

## 帕金森病冻结步态治疗药物的研究进展

赵 鹏

天津医科大学总医院 神经内科, 天津 300052

**摘要:** 帕金森病是常见的神经系统变性疾病, 冻结步态是帕金森病的难治性症状, 表现为患者试图行走或前进时步伐短暂、突然地中止, 在中晚期帕金森病患者中比较常见, 严重影响患者的生活质量和预后。目前帕金森病冻结步态的治疗以药物为主, 辅以康复及手术治疗。就帕金森病冻结步态治疗药物的研究进展进行综述, 主要包括影响多巴胺能神经递质的药物, 如左旋多巴、多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶 B 抑制剂; 同时影响多巴胺能和非多巴胺能神经递质的药物, 如金刚烷胺、屈昔多巴联合恩他卡朋、哌甲酯等; 影响非多巴胺能神经递质的药物, 如胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药及伊曲茶碱等。

**关键词:** 帕金森病; 冻结步态; 药物; 多巴胺

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2020)07 - 1495 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.045

## Research progress on drug therapy of freezing of gait in Parkinson's disease

ZHAO Peng

Department of Neurology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

**Abstract:** Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease. Freezing of gait is a refractory symptom of Parkinson's disease, which is manifested by the short and sudden stop of the patient's step when they try to walk or move forward. Freezing of gait is common in the patients with Parkinson's disease in the middle and late stage, which seriously affects the quality of life and prognosis of the patients. At present, the treatment of freezing of gait in Parkinson's disease is mainly drugs, supplemented by rehabilitation and surgery. This paper reviews the research progress of drugs for the treatment of freezing of gait in Parkinson's disease, including drugs that affect dopaminergic neurotransmitters, such as levodopa, dopaminergic receptor agonists, monoamine oxidase B inhibitors; drugs that affect both dopaminergic and non dopaminergic neurotransmitters, such as amantadine, droxidopa combined with entacapone, methylphenidate; drugs that affect nondopaminergic neurotransmitters, such as cholinesterase inhibitors, antidepressants and itracophylline.

**Key words:** Parkinson's disease; freezing of gait; drug; dopamine

帕金森病是一种常见的好发于中老年的神经系统变性病, 表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓 and 姿势步态障碍。其中冻结步态是帕金森病的难治性症状, 在中晚期帕金森病患者中比较常见, 表现为患者试图行走或前进时步伐短暂、突然地中止; 患者常常形容行走, 特别是起步或转弯时感觉自己的脚像“粘”在地板上或被地板吸住, 抬脚、迈步困难, 可持续数秒钟到数十秒钟, 最严重时几乎不能迈步, 需要他人或拐杖辅助才能起步。冻结步态的主要危害在于可能导致患者跌倒, 由于帕金森病

患者多为中老年人、伴有骨质疏松的比例较高, 因此易造成骨折、关节损伤等最终影响患者生活质量和预后。目前帕金森病冻结步态的治疗以药物治疗为主, 辅以康复和手术治疗。帕金森病冻结步态的发生机制比较复杂, 与包括多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺、乙酰胆碱、谷氨酸、腺苷等在内的多种神经递质密切相关, 所以治疗帕金森病冻结步态的药物按照影响神经递质的不同可以分为3类: 影响多巴胺能神经递质的药物如左旋多巴、多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶 B 抑制剂; 同时影响多巴胺

收稿日期: 2020-06-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81471220); 天津市自然科学基金面上项目(18JCYBJC25900)

作者简介: 赵 鹏(1978—), 男, 博士, 研究方向为帕金森病。E-mail: zhaopeng7824@126.com

能和非多巴胺能神经递质的药物,如金刚烷胺、屈昔多巴联合恩他卡朋、哌甲酯等;影响非多巴胺能神经递质的药物,如胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药及伊曲茶碱等。本文主要对上述帕金森病冻结步态治疗药物的相关研究进展进行综述。

## 1 影响多巴胺能神经递质的药物

帕金森病的主要病理特征为多巴胺能神经元变性导致黑质纹状体通路多巴胺能神经递质减少,所以多巴胺在帕金森病发病机制中起着至关重要的作用。当帕金森病患者出现冻结步态时,应首先尝试应用或优化正在使用的影响多巴胺能神经递质的药物,如左旋多巴、多巴胺能受体激动剂、单胺氧化酶 B 抑制剂等。

### 1.1 左旋多巴

帕金森病冻结步态根据对左旋多巴的疗效如何又可分为 3 种类型:多巴反应性冻结步态、多巴诱导性冻结步态和多巴抵抗性冻结步态。对于多巴反应性冻结步态,加用左旋多巴或增加正在服用的左旋多巴的剂量能够改善冻结步态<sup>[1-2]</sup>,也可以尝试一些新的左旋多巴剂型,如左旋多巴肠凝胶<sup>[3]</sup>、吸入性左旋多巴制剂 CMT-301<sup>[4]</sup>等。这种类型的冻结步态最多见、常发生在帕金森病的“关”期,并且多具有症状波动性;而多巴诱导性冻结步态发生在“开”期,服用或增加左旋多巴剂量会使冻结步态加重,这种类型的冻结步态很少见,处理方法为减少正在服用的左旋多巴的剂量;多巴抵抗性冻结步态的发生机制一般认为与多巴胺能神经递质无关,冻结步态可以发生在“关”期、也可以发生在“开”期,所以一般调整左旋多巴用量与患者冻结步态的转归无关。另外,还有一种所谓的“假性开期冻结步态”值得关注,当患者的肌强直和运动迟缓明显缓解而冻结步态未改善时,可尝试增加左旋多巴的剂量以观察步态是否改善,其中部分“假性开期冻结步态”患者随着左旋多巴剂量增加冻结步态逐渐改善,这是由于左旋多巴改善帕金森病冻结步态所需剂量往往高于改善其他运动症状所需剂量所致。为了排除这种“假性开期冻结步态”,有学者建议左旋多巴剂量应达到 1 000 mg/d,并持续服用超过 2 个月<sup>[5]</sup>。

### 1.2 多巴胺能受体激动剂

以普拉克索、吡贝地尔、罗匹尼罗、罗替戈汀、阿扑吗啡为代表的非麦角碱类多巴胺能受体激动剂通过激活突触后膜多巴胺受体而影响多巴胺能神经

递质,是目前治疗帕金森病的主要药物,但对于改善冻结步态,疗效反应不一。2008 年, Kano 等<sup>[6]</sup>观察了 36 名出现了冻结步态的帕金森病患者经过普拉克索(起始剂量 0.125 mg/d,逐渐加量至 1.5 mg/d)治疗后步态得到缓解;2016 年, Ikeda 等<sup>[7]</sup>对比了罗替戈汀透皮贴剂、罗匹尼罗缓释片、普拉克索缓释片 3 种多巴胺能受体激动剂治疗帕金森病冻结步态的效果,发现只有使用罗替戈汀的患者冻结步态量表评分较用药前明显下降,而使用罗匹尼罗和普拉克索的患者冻结步态并未得到改善,甚至部分患者加重。2010 年, Vaamonde 等<sup>[8]</sup>尝试利用皮下注射阿扑吗啡改善帕金森病患者晨起冻结步态,也未得到阳性结果。这些研究提示多巴胺能受体激动剂对于帕金森病冻结步态可能是把“双刃剑”,可以改善、也可能加重部分患者的冻结步态。

### 1.3 单胺氧化酶 B 抑制剂

以雷沙吉兰、司来吉兰为代表的单胺氧化酶 B 抑制剂常用于缓解帕金森病冻结步态,它们的主要作用机制为通过抑制单胺氧化酶 B 活性从而延缓突触间隙中多巴胺的降解。2005 年, Rascol 等<sup>[9]</sup>观察了雷沙吉兰对于 278 名伴有冻结步态的帕金森病患者的疗效,发现大多数患者服用 1 mg/d 雷沙吉兰后冻结步态得到不同程度的缓解;随后的一些研究再次证实了雷沙吉兰或司来吉兰能够改善帕金森病患者的冻结步态<sup>[10-13]</sup>。另外, DATATOP 队列研究也初步提示单胺氧化酶 B 抑制剂有可能减少帕金森病患者发生严重冻结步态的风险<sup>[14]</sup>,所以部分学者建议当帕金森病患者出现早期轻度冻结步态时,应及时添加雷沙吉兰、司来吉兰等单胺氧化酶 B 抑制剂治疗。

## 2 同时影响多巴胺能和非多巴胺能神经递质的药物

多巴抵抗性冻结步态的发现提示帕金森病冻结步态的发生机制比较复杂,不仅和多巴胺能神经递质相关,其他非多巴胺能神经递质也可能参与了帕金森病冻结步态的形成,如乙酰胆碱、谷氨酸、去甲肾上腺素等。同时影响多巴胺能和非多巴胺能神经递质的药物理论上改善帕金森病冻结步态可能更加有效,如金刚烷胺、屈昔多巴联合恩他卡朋、哌甲酯等。

### 2.1 金刚烷胺

金刚烷胺治疗帕金森病的药理机制比较复杂,既通过促进纹状体多巴胺的合成和释放、减少神经元对多巴胺的重吸收而增加了突触间隙中多巴胺的

水平，又通过抗胆碱、轻度谷氨酸受体拮抗作用而影响了其它非多巴胺能神经递质。一项回顾性研究发现 11 名出现了冻结步态的帕金森病患者服用 200 mg/d 金刚烷胺后，10 名患者主观感觉冻结步态好转，但其中 4 名患者 4 个月后疗效又有所下降<sup>[15]</sup>，这提示金刚烷胺改善帕金森病冻结步态的疗效可能并不持续，需要更长程的观察。另外，金刚烷胺静脉剂型也被尝试应用于治疗帕金森病冻结步态，但疗效目前并不肯定<sup>[16-18]</sup>。

### 2.2 屈昔多巴联合恩他卡朋

屈昔多巴为去甲肾上腺素前体药，透过血脑屏障后能够直接代谢为去甲肾上腺素；而恩他卡朋通过抑制儿茶酚-O-甲基转移酶活性阻断了外周左旋多巴向 3-O-甲基多巴的转化，所以屈昔多巴和恩他卡朋联合应用同时影响了多巴胺能和去甲肾上腺素能神经递质。一项开放标签、随机对照研究纳入了 16 名伴发冻结步态的帕金森病患者，在原有治疗基础上分别加用屈昔多巴、恩他卡朋或屈昔多巴联合恩他卡朋，随访发现只有屈昔多巴联合恩他卡朋治疗组患者冻结步态得到改善，并且这些患者的冻结步态均为多巴抵抗性<sup>[19]</sup>，这也提示多巴抵抗性冻结步态与去甲肾上腺能神经递质密切相关。而另一项研究提示单用屈昔多巴亦能改善部分帕金森病患者的冻结步态，只是所需剂量较大<sup>[20]</sup>。同时，屈昔多巴能够在一定程度上改善神经源性体位性低血压<sup>[21]</sup>，所以当帕金森病患者同时出现多巴抵抗性冻结步态和体位性低血压时，屈昔多巴或屈昔多巴联合恩他卡朋是很好的治疗选择。

### 2.3 哌甲酯

和屈昔多巴联合恩他卡朋类似，哌甲酯也同时作用于多巴胺能和去甲肾上腺素能神经递质，先后两项研究发现帕金森病患者经优化多巴胺能药物和丘脑底核电刺激治疗后冻结步态仍未缓解时，给予日剂量 1 mg/kg 哌甲酯治疗 3 个月后，大多数患者的冻结步态得到明显缓解<sup>[22-23]</sup>，这说明哌甲酯对于多巴抵抗性冻结步态具有很好的治疗效果。但需要注意的是，哌甲酯和单胺氧化酶 B 抑制剂合用时会升高患者的血压。

## 3 影响非多巴胺能神经递质的药物

对于多巴诱导性冻结步态，加用影响多巴胺能神经递质的药物会使帕金森病患者的冻结步态加重，但减少影响多巴胺能神经递质的药物又可能使患者的震颤、肌强直等其他运动症状加重，所以单

纯影响非多巴胺能神经递质的药物对于此类患者冻结步态的改善效果如何成为目前研究的热点，包括胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药、腺苷 A2A 受体拮抗剂在内的多种影响非多巴胺能神经递质的药物被尝试应用于帕金森病冻结步态的治疗。

### 3.1 胆碱酯酶抑制剂

胆碱酯酶抑制剂通过增加突触间隙的乙酰胆碱水平从而改善阿尔茨海默病患者的认知障碍，对帕金森病伴发痴呆患者改善认知功能亦有帮助。另外，已有研究证实帕金森病冻结步态发生发展与胆碱能通路密切相关<sup>[24]</sup>，胆碱酯酶抑制剂也逐渐尝试用于治疗帕金森病冻结步态。2007 年 Litvinenko 等<sup>[25]</sup>给 21 名帕金森病痴呆并伴有冻结步态的患者加用 16 mg/d 加兰他敏治疗 24 周后，患者的冻结步态得到明显改善；但 2016 年另一项关于卡巴拉汀治疗帕金森病冻结步态的随机双盲试验却未发现肯定的疗效<sup>[26]</sup>。所以，胆碱酯酶抑制剂治疗帕金森病冻结步态疗效如何还需更多临床观察。

### 3.2 抗抑郁药

虽然抑郁是帕金森病患者发生冻结步态的重要危险因素，并且中脑边缘系统通路及 5-羟色胺能神经递质亦被证实参与了帕金森病冻结步态的形成<sup>[24]</sup>，但目前有关抗抑郁药治疗帕金森病冻结步态的临床试验还很少。仅有的一项多中心随机研究入组了 52 名帕金森病合并轻中度抑郁患者，其中给予了 25 名患者选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（帕罗西汀或艾司西酞普兰）治疗、27 名患者 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（度洛西汀）治疗，发现患者除抑郁症状得到明显改善外，冻结步态也有很好的缓解，但服用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂及 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂两组之间并无差异<sup>[27]</sup>。这项研究提示当帕金森病患者同时合并抑郁和冻结步态时可以尝试使用抗抑郁药，但也应注意后者不能和单胺氧化酶 B 抑制剂合用，以防发生 5-羟色胺综合征。

### 3.3 伊曲茶碱

伊曲茶碱是选择性腺苷 A2A 受体拮抗剂，目前常用于改善帕金森病患者运动症状“剂末现象”，而单药治疗帕金森病运动症状尚未获得国内外指南的推荐。目前有两项临床试验发现伊曲茶碱能够改善中晚期帕金森病患者冻结步态<sup>[28-29]</sup>，特别是 2019 年的一项多中心前瞻性研究发现 31 名中晚期帕金森病患者经过 20、40 mg/d 伊曲茶碱治疗 12 周后，

冻结步态均得到明显改善<sup>[29]</sup>, 这提示伊曲茶碱在帕金森病冻结步态治疗领域具有很好的应用前景。

### 3.4 其他药物

除了上述提及药物外, 还有一些影响非多巴胺能神经递质的药物, 如作用于腺苷受体和 $\gamma$ 氨基丁酸受体的咖啡因<sup>[30]</sup>、作用于谷氨酸能神经递质的美金刚<sup>[31]</sup>、作用于去甲肾上腺素能神经递质的托莫西汀<sup>[32]</sup>等已开始尝试被用于缓解帕金森病冻结步态, 但目前相关研究较少、研究样本量偏小、疗效报道亦不一致, 尚需进一步开展更高质量的随机对照临床试验以证实它们对于帕金森病冻结步态的确切疗效。

### 4 结语

帕金森病冻结步态由于其高发性、高致残性和难治性而得到了临床医生和患者越来越多的关注, 但目前帕金森病冻结步态的发病机制尚未被完全阐明。从参与的神经递质角度分析冻结步态的产生除和多巴胺密切相关外, 去甲肾上腺素、5-羟色胺、乙酰胆碱、谷氨酸、 $\gamma$ 氨基丁酸、腺苷等多种非多巴胺能神经递质亦参与了帕金森病冻结步态的形成, 所以目前影响多巴胺能神经递质和非多巴胺能神经递质的药物都先后被尝试应用于帕金森病冻结步态的治疗。而另一方面, 帕金森病冻结步态根据对多巴胺能药物的临床疗效如何又可进一步分为多巴反应性、多巴诱导性和多巴抵抗性冻结步态, 对于多巴反应性冻结步态, 影响多巴胺能神经递质的药物如左旋多巴、多巴胺能受体激动剂和单胺氧化酶B抑制剂等应作为治疗首选; 而同时影响多巴胺能和非多巴胺能神经递质的药物, 如金刚烷胺、屈昔多巴联合恩他卡朋、哌甲酯等则被更多应用于多巴抵抗性冻结步态; 对于多巴诱导性冻结步态, 单纯影响非多巴胺能神经递质的药物, 如加兰他敏、帕罗西汀、艾司西酞普兰、度洛西汀、伊曲茶碱等更值得被尝试应用, 但临床实践中也应关注这些药物的不良反应及药物间相互作用的禁忌。冻结步态的药物治是目目前帕金森病运动症状治疗的难点和研究热点, 许多临床药物试验正在进行之中, 期待着这些研究成果的尽早发表以支持更多的药物用于改善帕金森病患者的冻结步态。

### 参考文献

[1] Schaafsma J D, Balash Y, Gurevich T, *et al.* Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2003, 10(4): 391-398.

[2] Fietzek U M, Zwosta J, Schroeteler F E, *et al.* Levodopa changes the severity of freezing in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(10): 894-896.

[3] Zibetti M, Angrisano S, Dematteis F, *et al.* Effects of intestinal Levodopa infusion on freezing of gait in Parkinson disease [J]. *J Neurol Set*, 2018, 385: 105-108.

[4] Lewitt P A, Hauser R A, Grosset D G, *et al.* A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(9): 1356-1365.

[5] Espay A J, Fasano A, van Nuenen B F, *et al.* "On" state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication [J]. *Neurology*, 2012, 78: 454-457.

[6] Kano O, Ikeda K, Kiyozuka T, *et al.* Beneficial effect of pramipexole for motor function and depression in Parkinson's disease [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(4): 707-710.

[7] Ikeda K, Hirayama T, Takazawa T, *et al.* Transdermal patch of rotigotine attenuates freezing of gait in patients with Parkinson's disease: an open-label comparative study of three non-ergot dopamine receptor agonists [J]. *Intern Med (Tokyo, Japan)*, 2016, 55(19): 2765-2769.

[8] Vaamonde Gamo J, Cabello J P, Gallardo Alcaniz M J, *et al.* Freezing of gait unresponsive to dopaminergic stimulation in patients with severe Parkinsonism [J]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 2010, 25(1): 27-31.

[9] Rascol O, Brooks D J, Melamed E, *et al.* Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial [J]. *Lancet*, 2005, 365(9463): 947-954.

[10] Cibulcik F, Benetin J, Kurca E, *et al.* Effects of rasagiline on freezing of gait in Parkinson's disease - an open-label, multicenter study [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(4): 549-552.

[11] Rahimi F, Roberts A C, Jog M. Patterns and predictors of freezing of gait improvement following rasagiline therapy: a pilot study [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 150: 117-124.

[12] Iijima M, Mitoma H, Uchiyama S, *et al.* Long-term monitoring gait analysis using a wearable device in daily lives of patients with Parkinson's disease: the efficacy of Selegiline hydrochloride for gait disturbance [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 542.

[13] 曲 艳, 李晓红. 司来吉兰治疗帕金森病冻结步态患者的有效性和安全性分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(5): 202-203.

- [14] Giladi N, McDermott M P, Fahn S, *et al.* Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort [J]. *Neurology*, 2001, 56: 1712-1721.
- [15] Malkani R, Zadikoff C, Melen O, *et al.* Amantadine for freezing of gait in patients with Parkinson disease [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2012, 35(6): 266-268.
- [16] Lee J Y, Oh S, Kim J M, *et al.* Intravenous amantadine on freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial [J]. *J Neurol*, 2013, 260(12): 3030-3038.
- [17] Kim Y E, Yun J Y, Jeon B S. Effect of intravenous amantadine on dopaminergic-drug-resistant freezing of gait [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(6): 491-492.
- [18] Kim Y E, Yun J Y, Yang H J, *et al.* Intravenous amantadine for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48890.
- [19] Fukada K, Endo T, Yokoe M, *et al.* L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) co-administered with entacapone improves freezing of gait in Parkinson's disease [J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80(2): 209-212.
- [20] Tohgi H, Abe T, Takahashi S. The effects of L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine on the total norepinephrine and dopamine concentrations in the cerebrospinal fluid and freezing gait in parkinsonian patients [J]. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 1993, 5(1): 27-34.
- [21] Hauser R A, Biaggioni I, Hewitt L A, *et al.* Integrated analysis of droxidopa for the treatment of neurogenic orthostatic hypotension in patients with Parkinson disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 5(6): 627-634.
- [22] Devos D, Krystkowiak P, Clement F, *et al.* Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(5): 470-475.
- [23] Moreau C, Delval A, Defebvre L, *et al.* Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebocontrolled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(7): 589-596.
- [24] Gao C, Liu J, Tan Y Y, *et al.* Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00191-5>.
- [25] Litvinenko I V, Odinak M M, Mogil'naia V I, *et al.* Efficacy and safety of galantamine (reminyl) in the treatment of dementia in patients with Parkinson's disease (open-label controlled trial) [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S Korsakova*, 2007, 107(12): 25-33.
- [26] Henderson E J, Lord S R, Brodie M A, *et al.* Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(3): 249-258.
- [27] Takahashi M, Tabu H, Ozaki A, *et al.* Antidepressants for depression, apathy, and gait instability in Parkinson's disease: a multicenter randomized study [J]. *Intern Med (Tokyo, Japan)*, 2018, 58(3): 361-368.
- [28] Matsuura K, Kajikawa H, Tabei K I, *et al.* The effectiveness of istradefylline for the treatment of gait deficits and sleepiness in patients with Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662: 158-161.
- [29] Iijima M, Orimo S, Terashi H, *et al.* Efficacy of istradefylline for gait disorders with freezing of gait in Parkinson's disease: a single-arm, open-label, prospective, multicenter study [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(11): 1405-1411.
- [30] Kitagawa M, Houzen H, Tashiro K. Effects of caffeine on the freezing of gait in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(5): 710-712.
- [31] Moreau C, Delval A, Tiffreau V, *et al.* Memantine for axial signs in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(5): 552-555.
- [32] Revuelta G J, Embry A, Elm J J, *et al.* Pilot study of atomoxetine in patients with Parkinson's disease and dopaunresponsive freezing of gait [J]. *Transl Neurodegener*, 2015, 4: 24.