

# 雷沙吉兰治疗帕金森病随机对照试验的 Meta 分析

杜文津 徐 巍 陈晋文

**【摘要】** 目的 系统评价雷沙吉兰治疗帕金森病(PD)的疗效和安全性。方法 通过计算机检索及手工检索 全面收集雷沙吉兰治疗帕金森病的符合纳入标准的随机对照试验 按 Cochrane 协作网 Meta 分析的方法进行评价。结果 共纳入 7 个试验(3559 例患者) 其中 3 个为雷沙吉兰与安慰剂对照研究,另外 4 个为早期启动的和延迟启动的雷沙吉兰对照研究。Meta 分析显示,雷沙吉兰 1 mg/d、2 mg/d 治疗对于 PD 患者 UPDRS 总分的改善均优于安慰剂( $Z = 7.99, 8.30, P < 0.00001$ );早期启动的 1 mg/d 雷沙吉兰治疗对于 PD 患者 UPDRS 总分的改善优于延迟启动的 1 mg/d 雷沙吉兰治疗( $Z = 2.18, P = 0.03$ );早期启动的 2 mg/d 雷沙吉兰治疗对于 PD 患者 UPDRS 总分的改善与延迟启动的 2 mg/d 雷沙吉兰治疗比较无明显差异( $Z = 0.63, P = 0.53$ ) 二者疗效相当。不良反应主要为晕厥、直立性低血压、跌倒、头晕、头痛、背痛、关节痛、肌肉痛、感染、嗜睡、恶心、疲劳等。不良反应发生率雷沙吉兰与安慰剂相当、早期启动雷沙吉兰治疗与延迟启动雷沙吉兰治疗相当( $Z = 0.49, P = 0.63; Z = 1.01, P = 0.31$ )。退出试验患者比率雷沙吉兰与安慰剂相当( $Z = 1.13, P = 0.26$ );早期启动雷沙吉兰治疗退出率高于延迟启动雷沙吉兰治疗( $Z = 2.27, P = 0.02$ )。结论 雷沙吉兰治疗能使 PD 患者 UPDRS 总分得到改善,安全性较好。

**【关键词】** 雷沙吉兰 帕金森病 Meta 分析 随机对照试验

**【中图分类号】** R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2014)05-0294-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2014.05.011

在帕金森病(Parkinson's Disease, PD)药物治疗中左旋多巴一度为治疗的普遍用药。但即使减少左旋多巴服用剂量,长期应用后仍会出现疗效减退、剂末效应、“开关”现象等。这促进了其他类型 PD 治疗药物的研究与开发<sup>[1]</sup>。雷沙吉兰作为新一代选择性可逆性的单胺氧化酶 B (monoamine oxidase B, MAO-B) 抑制剂,既能选择性抑制内源性和外源性多巴胺分解、延长多巴胺的作用时间,又能阻止多巴胺代谢造成的毒素激活和自由基形成、减缓神经元的变性过程、具有神经保护作用,从而改善临床症状及延缓疾病的进展,可用于 PD 早期单药治疗及出现症状波动后的辅助治疗<sup>[2]</sup>。

雷沙吉兰,商品名为 Azilect,2005 年 1 月获准在以色列上市,随后于 2005 年 2 月获欧盟批准,2005 年 6 月在英国上市,2006 年 FDA 批准在美国上市。用于初始单药治疗早期 PD,且可作为较晚期治疗药物左旋多巴的补充用药。国外一些雷沙吉兰治疗 PD 的临床试验提示其疗效好、副作用少。但该药尚未在中国上市,国内医生对其疗效和安全性

缺乏了解。本研究采用 Cochrane 系统评价方法,对雷沙吉兰治疗 PD 的临床随机对照试验进行系统评价,为其疗效和安全性提供临床证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 所有涉及应用雷沙吉兰治疗 PD 的随机对照试验,无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 入选病例符合美国精神病学学会《精神障碍诊断与统计手册》修订第 4 版(DSM-IV-R)的原发性帕金森病诊断标准,年龄、性别不限。排除继发性帕金森、帕金森叠加综合征、曾有脑部立体定向手术、精神病、痴呆等。

1.1.3 干预措施 雷沙吉兰与安慰剂比较或雷沙吉兰与其他抗 PD 药物比较,干预至少 8 周。可以单独用药或联合用药。排除用药前后自身比较、干预小于 8 周。

1.1.4 观察指标 采用统一帕金森病评定量表(The Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS)总分评分作为结局指标。主要观察指标为治疗后 UPDRS 总分相对于基线的变化及不良事件发生

作者单位:100142 北京,空军总医院东楼神经内科

率。

## 1.2 检索策略

以“Parkinson、rasagiline”为英文关键词,计算机检索 MEDLINE 和 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库。以“帕金森病、雷沙吉兰”为中文关键词,计算机检索中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、中华医学会期刊全文数据库。时间截至 2014 年 1 月。检索词分目标疾病和干预措施两部分,并根据具体数据库调整,所有检索采用主题词与自由词相结合的方式,所有检索策略通过多次预检索后确定。

## 1.3 文献筛选和资料提取

手工检索上述获得的相关资料及其参考文献,剔除重复文献,通过阅读文题和摘要排除明显不相关文献,再阅读全文进一步筛选出符合纳入标准的文献。使用统一的资料提取表提取数据,主要包括(1)一般资料:文题、作者姓名、发表日期、文献来源;(2)研究特征:研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性、干预措施;(3)评价指标:治疗后 UPDRS 评分相对于基线的变化及不良事件发生率。

## 1.4 质量评价

纳入文献的方法学质量依据 Cochrane 系统评价手册随机对照试验的质量评价标准进行评价,包括(1)随机分配方法;(2)分配隐藏情况;(3)是否采用盲法;(4)结局资料的完整性。

## 1.5 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。连续变量如采用同一测量指标时计算加权均数差(weighted mean difference, WMD),否则计算标准化均数差(standard mean difference, SMD)。各效应量均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。利用 RevMan 5.2 软件绘制森林图,

以图中“总体效应检验”所提供的 Z 值及 P 值进行合并效应值的显著性检验。显著性标准为 0.05。纳入研究间的异质性采用  $\chi^2$  检验。当各研究间无统计学异质性时( $P > 0.10$ ,  $I^2 < 50%$ )采用固定效应模型进行 Meta 分析;有统计学异质性时( $P < 0.10$ ,  $I^2 > 50%$ )采用随机效应模型进行 Meta 分析,并寻找异质性来源,若源于低质量研究或不同评价方法时则进行敏感性分析。利用 RevMan5.2 软件绘制漏斗图,初步分析纳入研究是否存在明显的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究一般特征

最终纳入 7 个试验<sup>[3-9]</sup>,共 3559 例患者,均在外国进行,其基本特征见表 1。7 个试验均对雷沙吉兰试验组和对照组的基线情况(包括年龄、性别或病情严重程度)进行了比较,差异不明显( $P > 0.05$ )。7 个试验中有 3 个试验<sup>[3, 6]</sup>考察了早期启动的雷沙吉兰疗效(其中 2 个试验<sup>[4, 6]</sup>为单独用药,1 个试验<sup>[3]</sup>为与左旋多巴联合用药),另外 4 个试验分两阶段分别考察了早期启动的和延迟启动的雷沙吉兰疗效。雷沙吉兰的干预剂量为 0.5、1、2、4 mg/d 不等,干预时间为 10 周~(3.6 ± 2.1)年不等。7 个试验均评价了 UPDRS 总分的变化。1 个试验<sup>[9]</sup>未报道不良事件发生情况,其余 6 个试验均有安全性评价。

### 2.2 纳入研究方法学质量评价

7 个试验均提及随机分组,仅 2 个试验<sup>[6, 8]</sup>说明为随机数字法,其余均未说明具体的随机分组方法。仅 1 个试验<sup>[6]</sup>说明实施了分配隐藏,其余均未说明是否实施分配隐藏。7 个试验均为双盲,其中 5 个试验<sup>[4, 5, 7-9]</sup>为三盲,其余未说明结果测量方是否采用盲法。7 个试验均报道了病例失访情况。

表 1 纳入研究的基本特征

序号	文献	例数	方法学	干预措施	疗效指标	基线可比	安全性评价
1	Rabey 2000 <sup>[3]</sup>	70	随机、对照、双盲	0.5 mg、1 mg、2 mg、12 w	UPDRS	可比	有
2	PSG 2002 <sup>[4]</sup>	404	随机、对照、三盲	1 mg、2 mg、26 w	UPDRS	可比	有
3	PSG 2004 <sup>[5]</sup>	371	随机、对照、三盲	1 mg、2 mg、26 w + 26 w; Placebo-delayed 2 mg、52 w	UPDRS	可比	有
4	Stern 2004 <sup>[6]</sup>	56	随机、对照、双盲	1 mg、2 mg、4 mg、10 w	UPDRS	可比	有
5	Hauser 2009 <sup>[7]</sup>	306	随机、对照、三盲	1 mg、2 mg、Placebo-delayed 2 mg、3.6 ± 2.1 y	UPDRS	可比	有
6	Olanow 2009 <sup>[8]</sup>	1176	随机、对照、三盲	1 mg、2 mg、36 w + 36 w; Placebo-delayed 1 mg、2 mg、72 w	UPDRS	可比	有
7	Rascol 2011 <sup>[9]</sup>	1176	随机、对照、三盲	1 mg、2 mg、36 w + 36 w; Placebo-delayed 1 mg、2 mg、72 w	UPDRS、PFS、nM-EDL	可比	无

注:PSG:Parkinson Study Group; UPDRS:Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PFS:Parkinson fatigue scale; nM-EDL:non-motor experiences of daily living.

### 2.3 疗效及安全性分析

2.3.1 临床疗效评价 临床疗效评价最终纳入 Meta 分析的仅 4 个试验<sup>[4~6,8]</sup>,其余 3 个试验未提供 UPDRS 总分变化的具体数据。

2.3.1.1 异质性检验 考虑到药物的剂量-效益差异,遂将纳入 Meta 分析的研究按雷沙吉兰不同剂量分为 1 mg/d 和 2 mg/d 亚组。在雷沙吉兰与安慰剂对照的研究中,雷沙吉兰 1 mg/d 亚组纳入 3 篇文献,异质性检验显示  $P = 0.35$  (图 1),无异质性;雷沙吉兰 2 mg/d 亚组纳入 3 篇文献,异质性检验显示  $P = 1.00$  (图 1),无异质性。在早期启动的雷沙吉兰与延迟启动的雷沙吉兰对照的研究中,雷沙吉兰 1 mg/d 亚组纳入 1 篇文献,无需进行异质性检验 (图 2);雷沙吉兰 2 mg/d 亚组纳入 2 篇文献,异质性检验显示  $P = 0.04$  (图 2),有异质性。

2.3.1.2 Meta 分析 雷沙吉兰与安慰剂对照的研究,采用固定效应模型对干预前后 UPDRS 总分变化的数据进行合并分析,1、2 mg/d 亚组合并 WMD 分别为  $-3.06$  (95% CI  $-3.81, -2.31$ )、 $-3.17$  (95% CI  $-3.91, -2.42$ )。总体效应检验  $Z$  分别为 7.99、8.30,对应  $P$  均  $< 0.00001$ ,均有统计学差异 (图 1)。早期启动的雷沙吉兰与延迟启动的雷沙吉兰对照的研究,采用随机效应模型对干预前后 UPDRS 总分变化的数据进行合并分析,1、2 mg/d 亚组合并 WMD 分别为  $-1.68$  (95% CI  $-3.19, -0.71$ )、 $-0.81$  (95% CI  $-3.31, 1.69$ )。总体效应检验  $Z$  分别为 2.18、0.63,对应  $P$  分别为 0.03、0.53,雷沙吉兰 1 mg/d 亚组有明显差异,2 mg/d 亚组无明显差异 (图 2)。

2.3.1.3 发表偏倚评价 RevMan 漏斗图 (图 3) 目测呈现相对对称,无显著性发表偏倚。

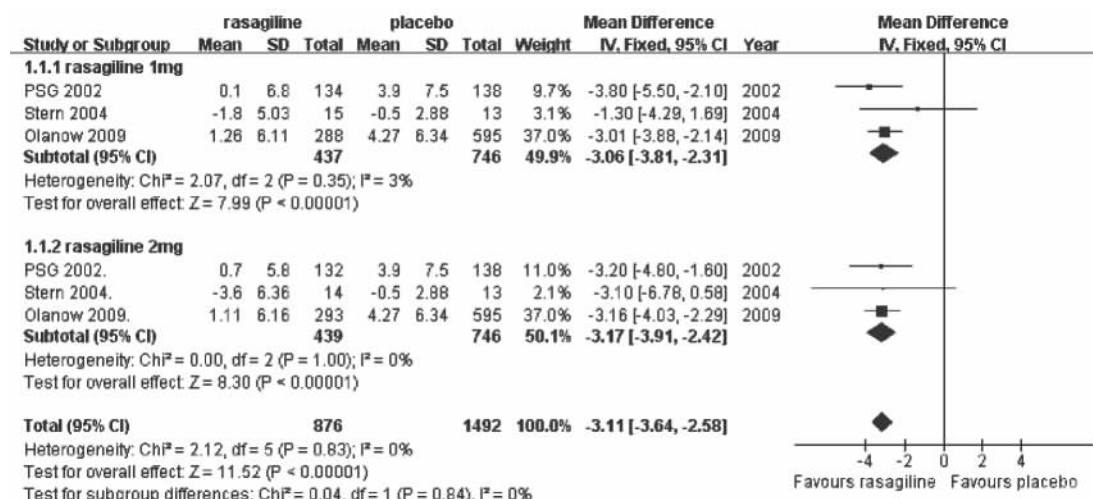


图 1 雷沙吉兰与安慰剂比较对 UPDRS 总分变化的 Meta 分析

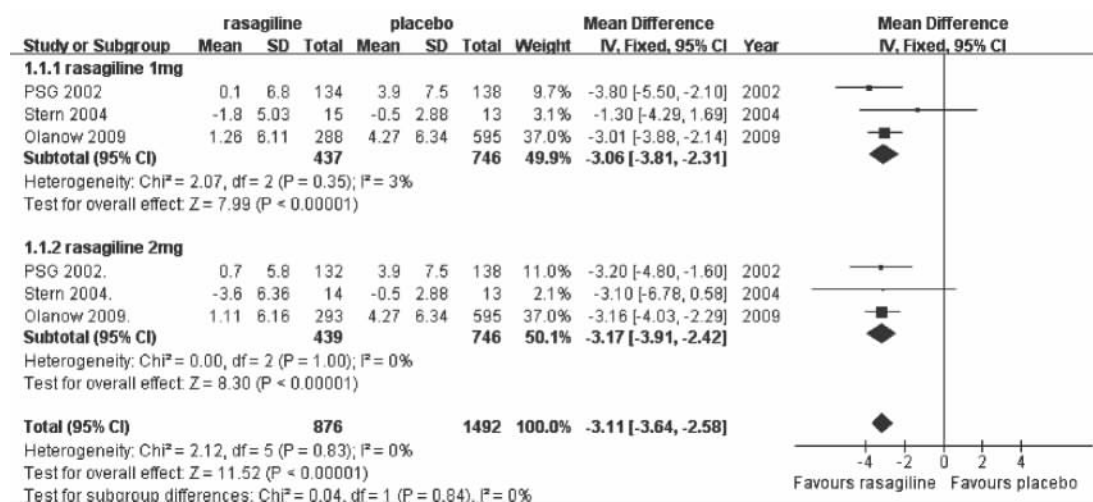


图 2 早期启动与延迟启动的雷沙吉兰比较对 UPDRS 总分变化的 Meta 分析

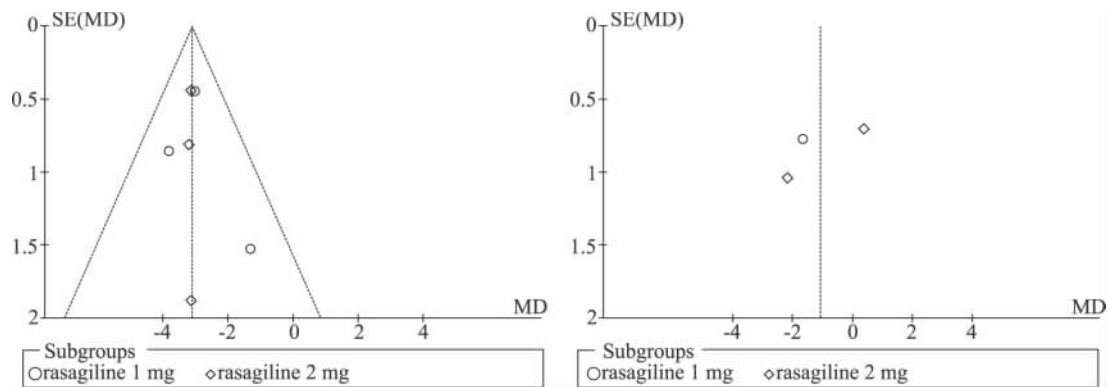


图3 Meta 分析漏斗图 (左为雷沙吉兰与安慰剂比较;右为早期启动与延迟启动的雷沙吉兰比较)

2.3.2 安全性评价 1 个试验<sup>[8]</sup>未报道不良反应的总体发生率,而是按照不良反应类型进行报道。1 个试验<sup>[9]</sup>未报道不良反应。其余试验报道与治疗相关的不良反应及退出情况见表 2。雷沙吉兰常见不良反应包括:晕厥、直立性低血压、跌倒、头晕、头痛、背痛、关节痛、肌肉痛、感染、嗜睡、恶心、疲劳等。没有发生致死性不良反应的报道。Meta 分析采用固定效应模型对不良反应发生率、退出率进行数据合并。不良反应发生率(图 4):雷沙吉兰与安慰剂比较,合并 OR 为 1.12 (95% CI 0.70, 1.80), 总体效应检验  $Z$  为 0.49, 对应  $P$  为 0.63, 无明显差异;早期启动的雷沙吉兰与延迟启动的雷沙吉兰比较,合并 OR 为 1.24 (95% CI 0.82, 1.88), 总体效应检验  $Z$  为 1.01, 对应  $P$  为 0.31, 无明显差异。退出率(图 5):雷沙吉兰与安慰剂比较,合并 OR 为 1.75 (95% CI

0.66, 4.61), 总体效应检验  $Z$  为 1.13, 对应  $P$  为 0.26, 无明显差异;早期启动的雷沙吉兰与延迟启动的雷沙吉兰比较,合并 OR 为 0.80 (95% CI 0.65, 0.97), 总体效应检验  $Z$  为 2.27, 对应  $P$  为 0.02, 有明显差异。

表 2 与治疗相关的不良反应及退出情况

序号	文献	不良反应[例(%)]		退出[例(%)]	
		雷沙吉兰组	安慰剂组	雷沙吉兰组	安慰剂组
1	Rabey 2000 <sup>[3]</sup>	3(5.3)	2(15.4)	2(3.5)	0(0)
2	PSG 2002 <sup>[4]</sup>	220(82.7)	110(79.7)	17(6.4)	5(3.6)
4	Stern 2004 <sup>[6]</sup>	28(65.1)	8(61.5)	0(0)	0(0)
		早期启动组	延迟启动组	早期启动组	延迟启动组
3	PSG 2004 <sup>[5]</sup>	153(61.7)	71(54.6)	7(2.8)	2(1.5)
5	Hauser 2009 <sup>[7]</sup>	260(97.7)	131(99.2)	68(25.6)	30(21.7)
6	Olanow 2009 <sup>[8]</sup>	无法计算	无法计算	99(17.0)	123(20.7)
7	Rascol 2011 <sup>[9]</sup>	未报道	未报道	67(11.6)	101(17.2)

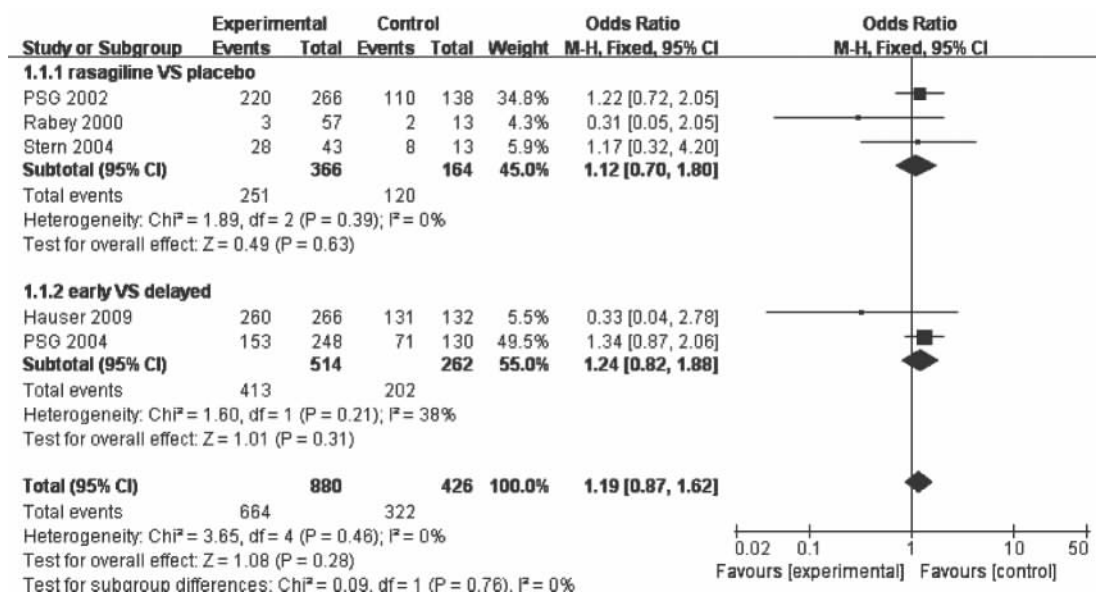


图 4 雷沙吉兰治疗不良反应的 Meta 分析

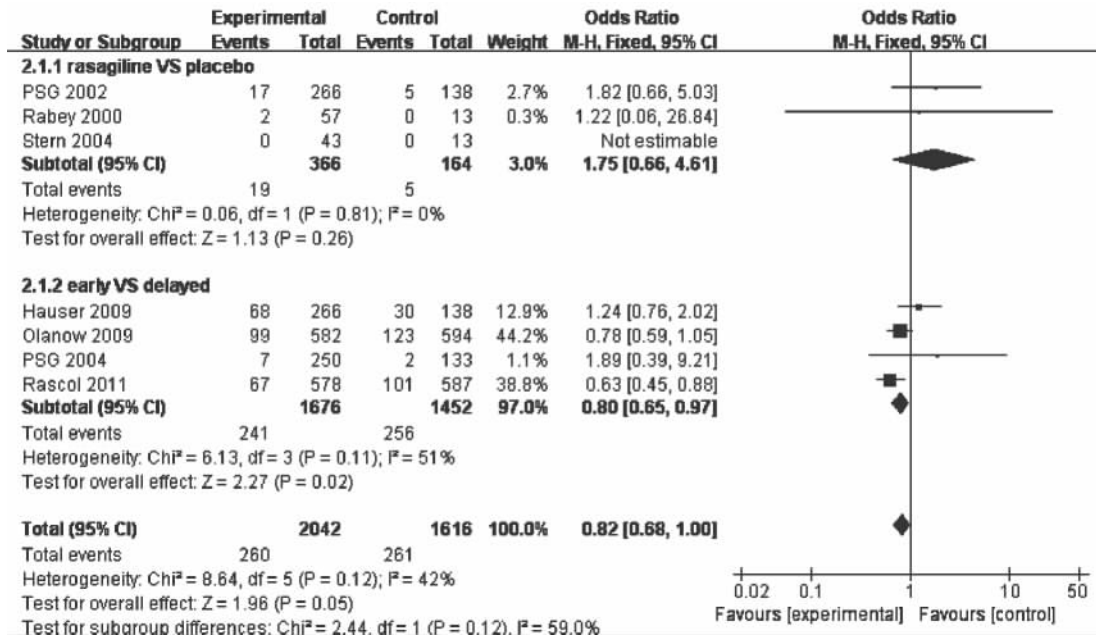


图5 雷沙吉兰治疗退出情况的 Meta 分析

### 3 讨论

本研究目的在于评价雷沙吉兰对于 PD 治疗的有效性和安全性,同时识别雷沙吉兰的剂量效应以及评估雷沙吉兰治疗启动时间效应。通过文献筛选纳入 7 个对照试验,共 3559 例患者入选。Meta 分析结果显示,经过 10 周 ~ (3.6 ± 2.1) 年不等的干预,雷沙吉兰 1 mg/d、2 mg/d 治疗对于 PD 患者 UPDRS 总分的改善均优于安慰剂,差异有统计学意义;早期启动的 1 mg/d 雷沙吉兰治疗对于 PD 患者 UPDRS 总分的改善优于延迟启动的 1 mg/d 雷沙吉兰治疗,差异有统计学意义;早期启动的 2 mg/d 雷沙吉兰治疗对于 PD 患者 UPDRS 总分的改善与延迟启动的 2 mg/d 雷沙吉兰治疗比较未得到统计学差异,二者疗效相当。纳入研究报道,应用雷沙吉兰治疗可能出现晕厥、直立性低血压、跌倒、头晕、头痛、背痛、关节痛、肌肉痛、感染、嗜睡、恶心、疲劳等不良反应。未发现致死性不良反应的报道。不良反应发生率总体上雷沙吉兰与安慰剂相当、早期启动雷沙吉兰治疗与延迟启动雷沙吉兰治疗相当,差异无统计学意义。退出试验患者比率总体上雷沙吉兰与安慰剂相当,差异无统计学意义;早期启动雷沙吉兰治疗退出率高于延迟启动雷沙吉兰治疗,差异有统计学意义。有 1 个试验未报道不良反应的发生情况,是今后治疗研究报告应注意改进的问题。综上所述,本研究表明,雷沙吉兰治疗能使 PD 患者 UP-

DRS 总分得到改善,并且安全性较好。国外 Mínguez-Mínguez<sup>[10]</sup>、Solís-García<sup>[11]</sup> 等的系统评价同样显示出雷沙吉兰治疗 PD 具有很好的疗效及安全性。

雷沙吉兰属于第二代快丙基胺类不可逆的、选择性的 MAO-B 抑制剂,其代谢产物 (R)-1-氨基二氢茛具有神经保护作用。这也是当前 PD 药物临床和基础研究的热点。在临床试验中研究者设计出早期启动的雷沙吉兰与延迟启动的雷沙吉兰治疗 PD 效应的比较,以评估是否早期应用神经保护剂能更好地改善临床症状及延缓疾病进展<sup>[12]</sup>,但研究结果并不理想。在 TEMPO (TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson's disease Outpatients)、ADAGIO (Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily) 这两项大型的国际临床试验中雷沙吉兰 1 mg/d 与 2 mg/d 得出不同的结果,而且不能给出明确的解释。例如附属于 TEMPO 的 PSG<sup>[5]</sup> 对雷沙吉兰的潜在神经保护作用进行了临床研究,选择 404 例早期 PD 患者,一组患者直接接受雷沙吉兰 1 mg/d 或 2 mg/d 治疗 1 年,另一组患者先服用安慰剂 6 个月之后再接受雷沙吉兰 2 mg/d 治疗 6 个月,结果显示早期开始接受雷沙吉兰治疗患者的疗效优于延迟治疗的患者 (MD -2.20, 95% CI -4.23, -0.17)。同样附属于 TEMPO 的 Hauser 等<sup>[7]</sup> 将上述 PSG 研究最终延续至 6.5 年,得出早期开始雷沙吉兰治疗的疗效优于延迟治疗 (MD -2.5, P =

0.021) 与 PSG 结论相同。另一项附属于 ADAGIO 的 Olanow 等<sup>[8]</sup>研究纳入 1176 名 PD 患者,分别接受雷沙吉兰 1 mg/d、2 mg/d 和安慰剂治疗 9 个月,然后安慰剂组再分为两组分别接受雷沙吉兰 1 mg/d、2 mg/d 治疗 9 个月,另外两组继续原有治疗 9 个月,结果显示早期开始接受雷沙吉兰 1 mg/d 治疗的患者疗效优于延迟接受雷沙吉兰 1 mg/d 治疗的患者(MD -1.68, 95% CI -3.19, -0.17);而早期开始接受雷沙吉兰 2 mg/d 治疗的患者与延迟接受雷沙吉兰 2 mg/d 治疗的患者疗效相当(MD 0.36, 95% CI -1.03, 1.75) 结论与 TEMPO 研究不一致。同样附属于 ADAGIO 的 Rascol 等<sup>[9]</sup>研究与 Olanow 等利用人群和试验设计相同,测定疗效指标不同,为 UPDRS 分项得分,结果显示仅早期开始接受雷沙吉兰 1 mg/d 治疗的患者改善 ADL 疗效优于延迟接受雷沙吉兰 1 mg/d 治疗的患者(MD -0.62,  $P = 0.035$ ) 2 mg/d 治疗组间未显示出差异。本研究综合上述研究的 Meta 分析结果显示,早期启动的雷沙吉兰 1 mg/d 对于 PD 患者 UPDRS 总分的改善优于延迟启动的雷沙吉兰 1 mg/d,而早期启动的雷沙吉兰 2 mg/d 对于 PD 患者 UPDRS 总分的改善与延迟启动的雷沙吉兰 2 mg/d 疗效相当。本研究推测,雷沙吉兰可能通过多渠道不同靶向发挥其潜在的神经保护作用,除了抑制 MAO-B 以外,还有稳定线粒体膜<sup>[13]</sup>以及调节其他抗氧化酶活性<sup>[14]</sup>的作用,而线粒体功能障碍和氧化应激被认为是 PD 发病的核心环节之一<sup>[15]</sup>。

在随机对照试验中分配隐藏指分组人员不知道受试对象的任何情况、将受试对象分配到试验组或对照组不被预先知道,避免因各种人为因素影响随机分组造成选择偏倚,是确保真正随机分组的措施。盲法指受试对象、试验实施者和结果测量者均不知道受试对象分在何组,是避免实施偏倚和测量偏倚的措施。分配隐藏和盲法是高质量研究的关键。本文纳入的 7 个试验中仅有 1 个试验描述了实施分配隐藏,7 个试验均描述了采用盲法,提示在目前的临床试验中分配隐藏还未被普遍重视,有待改进。必须分配隐藏和盲法设计周密,随机对照试验的方法学质量才能进一步提高,以便得到更为可靠的结论来指导临床应用。

本研究的不足之处在于 Meta 分析纳入研究较

少,可能使相对较弱的效应未能显示出来。今后应密切关注相关临床试验,及时荟萃相关文献,不断更新 Meta 分析结果。

#### 参 考 文 献

- 1 刘杰,胡红彦,储照虎.帕金森病的药物治疗进展.卒中与神经疾病 2011,18(5):320-22.
- 2 郑欣,钟日英,蔡彦.雷沙吉兰合成研究进展.中国医药导报,2012,9(19):13-15.
- 3 Rabey JM, Sagi I, Huberman M, et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-b inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. Clin Neuropharmacol, 2000, 23(6):324-330.
- 4 Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the tempo study. Arch Neurol, 2002, 59(12):1937-1943.
- 5 Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol, 2004, 61(4):561-566.
- 6 Stern MB, Marek KL, Friedman J, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. Mov Disord, 2004, 19(8):916-923.
- 7 Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. Mov Disord, 2009, 24(4):564-573.
- 8 Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med, 2009, 361(13):1268-1278.
- 9 Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the adagio study): pre-specified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. Lancet Neurol, 2011, 10(5):415-423.
- 10 M nquez-Minguez S, Solís-García Del Pozo J, Jord n J, et al. Rasagiline in Parkinson's disease: A review based on meta-analysis of clinical data. Pharmacol Res, 2013, 2(74C):78-86.
- 11 Solís-García Del Pozo J, Mínguez-Mínguez S, de Groot PW, et al. Rasagiline meta-analysis: a spotlight on clinical safety and adverse events when treating Parkinson's disease. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12(4):479-486.
- 12 Ahlskog JE, Uitti RJ. Rasagiline, Parkinson neuroprotection, and delayed-start trials: still no satisfaction? Neurology, 2010, 74(14):1143-1148.
- 13 Jenner P, Langston JW. Explaining ADAGIO: a critical review of the biological basis for the clinical effects of rasagiline. Mov Disord, 2011, 26(13):2316-2323.
- 14 Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Rasagiline: effectiveness and protection in Parkinson's disease. Rev Neurol, 2010, 51(9):535-541.
- 15 余兰,熊念,王涛.线粒体 DNA 与帕金森病关系的研究进展.卒中与神经疾病 2012,19(2):120-122.

(2014-05-28 收稿)