

· 综述 ·

多巴胺超敏性精神病的发生机制和治疗的研究现状

吕钦谕 汪崇泽 肖旭东 吴希 王革 徐兰 易正辉

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(吕钦谕、汪崇泽、肖旭东、吴希、王革、徐兰、易正辉); 200040 上海, 复旦大学附属华山医院(吕钦谕、易正辉)

通信作者: 徐兰, Email: zxq771217@qq.com; 易正辉, Email: yizhenghui1971@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.10.008

【摘要】 多巴胺超敏性精神病(DSP)是指长期高剂量服用抗精神病药物后出现反弹性精神病、药物耐受性增加和迟发性运动障碍(TD)。目前, DSP的发生机制不明确, 缺乏有效的治疗方法。然而, DSP在精神分裂症患者中的流行率较高, 尤其在治疗抵抗的精神分裂症患者中。近年来, 有许多临床研究关注到DSP, 掌握其发生机制并进行有效治疗可以缩短患者疾病病程, 改善患者整体预后。因此, 现对DSP的发生机制和治疗现状进行综述。

【关键词】 超敏性精神病; 多巴胺D₂受体超敏性; 抗精神病药物; 迟发性运动障碍; 精神分裂症; 综述

基金项目: 上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金项目(YG2019QNB07)

Current status of research on pharmacological mechanisms and treatment of dopamine hypersensitivity psychosis

Lyu Qinyu, Wang Chongze, Xiao Xudong, Wu Xi, Wang Ping, Xu Lan, Yi Zhenghui
Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Lyu QY, Wang CZ, Xiao XD, Wu X, Wang P, Xu L, Yi ZH); Department of Psychiatry, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China (Lyu QY, Yi ZH)

Corresponding authors: Xu Lan, Email: zxq771217@qq.com; Yi Zhenghui, Email: yizhenghui1971@163.com

【Abstract】 Dopamine supersensitivity psychosis (DSP) refers to the development of rebound psychosis, increased drug tolerance, and tardive dyskinesia (TD) after chronic and high dose of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. The mechanism of DSP is currently unclear, and there is a lack of effective treatment. However, the prevalence of DSP remains high in patients with schizophrenia, especially in treatment-resistant schizophrenic patients. Many clinical studies have focused on DSP in recent years. Mastering its mechanisms of occurrence and effective treatment can shorten the disease course and improve the overall prognosis of patients. Therefore, this paper presents a review of the pharmacological mechanisms and treatment of DSP.

【Key words】 Hypersensitivity psychosis; Dopamine D₂ receptor hypersensitivity; Antipsychotics; Tardive dyskinesia; Schizophrenia; Review

Fund program: Shanghai Jiao Tong University "Jiao Tong University Star" Program Medical-Industrial Crossover Research Fund Project (YG2019QNB07)

具有多巴胺D₂受体拮抗剂特性的抗精神病药物是目前精神病性障碍的一线治疗药物, 长期使用抗精神病药物后, 在动物模型试验中可观察到D₂受体含量增高, 多巴胺受体亲和力增加; 在患者中可观察到超敏性精神病(supersensitivity psychosis, SP)和运动障碍^[1], 这些现象推测与多巴胺超敏性精神病(dopamine supersensitivity psychosis, DSP)有关。DSP是指长期高剂量服用抗精神病药物后出现反弹性精神病、药物耐受性增加和迟发性运动障碍

(tardive dyskinesia, TD)^[2]。第1代抗精神病药物(first-generation antipsychotics, FGAs)诱发的SP有4个临床特征, 分别为停药、减量、换用抗精神病药物后迅速复发, 对之前观察到的治疗效果有耐受性, 同时出现TD以及生活压力导致的精神症状加重; 第2代抗精神病药物(second-generation antipsychotics, SGAs)降低了包括TD在内的药物引起的运动障碍的发生率, 但对SP的关注和疑问仍然存在。目前, 临床医生对DSP的发生机制尚不清晰, 临床中面对DSP患

者的诊断和评估不足,且尚未建立有效的治疗方法。现有研究表明,SP患病率在精神分裂症中较高(30%),在难治性精神分裂症中更高(70%)^[3-5]。识别DSP,掌握其发生机制并进行有效治疗可以缩短患者疾病病程,改善患者整体预后。因此,本文对DSP的发生机制和治疗进行综述。

一、DSP的发生机制

大量研究表明,抗精神病药物对精神分裂症患者阳性症状的疗效是通过阻断大脑中边缘系统的D₂受体实现的。抗精神病药物对D₂长期和过度阻断会导致D₂受体密度的增加和(或)功能的增强,这一现象本质上是DSP病因学的基础^[6]。在临床中也可以观察到高效价的抗精神病药物较容易发生DSP。大量基础研究表明,典型和非典型抗精神病药物阻断D₂受体会增加D₂受体密度,导致行为超敏表现和TD样运动^[7-8]。啮齿动物模型中,给予氟哌啶醇(一种高效价的典型抗精神病药物)可导致D₂受体密度显著增加。Silvestri等^[9]采用PET对已经服用抗精神病药物1个月以上的精神分裂症患者进行研究,发现纹状体D₂受体密度显著增加。D₂受体上调机制未完全阐明,研究显示D₂受体激动剂如多巴胺可以诱导从神经元表面内化,一部分D₂受体在神经元内分解,另一部分由神经元细胞膜重回收,而抗精神病药物破坏D₂受体的内化,导致受体上调^[10]。

临床中也观察到提高D₂受体密度并不是总带来好处,对服药后的精神分裂症患者进行PET检查^[11],显示抗精神病药物对纹状体合适的D₂受体占有率为65%~78%。占有范围也称为治疗窗,是指能显著改善精神症状和减少EPS的最佳平衡范围。在多巴胺超敏状态下,抗精神病药物长期过度的阻断导致D₂受体含量的增高,治疗窗与D₂受体密度呈正相关。这种状态下,抗精神病药物与D₂受体结合时,与标准状态下相比,治疗窗下限上移及范围变窄。因此,需要更高剂量的抗精神病药物才能达到受体的占有水平,这样虽然能够改善多巴胺超敏状态下的精神症状,但是治疗窗窄意味着容易发生EPS^[12]。

当抗精神病药物与D₂受体解离时,由于先前的治疗,D₂受体密度已增加,逐渐减少药物或患者自行停用,或多巴胺与可用的D₂受体结合,会刺激DSP急性发作。患有SP的患者通常会被给予较高剂量的抗精神病药物以阻断潜在的上调D₂受体。这将促进D₂受体密度/功能的进一步增加和治疗性耐受(以前有效剂量的治疗效果下降,需要增加剂量以维持类似的有益效果)。血药浓度很可能超过治

疗窗的上限,如果没有给予足够剂量的抗精神病药物,或者患者自行停药,或者转换成其他药物,则血药浓度低于下限^[12]。

值得注意的是,有些抗精神病药物可能不会提高D₂受体的密度,但其可以提高多巴胺D₂高亲和力受体的数量^[13]。在长期接受抗精神病药物治疗的动物中,多巴胺D₂高亲和力受体的数量会升高^[14],这种升高可在大脑病变、基因敲除突变、出生后隔离以及其他方法(包括各种类型的药物治疗)使动物在行为方面对多巴胺受体刺激过度敏感的动物中观察到^[14]。所有的抗精神病药物,包括新的SGAs,都可以增加动物纹状体中多巴胺D₂高亲和力受体的数量^[13-14]。D₂受体的数量本身可能升高,也可能不升高,但多巴胺D₂高亲和力受体的水平升高。这可能涉及控制D₂高亲和力和D₂低亲和力之间平衡的鸟嘌呤核苷酸系统的改变。在超敏状态下,细胞内的三磷酸鸟苷水平可能会发生改变^[14]。这些观察表明,当抗精神病治疗开始时,药物是作用于D₂和D₂高亲和力受体水平正常的系统。大部分的D₂受体被抗精神病药物占据,平衡被转移到减少多巴胺介导的信号。因此,通过长期的抗精神病药物治疗,纹状体D₂和D₂高亲和力受体的数量增加,平衡被转向增强的多巴胺介导的信号传递,会促使对多巴胺刺激的超敏感行为反应。这种多巴胺超敏性又会导致抗精神病治疗的耐受性、新的精神病症状和运动障碍。

二、SP的治疗

SP的治疗有2种治疗方案,一种是预防和减少D₂受体密度的增加,另一种是更注重症状和复发。目前,主要有药物治疗和物理治疗。

1. 药物治疗:(1)抗癫痫药物。使用FGAs可能会降低精神分裂症患者癫痫发作阈值,抗精神病药物使用后对患者进行脑电图检查发现脑区存在沉默的癫痫病灶。在FGAs时代,治疗难治性精神分裂症伴SP多联合应用抗癫痫药物($n=35$)^[15-16],辅助的抗癫痫药物包括丙戊酸钠、卡马西平或苯妥英,结果提示51%(18/35)的患者疗效显著。在SGAs时代,抗癫痫药物(丙戊酸、拉莫三嗪和加巴喷丁)在精神分裂症治疗中仍然会经常使用,其可以增强抗精神病药物的治疗效果,达到降低药物剂量、避免SP和治疗抵抗的作用^[17-19]。有研究者认为,保持SGAs的低剂量可能是较好的方法,从而防止D₂受体数量或功能增强^[17-18]。但双盲对照研究较难开展,因为患有SP的精神分裂症治疗抵抗的患者已经

在服用抗癫痫药物。(2) 氯氮平。氯氮平对难治性精神分裂症患者有效, 因此被认为是SP的潜在相关治疗方法^[20]。一项临床试验纳入11例有治疗抵抗和SP的精神分裂症患者, 6例采用利培酮治疗, 5例采用氯氮平, 所有先前的抗精神病药物都停用, 患者平均接受11个月的治疗。在这项开放标签的研究中, 结果表明两种SGAs对SP的治疗都有效^[21]。目前, 其机制尚未明确。当氯氮平被停用时, D₂受体上调可能会产生严重的精神病症状, 出现反弹性精神病或一过性SP, 有时恢复使用氯氮平, 疗效仍无改善^[22]。Nakata等^[23]报告了一项自然研究, 给予15例有治疗抵抗和SP的精神分裂症患者使用氯氮平, 经过平均2.5年的治疗, 结果显示13例患者没有再出现SP发作, 1例持续的TD患者继续出现SP发作, 1例患者在停用氯氮平600 mg/d 3.94年后立即出现反弹性精神病。Murata等^[24]学者分析了2009—2019年30例有DSP精神分裂症患者(年龄51岁, 氯氮平治疗前已有24年的病程, 服用氯氮平治疗1.6年)停用氯氮平的后续治疗, 不管是采用长期注射用的抗精神病药物单药, 还是联合用药(多数联合阿立哌唑), 结果提示DSP疗效无明显改善, 即使重新启用氯氮平, 也不能改变结局。(3) 阿塞那平。该药物具有5-HT_{1A}的部分激动作用和抗5-HT₂活性。据报道, 1例精神分裂症患者大剂量抗精神病药物治疗10周后, 患者出现精神症状加重和锥体外系症状, 然后给予阿塞那平, 同时逐渐停用其他抗精神病药物, 症状改善, 推测可能与拮抗5-HT₂活性有关^[25]。(4) 布南色林。其具有较高的D₂、D₃和5-HT_{2A}受体结合亲和力。在一项多中心、随机、评分盲法、平行研究中, 比较奥氮平(n=29)和布南色林(n=26)作为附加药物联合先前的抗精神病药物治疗DSP和精神分裂症患者的疗效和安全性, 结果提示联合布南色林组4周的PANSS评分明显改善, 8周奥氮平组改善, 布南色林组的锥体外系症状评定量表(Extrapyramidal Symptom Rating Scale, ESRS)总分显著降低, 两组抗精神病药物剂量逐渐降低, 显示出良好的耐受性; 终点24周末布南色林组单药治疗26.3%, 因此布南色林的相对快速治疗效果和耐受性较好, 对DSP可能有利^[26]。给大鼠长期服用布南色林和氟哌啶醇发现, D₃受体阻滞剂PG-01037可以改善由氟哌啶醇引起的超敏反应^[27]。(5) 阿立哌唑。该药物通过对D₂和5-HT_{1A}受体的部分激动作用及对5-HT_{2A}受体的拮抗作用产生抗精神分裂症作用。动物模型显示, 长期使用阿立哌唑通过降低D₂受体含量以逆转多

巴胺超敏。体外研究显示, 阿立哌唑作用于D₂配体, 而不是起着简单的部分激动作用, 也不会导致D₂受体的内化。此外, 作用于5-HT₂受体也可逆转多巴胺超敏。从这一点来看, 阿立哌唑可以作为预防SP的一种选择。但是阿立哌唑使用需谨慎, 患者在多巴胺超敏状态下, 阿立哌唑会通过结合未被阻断的D₂受体以及产生更强的激动效应, 促使SP风险增加^[1]。因此, 在临床中需要做好平衡。(6) 长效注射用利培酮。长效注射用利培酮对有治疗抵抗和SP的精神分裂症患者与有治疗抵抗而无SP的患者相比, 具有更好的疗效^[3]。另一方面, 虽然长效注射用利培酮对D₂受体的持续阻断可以解释观察到的SP患者预后的改善, 但不能排除这可能是由于抗精神病药物的药理作用和(或)加入长效注射用利培酮后纹状体D₂受体占有的峰值水平的变化导致^[28]。此外, 以氯丙嗪当量表示的平均抗精神病药剂量在治疗12个月之前和之后没有变化, 提示接受治疗的患者的D₂受体密度没有变化。因此, 长效注射用利培酮是一种以症状为导向的治疗, 可以减少SP症状、发作和运动障碍^[3, 29]。(7) 具有长药物半衰期的高效注射SGAs。一旦出现SP, 具有长半衰期的SGAs, 如长效注射用抗精神病药对D₂受体有持续的阻断作用, 将D₂受体的阻断作用稳定在最佳治疗范围内, 并尽量减少高于和低于治疗水平的波动^[3, 29]。长半衰期在SP患者精神病症状的出现和加重中起着重要作用, 当血浆和大脑水平下降时, 被药物阻断的D₂受体的数量可能会波动到最佳治疗范围以下^[29]。动物研究表明, 保持持续的D₂受体占有水平会促进多巴胺受体的超敏性, 而抗精神病药物的占有水平的波动则具有保护作用^[6, 30]。

2. 物理治疗: 电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)可以短暂地增加纹状体多巴胺的释放^[31-32], 并减弱氟哌啶醇引起的D₂受体密度的增加和对多巴胺激动剂阿扑吗啡的超敏样表现。ECT有可能通过调节D₂受体的正常化改善SP。

三、总结和展望

目前, 对长期持续存在的不良反应的相关研究较难进行, 缺乏大样本的临床研究, 而缺乏对SP的有效识别也是对其研究限制的一个主要问题。抗精神病药物引起的SP的一个主要困难是其症状可能与疾病本身的症状相混淆。

对于抗精神病药物, 多项研究表明多巴胺具有超敏性。关于SGAs的疗效和治疗急性发作症状或不良反应的长期(>5年)对照研究较少。只有对门

诊患者进行长期(>5年)的随访,最好是对同一治疗者进行随访才有助于更好地了解持续的药物引起的障碍。此外,对抗精神病药物引起的长期不良反应缺乏专家共识也限制了研究的进展,对SP尤其如此。

总之,FGAs和SGAs为特发性和非特发性精神障碍提供了重大的治疗进展,但这些药物对D₂受体的长期阻断可导致药物诱导的SP和运动障碍。这些影响可能与长期抗精神病治疗引起的D₂受体密度增加和D₂介导的信号传导有关。SP在停药期间可以被识别,而在药物治疗期间则被精神症状掩盖,会导致治疗性耐受。当增加抗精神病药物的剂量以维持SP患者的治疗效果时,可能会导致难治性精神病。临床中,在维持治疗期间调整最小治疗剂量时不仅要考虑SP的风险,而且在治疗首发精神分裂症和难治性精神分裂症的早期也应考虑SP的风险。需要强调的是,包括抗精神病药物在内的所有中枢神经系统药物在停药、减药、换药后都可能发生戒断。要考虑治疗或减少抗精神病药物引起的SP、运动障碍和治疗抵抗的可能性,建议使用一些干预方法,其中包括抗癫痫药物的辅助治疗以及现有抗精神病药物的间歇性给药方案,需要对口服和长效注射用抗精神病药物的间歇性给药间隔进行研究,以确定最小的治疗维持剂量,并避免D₂受体数量和激动剂亲和力的增加。

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 文章构思、文献收集为肖旭东、吴希,文章撰写为吕钦谕,论文修订为王莘、徐兰、汪崇泽、易正辉审核

参 考 文 献

- [1] Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, et al. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: pharmacology, criteria, and therapy[J]. *Psychother Psychosom*, 2017, 86(4): 189-219. DOI: 10.1159/000477313.
- [2] Kanahara N, Kimura H, Oda Y, et al. Recent discussions on dopamine supersensitivity psychosis: eight points to consider when diagnosing treatment-resistant schizophrenia[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(12): 2214-2226. DOI: 10.2174/1570159X19666210125152815.
- [3] Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2014, 155(1/3): 52-58. DOI: 10.1016/j.schres.2014.02.022.
- [4] Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 227(2/3): 278-282. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.02.021.
- [5] Takase M, Kanahara N, Oda Y, et al. Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: a retrospective survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia[J]. *J Psychopharmacol*, 2015, 29(4): 383-389. DOI: 10.1177/0269881115570083.
- [6] Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N, et al. Optimal extent of dopamine D₂ receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2013, 33(3): 398-404. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31828ea95c.
- [7] Samaha AN, Seeman P, Stewart J, et al. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(11): 2979-2986. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5416-06.2007.
- [8] Vasconcelos SM, Nascimento VS, Nogueira CR, et al. Effects of haloperidol on rat behavior and density of dopaminergic D₂-like receptors[J]. *Behav Processes*, 2003, 63(1): 45-52. DOI: 10.1016/s0376-6357(03)00028-7.
- [9] Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, et al. Increased dopamine D₂ receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000, 152(2): 174-180. DOI: 10.1007/s002130000532.
- [10] Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 182-217. DOI: 10.1124/pr.110.002642.
- [11] Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. Relationship between dopamine D₂ occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(4): 514-520. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.4.514.
- [12] Nakata Y, Kanahara N, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: concepts and implications in clinical practice[J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(12): 1511-1518. DOI: 10.1177/0269881117728428.
- [13] Seeman P, Weinschenker D, Quirion R, et al. Dopamine supersensitivity correlates with D₂High states, implying many paths to psychosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(9): 3513-3518. DOI: 10.1073/pnas.0409766102.
- [14] Seeman P. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D₂high receptors[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(2): 118-132. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00162.x.
- [15] Chouinard G, Sultan S. Treatment of supersensitivity psychosis with antiepileptic drugs: report of a series of 43 cases[J]. *Psychopharmacol Bull*, 1990, 26(3): 337-341.
- [16] Sultan S, Chouinard G, Beaudry P. Antiepileptic drugs in the treatment of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1990, 14(3): 431-438. DOI: 10.1016/0278-5846(90)90031-b.
- [17] Chouinard G, Chouinard VA. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes[J]. *Psychother Psychosom*, 2008, 77(2): 69-77. DOI: 10.1159/000112883.
- [18] Chouinard G, Beauclair L, Belanger MC. Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with comorbid anxiety-related disorders[J]. *Can J Psychiatry*, 1998, 43(3): 305.
- [19] Kolivakis TT, Beauclair L, Margolese HC, et al. Long-

- term lamotrigine adjunctive to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: further evidence [J]. *Can J Psychiatry*, 2004, 49(4): 280. DOI: 10.1177/070674370404900411.
- [20] Kristensen D, Hageman I, Bauer J, et al. Antipsychotic polypharmacy in a treatment-refractory schizophrenia population receiving adjunctive treatment with electroconvulsive therapy [J]. *J ECT*, 2013, 29(4): 271-276. DOI: 10.1097/YCT.0b013e31828b34f6.
- [21] Chouinard G, Vainer JL, Belanger MC, et al. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1994, 18(7): 1129-1141. DOI: 10.1016/0278-5846(94)90116-3.
- [22] Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2006, 114(1): 3-13. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00787.x.
- [23] Nakata Y, Kanahara N, Kimura H, et al. Efficacy of clozapine on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2017, 32(3): 169-173. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000160.
- [24] Murata T, Negishi T, Yuki K, et al. Post-clozapine in a clinical setting: a retrospective case note review in Kumamoto, Japan (2009-2019) [J]. *Asian J Psychiatr*, 2021, 65: 102845. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102845.
- [25] Takao N, Murai T, Fujiwara H. Treatment-resistant schizophrenia characterised by dopamine supersensitivity psychosis and efficacy of asenapine [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(4): e242495. DOI: 10.1136/bcr-2021-242495.
- [26] Niitsu T, Hata T, Nishimoto M, et al. A randomized-controlled trial of blonanserin and olanzapine as adjunct to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia and dopamine supersensitivity psychosis: the ROADS study [J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 53: 102369. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102369.
- [27] Hashimoto T, Baba S, Ikeda H, et al. Lack of dopamine supersensitivity in rats after chronic administration of blonanserin: comparison with haloperidol [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 830: 26-32. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.04.014.
- [28] Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up [J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(8): 795-802. DOI: 10.1177/0269881116655978.
- [29] Kimura H, Kanahara N, Watanabe H, et al. Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis [J]. *Schizophr Res*, 2013, 145(1/3): 130-131. DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.008.
- [30] Samaha AN, Reckless GE, Seeman P, et al. Less is more: antipsychotic drug effects are greater with transient rather than continuous delivery [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(2): 145-152. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.01.010.
- [31] McGarvey KA, Zis AP, Brown EE, et al. ECS-induced dopamine release: effects of electrode placement, anticonvulsant treatment, and stimulus intensity [J]. *Biol Psychiatry*, 1993, 34(3): 152-157. DOI: 10.1016/0006-3223(93)90385-q.
- [32] Lerer B, Jabotinsky-Rubin K, Bannet J, et al. Electroconvulsive shock prevents dopamine receptor supersensitivity [J]. *Eur J Pharmacol*, 1982, 80(1): 131-134. DOI: 10.1016/0014-2999(82)90188-1.

(收稿日期: 2022-02-15)

(本文编辑: 赵金鑫)