

【临床研究】

通信作者:吉四辈(1964-),男,河南卫辉人,硕士,主任医师,研究方向:脑血管疾病;E-mail:jisibei@alivun.com

before and after treatment;the severity of sleep disorders of patients in the two groups was evaluated by Pittsburgh sleep quality index (PSQI) before and after treatment;the daytime sleepiness of patients in the two groups was evaluated by Epworth sleepiness scale (ESS) before and after treatment. The total effective rate and the occurrence of adverse reactions during the treatment were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the motor function scores, PSQI and ESS scores of patients between the two groups before treatment($P>0.05$);the motor function scores,PSQI and ESS scores of patients after treatment were significantly lower than those before treatment in the two groups($P<0.05$). The motor function scores,PSQI and ESS scores of patients in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment($P<0.05$). The total effective rates of patients in the control group and the observation group were 63.89% (23/36) and 88.89% (32/36), respectively; the total effective rates of patients in the observation group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2=6.237, P<0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions of patients in the control group and the observation group was 25.00% (9/36) and 5.56% (2/36), respectively; the incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group($\chi^2=5.258, P<0.05$).

Conclusion Clozapine combined with levodopa and benserazide hydrochloride tablets can effectively improve the motor symptoms and sleep quality of patients with PD and sleep disorder, and without obvious adverse reactions; this treatment method has good safety.

Key words: clozapine; Parkinson's disease; sleep disorders; alprazolam; clinical efficacy

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年常见的神经系统退行性疾病,其总体患病率在我国 65 岁以上人群为 1700/10 万,且随年龄增长而升高,给家庭、社会带来了沉重的负担^[1]。PD 的临床表现以肌强直、动作迟缓、静止性震颤、姿势平衡障碍的运动症状及睡眠障碍、感觉障碍、精神障碍、自主神经功能障碍等非运动症状为显著特征^[2];其中非运动症状以睡眠障碍最为突出,其发病率达 65% ~ 96%^[3],且多于 PD 早期甚至前驱期出现^[4],容易误诊。睡眠障碍严重影响 PD 患者的运动症状及生活质量^[3]。因此,改善睡眠质量可提高 PD 患者的生活质量。PD 伴睡眠障碍病因复杂,如脑内多种神经递质水平紊乱及夜间运动不能、震颤等,临床上以药物治疗为主,常选用苯二氮䓬类药物如阿普唑仑等,因其吸收迅速,半衰期中等,可有效改善睡眠,且价格低廉,所以患者依从性高,但该药有日间睡眠过多、头昏、乏力、抑郁、记忆力下降及长期大剂量服用易成瘾依赖、停药反跳等不良反应。目前氯氮平仅用于 PD 并异动症、精神障碍幻觉及妄想的治疗,临床实践中发现该药对 PD 运动症状、睡眠障碍亦有明显改善作用,且无苯二氮䓬类药物依赖及停药反弹现象^[5]。多巴丝肼为复方左旋多巴制剂,可直接补充左旋多巴,并减少外周血左旋多巴代谢为多巴胺,增加透过血脑屏障的左旋多巴剂量,从而改善 PD 患者的强直、少动、震颤等症状,且无入睡困难、早醒、日间嗜睡等不良反应,是治疗 PD 最基本、最有效的药物。因此,本研究通过观察氯氮平联合多巴丝肼对 PD 并睡眠障碍患者疗效指数、睡眠障碍严重程度、日间嗜睡及不良反应发生情况的影响,旨在探讨氯氮平联合多巴丝肼治疗 PD 并睡眠障碍患者的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 5 月至 2020 年 5 月新乡医学院第一附属医院收治的 72 例 PD 并睡眠障碍患者为研究对象,男 39 例,女 33 例;年龄 40 ~ 78(58.37 ± 7.59)岁。纳入标准:(1)符合中国帕金森病及运动障碍学会及专业委员会制定的《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》^[6];(2) Hoehn & Yahr 分期 ≤ 3 期;(3)符合睡眠障碍诊断标准^[7];(4)参加研究前 1 周内未服用镇静催眠药物。排除标准:(1)Hoehn & Yahr 分期 ≥ 4 期;(2)药源性、血管性、外伤所致帕金森综合征及多系统萎缩、进行性核上性麻痹等帕金森叠加综合征;(3)药物或酒精依赖者;(4)合并甲状腺疾病、恶性肿瘤、癫痫、严重心血管疾病、肝肾功能异常者;(5)合并痴呆、精神障碍及其他认知功能障碍者;(6)近 3 个月使用麻醉及精神药物。按就诊顺序标号后采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组 36 例。观察组:男 20 例,女 16 例;年龄 43 ~ 78(59.06 ± 8.71)岁;病程 13 ~ 56(35.12 ± 5.31)个月。对照组:男 19 例,女 17 例;年龄 40 ~ 76(58.08 ± 8.87)岁;病程 14 ~ 58(34.59 ± 6.06)个月。2 组患者性别、年龄、病程比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经新乡医学院第一附属医院伦理委员会批准,所有患者知情同意并签署书面知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者入组前均给予多巴丝肼片(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H10930198) 62.5 ~ 312.5 mg,每日 3 次,餐前 1 h 或餐后 1.5 h 口服,按“剂量滴定”原则渐增剂量至疗效满意且无药物不良反应为试验期间剂量,总疗程 4 周。观察组患者给予氯氮平(上海上药信谊药厂有限公司,

国药准字 H31021152) 治疗,起始剂量 6.25 mg,每日 1 次,睡前口服,根据临床改善和耐受性每次增加 6.25 mg,最大剂量 25.00 mg,总疗程为 4 周。对照组患者给予阿普唑仑(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字 H32020215),起始剂量 0.2 mg,每日 1 次,睡前口服,根据临床改善和耐受性每次增加 0.2 mg,最大剂量 0.8 mg。总疗程为 4 周。

1.3 观察指标 (1)口服氯氮平、阿普唑仑前及 4 周后根据帕金森病统一评定量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)第三部分(UPDRS-III)^[8]评价 2 组患者治疗前、治疗后的运动评分,运动功能检查共 18 项,包括言语表达、面部表情、僵直、对指试验、手部运动(握拳试验)、手部旋前旋后(轮替试验)、脚趾拍地运动、腿部灵活性、从椅子上站起(站立平衡试验)、步态、冻结步态、姿势稳定性、姿势、全身自发性运动(身体动作迟缓)、手部姿势性震颤、手部动作性震颤、静止性震颤幅度(肢体、嘴唇、下颌)、静止性震颤持续性,每项评分区间 0~4 分,累计各项得分,总分值越高提示运动症状越重,病情越重。以运动评分变化计算疗效指数^[9]作为疗效评判标准,疗效指数=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%。显效:疗效指数>30%;有效:疗效指数 5%~30%;无效:疗效指数<5%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)睡眠障碍评价:应用匹兹堡睡眠质量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[10]评估睡眠障碍严重程度,共 9 项,7 项参与评分,分别为主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍。每项评分区间设为 0~3 分,累计各项得分,PSQI 总分在 0~21 分,分数越高提示睡眠质量越差,PSQI≥8 分判为睡眠障碍。应用爱泼沃斯嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)^[11]评估白天嗜睡情况,共 8 个项目,每项按严重程度不同给予评分,评分区间设为 0~3 分,0 分:从不打瞌睡,1 分:轻度打瞌睡,2 分:中度打瞌睡,3 分:严重打瞌睡,8 项分数相加,总分在 0~24 分,得分越高,提示白天嗜睡倾向越明显,总分≥10 分:非常嗜睡,总分≥16 分:有危险性的嗜睡。(3)不良反应:观察患者治疗过程中头昏、嗜睡、抑郁、恶心呕吐、乏力发生情况,治疗前及治疗后 1、2、4 周检查患者的血常规、肝功能和心电图。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前、后运动评分比较 结果见表 1。2 组患者治疗前运动评分比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);2 组患者治疗后运动评分均显著低于治疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。观察组患者治疗后运动评分显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 2 组患者治疗前后运动评分比较

Tab.1 Comparison of motor function scores of patients between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	运动评分	
		治疗前	治疗后
对照组	36	34.9 ± 5.9	29.3 ± 6.2 ^a
观察组	36	35.2 ± 6.5	26.7 ± 5.6 ^{ab}

注:与治疗前比较^a*P* < 0.05;与对照组治疗后比较^b*P* < 0.05。

2.2 2 组患者治疗前后 PSQI、ESS 评分比较 结果见表 2。2 组患者治疗前 PSQI、ESS 评分比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);2 组患者治疗后 PSQI、ESS 评分均显著低于治疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。观察组患者治疗后 PSQI、ESS 评分显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 2 2 组患者治疗前后 PSQI、ESS 评分比较

Tab.2 Comparison of PSQI, ESS scores of patients between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PSQI 评分		ESS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	16.1 ± 2.6	14.9 ± 2.1 ^a	8.1 ± 2.1	7.2 ± 1.5 ^a
观察组	36	15.8 ± 2.3	13.2 ± 1.8 ^{ab}	8.5 ± 1.6	6.3 ± 1.9 ^{ab}

注:与治疗前比较^a*P* < 0.05;与对照组治疗后比较^b*P* < 0.05。

2.3 2 组患者临床疗效比较 对照组患者显效 7 例,有效 16 例,无效 13 例,总有效率 63.89% (23/36);观察组患者显效 10 例,有效 22 例,无效 4 例,总有效率 88.89% (32/36);观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.237, P < 0.05$)。

2.4 2 组患者不良反应发生情况比较 治疗过程中,对照组患者发生头昏 2 例,嗜睡 2 例,乏力 3 例,恶心 2 例,不良反应发生率为 25.00% (9/36);观察组患者发生乏力 2 例,不良反应发生率为 5.56% (2/36);观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.258, P < 0.05$)。

3 讨论

PD 是一种常见于锥体外系的退行性变性疾病,其病因及发病机制尚不明确,考虑 PD 是在遗传因素、环境因素、神经系统老化等因素的共同作用下,

通过氧化应激、线粒体功能紊乱、钙稳态失衡、细胞凋亡等机制导致中脑黑质多巴胺能神经元及其他含色素神经元大量变性、丢失^[12],而出现临床运动症状丢失至少达 50% 以上^[1]。近年来,BRAAK 等^[13]提出 PD 发病的 6 个病理阶段,认为病理改变并非由中脑黑质开始,而是始于延髓 IX、X 运动神经背核、前嗅核等结构,随病情进展逐渐累及脑桥-中脑-新皮质,所以 PD 患者在出现运动症状前已出现嗅觉减退或丧失、便秘、睡眠障碍、焦虑抑郁、自主神经功能障碍、认知障碍^[14]等非运动症状。PD 的非运动症状发生率达 21%,可于疾病早期或前驱期出现,也可贯穿疾病全过程,而 PD 确诊 7 a 后非运动症状发生率升高至 88%^[15]。目前抗帕金森药物治疗或联合物理治疗如重复经颅磁刺激可有效改善 PD 运动症状^[16],但对于严重影响社会功能和生活质量的非运动症状如抑郁、焦虑、疲劳、睡眠障碍、体位性低血压、流涎等改善极其有限,甚至还会加重运动症状;因此,早期识别非运动症状并施以干预措施可能减缓 PD 病程的进展^[17]。睡眠障碍在 PD 非运动症状中最为常见,研究显示,PD 患者常被忽视的特征是睡眠和运动功能的相互作用,即睡眠改善的患者在清晨醒来时运动功能也得到改善^[18],而另一些睡眠剥夺患者的运动功能并未改善,甚至部分加重^[19],提示睡眠不足会影响多巴胺系统,睡眠障碍可干扰 PD 运动症状。

睡眠障碍指非正常睡眠状态及入睡困难,其表现形式多样,包括睡眠维持困难、夜间多种症状(生动梦境、不宁腿综合征、快速眼动期睡眠行为障碍、周期性腿动、夜尿增多等)和白天睡眠增多(白天过度嗜睡、睡眠发作)^[20],这些表现除严重影响患者生活质量,也影响 PD 病情及预后,二者形成恶性循环^[19]。PD 患者睡眠障碍发病机制可能与黑质纹状体、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以致神经递质多巴胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱、5-羟色胺和褪黑素的异常变化导致睡眠昼夜节律紊乱有关;此外,夜间运动能力减退如震颤、肌肉僵硬导致翻身困难、肌张力障碍、痛性痉挛,也可增加患者夜间不适感,而影响睡眠^[21]。合并睡眠相关运动障碍如不宁腿综合征和周期性腿动等,或夜尿增多,均会加剧 PD 患者睡眠障碍。随着 PD 病情进展,患者夜间运动症状加重,增加夜间不适感,导致睡眠障碍持续进展^[22]。

目前,PD 伴睡眠障碍的治疗除了心理干预、行为疗法、康复治疗外,药物治疗是最常用的一种方法^[22]。2020 年中国 PD 治疗指南指出,如果睡眠障碍与夜间帕金森运动症状相关,加用左旋多巴控释

剂、多巴胺受体激动剂或复方左旋多巴+儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂则会有效^[23]。FERREIRA 等^[24]报告 PD 患者在神经系统退行性变过程中继发不良的睡眠质量和睡眠结构变化,左旋多巴在改善运动症状(减少僵硬和震颤)后,还改善了睡眠质量和睡眠结构。左旋多巴控释剂可于夜间维持稳定的血药浓度,控制夜间运动症状波动,提高睡眠质量,但这类药物存在白天嗜睡、日间疲乏的不良反应,尤其剂量大时更为显著^[25]。若调整药物无效,可小剂量、间断、短期使用苯二氮革类或非苯二氮革类镇静催眠药^[26]。本研究选取吸收迅速、半衰期中等的苯二氮革类药物阿普唑仑为对照药,其可缩短入睡诱导时间,减少觉醒次数,增加总睡眠时间,但有日间睡眠过多、头昏、乏力、抑郁、记忆力下降,以及长期大量使用易成瘾依赖、停药反跳等不良反应。既往有应用抗精神病药物改善睡眠障碍的研究报道,如多虑平可缩短入睡时间,减少觉醒次数,改善睡眠维持困难,提高夜间睡眠质量^[27];JURI 等^[28]应用喹硫平治疗 PD 幻觉及其他心理症状,发现喹硫平可提高夜间睡眠质量。而张敏等^[29]报道小剂量氯氮平可治疗失眠症。临床上发现氯氮平对 PD 伴睡眠障碍、运动症状均有改善作用,且无苯二氮革类药物的依赖现象,不会出现次日头昏、日间困倦、抑郁,停药后失眠反弹少。

氯氮平是新一代非典型抗精神病药,适用于急性或慢性精神分裂症的各个亚型,目前帕金森治疗指南推荐用于 PD 并异动症、精神障碍幻觉及妄想的治疗^[23]。本研究显示,2 组患者治疗后运动评分及 PSQI、ESS 评分均较治疗前显著改善,而观察组患者治疗后运动评分及 PSQI、ESS 评分较对照组显著改善,这与魏全福^[5]的研究结果一致,提示氯氮平联合多巴丝肼可明显改善 PD 患者的运动症状,提高其睡眠质量,考虑其疗效机制为氯氮平能直接抑制脑干网状结构上行激活系统,具有强大的镇静催眠作用;且氯氮平可高效阻滞 5-羟色胺受体,降低 5-羟色胺对纹状体的传递而改善运动功能,还作用于中脑边缘系统受体,对多巴胺 D2 受体阻滞较弱,且有抗胆碱受体作用,可避免运动症状的加重^[30]。氯氮平常见但通常不太危险的不良反应包括头晕、无力、嗜睡、多汗、流涎、恶心呕吐、口干、便秘、体位性低血压;其可能存在的比较危险的并发症如心动过速、体质量增加、血糖增高、癫痫发作等与氯氮平快速滴定及剂量呈正相关,适当减少药物剂量、规范管理或给予对症药物即可缓解,不导致停药;但对于严重不良反应如粒细胞缺乏及继发性感染仍需密切关注,开始治疗前 3 个月坚持每 1~2 周

检查白细胞计数及分类,一旦发现中性粒细胞计数下降,必须停药,并增加血常规监测频率^[31]。本研究中,对照组患者出现头昏2例,嗜睡2例,乏力3例,恶心2例;观察组患者出现乏力2例,不良反应轻微,患者均可耐受,且观察组不良反应发生率明显低于对照组,治疗期间未出现粒细胞缺乏、肝肾功能损伤、心动过速,考虑与氯氮平剂量小有关,提示小剂量氯氮平无明显不良反应,安全性好。

综上所述,氯氮平联合多巴丝肼可有效改善PD并睡眠障碍患者的运动症状,改善睡眠质量,且无明显不良反应,安全性好。但本研究观察时间较短,缺少多导睡眠监测客观评判指标,且为单中心小样本研究,长期应用氯氮平是否有更好的疗效或更多的药物不良反应有待进一步大样本、多中心的临床研究及长时间的随访观察。

参考文献:

- [1] 贾建平,陈生弟,崔丽英,等. 神经病学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2018:328-331.
- [2] GRIMES D, FITZPATRICK M, GORDON J, et al. Canadian guideline for Parkinson disease[J]. *CMAJ*, 2019, 191(36): E989-E1004.
- [3] FALUP-PECURARIU C, DIACONU S. Sleep dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 133(5): 719-742.
- [4] TITOVA N, CHAUDHURI K R. Nonmotor Parkinson's and future directions[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 134: 1493-1505.
- [5] 魏全福. 小剂量氯氮平治疗帕金森病合并睡眠障碍的疗效观察[J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(7): 1136-1137.
- [6] 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医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 268-271.
- [7] 高和. 《国际睡眠障碍分类》(第三版)慢性失眠障碍的诊断标准[J]. 世界睡眠医学杂志, 2018, 5(5): 555-557.
- [8] MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S DISEASE. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(7): 738-750.
- [9] GOETZ C G, TILLEY B C, SHAFTMAN S R, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinical testing results[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15): 2129-2170.
- [10] MOLLAYEVA T, THURAIRAJAH P, BURTON K, et al. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 25(2): 52-73.
- [11] JOHNS M W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale[J]. *Sleep*, 1991, 14(6): 540-545.
- [12] 梁建庆. 帕金森病的发病机制、诊断标准及治疗策略[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(8): 631-635.
- [13] BRAAK H, DEL TREDICI K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: separating the wheat from the chaff[J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(s1): S71-S85.
- [14] 孙莉, 马荣莉, 匡春俊, 等. 帕金森病认知障碍的中西医研究进展[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(2): 119-122.
- [15] KATUNINA E, TITOVA N. The epidemiology of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (cohort and other studies)[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 133(2): 91-110.
- [16] 李煜, 郭艳红, 杨丽娟. 重复经颅磁刺激改善帕金森病患者认知对步态的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3389-3393.
- [17] ARMSTRONG M J, OKUN M S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(6): 548-560.
- [18] RUI Z, QINGLING C, XINYUE Z, et al. The related factors of sleep benefit in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0212951.
- [19] YLIKOSKI A, MARTIKAINEN K, SIEMINSKI M, et al. Sleeping difficulties and health-related quality of life in Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(4): 459-468.
- [20] BOLLU P C, SAHOTA P. Sleep and Parkinson disease[J]. *Mo Med*, 2017, 114(5): 381-386.
- [21] ALBERS J A, CHAND P, ANCH A M. Multifactorial sleep disturbance in Parkinson's disease[J]. *Sleep Med*, 2017, 35(7): 41-48.
- [22] LIU C F, WANG T, ZHAN S Q, et al. Management recommendations on sleep disturbance of patients with Parkinson's disease[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(24): 2976-2985.
- [23] 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医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986.
- [24] FERREIRA T, PRABHAKAR S, KHARBANDA P S. Sleep disturbances in drug naïve Parkinson's disease (PD) patients and effect of levodopa on sleep[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2014, 17(4): 416-419.
- [25] 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医师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(27): 2084-2091.
- [26] 张鹏, 李雁鹏, 吴惠涓, 等. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.
- [27] RIOS ROMENETS S, CRETI L, FICHTEN C, et al. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease: a randomized study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(7): 670-675.
- [28] JURI C, CHANÁ P, TAPIA J, et al. Quetiapine for insomnia in Parkinson's disease: results from an open-label trial[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2005, 28(4): 185-187.
- [29] 张敏, 朱海清, 鲍智颖, 等. 小剂量氯氮平治疗帕金森病合并睡眠障碍的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(1): 62-64.
- [30] YAW T K, FOX S H, LANG A E. Clozapine in Parkinsonian rest tremor: a review of outcomes, adverse reactions, and possible mechanisms of action[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2015, 3(2): 116-124.
- [31] SCHULTE P F J, BOGERS J, BOND-VEERMAN S R T, et al. Moving forward with clozapine[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2020, 142(2): 75-77.

(本文编辑:李胜利)