

· 述评 · 综述 · 论坛 ·

匹莫范色林治疗精神症状相关临床研究进展

钱欣怡 肖世富

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心 上海交通大学阿尔茨海默病诊治中心 上海 200030)

摘要 帕金森病(PD)是一种老年人常见的中枢神经退行性疾病,除了典型运动症状以外,非运动症状如精神病性症状日益被人们所重视,有近一半的PD患者存在精神症状,且随患病时间增长而进展,给患者及其照料者带来极大困扰。另外,PD以及其他中枢神经变性疾病会导致认知障碍,对患者晚年生活质量产生巨大影响,精神症状在认知障碍患者中十分常见,同时也是痴呆进展的危险因素之一。既往使用的抗精神病药物在临床应用中存在明显的不良反应,因此急需有效且不良反应少的抗精神病药物来治疗PD及痴呆相关精神症状。匹莫范色林是一种选择性5-羟色胺 $2A(5-HT_{2A})$ 受体反向激动药,对它的I期、II期及III期临床研究及开放性临床研究均得出了较好的数据结果,提示这是一种有效且安全的治疗PD精神症状的新药物。同时有限的临床研究发现匹莫范色林也是一种有潜力的阿尔茨海默病性精神病治疗药物,对其他痴呆相关精神病的疗效仍在研究中。

关键词 匹莫范色林;帕金森性精神病;痴呆相关精神病;临床研究

中图分类号:R971 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)04-0276-05

Pimavanserin for Treatment of the Psychiatric Symptoms: the Clinical Research Progress

Qian Xinyi, Xiao Shifu

Shanghai Mental Health Center, Shanghai JiaoTong University School of Medicine Alzheimer's Disease and Related Disorders Center, Shanghai 200030, China

ABSTRACT Parkinson's disease (PD) is a common central neurodegenerative disease in the elderly. In addition to typical motor symptoms, non-motor symptoms such as psychotic symptoms are increasingly valued. Nearly half of PD patients have psychiatric symptoms and progress with the increase of time, bringing patients and their caregivers great trouble. Besides, PD and other central neurodegenerative diseases can cause cognitive impairment, which has a great impact on the quality of life of patients in later life. Psychiatric symptoms are very common in patients with cognitive impairment, and are also one of the risk factors for progression of dementia. At present, antipsychotic drugs commonly used in clinic have obvious side effects on the treatment of this kind of psychotic symptoms, which means antipsychotic drug with effectiveness and low side effects is urgently needed to treat PD and dementia-related psychiatric symptoms. Pimavanserin is a selective inverse agonist at serotonin $5-HT_{2A}$ receptors and an antagonist at $5-HT_{2c}$ receptors. The Phase I, Phase II and Phase III clinical studies and other open clinical studies of pimavanserin have obtained desirable results, suggest that this is an effective and safe new drug for the treatment of PD psychiatric symptoms. At the same time, limited clinical studies have found that pimavanserin is also a potential treatment for psychiatric symptoms related to Alzheimer's disease, it's efficacy of other dementia-related psychosis is still under study.

KEY WORDS Pimavanserin; Parkinson's disease psychosis; Dementia-related psychosis; Clinical research

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中枢神经退行性疾病,除了典型的运动症状如静止性震颤、运动迟缓、僵硬等以外,非运动症状如精神病性症状、睡眠障碍、认知障碍、抑郁、焦虑和自主神经功能障碍等也日益被人们所认识。有20%~40%的PD患者存在精神病性症状^[1],并且随患病时间延长而进展^[2]。帕金森性精神病(Parkinson's disease psychosis, PDP)的主要特征以幻视最为常

见,90%的PDP患者存在幻视,有48%的PDP患者同时存在幻视和幻听,其妄想通常为偏执妄想^[3]。另外,PD以及其他中枢神经变性疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等,会导致认知障碍甚至痴呆,对患者晚年生活质量产生巨大影响。由于中国老龄化的快速进展,预计到2040年中国痴呆症患者将迅速增加314%~336%^[4],带来极大的社会负担。与PDP相似的精神症状在认知障碍患者

中也十分常见,同时也是痴呆进展的危险因素之一^[5]。因此控制精神症状在临床上十分重要,而既往临床使用的抗精神病药物存在明显的不良反应,急需有效且不良反应小的抗精神病药物来治疗 PD 及痴呆相关精神症状。

2016年美国食品药品监督管理局(FDA)批准了一种 PDP 新药物——匹莫范色林,该药通过 5-羟色胺 2A (5-HT_{2A})受体途径产生抗精神病性作用,目前已完成的 I 期、II 期、III 期以及其他开放性临床研究均证明了匹莫范色林治疗 PDP 的安全性和疗效。同时,在 III 期临床研究中,研究者根据被试有无认知障碍进行亚组分析,发现了该药治疗痴呆患者精神症状的潜力。本文通过匹莫范色林治疗 PDP 以及痴呆相关精神病(dementia-related psychosis, DRP)的临床研究进展,对其疗效、安全性及耐受性等进行综述。

1 匹莫范色林与 PDP

PDP 的发病机制尚不明确。研究发现,治疗 PD 运动症状的多巴胺能药物会导致边缘系统和大脑皮层多巴胺能过度活动,从而引起精神症状^[6]。PD 的进展与大脑皮层 5-HT_{2A}受体上调有关,而前额叶皮质和视/颞叶皮层 5-HT_{2A}受体的上调仅发生在 PDP 患者中^[7],提示 5-HT 功能障碍是 PDP 的可能病因之一。在 FDA 批准匹莫范色林作为 PDP 治疗药物之前,减少抗帕金森药物用量以及氯氮平是 PDP 的一线治疗方案。低剂量的氯氮平可以选择性的阻断 5-HT_{2A}和组胺 H₁受体,并且对多巴胺 D₂受体没有阻断作用^[8],因此不会对 PD 运动症状的治疗产生不利影响,是一种有效的 PDP 治疗药物。然而使用氯氮平易出现乏力、流涎、恶心呕吐、便秘、体位性低血压等抗胆碱能不良反应,甚至可能会导致严重的粒细胞缺乏症,需要定期监测血常规及时调整用量,因此研究者们希望能够找到疗效佳、不良反应小、耐受好且用药方便的新型治疗药物。在氯氮平的作用机制中,阻断 H₁受体会产生镇静作用,而抗精神病作用不明显,因此 5-HT_{2A}受体可能是氯氮平治疗 PDP 的有效靶点。

匹莫范色林是一种选择性 5-HT_{2A}受体反向激动药,与受体结合后产生构象变化,导致信号转导功能的减少,从而拮抗受体内在活性,同时降低受体信号的基本水平^[9],发挥抗精神病作用。并且该药对 5-HT_{2C}受体亲和力低,对多巴胺、组胺、肾上腺素或毒蕈碱受体没有亲和力^[8],因此帕金森综合征发生率,可用于治疗 PDP。另外,匹莫范色林原合成

途径中原材料昂贵、毒性高以及副产物不稳定的缺陷已得到优化^[10],体外降解动力学研究证明该药在室温、避光条件下稳定性佳^[11],制造、运输及保存便捷。迄今为止,已完成了对匹莫范色林的 I 期、II 期、III 期临床研究以及开放性临床研究,均得到了较好的数据结果。

I 期研究^[12]是一项两个单中心、随机、双盲、安慰剂对照研究,通过在健康人群中给予不同剂量匹莫范色林,观察其安全性、药效及药动学。单剂量(一次性口服 20 或 50mg)及多剂量(每日口服 50, 100 或 150 mg,连续服用 14 d)研究均发现匹莫范色林的中位达峰时间为 6 h,半衰期较长(>50 h),且不受食物干扰;安全性较好,生命体征、实验室检查、心电图、神经系统检查结果在不同剂量组间以及与安慰剂组之间均无显著差异;耐受性佳,无严重不良事件报告,最常见的相关不良反应是体位性眩晕,但在不同剂量组间差异无统计学意义。

II 期临床研究^[13]是一项为期 28 d 的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。纳入标准为中至重度 PDP 患者,存在幻视、和(或)幻听、和(或)妄想,症状持续至少 4 周,神经精神病学问卷(neuropsychiatric inventory, NPI)中幻觉和妄想部分评分≥4 分,在开始研究 1 周前已经达到稳定的抗帕金森药物剂量。排除标准为妊娠、3 个月内发生过心梗、痴呆、诊断 PD 前存在除抑郁症以外的病前心理状态,以及存在其他可能导致精神症状的疾病。该研究共纳入符合标准的受试者 60 例,匹莫范色林治疗组和安慰剂对照组中各有 15 例只服用 1 种抗帕金森药物左旋多巴,另外还有 11 例治疗组和 19 例对照组受试者在服用左旋多巴同时还服用直接作用的多巴胺(DA)受体激动药。匹莫范色林的起始剂量为每天 20 mg,后根据个体反应在第 8 天或第 15 天增加至每天 40 或 60 mg。安全性评价首要结局指标使用统一 PD 评定量表(UPDRS)的第 2(UPDRS-II)和第 3 部分(UPDRS-III)进行评估,次要结局指标包括不良事件、生命体征、实验室检查、体格检查和心电图。有效性评价的首要结局指标为阳性症状评定量表(SAPS)总分,次要结局指标包括 PD 精神障碍评定量表(PPRS)、临床严重程度总体印象量表(CGI-S)、Epworth 嗜睡量表(ESS)以及 UPDRS-I、-IV 和 -VI 评分。最终治疗组有 20 例、对照组有 24 例完成了 28 d 的研究及 28 d 的随访。在第 28 天,治疗组的幻觉总体平均评分(3.5 分→2.4 分)、SAPS 迫害性妄想评分(1.3 分→0.7 分)和妄想总

体评分(1.9分→1.2分)均显著下降,SAPS总分降低40%,UPDRS-I评分也有明显改善,而PPRS、CGI-S和ESS评分改善不明显,UPDRS-II和-III评分与对照组相比无明显差异。同时,两组间不良事件的发生率无显著差异,治疗相关运动不良反应轻。提示匹莫范色林可能会带来有意义的治疗效果,且不会影响运动功能。

Ⅲ期研究^[14]使用多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂对照的试验设计,纳入>40岁、PD诊断>1年、MMSE得分>21分、精神病性症状发生在明确诊断PD后且每周至少出现一次持续>1个月、随访评估时均能够有照料者在场的受试者。排除标准为精神症状由中毒或代谢损伤引起、PD诊断前或后不久发展为痴呆、使用抗精神病药物、中风、严重躯体疾病、充血性心力衰竭、QT延长综合征或QTcB基线延长以及过去6个月内发生过心梗。匹莫范色林治疗组每日服用40 mg药物,并以PD阳性症状量表(SAPS-PD)从基线到第43天的评分变化为首要结局指标,次要结局指标包括UPDRS-II和-III、CGI-S和临床改善程度总体印象量表(CGI-I),探索性指标包括由照料者完成的Zarit 22项照料者负担量表(CBS)、PD-夜间睡眠质量(SCOPA-NS)和白天觉醒(SCOPA-DS)量表。试验流程与Ⅱ期研究有明显不同的是,在筛选入组后,受试者首先进入为期2周的导入期,在此期间接受用于治疗PD的非药物性短暂心理社会治疗(BPST-PD),从而在基线之前引起安慰剂反应。最终治疗组有89例、对照组有87例受试者完成了全部研究随访。与对照组相比,治疗组的SAPS-PD评分明显改善(得分下降37% vs. 14%, $P = 0.0006$), CGI-S (0.44 vs. 1.02, $P = 0.0007$)和CGI-I(3.45 vs. 2.78, $P = 0.0011$)评分的差异也有统计学意义。亚组分析显示匹莫范色林疗效与年龄、性别或MMSE评分无明显相关。混合模型重复测量分析发现治疗组的照料者与对照组相比负担更少,但与精神症状的改善无相关性,表明匹莫范色林存在广泛的积极影响。更重要的是,治疗组的UPDRS运动评分没有改变,两组的不良反应发生率均小于5%,提示该药安全性良好。

一项荟萃分析纳入了4项匹莫范色林的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究,包括417例匹莫范色林治疗组和263例安慰剂对照组的PDP患者^[15]。主要结局指标为SAPS-幻觉(H)和妄想(D)评分(SAPS-H+D),其他结局指标包括SAPS-H、SAPS-D、UPDRS-II+III、停药率和不良反

应。与对照组相比,治疗组SAPS-H+D [95% CI (-3.86, -0.67), $P = 0.005$]、SAPS-H [95% CI (-3.45, -0.86), $P = 0.001$]及SAPS-D [95% CI (-2.32, -0.32), $P = 0.010$]评分均显著降低。两组在全因停药率、不良反应和死亡率、UPDRS-II+III评分上无显著差异。在进一步的大样本长程随访研究中,纳入了服用匹莫范色林治疗至少6个月的被试超过300例,其中270例服药1年以上,150例服药2年以上,最常见的不良反应有尿路感染(13%)、跌倒(11%)和外周水肿(7%)^[16]。另一项回顾性研究纳入了91例匹莫范色林治疗患者,平均治疗时间为14.9个月,有69%的受试者精神症状得到了临床改善,22%出现了以步态不稳(5%)为主的不良反应,12%因不良反应停药^[17]。由于PD晚期PDP发病率的增加,使用匹莫范色林的患者可能更为年长,容易出现更多的不良反应、并发症和更高的死亡率,因此上述研究所报告的所有不良反应中,真正与药物相关的不良反应仍需进一步证明。总之,匹莫范色林对PDP的治疗是有益的,并具有相对良好的安全性和耐受性。

2 匹莫范色林与DRP

精神症状在认知障碍患者中十分常见,同时也是痴呆进展的危险因素之一,既往研究发现使用抗精神病药物治疗DRP会导致显著的认知功能下降^[20],因此,能够有效控制精神症状、同时不损害认知功能且具有安全性和耐受性的药物仍旧缺乏。

Espay等^[18]根据匹莫范色林Ⅲ期临床研究中受试者的MMSE得分,进一步分为认知障碍组(MMSE得分21~24, $n = 50$)和非认知障碍组(MMSE得分 ≥ 25 , $n = 135$),根据是否同时使用促认知药物分为使用组($n = 69$)和不使用组($n = 116$),主要结果与Ⅲ期临床研究一致,次要结果为CGI-I和耐受性。结果显示相较于非认知障碍组,在认知障碍组中,匹莫范色林组与安慰剂组间SAPS-PD评分改善的差异更明显($P = 0.002$ vs. $P = 0.046$)。相较于不同时使用促认知药物组,使用组中两亚组间SAPS-PD评分改善的差异更明显($P = 0.012$ vs. $P = 0.041$)。提示匹莫范色林对PDP伴有认知障碍患者的抗精神病作用较强,并可通过同时使用促认知药物来增强其抗精神病作用。该结论使得研究者们将匹莫范色林视作一种有潜力治疗痴呆患者精神症状的新药物。

一项单中心RCT研究^[19]探索了匹莫范色林对AD患者精神症状(幻觉和妄想)的疗效和安全性,

纳入了 50 岁以上、诊断为可能的 AD 或很可能的 AD 并且存在精神性病症状的受试者共 181 例,随机分为匹莫范色林治疗组 ($n=90$) 和安慰剂对照组 ($n=91$),给予每日 34 mg 匹莫范色林口服,其中有治疗组 77 例和对照组 83 例完成了 6 周的治疗,治疗组 67 例和对照组 73 例完成了 12 周的治疗。主要终点为神经精神科问卷-疗养院版 (NPI-NH) 精神病评分从基线到第 6 周的平均变化。在第 6 周,治疗组 NPI-NH 精神病评分平均降低 3.76,与对照组(降低 1.93)相比差异有统计学意义 [95% CI (-3.64, -0.04), $P=0.045$]。然而在第 12 周时,治疗组未体现出显著优势 [95% CI (-2.23, 1.21), $P=0.561$]。不良反应报告与既往研究相类似,治疗组和对照组分别有 9% 和 12% 的受试者因不良反应停药。两组均未观察到对认知功能或运动功能的不利影响。该研究中,匹莫范色林在主要终点体现出对 AD 患者精神症状良好的疗效及耐受性,并且对认知没有负面影响,然而在第 12 周的进一步随访没有体现出显著优势,仍需继续探索。另外,还有两项未发表的、分别纳入了 111 例及 79 例受试者的 RCT 研究探索了匹莫范色林治疗 AD 患者躁动及攻击性症状的疗效及安全性 (ClinicalTrials.gov. NCT02992132, NCT03118947),其研究结果可能能够扩大该药物在 AD 中的适用范围。

除了 PD 和 AD 以外,路易体痴呆 (DLB)、额颞叶痴呆 (FTD) 及血管性痴呆 (VD) 患者合并有精神症状的发生率分别为 75%、10% 和 15%^[21],其中 DLB 的典型症状包括帕金森综合征,因此匹莫范色林可能对于各类型 DRP 的治疗均具有潜力。一项正在进行的 RCT 研究 (ClinicalTrials.gov. NCT03325556),拟纳入 356 例符合标准的患者,随机分入安慰剂组、匹莫范色林 20 mg 治疗组及匹莫范色林 34 mg 治疗组进行为期 12 周的治疗,主要结局指标为截止至第 26 周时,患者从入组至精神症状复发的时间,从而评价匹莫范色林对预防 DRP 复发的效果。

3 总结与展望

目前的研究结果证明了匹莫范色林治疗 PDP 优势,其疗效好、耐受性佳且不良反应小,并且是一种有潜力的 AD 精神症状治疗药物,对其他类型 DRP 的疗效仍在研究中。虽然多项研究均证明其耐受性及安全性良好,目前没有严重不良反应报道,可以暂时认为该药比现有的临床抗精神病药物更安

全,但与药物相关的不良反应仍不容忽视,需要进一步证明。

总之,随着 PD 及痴呆症患者的逐年递增,相关精神症状发病人群也逐渐扩大,疗效确切且不良反应小的药物对疾病治疗具有重要意义。匹莫范色林对精神症状的控制具有良好的临床应用前景,随着更多更完善的临床研究开展,该药的适用范围可能能够进一步扩大,使更多患者及其家属得到获益。

参 考 文 献

- Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease [J]. *Drugs Aging*, 2008, 25(8):665-682
- Goetz CG, Fan W, Leurgans S, et al. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(5):713-716
- Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH work group [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(8):1061-1068
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study [J]. *Lancet*, 2005, 366: 2112-2117
- Köhler S, Allardyce J, Verhey FRJ, et al. Cognitive decline and dementia risk in older adults with psychotic symptoms: a prospective cohort study [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013, 21: 119-128
- Thanvi BR, Lo TC, Harsh DP. Psychosis in Parkinson's disease [J]. *Postgrad Med J*, 2005, 81(960):644-646
- Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(4):416-421
- Hacksell U, Burstein ES, McFarland K, et al. On the discovery and development of pimavanserin: a novel drug candidate for Parkinson's psychosis [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(10):2008-2017
- 王艳芝, 杨君义, 徐飞. 匹莫范色林: 治疗帕金森病精神病的 5 羟色胺 2A 反向激动剂 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 12(4):874-877
- 贺晓娟, 尚振华. 匹莫范色林的合成 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(20):2407-2411
- 张明洁, 李坤杰, 陈珊珊, 等. 匹莫范色林的降解动力学及降解产物的研究 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2018, 35(9):756-762
- Vanover KE, Robbins-Weilert D, Wilbraham DG, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of ACP-103 following single or multiple oral dose administration in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47: 704-714

(下转第 290 页)

28 Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al. HLA-B * 1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(12):2461-2465

29 武东,汪晓娟,汪小五,等. 104例住院患者药源性血小板减少症不良反应报告分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(17):1766-1771

30 Yohannan B, Luu DCN, Feldman M. Entecavir-Associated Thrombocytopenia: A Case Report and Review of the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of a Rare but Reversible Cause of Thrombocytopenia. [J]. *Case Rep Hematol*, 2019, 2019:4319148

31 Kim JT, Jeong HW, Choi KH, et al. Delayed hypersensitivity reaction resulting in maculopapular-type eruption due to entecavir in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(42):15931-15936

32 Aster RH, Curtis BR, Mcfarland JG, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia. pathogenesis, diagnosis and management[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(6):911-918

33 郜桂菊,林可可,肖江,等. 艾滋病患者 HAART 致高乳酸血症及乳酸酸中毒 10 例临床分析[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2012, 26(2):141-143, 152

34 戴茂林,何锐,王丹,等. 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝衰竭的安全性初步观察[J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(4):84-85

35 Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function [J]. *Hepatology*, 2009, 50(6):2001-2006

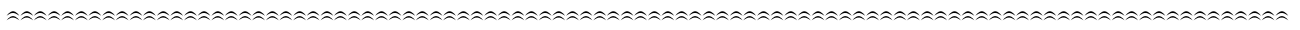
36 李亚萍,张俊林. 慢性重型乙肝患者血乳酸水平变化及核苷类抗病毒治疗的疗效分析[J]. *安徽医药*, 2014, 18(1):152-154

37 Revelly JP, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(10):2235-2240

38 陈婧,胡瑾华,刘晓燕,等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血乳酸水平影响因素分析[J]. *传染病信息*, 2011, 24(3):156-158, 184

39 Garrabou G, Soriano A, Lopez S, et al. Reversible inhibition of mitochondrial protein synthesis during linezolid-Related hyperlactatemia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3):962, 967

(2019-12-05 收稿 2020-02-03 修回)



(上接第 279 页)

13 Meltzer HY, Mills R, Revell S, et al. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35: 881-892

14 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.

15 Yasue I, Matsunaga S, Kishi T, et al. Serotonin 2A Receptor Inverse Agonist as a Treatment for Parkinson's Disease Psychosis; A Systematic Review and Meta-analysis of Serotonin 2A Receptor Negative Modulators [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50: 733-740

16 Combs BL, Cox AG. Update on the treatment of Parkinson's disease psychosis: role of pimavanserin [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 737-744

17 Sellers J, Darby RR, Farooque A, et al. Pimavanserin for Psychosis in Parkinson's Disease-Related Disorders; A Retro-

spective Chart Review [J]. *Drugs Aging*, 2019, 36: 647-653

18 Espay AJ, Guskey MT, Norton JC, et al. Pimavanserin for Parkinson's Disease psychosis: Effects stratified by baseline cognition and use of cognitive-enhancing medications [J]. *Mov Disord*, 2018, 33: 1769-1776

19 Ballard C, Banister C, Khan Z, et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of pimavanserin versus placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17: 213-222

20 Vigen CLP, Mack WJ, Keefe RSE, et al. Cognitive Effects of Atypical Antipsychotic Medications in Patients With Alzheimer's Disease: Outcomes From CATIE-AD [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(8):831-839

21 Cummings J, Ballard C, Tariot P, et al. Pimavanserin: Potential Treatment For Dementia-Related Psychosis [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2018, 5: 253-258

(2019-11-05 收稿 2019-11-26 修回)