

Abstract More studies have revealed the pathophysiological mechanisms and treatment of motor symptoms in Parkinson's disease (PD), but the mechanisms and medications for non-motor symptoms (NMS) are more limited, and most patients develop unattended NMS long before diagnosis. In recent years, domestic and international studies have identified a strong link between 5-hydroxytryptamine (5-HT) and PD-NMS and the medication used to treat it. In this paper, we review the current relationship between NMS and 5-HT and its therapeutic use.
Keywords Parkinson's disease; 5-HT; non-motor symptoms

帕金森病(Parkinson's disease,PD)是危害中老年人健康的第二大神经系统变性疾病,其特征是黑质纹状体多巴胺(dopamine,DA)能神经元的逐渐丧失,临床常以静止性震颤、肌强直和运动迟缓等运动症状为主要表现,而非运动症状(non-motor symptoms,NMS)常易被忽视^[1]。许多研究表明,在运动症状出现前,即可有NMS的发生,如感觉障碍、睡眠障碍、自主神经功能障碍,随着病情的进展也会出现精神和认知障碍等^[2],严重影响人们生活质量。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)系统主要表达7种受体,共计15种亚型,很多学者认为,部分受体和亚型的丢失、减少和改变显著影响PD-NMS^[3],但目前针对5-HT改变引起PD-NMS的机制及用药的研究较少。本文主要总结5-HT受体(5-HT-Receptor,5-HT-R)拮抗剂和激动剂与PD-NMS之间的关系及用药,以期临床诊疗PD-NMS提供帮助。

1 5-HT受体及其亚型的分布与作用

5-HT又称血清素,主要分布于胃肠道、脾脏、血液和中枢神经系统(central nervous system,CNS)中,绝大部分合成和分布于肠嗜铬细胞内,

仅有1%~2%分布于CNS中低位脑干网状结构的中缝核内^[4],量虽少,却在调节情绪、睡眠、体温等生理活动中发挥重要作用。由于血脑屏障的存在,血液中的5-HT一般不进入中枢,因此中枢和外周神经的5-HT属两个完全不同的独立系统^[5]。作为神经递质的5-HT只有与5-HT-R结合后方能发挥调节作用。不同类型的5-HT-R在人脑中的分布不尽相同,对精神行为活动的调节也有所不同,目前研究较多且与PD-NMS关系较密切的有7种5-HT-R和部分亚型,见表1。

2 5-HT系统与PD患者抑郁症状的关系及用药

2.1 5-HT系统的改变引起PD患者焦虑抑郁症状
大脑内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex,mPFC)由背侧和腹侧组成,背侧mPFC参与运动调节,腹侧mPFC调控各种情感。根据解剖位置,腹侧mPFC又分为边缘前皮质(prelimbic cortex,PrL)和边缘下皮质,因PrL控制边缘和边缘相关结构(如中缝核和杏仁核)的活性,故PrL是调节焦虑、抑郁样行为的重要部位^[6]。
mPFC中含5-HT1A-R、5-HT2A-R和5-HT3-R,

表1 与PD-NMS相关的5-HT受体及其亚型

受体	亚型	分布	激动作用
5-HT1	5-HT1A	额叶皮质和边缘系统	抗抑郁、抗焦虑、促进性唤醒
	5-HT1B/1C	基底节和黑质	自身受体作为负反馈的调节递质
5-HT2	5-HT2A	大脑皮质	增强药物的抗抑郁作用
	5-HT2B	不详	不详
	5-HT2C	边缘系统、基底节和黑质等脑区	与精神分裂症、药物成瘾、肥胖、强迫症有关
5-HT3	/	孤束核、迷走神经背侧复合体、边缘结构	控制情绪,使疼痛感知力降低
5-HT4	/	大脑皮质、下丘脑、丘脑等	促进记忆巩固,拮抗作用为抗焦虑
5-HT5	/	大脑皮质、海马、松果体、中缝背核	目前尚无针对5-HT5受体的选择性激动剂
5-HT6	/	尾状核、纹状体	激动剂为精神分裂症的治疗,拮抗剂正于阿尔茨海默痴呆患者认知功能障碍的临床试验中
5-HT7	/	丘脑、海马、皮质、杏仁核、视交叉上核	与调节昼夜节律、睡眠结构、癫痫发作、认知和体温调节有关,在治疗上补充抗抑郁药和抗精神病药的功效

这些受体可调节 mPFC 的活性,PD 患者焦虑抑郁症状与 5-HT-R 改变所导致 mPFC 功能异常有关^[7]。5-HT 神经元通过复杂的纤维投射与 PrL 众多分区发生联系,并通过脑内表达不同的 5-HT-R,对焦虑抑郁产生影响。Liu 等^[8]采用 6-羟多巴胺大鼠模型通过开放田野和升高迷宫试验发现:5-HT-R 参与焦虑样行为的调节,边缘结构中的背侧海马是参与此作用的重要部位。另有研究表明^[9],黑质纹状体 DA 能神经元逐渐丢失,导致基底节外侧杏仁核中单胺水平改变和γ-氨基丁酸能神经元的 5-HT6-R 敏感性增强,引起 PD 焦虑症状的产生。综上,5-HT-R 改变引起 mPFC 结构和功能异常与 PD 患者焦虑抑郁症状直接相关。

2.2 选择性 5-HT 再摄取抑制剂用于治疗 PD 抑郁症状

大多数抗抑郁药物通过作用于 5-HT 细胞膜上的不同受体,调节底丘脑核神经元的兴奋性达到调控抑郁的效果^[10]。对于抑郁的治疗主要是增加 5-HT,兴奋底丘脑核神经元,从而减轻抑郁。

文拉法辛是 5-HT 去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor, SNRI),兼有选择性 5-HT 再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI)的作用,被认为是治疗 PD 抑郁症患者的良好选择。Starkstein 等^[11]通过随机对照试验得出 SSRI 和 SNRI 都是金标准治疗。另外,国际 PD 和运动障碍学会确定了 SSRIs(舍曲林、西酞普兰、帕罗西汀和氟西汀)和 SNRI(文拉法辛)在临床上对 PD 抑郁有效^[12]。同时,专家共识指出 PD 抑郁首选普拉克索或文拉法辛,具有循证医学证据,其他抗抑郁药物(舍曲林、草酸艾司西酞普兰等)可能有效^[13]。

另有研究表明,SSRIs 和单胺氧化酶 B(monoamine oxidase-B, MAO-B)抑制剂之间的相互作用可能导致血清素综合征。血清素综合征是由中枢神经系统血清素能活性增加引起的,SSRIs 通过阻止突触对血清素的再摄取从而增加血清素的活性,导致血清素综合征,故在临床应用时应加以警惕^[14]。

2.3 5-HT-R 抑制剂用于治疗 PD 抑郁症状

从临床资料中发现,通过使用破坏底丘脑核的方法改善 PD 运动症状的同时也缓解了抑郁等精神症状。故可考虑使用

5-HT-R 抑制剂,抑制内源性 5-HT 对底丘脑核的兴奋作用,达到减轻抑郁的效果^[10]。米氮平既刺激 5-HT 细胞膜上的肾上腺素α2 受体,从而增强 5-HT 能活性,同时又阻断 5-HT2-R 和 5-HT3-R,既保留了激动 5-HT1A-R 的抗抑郁和抗焦虑的作用,又避免了激动 5-HT2-R 和 5-HT3-R 所带来的不良反应^[15]。Toshi 等^[16]采用双盲、随机对照试验对重度抑郁症患者药物使用的最佳剂量进行了系统回顾和剂量反应荟萃分析,结果发现较低许可剂量范围的米氮平可应用于 PD 抑郁患者,且可能会在疗效、耐受性和可接受性之间实现最佳平衡。综上,5-HT-R 抑制剂对 PD 患者抑郁状况有明显改善,不良反应较少,可有效改善患者预后,临床应用价值较高。

2.4 5-HT-R 激动剂用于治疗 PD 焦虑症状

研究表明杏仁核中央核 5-HT1A-R 的激活在 6-羟多巴胺损伤大鼠中产生抗焦虑作用,包括γ-氨基丁酸能神经元的放电速率降低,以及边缘和边缘相关脑区如背侧海马、mPFC 等单胺水平的改变。杏仁核的过度活跃已被认为在调节情感和焦虑的病理生理方面起重要作用^[6]。

另有研究显示^[17],慢性 5-HT4-R 激动剂可恢复焦虑抑郁神经小鼠模型的学习和记忆缺陷,但目前还没有明确的药物用于治疗 PD 焦虑症状的证据。由于 5-HT4-R 密度不会随年龄的增长而降低,因此它也可能是治疗有或无重度抑郁症的老年患者认知缺陷的新策略。另外,万志荣等^[18]分析了 PD 患者焦虑的临床特征和危险因素,发现女性、病程更长、运动功能更严重、合并不宁腿综合征是 PD 发生焦虑的危险因素,故临床应及早控制危险因素从而减少 PD 发生。综上,可从 5-HT1A-R 及 5-HT4-R 为靶点进一步研究有效药物改善 PD 患者焦虑症状。

3 5-HT 系统与 PD 患者睡眠障碍的关系

3.1 5-HT 系统的改变引起 PD 患者睡眠障碍及精神疲劳

睡眠障碍包括睡眠维持困难、夜间多种症状(快速动眼睡眠障碍、不宁腿综合征、生动梦境等)和白天睡眠增多(白天过度嗜睡、睡眠发作等)^[19],严重影响 PD 患者的病情及预后。PD 患者睡眠障碍可能与黑质纹状体、蓝斑、中缝核、孤束核、网状结

构、迷走神经背核等部位神经元变性坏死所致 5-HT、DA、去甲肾上腺素、乙酰胆碱和褪黑素的异常变化导致睡眠昼夜节律紊乱有关^[20]。同时,睡眠障碍会引起精神疲劳。

研究报告指出,脑脊液中 5-HT 的降低与 PD 患者的睡眠障碍和精神疲劳密切相关,睡眠障碍与疲劳和白天过度嗜睡有关,即睡眠障碍及精神疲劳和白天过度嗜睡具有共同的病理生理学基础,并且都与 5-HT 功能密切相关。另外,脑脊液检测能够监测 PD 患者相关脑区 5-HT 水平的变化,这意味着脑脊液中 5-HT 水平的降低可能是 PD 精神疲劳的预测因子。精神疲劳与脑脊液中 5-HT 水平呈负相关,与抑郁、白天过度嗜睡和疾病持续时间呈正相关^[21]。最近的研究表明,额外给予 5-HT 可能缓解 PD 患者的疲劳^[22],提示脑脊液中 5-HT 水平下降可影响精神疲劳。

3.2 5-HT-R 与其他药物联合应用治疗 PD 睡眠障碍及精神疲劳

最近研究表明,左旋多巴仅在轻度或无抑郁症状的 PD 患者中改善疲劳,但不足以抑制中重度伴抑郁症状 PD 患者的疲劳。因此,恢复 5-HT 递质神经传导的联合疗法可为 PD 患者的疲劳提供更好的治疗方法^[23]。苯二氮卓类药物氯氮平可阻滞 5-HT-R,降低 5-HT 对纹状体的传递而改善运动功能,同时可直接抑制脑干网状结构上行激活系统,发挥镇静催眠作用^[23]。左旋多巴可改善运动症状(减少僵硬和震颤),二者联合使用可明显改善 PD 患者的睡眠质量和结构,且不良反应较少,但目前还需多中心大样本及长时间的临床试验来观察。

Jun 等^[21]采用动物实验发现脑脊液中铁和转铁蛋白水平的升高与 PD 患者的精神疲劳和睡眠障碍明显相关,这可能是由于转铁蛋白从外周系统转移至大脑所致,铁超载可能导致 PD 患者精神疲劳相关脑区 5-HT 功能障碍。因此,SSRIs 和铁螯合剂可能成为 PD 睡眠障碍与精神疲劳药物开发的新靶点。

4 5-HT 系统与 PD 精神病的关系及相关药物

4.1 PD 与精神病症状的关系

精神病症状在晚期 PD 中很常见,与认知障碍、抑郁、睡眠障碍等因素密切相关。一项对 137 例 PD 患者的研究报告称,在 12 年的随访中,60% 的 PD 患者出现精神病症状。其中,幻视是 PD 患者最常见的精神病症状,约占 38%;幻听约占 0.22%,常与幻视并存;妄想约占 17%,仅在痴呆的 PD 患者中较常见,通常由幻觉发展而来,是所有精神病特征中最显著且最致残的症状^[24]。

4.2 5-HT 系统与 PD 精神病的相关药物

匹莫范色林是一种较新的非典型抗精神病药物,作为选择性 5-HT_{2A}-R 反向激动剂可减少其他抗精神病药物的多巴胺受体阻断作用。一项临床试验证明匹莫范色林对治疗 PD 精神病患者的幻觉具有良好的有效性,且患者耐受性好^[25]。一项随机对照研究证明了它在治疗 PD 幻觉和妄想的同时不影响运动功能^[26]。小型回顾性研究也证实匹莫范色林在 PD 精神病患者队列中的安全性和有效性^[27]。最近的一项研究比较了接受匹莫范色林和喹硫平治疗的 PD 精神病患者的死亡率,得出仅接受匹莫范色林治疗的 PD 精神病患者的死亡风险并未增加^[28]。匹莫范色林队列中较低的早期停药率表明,其在快速控制精神病方

面可能更有效。因此,考虑到有效性、安全性和耐受性,在临床治疗中,匹莫范色林可能比喹硫平更适用于治疗 PD 精神病。

5 总结及展望

除 PD 典型的运动症状外,NMS 也变得十分常见和重要,成为影响患者生活质量的重要因素。本文基于几种常见的 PD-NMS 与 5-HT 系统的相关性,阐释了 5-HT-R 激动剂与拮抗剂在治疗 PD-NMS 中的药理作用靶点及与疾病关系,为探索 5-HT 递质系统应用于 PD-NMS 的可行性提供全面、客观的依据。日后仍需大样本随机双盲临床试验和标准化的神经药理学评估 5-HT 相关药物治疗 PD-NMS 的有效性,探索更多新型 5-HT 不同受体和亚型药物的作用途径和更多药理靶点识别,进一步提高临床早期诊断的准确性,为 PD-NMS 早期诊断、早期干预和改善预后奠定基础。

参考文献

[1] Li J, Jin M, Wang L, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease in China[J]. J Neurol, 2017, 264: 476-481.

[2] Schapira A, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18: 435-450.

[3] Munoz A, Lopez-Lopez A, Labandeira CM, et al. Interactions Between the Serotonergic and Other Neurotransmitter Systems in the Basal Ganglia: Role in Parkinson's Disease and Adverse Effects of L-DOPA[J]. Front Neuroanat, 2020, 14: 26.

[4] Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation[J]. Acta Physiol (Oxf), 2015, 213: 561-574.

[5] Matheson GJ, Schain M, Almeida R, et al. Diurnal and seasonal variation of the brain serotonin system in healthy male subjects[J]. Neuroimage, 2015, 112: 225-231.

[6] Sun YN, Wang T, Wang Y, et al. Activation of 5-HT(1)A receptors in the medial subdivision of the central nucleus of the amygdala produces anxiolytic effects in a rat model of Parkinson's disease[J]. Neuropharmacology, 2015, 95: 181-191.

[7] Santana N, Artigas F. Expression of Serotonin_{2C} Receptors in Pyramidal and GABAergic Neurons of Rat Prefrontal Cortex: A Comparison with Striatum[J]. Cereb Cortex, 2017, 27: 3125-3139.

[8] Liu KC, Guo Y, Zhang J, et al. Activation and blockade of dorsal hippocampal Serotonin₆ receptors regulate anxiety-like behaviors in a unilateral 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease[J]. Neurol Res, 2019, 41: 791-801.

[9] Sun YN, Yao L, Li LB, et al. Activation and blockade of basolateral amygdala 5-HT₆ receptor produce anxiolytic-like behaviors in an experimental model of Parkinson's disease[J]. Neuropharmacology, 2018, 137: 275-285.

[10] 尚秀萍. 5-HT 对丘脑底核不同功能区域神经元的电生理效应及其对抑郁行为的调控[D]. 青岛大学, 2016.

[11] Starkstein SE, Brockman S. Management of Depression in Parkinson's Disease: A Systematic Review[J]. Mov Disord Clin Pract, 2017, 4: 470-477.

[12] Seppi K, Ray CK, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review[J]. Mov Disord, 2019, 34: 180-198.

[13] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病非运动症状管理专家共识(2020)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100: 2084-2091.

[14] Aboukarr A, Giudice M. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors[J]. Can J Hosp Pharm, 2018, 71: 196-207.

[15] Banerjee S, High J, Stirling S, et al. Study of mirtazapine for agitated

[45] Hidalgo JL, Sotos JR. Effectiveness of Physical Exercise in Older Adults With Mild to Moderate Depression [J]. *Ann Fam Med*, 2021, 19: 302-309.

[46] Krogh J, Videbech P, Thomsen C, et al. DEMO-II trial. Aerobic exercise versus stretching exercise in patients with major depression-a randomised clinical trial [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e48316.

[47] Imboden C, Gerber M, Beck J, et al. Aerobic exercise or stretching as add-on to inpatient treatment of depression: Similar antidepressant effects on depressive symptoms and larger effects on working memory for aerobic exercise alone [J]. *J Affect Disord*, 2020, 276: 866-876.

[48] Murri MB, Ekkekakis P, Menchetti M, et al. Physical exercise for late-life depression: Effects on symptom dimensions and time course [J]. *J Affect Disord*, 2018, 230: 65-70.

[49] Philippot A, Dubois V, Lambrechts K, et al. Impact of physical exercise on depression and anxiety in adolescent inpatients: A randomized controlled trial [J]. *J Affect Disord*, 2022, 301: 145-153.

[50] Recchia F, Leung CK, Chin EC, et al. Comparative effectiveness of exercise, antidepressants and their combination in treating non-severe depression: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Br J Sports Med*, 2022, 56: 1375-1380.

[51] Guerrero CS, Furneri G, Grasso M, et al. Antidepressant Drugs and Physical Activity: A Possible Synergism in the Treatment of Major Depression? [J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 857.

[52] 陈倩倩, 许瑞智, 汪晓静, 等. 有氧运动干预抑郁症缓解期患者认知功能的临床随机对照研究[J]. *中华精神科杂志*, 2021, 54: 25-30.

[53] Rethorst CD, Sunderajan P, Greer TL, et al. Does exercise improve self-reported sleep quality in non-remitted major depressive disorder? [J]. *Psychol Med*, 2013, 43: 699-709.

[54] Greer TL, Trombello JM, Rethorst CD, et al. IMPROVEMENTS IN PSYCHOSOCIAL FUNCTIONING AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE FOLLOWING EXERCISE AUGMENTATION IN PATIENTS WITH TREATMENT RESPONSE BUT NONREMITTED MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: RESULTS FROM THE TREAD STUDY [J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33: 870-881.

[55] Rethorst CD, South CC, Rush AJ, et al. Prediction of treatment outcomes to exercise in patients with nonremitted major depressive disorder [J]. *Depress Anxiety*, 2017, 34: 1116-1122.

[56] Perraton LG, Kumar S, Machotka Z. Exercise parameters in the treatment of clinical depression: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *J Eval Clin Pract*, 2010, 16: 597-604.

[57] Nyström MB, Neely G, Hassmén P, et al. Treating Major Depression with Physical Activity: A Systematic Overview with Recommendations [J]. *Cogn Behav Ther*, 2015, 44: 341-352.

[58] Morris ID, Hatzigeorgiadis A, Sathi A, et al. Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis [J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36: 39-53.

[59] Xie Y, Wu Z, Sun L, et al. The Effects and Mechanisms of Exercise on the Treatment of Depression [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 705559.

(本文编辑:王晶)

(上接第160页)

behaviours in dementia (SYMBAD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 398: 1487-1497.

[16] Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2020, 18: 211-219.

[17] Darcet F, Gardier AM, David DJ, et al. Chronic 5-HT₄ receptor agonist treatment restores learning and memory deficits in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 616: 197-203.

[18] 万志荣, 王桂华, 陈宇, 等. 帕金森病焦虑患者的临床特征研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 14-16.

[19] Bolu PC, Sahota P. Sleep and Parkinson Disease[J]. *Mo Med*, 2017, 114: 381-386.

[20] Lysen TS, Darweesh S, Ikram MK, et al. Sleep and risk of parkinsonism and Parkinson's disease: a population-based study[J]. *Brain*, 2019, 142: 2013-2022.

[21] Zuo LJ, Yu SY, Hu Y, et al. Serotonergic dysfunctions and abnormal iron metabolism: Relevant to mental fatigue of Parkinson disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19.

[22] Fu R, Luo XG, Ren Y, et al. Clinical characteristics of fatigued Parkinson's patients and the response to dopaminergic treatment[J]. *Transl Neurodegener*, 2016, 5: 9.

[23] Yaw TK, Fox SH, Lang AE. Clozapine in Parkinsonian Rest Tremor: A Review of Outcomes, Adverse Reactions, and Possible Mechanisms of Action[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2016, 3: 116-124.

[24] Friedman JH. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14: 1969-1975.

[25] Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383: 533-540.

[26] Fredericks D, Norton JC, Atchison C, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease psychosis: a perspective on the challenges, treatments, and economic burden[J]. *Am J Manag Care*, 2017, 23: S83-S92.

[27] Sellers J, Darby RR, Farooque A, et al. Pimavanserin for Psychosis in Parkinson's Disease-Related Disorders: A Retrospective Chart Review[J]. *Drugs Aging*, 2019, 36: 647-653.

[28] Moreno GM, Gandhi R, Lessig SL, et al. Mortality in patients with Parkinson disease psychosis receiving pimavanserin and quetiapine[J]. *Neurology*, 2018, 91: 797-799.

(本文编辑:王晶)