

· 临床研究 ·

托吡酯治疗特发性震颤的临床疗效观察

周 芳,张克忠*

南京医科大学第一附属医院神经内科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨托吡酯治疗特发性震颤的疗效及安全性。方法:连续收集2017年10月—2019年12月在本院门诊及住院部经临床诊断为特发性震颤的患者80例,随机分为托吡酯组40例和普萘洛尔组40例,分别给予托吡酯或普萘洛尔治疗,每3 d加量,观察4周,在用药前及用药后4周分别用特发性震颤等级评定量表(the essential tremor rating assessment scale, TETRAS)进行震颤评分,评估患者使用药物治疗的疗效及不良反应。结果:托吡酯组的震颤评分显著低于普萘洛尔组($P < 0.05$);托吡酯组的总有效率(显效+有效)为92.5%,普萘洛尔组为72.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$);不良反应方面托吡酯组明显少于普萘洛尔组(22.5% vs. 45.0%, $P < 0.05$)。结论:托吡酯对于特发性震颤的治疗是安全有效的,不良反应轻微,可以作为特发性震颤的首选用药。

[关键词] 特发性震颤;托吡酯;普萘洛尔;临床疗效

[中图分类号] R742.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)12-1809-06

doi:10.7655/NYDXBNS20201213

Clinical observation of topiramate in the treatment of essential tremor

ZHOU Fang, ZHANG Kezhong*

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy and safety of topiramate in the treatment of essential tremor. **Methods:** 80 patients were collected who were clinically diagnosed as essential tremor in the outpatient and inpatient department of Lianyungang second people's Hospital from October 2017 to December 2019. Every subject was randomly treated with topiramate or propranolol for 4 weeks. The essential tremor rating assessment scale (TETRAS) score was used before and 4 weeks after treatment to assess the efficacy and adverse effect of drugs were also evaluated. **Results:** Finally, 80 patients were enrolled in the study. After drug treatment, the tremor score in topiramate group was significantly lower than that in propranolol group ($P < 0.05$). The total effective rate in topiramate group and propranolol group was respectively 92.50% and 72.50%. The difference about curative effect between the two groups was statistically significant (22.5% vs. 45.0%, $P < 0.05$). The adverse effect in topiramate group was significantly less than that in propranolol group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Topiramate is an effective and safe drug in the treatment of essential tremor with mild side effects, so it can be used as first choice for essential tremor therapy.

[Key words] essential tremor; topiramate; propranolol; curative effect and safety

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(12): 1809-1814]

特发性震颤(essential tremor, ET)是一种常见的运动障碍性疾病,双侧上肢姿势性或运动性震颤为其主要临床表现,同时震颤也可蔓延至身体的其他

部位(如颌骨、头部)。典型的ET是在随意运动时出现的震颤,频率为4~12 Hz,并可能伴有轻微的运动迟缓,通常表现为轻度的不对称。除了运动表现,非运动症状(non-motor symptoms, NMS)如快速眼动睡眠行为障碍、认知功能障碍、感觉异常、自主障碍症状、抑郁等也可能出现。ET的发病原因仍不清楚,最被广泛认同的危险因素是ET家族史和年龄。

[基金项目] 江苏省卫生计生委科技项目(H201602)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhangkezhong8@126.com

患者对日常生活或生活质量的需求决定是否采取相应的治疗措施,需求程度从非必要到十分积极寻求治疗。ET的治疗分药物治疗及非药物治疗,其中药物可分为一线治疗(普萘洛尔和扑米酮)、二线和三线治疗^[1]。托吡酯是ET的二线治疗药物之一,是一种广谱抗惊厥药,具有多种药理作用,几项研究表明其多种药理活性可能有助于神经稳定作用^[2],包括增强 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)活性、抑制碳酸酐酶、拮抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体,阻断电压依赖性钙和钠通道。托吡酯作为一个潜在的治疗ET的有效药物,近年来愈来愈受到临床医生的关注,但关于它的有效性和安全性,尤其是与一线药物普萘洛尔的非劣性研究尚缺乏报道。本研究旨在进一步评估托吡酯对于治疗ET患者的有效性及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

选择2017年10月—2019年12月于本院临床诊断为ET的患者80例。其诊断标准由国际帕金森和运动障碍学会震颤专责小组提出^[3]。核心诊断标准:①双侧手部和前臂存在运动性或姿势性震颤;②不伴有其他神经系统阳性体征,齿轮现象除外;③可仅有头部震颤,但不伴有肌张力障碍。支持诊断标准:①持续时间>3年;②阳性家族史;③饮酒后震颤减轻。排除标准:①伴有其他神经系统体征,或震颤发生前不久有头部外伤史;②由药物、焦虑、抑郁、甲亢等引起的震颤;③有精神性、心因性震颤病史;④原发性直立性震颤;⑤仅有位置特异性或目标特异性震颤,包括职业性震颤及原发性书写震颤;⑥仅有言语、舌、颈或腿部震颤;⑦单侧的静息性震颤、强直、运动迟缓、反常的位置性震颤;⑧其他排除标准包括癫痫、肾结石病史、目前使用碳酸酐酶抑制剂、对托吡酯或碳酸酐酶抑制剂过敏、在研究开始后30 d内使用抑制震颤的实验性药物或装置。记录ET患者的年龄、性别、病程、家族史等一般项目。最终完成研究患者共80例,其中,男37例,女43例;年龄37~83岁,平均年龄(60.51±10.11)岁;有家族史41例。本研究得到了本院伦理委员会的批准,患者均知情同意。

1.2 方法

依据诊断标准选择诊断为特发性震颤的患者,按随机表顺序随机给予托吡酯或普萘洛尔,每组各

40例。托吡酯组患者服用托吡酯起始剂量25 mg 2次/d,根据患者病情需要每3 d增加25 mg 2次/d,2周内加至100 mg 2次/d,再观察2周;普萘洛尔组40例,给予普萘洛尔10 mg 2次/d,同样根据患者病情需要每3 d增加10 mg,2周内加至20 mg 3次/d,再观察2周。研究期间患者如果出现严重不良反应或者不能耐受药物,则终止临床研究,总疗程均为4周。

1.2.1 观察指标

参照美国国立卫生研究院ET研究组的震颤临床分级。0级:无震颤;Ⅰ级:很轻微震颤(不易发现);Ⅱ级:易发现的、幅度不到2 cm的、无致残性震颤;Ⅲ级:明显的、幅度2~4 cm、部分致残性震颤;Ⅳ级:严重的、幅度超过4 cm、致残性震颤。

参照特发性震颤等级评定量表(the essential tremor rating assessment scale, TETRAS)^[4]评分法对基线(用药前)、药物治疗2周、4周分别进行评分。TETRAS包括3个部分:A部分(评估震颤位置/严重程度等级),分别对面部、舌头、声音、头部、左上肢、右上肢、躯干、左下肢、右下肢及体位(直立式的躯干/腿)在静息状态、姿势保持状态、意向性动作状态进行震颤评分,评分级别按0~4分记录。0分:无;1分:轻微的,几乎看不见,可能是间歇性的;2分:中等,振幅<2 cm,可能是间歇性的;3分:显著的,振幅2~4 cm;4分:严重,振幅>4 cm。B部分(特定的运动任务/功能评级),对书写(只限利手)、画图(左右手)、倒水(左右手)进行评分,评分级别为0~4分。0分:正常;1分:轻度异常,稍震颤,没有水溢出;2分:中度异常,中度震颤,溢出少量水;3分:明显异常,很难完成任务,溢出大量水;4分:严重异常,不按另一只手无法保持铅笔或笔在纸上,无法完成画图,不溢出大部分水就无法倒出。C部分(评估由震颤引起的功能障碍),包括说话、进食、喝水、卫生、穿衣、写作、工作和社会活动,均按0~4分评分。0分:正常;1分:轻度异常;2分:中度异常;3分:明显异常;4分严重异常。

1.2.2 疗效判断标准

TETRAS总分188分,分值愈高表示震颤愈严重;治疗前的震颤评分与治疗后震颤评分相减,差值 ≥ 7 分为显效;2~6分为有效;-1~1分为无效; ≤ -2 分为恶化。

1.2.3 安全性指标

治疗期间密切观测血压和心率变化,如血压<90/60 mmHg或心率小于50次/min为异常,观察并详细记录服药期间有无嗜睡、头晕、疲乏、易激惹、体

重下降、思想迟钝、感觉异常、复视、协调异常、恶心、眼球震颤、困倦、厌食、构音不良、视物模糊、食欲下降、记忆损害、腹泻等症状,根据症状出现与开始服药的先后顺序以及与服药剂量之间的内在关系,判断这些症状是否为药物的不良反应。按出现不良反应的人次统计。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行统计学处理。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;计数资料以频数和百分率表示,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 两组患者一般资料的比较

研究期间共纳入80例ET患者,按随机表顺序给予托吡酯或普萘洛尔,每组40例,所有患者均完成研究过程。两组患者在性别、年龄、发病年龄、病程、首发症状、家族史及治疗前震颤评分方面无统计学差异($P > 0.05$,表1)。

2.2 治疗前后两组震颤严重程度比较

两组患者分别给予普萘洛尔、托吡酯后观察4周,两组患者震颤严重程度均有所改善,其中托吡酯组改善更为明显,两组比较差异具有统计学意义

表1 两组患者一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data between the two groups

变量	普萘洛尔组(n=40)	托吡酯组(n=40)	<i>t</i> 值或 χ^2 值	<i>P</i> 值
性别[n(%)]				
男	17(42.5)	20(50.0)	0.45	0.50
女	23(57.5)	20(50.0)		
年龄(岁)	59.73 ± 10.77	61.30 ± 7.83	-0.75	0.06
发病年龄(岁)	50.78 ± 9.57	52.43 ± 7.74	-0.85	0.44
病程(年)	8.85 ± 3.36	8.88 ± 2.63	-0.04	0.50
首发症状部位[n(%)]				
头面部	8(20.0)	4(10.0)	1.58	0.46
上肢	31(77.5)	35(87.5)		
下肢	1(2.5)	1(2.5)		
家族史[n(%)]				
有	21(52.5)	20(50.0)	0.05	0.82
无	19(47.5)	20(50.0)		
治疗前震颤评分(分)	33.10 ± 19.12	31.88 ± 14.59	0.35	0.73

表2 治疗前后两组患者震颤严重程度比较

Table 2 Comparison of tremor severity between the two groups before and after treatment [n(%)]

组别	治疗前					治疗后				
	0级	I级	II级	III级	IV级	0级	I级	II级	III级	IV级
普萘洛尔组(n=40)	0	5(12.5)	22(55.0)	11(27.5)	2(5.0)	1(2.5)	7(17.5)	23(57.5)	7(17.5)	2(5.0)
托吡酯组(n=40)	0	2(5.0)	25(62.5)	11(27.5)	2(5.0)	7(17.5)	23(57.5)	8(20.0)	2(5.0)	0

治疗前两组患者肢体震颤程度构成无明显差异($Z = -0.442, P = 0.658$)。治疗后两组间比较,托吡酯组在缓解患者肢体震颤程度方面优于普萘洛尔组($Z = -4.782, P < 0.001$)。

($P < 0.05$,表2)。

2.3 两组患者治疗前后震颤评分比较

两组患者治疗前、治疗后震颤评分经Kolmogorov-Smirnov正态性检验,可认为近似正态分布。普萘洛尔组治疗前、后震颤评分变化差异有统计学意义($t = 5.454, P < 0.001$);托吡酯组治疗前、后震颤评分差异有统计学意义($t = 10.279, P < 0.001$);两组治

疗前震颤评分无统计学差异($t = 0.348, P = 0.730$),两组治疗后震颤评分有统计学差异($t = 3.988, P < 0.001$)。

普萘洛尔组患者中,A、C部分评分在给予普萘洛尔治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$),B部分评分差异无统计学意义($P > 0.05$,表3)。而托吡酯组患者中,A、B、C3部分评分在给予托吡酯治疗前

后差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表3)。

2.4 两组患者治疗前后有效率比较

托吡酯组患者治疗后总有效率为92.50%,明显高于普萘洛尔组(72.50%),两组比较具有显著性差

异($\chi^2=4.24, P=0.04$, 表4)。

2.5 两组患者不良反应比较

普萘洛尔组出现不良反应的有18例(45.0%),分别为心率减慢10例,血压下降4例,疲劳4例;托

表3 两组治疗前后震颤评分及A、B、C各部分评分比较

	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
普萘洛尔组(<i>n</i> =40)				
震颤评分	33.10 ± 19.12	30.53 ± 17.63	5.454	<0.001
A部分	13.33 ± 7.93	11.28 ± 7.06	8.268	<0.001
B部分	12.40 ± 7.69	12.05 ± 7.38	1.375	0.177
C部分	7.38 ± 5.43	7.20 ± 5.18	2.479	0.018
托吡酯组(<i>n</i> =40)				
震颤评分	31.88 ± 14.59	17.88 ± 9.56	10.279	<0.001
A部分	13.50 ± 5.27	6.08 ± 4.35	11.150	<0.001
B部分	11.68 ± 6.38	6.93 ± 3.68	6.248	<0.001
C部分	6.70 ± 4.17	4.93 ± 3.31	6.482	<0.001

表4 两组治疗后效果比较

Table 4 Comparison of the effect of two groups of patients after treatment [n(%)]

组别	显效	有效	无效	恶化	总有效率(%)
普萘洛尔组 (<i>n</i> =40)	2(5.0)	27(67.5)	11(27.5)	0	72.5
托吡酯组 (<i>n</i> =40)	31(77.5)	6(15.0)	3(7.5)	0	92.5

吡酯组出现不良反应9例(22.5%),分别为感觉异常3例,疲劳、关注困难、食欲下降各2例。托吡酯组不良反应发生率低于普萘洛尔组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.53, P=0.03$)。

3 讨论

ET作为最常见的运动障碍性疾病,在临床上震颤最常见的一个原因。据估计,在 ≥ 40 岁的人群中,ET的患病率为4.0%~5.6%,随着年龄的增长,ET的患病率进一步增加。环境因素可能是ET的促发因素^[5],摄入 β -咪唑生物碱、咖啡因和乙醇、哈尔碱,接触杀虫剂、铅和其他重金属,都被认为是ET的潜在危险因素。通过家族性的遗传研究、同卵双生遗传变异、候选基因关联研究(candidate gene association studies, CGASs)和全基因组关联研究(genome wide association studies, GWASs)^[6],均已经证明了遗传因素对ET发生风险的重要性。2015年Hor等^[7]鉴定了3个起源于西班牙的ET家系,其中TENM4

的3个不同致病突变都与表型分离,在转基因小鼠上同样表现出严重震颤的ET表型,证明TENM4功能丧失或显著低表达通过影响神经细胞生理过程来驱动ET的发展。Siokas等^[8]全面回顾了74篇关于ET易感性的基因和遗传位点的文章,总结得出已有超过50个基因/遗传位点被检测可能与ET发生相关。本研究显示有家族史的患者41例,占有研究者的51.25%,支持ET有遗传易感性的特点。

ET以前被称为“良性震颤”,但目前“良性”两字已被删除,最近新的研究认识到ET的本质属于神经退行性疾病,会引发NMS,甚至出现与疾病相关的残疾^[9]。随着对疾病认识的增加,对ET解剖定位的认识和病理基础的理解也有所提高。虽然这种疾病的潜在神经病理机制尚未完全阐明,神经影像学和组织病理学以及临床研究人员试图将内皮素与小脑及其连接障碍和可能的神经变性联系起来。尤其是近年来功能神经影像学的发展使得在活体身上研究内皮素的代谢与神经功能和结构变化成为可能^[10]。功能磁共振成像和皮质-肌肉连贯分析研究证明,ET主要累及小脑、丘脑和初级运动皮质。正电子成像术(positron emission tomography, PET)研究发现GABA通路的功能障碍在震颤发生中有重要作用。小脑GABA受体减少会导致小脑输出活动的解除抑制,这种活动沿着小脑-丘脑-皮质通路传播,从而产生震颤。改变这种异常小脑GABA输出活动可能对ET治疗有一定作用^[11]。内皮素的磁共振波谱

成像(magnetic resonance spectroscopy imaging, MRSI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、基于体素的形态学分析(voxel based morphometry, VBM)等方法显示,ET患者的N-乙酰-L-天冬氨酸(N-acetyl-L-aspartate, NAA)/总肌酸(total creatine, TCR)比值降低、分数各向异性(fractional anisotropy, FA)减少、灰质(grey matter, GM)和白质(white matter, WM)体积丢失,提示ET可能是神经退行性疾病^[12]。T2*-MRI显示ET患者脑部铁蓄积增加的证据进一步支持了这一观点。脑部铁异常积聚已经在多种神经退行性疾病中被发现,包括阿尔茨海默氏症、帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)和亨廷顿病。ET的神经病理学研究还发现小脑变性和胶质细胞增生、浦肯野细胞丢失和浦肯野细胞轴突肿胀^[13]。

尽管对ET的病因及发病机制有了越来越多的新见解,但目前仍然是对症治疗。2005年,美国神经病学学会公布了ET的治疗方案,即普萘洛尔和扑米酮应该作为一线治疗,这个建议是基于任意四级证据方案的建议及结论;托吡酯被认为在减少震颤方面可能是有效的,获得了B级证据推荐。2011年ET治疗方案得到进一步的更新,但是,ET治疗指南似乎没有变化。基于这些原因,评估其他药物治疗ET的方法非常必要。意大利运动障碍协会特发性震颤委员会建议,在ET的治疗方案中,应该认识到托吡酯在一线治疗中的潜在作用,并给予强烈推荐。在一项托吡酯治疗ET的双盲安慰剂对照研究表明,托吡酯能有效控制ET的症状,显著提高患者的生活质量^[14]。在一项包含3个随机对照试验,共294例参与者的荟萃分析中也证实,托吡酯能减轻ET患者的震颤程度、运动任务执行能力和改善生活质量^[15]。托吡酯已被认为是治疗ET的一种潜在有用药物,但其与一线药物在有效性、安全性方面的比较尚不确定。

托吡酯有增强GABA能活性、调节GABA-A受体的作用。ET可能是由GABA-A受体缺陷引起的,这在小鼠的基因模型中得到了证明。这一机制提示GABA能系统可能成为药物治疗的潜在靶点,GABA-A受体激动剂可能对ET有效。神经成像研究表明托吡酯有显著的GABA能增强作用。托吡酯口服吸收迅速,生物利用度接近100%。血液浓度达到峰值的时间大约是2h,广泛分布在多种组织包括大脑中。它在肝脏中由P₄₅₀微粒体酶代谢,并通过肾脏机制消除,血浆消除半衰期在19~25h之间,与剂量无关。尽管托吡酯是P₄₅₀同工酶CYP2C19的

温和抑制剂,但实际上并不影响其他药物血药浓度的稳定状态。

本研究分析了80例ET患者,两组患者在性别、年龄、发病年龄、病程、家族史、首发症状、治疗前震颤评分方面无显著差异。ET患者随机给予药物治疗后,托吡酯组在缓解患者肢体震颤程度方面优于普萘洛尔组;两组患者震颤评分均有下降,托吡酯组的震颤评分明显低于普萘洛尔组,提示托吡酯在ET患者的治疗方面优于普萘洛尔。依据TETRAS评分标准,普萘洛尔对震颤程度、震颤引起的功能障碍有效,对特定的运动任务无效;托吡酯对震颤程度、震颤引起的功能障碍、特定的运动任务均有效,从而提示托吡酯在ET患者的治疗方面优于普萘洛尔。

尽管普萘洛尔和扑米酮都被认为是治疗ET的一线药物。然而,既往研究显示,约30%的ET患者对普萘洛尔治疗无效。此外普萘洛尔可能导致疲劳、肌肉无力、阳痿和睡眠障碍。普萘洛尔是哮喘和心脏阻滞患者的禁忌药,与其他老年人经常使用的药物,如地高辛、钙通道阻滞剂和抗心律失常药物会相互作用。扑米酮会导致头晕和嗜睡,它的活性代谢物苯巴比妥会干扰包括华法林在内的许多药物的分解代谢。因此,目前推荐为一线治疗的两种药物仍然存在很多的不足之处,进一步寻找更加安全有效的ET治疗手段迫在眉睫。本研究显示,托吡酯较普萘洛尔具有更好的疗效和较少的不良事件发生,同样是ET的重要治疗药物,尤其是对普萘洛尔治疗无效的ET患者,可以优先选择托吡酯治疗。

托吡酯也存在不良反应如眼球震颤、复视、嗜睡,发生率与滴定的速度以及每日剂量有关;临床实践表明缓慢增加托吡酯的剂量(从25~50mg/d开始,每1~2周增加1次,经8周达目标剂量),最高可达400mg/d,可以显著减少不良反应的发生;此外,80%~90%的不良反应会随着时间推移而自然消失。本研究结果显示,托吡酯组患者有疲劳感、感觉异常、食欲下降等不良反应,但症状相对轻微,发生率低,随着服药时间的延长,不良反应逐渐减轻甚至消失。本研究中无因严重不良反应而退出研究的患者,患者耐受性总体较好。

本研究样本量较少,是单中心非双盲对照研究,且震颤评估量表存在主观因素、缺少客观检测指标。今后将进一步扩大样本量,进行双盲对照研究,延长随访时间,以期获得更为有力的临床研究证据。

托吡酯在治疗ET方面与普萘洛尔相比安全有

效,且不良反应轻微,可以作为ET的首选药物。然而,托吡酯的长期有效性和安全性,还需要扩大样本量与延长随访时间以进一步评估。

[参考文献]

- [1] SHANKER V. Essential tremor: diagnosis and management[J]. *BMJ*, 2019, 366: 14485
- [2] KHALIL N Y, ALRABIAH H K, AL RASHOUD S S, et al. Topiramate: comprehensive profile [J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2019, 44: 333-378
- [3] BHATIA K P, BAIN P, BAJAJ N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors, from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(1): 75-87
- [4] ONDO W, HASHEM V, LEWITT P A, et al. Comparison of the fahn-tolosa-marin clinical rating scale and the essential tremor rating assessment scale [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 5(1): 60-65
- [5] ONG Y L, DENG X, TAN E K. Etiologic links between environmental and lifestyle factors and essential tremor [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(5): 979-989
- [6] MÜLLER S H, GIRARD S L, HOPFNER F, et al. Genome-wide association study in essential tremor identifies three new loci [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12): 3163-3169
- [7] HOR H, FRANCESCETTO L, BARTESAGHI L, et al. Missense mutations in *TENM4*, a regulator of axon guidance and central myelination, cause essential tremor [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(20): 5677-5686
- [8] SIOKAS V, ALOIZOU A M, TSOURIS Z, et al. Genetic risk factors for essential tremor: A review [J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2020, 10: 4
- [9] BRUNO E, NICOLETTI A, QUATTROCCHI G, et al. Topiramate for essential tremor [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4(4): CD009683
- [10] 孙源, 韩新焕, 郁芸, 等. 静息态功能磁共振成像在神经内科疾病中的应用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(10): 1477-1480
- [11] HANDFORTH A, KADAM P A, KOSOYAN H P, et al. Suppression of harmaline tremor by activation of an extrasynaptic GABA_A receptor: implications for essential tremor [J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2018, 8: 546
- [12] GÖVERT F, BECKTEPE J S, DEUSCHL G. Current concepts of essential tremor [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, 172(8-9): 416-422
- [13] LOUIS E D. Essential tremor and the cerebellum [J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 155: 245-258
- [14] CONNOR G S. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor [J]. *Neurology*, 2002, 59(1): 132-134
- [15] CHANG K H, WANG S H, CHI C C, et al. Efficacy and safety of topiramate for essential tremor: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(43): e1809

[收稿日期] 2020-08-27