

· 综述 ·

非典型抗精神病药引起不宁腿综合征的研究进展

王海红 刘晓华 施慎逊

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者: 施慎逊, Email: shishenxun@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.10.010

【摘要】非典型抗精神病药可能引起不宁腿综合征,但相关研究甚少,只有一些病例/系列报道,精神科医师对其认识尚不足。现进行文献复习,探讨非典型抗精神病药物引起的不宁腿综合征的临床特点、病理生理机制以及治疗。

【关键词】不宁腿综合征; 多巴胺; 抗精神病药; 抗抑郁药; 综述

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(15ZR1435400)

Research progress on restless legs syndrome induced by atypical antipsychotics Wang Haihong, Liu Xiaohua, Shi Shenxun
Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China
Corresponding author: Shi Shenxun, Email: shishenxun@163.com

【Abstract】Atypical antipsychotics (AAP) may cause restless legs syndrome (RLS). There is very little research on this, only a few cases/ series of reports have been reported. Psychiatrists do not know enough about it. This article reviews the literatures to explore the clinical characteristics, pathophysiological mechanism and treatment of RLS caused by AAP.

【Key words】Restless legs syndrome; Dopamine; Antipsychotic agents; Antidepressant agents; Review

Fund program: Scientific Research Project of Shanghai Science and Technology Commission (15ZR1435400)

不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)是一种常见的中枢神经感觉运动障碍性疾病,分为原发性和继发性。原发性RLS病因未明,近年来,较多研究表明,RLS与中枢神经系统多巴胺能神经的损害有关^[1]。继发性RLS多由以下因素引起^[2]:营养缺乏;继发于某种疾病;妊娠;药物。近年来,随着非典型抗精神病药(atypical antipsychotics, AAP)在临床上的广泛使用,RLS的个案时有报道,但所有AAP的药品说明书上均未提及此不良反应。为了熟悉AAP引起的RLS,探讨如何处理这种不良反应,我们进行了文献复习,现报道如下。

本文检索了截至2018年6月底Medline、EmBase、CNKI、万方、维普、中国生物医学文摘数据库中有关AAP引起RLS的文献。中文检索关键词包括:不宁腿综合征、非典型抗精神病药、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、利培酮、氯氮平、齐拉西酮、氨磺必利。英文检索关键词包括:restless leg syndrome、RLS、atypical antipsychotics、atypical antipsychotic agents、atypical antipsychotic drugs、AAP、olanzapine、

quetiapine、aripiprazole、risperidone、clozapine、ziprasidone、amisulpride。共搜索到21篇病例/系列报道,其中英文报道19篇,中文2篇。

一、AAP引起RLS的案例汇总

我们检索到的有关AAP引起RLS的病例/系列报道有21篇,共39例患者(男13例、女26例),年龄26~68岁,诊断覆盖精神分裂症、双相情感障碍、抑郁障碍、分裂情感性障碍、偏执性精神病、人格障碍以及癔症。其中单一用药者11例,联合用药者28例,具体情况表1。

综合以上这些病例/系列报道,患者常见的主诉是夜间出现双侧小腿深部或骨头内蠕动、蚁爬、牵拉、抽搐、麻刺、瘙痒、疼痛、紧箍、冷热、触电、撕裂或其他难以描述的不适感。捶打下肢或下床活动可暂时缓解,踢腿、按摩也可减轻。症状减轻或消失后,在平躺或坐位时,又可再次出现,一夜数次。患者常烦躁不安,难以入眠,严重干扰患者的工作、学习和生活。

病例/系列报道中AAP引起的RLS与AAP的剂

表1 非典型抗精神病药物所致不宁腿综合征的病例/系列报道(截至2018年6月)

药物	病例报道	剂量(mg)	年龄(岁)	性别	诊断	合并用药
奥氮平	Kraus等(1999) ^[3]	20	41	男	精神分裂症	无
	Kang等(2009) ^[4]	20	36	女	原发性精神病	0.75 mg 氯硝西洋
		15	34	男	精神分裂症	80 mg 心得安, 2 mg 劳拉西洋, 1 mg 氯硝西洋
		20	28	女	精神分裂症	1 mg 氯硝西洋, 40 mg 心得安
		5	59	男	双相障碍	1 g 丙戊酸钠, 1 g 氨磺必利, 1 mg 氯硝西洋
	Khalid等(2009) ^[5]	20	54	女	双相障碍	无
	Aggarwal等(2010) ^[6]	15	29	男	精神分裂症	无
		2.5	62	女	双相II型	20 mg 西酞普兰, 15 mg 米氮平
		15	36	男	精神分裂症	无
		15	32	女	精神分裂症	无
		15	26	女	癔症	无
	Basu等(2014) ^[7]	不详	38	女	偏执性精神病	无
	喹硫平	Pinninti等(2005) ^[8]	200	68	女	双相I型
Urbano等(2008) ^[9]		600	53	女	双相II型	氯硝西洋, 劳拉西洋, 安非他酮, 奥卡西平
		600	52	女	双相I型	奥卡西平, 劳拉西洋
Chou等(2010) ^[10]		200	47	男	双相I型	丙戊酸钠 700 mg
Webb(2012) ^[11]		600	44	男	双相I型	无
Rittmansberger等(2013) ^[12]		250	65	男	抑郁障碍	文拉法辛 225 mg
		25	41	女	双相II型	900 mg 奥卡西平, 150 mg 曲唑酮
		100	54	女	抑郁障碍	50 mg 阿米替林, 1 mg 劳拉西洋
		50	66	女	抑郁障碍	60 mg 度洛西汀, 30 mg 米氮平
		75	33	女	边缘型人格障碍	1 250 mg 丙戊酸钠, 90 mg 度洛西汀, 30 mg 奥沙西洋
		200	49	女	抑郁障碍	20 mg 艾司西酞普兰, 30 mg 米氮平
		150	61	男	抑郁障碍	300 mg 文拉法辛, 1 mg 劳拉西洋
Çelebi(2014) ^[13]		100	39	女	抑郁障碍	不详
Vohra(2015) ^[14]	不详	40	女	分裂情感性障碍	阿米替林	
	300	43	女	双相障碍	20 mg 西酞普兰	
	250	39	女	复发性抑郁障碍	氟西汀	
	300	38	女	复发性抑郁障碍	200 mg 舍曲林, 120 mg 心得安	
Soyata等(2016) ^[15]	100	39	女	抑郁发作	无	
氯氮平	唐炳静等(2003) ^[16]	200	45	男	精神分裂症	400 mg 舒必利
		50	26	男	精神分裂症	奋乃静 12 mg, 舒必利 600 mg
	Duggal等(2007) ^[17]	50	26	男	双相I型	1400 mg 丙戊酸钠
	Chathanchirayil(2011) ^[18]	325	29	女	精神分裂症	200 mg 氨磺必利
	Raveendranathan等(2013) ^[19]	300	34	女	精神分裂症	10 mg 阿立哌唑
	阿立哌唑	Bolaños-Vergaray等(2011) ^[20]	15	45	女	抑郁障碍
Camn(2016) ^[21]		5	55	女	抑郁障碍	150 mg 文拉法辛, 300 mg 喹硫平
利培酮	Wetter等(2002) ^[22]	6	31	女	分裂情感性障碍	200 mg 氯氮平, 900 mg 丙戊酸钠
齐拉西酮	余正和等(2011) ^[23]	80	32	男	精神分裂症	无

量相关,在加量过程中出现RLS,减量后RLS可消失。一例39岁的女性患者单用100 mg喹硫平,30 min后即出现RLS^[15];一些病例在AAP加量后的5 h~4 d出现RLS;还有一些报道在AAP剂量稳定后的3~8周出现RLS症状。不同AAP引起RLS的情况如下。

1.奥氮平:大部分患者奥氮平的剂量在15~20 mg,奥氮平的剂量由10 mg增加到15 mg后出现RLS,剂量加至20~30 mg时RLS的症状加重,减量后RLS可减轻或消失,提示RLS的出现与奥氮平的剂量相

关。一例62岁的老年患者仅使用2.5 mg的奥氮平即出现了RLS^[6],患者还同时使用了20 mg的西酞普兰和15 mg的米氮平,联合使用抗抑郁药(antidepressant drugs, ADD)增加了RLS的风险。

2.喹硫平:有关喹硫平导致RLS的病例有18例,其中16例是心境障碍的患者,剂量在25~600 mg,18例患者中有11例合并使用了ADD。研究者指出,情感症状可能是RLS的一个危险因素^[12]。

3.阿立哌唑:关于阿立哌唑引起RLS的报道有

2 篇, 剂量分别为 5 mg 和 15 mg, 2 例报道均合并使用了 ADD。与之相矛盾的是, 有报道指出, 阿立哌唑可以治疗由其他抗精神病药物引起的 RLS^[19], 这可能与阿立哌唑对多巴胺 D2 受体的部分激动作用有关。

4. 利培酮: 1 例诊断为分裂情感性障碍的患者使用 6 mg 利培酮出现了 RLS, 她还合并使用了 200 mg 氯氮平和 900 mg 丙戊酸钠。

5. 氯氮平: 氯氮平引起 RLS 的病例报道有 5 例, 剂量为 50 ~ 325 mg, 这 5 例患者全部合并使用了其他药物。其中 1 例合并使用奋乃静及舒必利的精神分裂症患者在使用 50 mg 氯氮平用于改善睡眠时出现了 RLS。

6. 齐拉西酮: 国内报道了 1 例单用齐拉西酮 80 mg 3 d 后出现 RLS 的患者, 换用喹硫平后 RLS 症状消失。

7. 氨磺必利: 目前尚没有相关报道。

二、AAP 引起 RLS 的病理生理机制

大量的药理学研究和临床研究已经为多巴胺能系统功能损害在 RLS 发病中的重要作用提供了证据^[24-26]。接受小剂量多巴胺能药物(包括左旋多巴类药物和多巴胺受体激动剂)的 RLS 患者症状得到改善^[25-26], 使用多巴胺拮抗剂的患者 RLS 症状加重^[24]。单光子发射断层扫描/质子发射断层扫描研究揭示, RLS 患者存在中枢神经系统突触前后多巴胺能系统的功能减退^[27]。

AAP 抗精神病作用的主要机制为多巴胺拮抗作用, 按药理作用主要包括 4 类: 5-羟色胺和多巴胺受体阻滞剂, 如利培酮、齐拉西酮; 多受体作用药, 如氯氮平、奥氮平、喹硫平; 选择性 D2/D3 受体阻滞剂, 如氨磺必利; 多巴胺受体部分激动剂, 如阿立哌唑。神经影像学证实, AAP 继发的 RLS 的首要机制就是多巴胺功能减退^[28-29]。

三、AAP 引起的 RLS 的治疗

根据文献报道, AAP 所致的 RLS 的处理如下: (1) 如果可以停用现有抗精神病药的话, 应首先停用引起 RLS 的 AAP, 换用其他种类的 AAP。(2) 如果不能停药, 可降低 AAP 的剂量; 如果需要的话, 可以联用另一种抗精神病药物(如阿立哌唑)。(3) 可以尝试调整药物的使用方式, 如在总剂量不变的情况下, 增加早上服药的剂量, 减少晚上的剂量。

必须慎重地权衡风险和收益, 调整 AAP 的剂量, 防止精神病性症状加重。若经上述调整后 RLS 症状没有改善, 应遵循原发性 RLS 的治疗原则^[30], 方案需个体化, 包括药物治疗和非药物治疗。

1. 非药物治疗: 保持健康的睡眠卫生习惯, 避

免接触可诱发或加重 RLS 的咖啡因、酒精、尼古丁等, 避免过度运动。局部热敷、按摩或增加末梢血液循环, 也有一定的疗效。

2. 药物治疗: 治疗 RLS 的主要药物包括多巴胺能药物(如左旋多巴、罗匹尼罗、普拉克索、罗替戈汀)、抗癫痫类药物(如加巴喷丁、普瑞巴林)、阿片类药物(如可待因、丙氧芬、羟考酮、曲马朵)和镇静催眠类药物(如佳静安定、氯硝安定等)。多巴胺受体激动剂能有效改善 RLS 症状, 耐受性良好。苯二氮草类药物以氯硝安定最具代表性, 有改善睡眠的作用, 但是否有治疗 RLS 的作用仍存在争议。疼痛明显的患者, 可给予阿片类药物治疗。难治性患者, 可考虑多药联合治疗。需要注意的是, 苯二氮草类及阿片类药物均有呼吸抑制作用, 老年人和睡眠呼吸暂停综合征患者应慎用。

四、小结

多巴胺受体激动剂是 RLS 的一线治疗药物, 多巴胺拮抗剂可导致 RLS, 证明了多巴胺功能障碍在 RLS 中的作用。按照这个理论, 与其他高 D2 受体占有率的 AAP(如利培酮和奥氮平)相比, 氯氮平和喹硫平这种低 D2 受体占有率的药物, 应该较少引起 RLS。然而事实却是, 有较多氯氮平和喹硫平导致 RLS 的报道。这可能是受到用药方式的影响, 如联合使用其他抗精神病药或 ADD; 夜间使用 AAP 用于治疗失眠。喹硫平因镇静和抗焦虑作用被广泛应用于治疗伴或不伴精神病性症状的抑郁障碍。文献报道中使用喹硫平出现 RLS 的病例大多是心境障碍, 这些病例合并使用了 ADD, 而 ADD 本身就可以导致 RLS^[31]。文献报道的氯氮平引起 RLS 案例中, 全部合并使用了其他抗精神病药或心境稳定剂, 联合用药可能增加了 RLS 的风险。

阿立哌唑为弱的多巴胺 D2 样受体(D2、D3、D4)部分激动剂, 质子发射断层扫描研究中, 临床使用量的阿立哌唑有 95% 的受体占有率^[32], 这可以解释一些报道中阿立哌唑可以治疗 RLS 症状。此作用与多巴胺受体激动剂罗匹尼罗、普拉克索相似。而且, 阿立哌唑主要在白天用药。这些原因或许可以解释阿立哌唑较少引起 RLS。到目前为止, 齐拉西酮的报道只有 1 例, 这可能得益于它白天分两次服用以及该药的药理学特性。另外, 齐拉西酮作为抗精神病药的使用较其他 AAP 要少。

但是, AAP 引起 RLS 不能简单地仅以多巴胺消耗理论解释。因为有报道, 奥氮平所致的 RLS 不能被高剂量的苯二氮草类和罗匹尼罗治疗^[33]。AAP 所致 RLS 的潜在病因学需进一步的探索, 很可能还

有其他的病因机制。有研究发现, AAP引起的RLS患者存在BTBD9基因单核苷酸多态性改变^[34], 提示AAP可能不是唯一的诱发因素。

综上所述, 因对多巴胺的拮抗作用, 多种AAP均可导致RLS。目前报道最多的是奥氮平和喹硫平, 氨磺必利尚无相关报道。这些报道提示我们, 诊断为非“精神分裂症”的精神障碍患者、老年患者、联用其他抗精神病药或ADD的患者, 更容易出现RLS; RLS的出现与AAP的剂量相关。因此, 精神科医师必须提高警惕, 严格把握AAP的适应证, 应注意尽量遵循单一用药的原则, 老年患者应低剂量起始, 逐渐缓慢加量, 注意观察, 及时识别和处理RLS。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为王海红, 构思与设计为刘晓华、施慎逊, 论文修订为施慎逊

参 考 文 献

- [1] Guo S, Huang J, Jiang H, et al. Restless Legs Syndrome: From Pathophysiology to Clinical Diagnosis and Management[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 171. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00171.
- [2] 沈赟, 毛成洁, 刘春风. 继发性不宁腿综合征[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(5): 392-397. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.008.
Shen Y, Mao CJ, Liu CF. Secondary restless legs syndrome[J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2013, 13(5): 392-397.
- [3] Kraus T, Schuld A, Pollmächer T. Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1999, 19(5): 478-479.
- [4] Kang SG, Lee HJ, Kim L. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep probably associated with olanzapine[J]. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(5): 597-601. DOI: 10.1177/0269881108091876.
- [5] Khalid I, Rana L, Khalid TJ, et al. Refractory restless legs syndrome likely caused by olanzapine[J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(1): 68-69.
- [6] Aggarwal S, Dodd S, Berk M. Restless leg syndrome associated with olanzapine: a case series[J]. *Curr Drug Saf*, 2010, 5(2): 129-131. DOI: 10.2174/157488610790936187.
- [7] Basu A, Kundu S, Khurana H. Olanzapine-induced restless leg syndrome: a case report and review of literature[J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(4): 450-452. DOI: 10.4103/0253-7613.135965.
- [8] Pinninti NR, Mago R, Townsend J, et al. Periodic restless legs syndrome associated with quetiapine use: a case report[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25(6): 617-618. DOI: 10.1097/01.jcp.0000186870.75042.25.
- [9] Urbano MR, Ware JC. Restless legs syndrome caused by quetiapine successfully treated with ropinirole in 2 patients with bipolar disorder[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28(6): 704-705. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31818b2764.
- [10] Chou KJ, Chen PY, Huang MC. Restless legs syndrome following the combined use of quetiapine and paroxetine[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(6): 1139-1140. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.009.
- [11] Webb J. Co-occurring akathisia and restless legs syndrome likely induced by quetiapine[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24(2): E46-E47. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11060126.
- [12] Rittmannsberger H, Werl R. Restless legs syndrome induced by quetiapine: report of seven cases and review of the literature[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(6): 1427-1431. DOI: 10.1017/S1461145712001599.
- [13] Çelebi F, Soyata AZ, Yargı LI. Restless legs syndrome induced by a single dose of quetiapine: a case report[J]. *Bülteni*, 2014, 24(Ek 1): S231.
- [14] Vohra A. Quetiapine induced restless legs syndrome: A series of four cases[J]. *Asian J Psychiatr*, 2015, 16: 73-74. DOI: 10.1016/j.ajp.2015.05.045.
- [15] Soyata AZ, Celebi F, Yargı LI. Restless Legs Syndrome After Single Low Dose Quetiapine Administration[J]. *Curr Drug Saf*, 2016, 11(2): 172-173. DOI: 10.2174/1574886311207040298.
- [16] 唐炳静, 刘森芳. 氯氮平致不宁腿综合征2例报告[J]. *山东精神医学*, 2003, 16(3): 146. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7201.2003.03.032.
- [17] Duggal HS, Mendhekar DN. Clozapine-associated restless legs syndrome[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(1): 89-90. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31802e7587.
- [18] Chathanchirayil SJ. Restless legs syndrome probably due to clozapine[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2011, 45(11): 1005-1006. DOI: 10.3109/00048674.2011.594949.
- [19] Raveendranathan D, Shiva L, Venkatasubramanian G, et al. Clozapine-induced restless legs syndrome treated with aripiprazole[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, 25(2): E62-E63. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.12050128.
- [20] Bolaños-Vergaray J, Obaya JC, Gonzalez R, et al. Restless legs syndrome due to aripiprazole[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(5): 539-540. DOI: 10.1007/s00228-010-0952-9.
- [21] Camm B. Restless leg syndrome associated with aripiprazole[J]. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2016, 26(4): 438-439.
- [22] Wetter TC, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2002, 35(3): 109-111. DOI: 10.1055/s-2002-31514.
- [23] 余正和, 盘圣明. 齐拉西酮致不宁腿综合征一例[J]. *中华精神科杂志*, 2011, 44(4): 239. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7884.2011.04.016.
- [24] Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, et al. Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients[J]. *Sleep Med*, 2001, 2(1): 57-61. DOI: 10.1016/S1389-9457(00)00025-3.
- [25] Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(10): 878-886. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70576-2.
- [26] Galbiati A, Marelli S, Giora E, et al. Neurocognitive function in patients with idiopathic Restless Legs Syndrome before and after treatment with dopamine-agonist[J]. *Int J Psychophysiol*, 2015, 95(3): 304-309. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2014.12.005.

· 综述 ·

青少年网络游戏成瘾干预研究现状

王者 赵敏

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心物质成瘾科

通信作者: 赵敏, Email: drminzhao@gmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.10.011

【摘要】随着互联网的普及和发展,网络游戏逐渐风靡于青少年群体之中,网络游戏成瘾问题也随之出现。网络游戏成瘾给青少年造成了一系列负面影响。现从药物、心理、物理3方面回顾总结了针对青少年网络游戏成瘾问题的干预方法,以期为未来的研究提供更多的理论支持。

【关键词】青少年; 网络游戏成瘾; 干预; 综述

基金项目:上海市科学技术委员会科研项目(17XD1403300);上海市促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划项目(16CR3015A);上海市重中之重临床医学中心和重点学科建设计划(2017ZZ02021)

Research status of Internet game addiction intervention among young people Wang Zhe, Zhao Min
Substance Addiction Department, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China
Corresponding author: Zhao Min, Email: drminzhao@gmail.com

【Abstract】With the popularization and development of the Internet, online games have become increasingly popular among adolescents, and the problem of online game addiction has also emerged. Internet game addiction has caused series of negative impacts on adolescents. This article reviews the intervention methods for adolescents' online game addiction from three aspects: drug, psychology and physics, in order to provide more theoretical support for future research.

【Key words】Adolescent; Internet game addiction; Intervention; Review

Fund programs: Scientific Research Project of Shanghai Science and Technology Commission (17XD1403300); Three Year Plan for Promoting Clinical Skills and Clinical Innovation in Municipal Hospitals in Shanghai (16CR3015A); Key Clinical Medical Center and Key Disciplines Construction Plan in Shanghai (2017ZZ02021)

- [27] Rizzo G, Li X, Galantucci S, et al. Brain imaging and networks in restless legs syndrome [J]. Sleep Med, 2017, 31: 39-48. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.07.018.
- [28] Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding [J]. Brain, 2006, 129(Pt 8): 2017-2028. DOI: 10.1093/brain/awl163.
- [29] Allen R, Becker PM, Bogan R, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome [J]. Sleep, 2004, 27(5): 907-914.
- [30] Hornyak M, Scholz H, Kohnen R, et al. What treatment works best for restless legs syndrome? Meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications [J]. Sleep Med Rev, 2014, 18(2): 153-164. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.03.004.
- [31] Kolla BP, Mansukhani MP, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review [J]. Sleep Med Rev, 2018, 38: 131-140. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.06.002.
- [32] Grunder G, Carlsson A, Wong DF. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism [J]. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60(10): 974-977. DOI: 10.1001/archpsyc.60.10.974.
- [33] Khalid I, Rana L, Khalid TJ, et al. Refractory restless legs syndrome likely caused by olanzapine [J]. J Clin Sleep Med, 2009, 5(1): 68-69.
- [34] Kang SG, Lee HJ, Park YM, et al. The BTBD9 gene may be associated with antipsychotic-induced restless legs syndrome in schizophrenia [J]. Hum Psychopharmacol, 2013, 28(2): 117-123. DOI: 10.1002/hup.2287.

(收稿日期: 2018-08-08)

(本文编辑: 戚红丹)