

## 第三代抗精神病药物引发冲动控制障碍的研究进展

陈俐合 郭茜 刘晓华 李冠军

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心; 200030 上海, 国家精神疾病医学中心精神科急重症诊疗中心

通信作者: 李冠军, Email: liguanjun66@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.02.008

**【摘要】** 冲动控制障碍(ICDs)是一类在没有合理的动机下重复出现自己不能控制而伤害他人或自己利益行为的精神障碍, 常见表现有病理性赌博、性欲亢进、强迫性购物、强迫性进食等, 对患者自身、家庭和社会均造成沉重负担。第三代抗精神病药物(TGAs)包括阿立哌唑、布瑞哌唑和卡利拉嗪等, 对多巴胺D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>和5-羟色胺1A受体存在激动或部分激动作用, 可能引发ICDs, 然而目前临床中仍存在识别不足、筛查工具不明确、干预手段有限等局限性, 对TGAs引发ICDs的认知及疾病干预水平需进一步提升。本文从TGAs引发ICDs的流行病学、危险因素、生理机制、临床评估、诊断及治疗进展进行综述, 以期提高临床医生对该疾病的了解与识别, 及早采取合适的治疗手段, 减轻患者痛苦, 改善疾病预后。

**【关键词】** 冲动控制障碍; 第三代抗精神病药物; 阿立哌唑; 布瑞哌唑; 卡利拉嗪; 综述

**基金项目:** 上海市公共卫生体系建设三年行动计划优秀人才培养计划(GWV-10.2-YQ44); 上海市精神心理疾病临床医学研究中心科研计划项目(19MC1911100); 上海市精神卫生中心院级课题(2019-zd01)

### Research progress on impulse control disorders induced by third-generation antipsychotics

Chen Lihe, Guo Qian, Liu Xiaohua, Li Guanjun

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Chen LH, Guo Q, Liu XH, Li GJ); Psychiatric Emergency and Critical Care Diagnosis and Treatment Center, National Center for Mental Disorders, Shanghai 200030, China (Chen LH, Guo Q, Liu XH, Li GJ)

Corresponding author: Li Guanjun, Email: liguanjun66@126.com

**【Abstract】** Impulse control disorders (ICDs) are a group of mental disorders in which one repeatedly experiences behaviors that they cannot control and harm others' or their own interests without reasonable motivation. ICDs include pathological gambling, hypersexuality, compulsive shopping, compulsive eating and so on, which cause serious burdens on patients themselves, their families, and society. Third-generation antipsychotics (TGAs), including aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine, with agonism or partial agonism on dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> receptors and 5-hydroxytryptamine 1A receptor, may induce ICDs. However, there are still limitations in clinical practice, such as insufficient identification, unclear screening tools, and limited interventions, and disease awareness and intervention for TGA-induced ICDs need to be further improved. This paper reviews the epidemiology, risk factors, physiological mechanisms, clinical evaluation, diagnosis, and treatment of TGAs-induced ICDs, in order to enhance clinicians' understanding of this disease and adopt appropriate treatments to alleviate patients' pain and improve disease prognosis.

**【Key words】** Impulse control disorders; Third-generation antipsychotics; Aripiprazole; Brexpiprazole; Cariprazine; Review

**Fund programs:** The Excellent Talents Training Project of Shanghai Municipal Commission of Health (GWV-10.2-YQ44); Scientific Research Project of Shanghai Clinical Research Center for Mental Health (19MC1911100); Key Project of Shanghai Mental Health Center (2019-zd01)

冲动控制障碍(impulse control disorders, ICDs)是一类精神障碍, 在ICD-10中的定义为“在没有合理的动机下, 由于强烈冲动而重复出现自己不能控制而伤害他人或自己利益的行为”<sup>[1]</sup>。在ICD-11中

的相关描述为“ICDs表现为反复的, 难以抵抗冲动、驱动力或渴望去完成某种奖励性行为(至少能带来短时的奖励), 尽管可能带来长时的有害性后果(既包括对个体的, 也包括为他人带来的有害后果), 或

因这种行为模式导致明显的痛苦,或导致个人、家庭、社交、学业、职业或其他重要领域功能的显著损害”<sup>[2]</sup>。ICDs常表现为病理性赌博、性欲亢进、强迫性购物、强迫性进食等,不仅对患者的日常生活造成严重影响,损害患者的社会功能,还会因反复就医给患者家庭及社会带来沉重负担,增加卫生保健成本<sup>[3]</sup>。

研究发现,ICDs可由多巴胺激动剂和多巴胺部分激动剂等药物诱发,可能与多巴胺D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>受体相关<sup>[4]</sup>。研究发现第三代抗精神病药物(third-generation antipsychotics, TGAs),如阿立哌唑、布瑞哌唑和卡利拉嗪等可能导致ICDs<sup>[5-7]</sup>,但在临床实践中上述相关问题并未得到充分认识和管理,因此进一步提高对TGAs引发ICDs的识别、筛查并加以有效干预十分必要。本文就TGAs引发ICDs的流行病学、危险因素、生理机制、临床评估、诊断及治疗进展进行阐述,旨在提高相关科室医务工作者对该疾病的认识,并进行适当的干预,最终改善患者预后。

### 一、TGAs引发ICDs的流行病学

1. 患病情况:目前针对TGAs相关ICDs,缺少现状调查和流行病学调查资料,尚无法获得准确的发病及患病情况。一些大型的药物警戒研究提示了TGAs相关ICDs的患病情况。一项依据美国不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)开展的药物警戒研究发现,接受TGAs治疗的患者中,有3.4%(2 708/79 504)存在ICDs[强迫性赌博2.5%(n=2 108);性欲亢进1.2%(n=920);强迫性购物1.3%(n=1 004);强迫性进食0.5%(n=378)],其中接受阿立哌唑治疗的患者共2 545例,布瑞哌唑178例,卡利拉嗪32例,且ICDs在接受TGAs治疗的患者中比在接受其他药物治疗的患者中更常见[阿立哌唑优势比(ROR)=41.3,95%置信区间(CI)=39.5~43.2;布瑞哌唑ROR=24.0,95%CI=20.7~27.9;卡利拉嗪ROR=11.6,95%CI=8.2~16.5]<sup>[8]</sup>。另一项依据欧洲不良事件报告系统开展的药物警戒研究发现,服用阿立哌唑、布瑞哌唑和卡利拉嗪的患者分别有4.1%、1.1%和0.9%存在ICDs<sup>[7]</sup>。

2. 相关性:已有较为充分的证据提示阿立哌唑和ICDs存在相关性,而布瑞哌唑和卡利拉嗪在这方面的证据相对较弱。一项流行病学的病例对照研究发现阿立哌唑与患病理性赌博的高风险相关<sup>[9]</sup>,也有许多个案研究报告阿立哌唑对病理性赌博、性欲亢进等ICDs有诱发作用<sup>[5-6, 10-14]</sup>,而停用药物后相应ICDs消失<sup>[10-14]</sup>,提示两者可能存在一定因果联系。而针对布瑞哌唑和卡利拉嗪的报告相对较少。

### 二、TGAs引发ICDs的危险因素

目前对于TGAs引发ICDs的危险因素尚缺乏足够的队列研究及病例对照研究。2022年有研究者对FAERS中的2 709例TGAs引发ICDs的患者和9 084例TGAs未引发ICDs的对照组进行比较,发现TGAs引发ICDs的危险因素包括性别为男性、年龄更小、居住于北美、独居、有赌博史等,其他共同报告事件包括情绪障碍、强迫症、自杀和自残行为、情绪问题 and 经济问题等<sup>[8]</sup>。一项小型临床对照研究表明,处于恋爱关系中、有工作、赌博史都更易导致服用TGAs的患者产生ICDs,提示潜在个体易感性<sup>[5]</sup>。

### 三、TGAs引发ICDs的生理机制

1. 5-HT<sub>1A</sub>受体激活的诱发作用: TGAs引发ICDs的生理机制尚不明确,但有研究表明,5-HT<sub>1A</sub>受体激活可能是TGAs(特别是布瑞哌唑)引发ICDs的主要机制<sup>[4]</sup>。5-HT<sub>1A</sub>是一种位于中缝背侧的Gi蛋白偶联受体,当被激活时,会抑制5-HT向腹侧盖区(奖赏环路中的重要区域)的投射与激活。而5-HT被认为在奖赏驱动行为中起重要作用,当其激活时可通过抑制多巴胺神经元而避免因微弱奖赏而失去更大的奖赏,从而达到冲动控制的作用<sup>[15]</sup>。因此,5-HT<sub>1A</sub>可能通过抑制与冲动控制有关的5-HT通路来促进ICDs的发生,增加动机驱动力。大量研究支持此假设,有研究者对国际基础与临床药理学联合会(the International Union of Basic and Clinical Pharmacology, IUPHAR)和FAERS等数据库的药效学和药物警戒数据进行分析,发现抗精神病药物中的5-HT<sub>1A</sub>受体激动与更高的ICDs报告呈正相关<sup>[4]</sup>;动物研究也发现5-HT<sub>1A</sub>受体激动作用可在小鼠和大鼠中诱发冲动<sup>[16-18]</sup>;而5-HT<sub>1A</sub>受体拮抗作用可降低大鼠的冲动性<sup>[19]</sup>;5-HT<sub>1A</sub>受体浓度也会影响人类的冲动易感性<sup>[20-21]</sup>,故5-HT<sub>1A</sub>可能是TGAs诱发ICDs的重要机制。

2. D<sub>3</sub>受体部分激活的诱发作用:部分学者认为TGAs引发ICDs与其对多巴胺D<sub>3</sub>受体的部分激动作用有关。该受体是一种位于腹侧纹状体的Gi蛋白偶联受体,当受体被激活后会通过抑制涉及厌恶和抑制行动的间接环路(丘脑-背侧纹状体-苍白球环路),促进奖赏行为、增加冲动选择<sup>[3, 22]</sup>。该假设在PD患者中得到支持,多巴胺激动剂对D<sub>3</sub>受体的亲和力与服用该药物的PD患者中患ICDs的比例呈正相关<sup>[23]</sup>,也有药效学研究发现多巴胺激动剂中的D<sub>3</sub>受体激动与更高的ICDs报告相关<sup>[4]</sup>。但该机制在抗精神病药物中尚未得到证实,已有的一项药效学研究并未发现多巴胺部分激动剂(如TGAs)对D<sub>3</sub>

受体激动与ICDs报告存在相关性<sup>[4]</sup>,故TGAs引发ICDs是否与D<sub>3</sub>受体相关仍需进一步研究。

3. D<sub>1</sub>受体、乙酰胆碱M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>受体拮抗的保护作用:既往研究发现多巴胺D<sub>1</sub>受体、乙酰胆碱M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>受体拮抗剂对于抗精神病药物引发ICDs有潜在保护作用,即上述受体拮抗与更低的ICDs报告相关<sup>[4]</sup>。D<sub>1</sub>受体是一种主要位于前额叶区和腹侧纹状体的Gs蛋白偶联受体,当被激活时通过直接通路促进奖励驱动行为,故拮抗D<sub>1</sub>受体可抑制冲动并防止ICDs,而M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>受体可通过激活GABA能神经元抑制冲动行为,但目前关于D<sub>1</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>受体的证据较少,相关机制仍需进一步阐释。

#### 四、TGAs引发ICDs的评估方法

现用于评估ICDs的量表有PD冲动-强迫障碍问卷(Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease, QUIP)、QUIP分级量表(QUIP-RS)及Barratt冲动量表(Barratt Impulsivity Scale-11, BIS-11)等<sup>[24]</sup>,此外,明尼苏达冲动障碍访谈(Minnesota Impulse Disorders Interview, MIDI)也是常用的筛查工具。

1. QUIP量表: QUIP量表是ICDs评估最常用的诊断工具,在PD<sup>[25-26]</sup>、泌乳素瘤<sup>[27-28]</sup>等疾病领域均被广泛使用。该量表为二分量表,对病理性赌博、性欲亢进、强迫性购物、强迫性进食这4种ICDs有良好的诊断准确性,完整版共30个条目,每种ICD的诊断临界点为:病理性赌博 $\geq 2$ (对 $\geq 2$ 个问题的肯定答案);性欲亢进 $\geq 1$ ;强迫性购物 $\geq 1$ ;强迫性进食 $\geq 2$ ,每种ICD的敏感性 $\geq 80\%$ 、特异性 $\geq 89\%$ ,重测信度 $> 0.70$ <sup>[29]</sup>。简短版QUIP(Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Short, QUIP-S)共13个条目,每种ICD的诊断临界点是相应分量表内对 $\geq 1$ 个问题的肯定答案,每种ICD的敏感性 $\geq 80\%$ 、特异性 $\geq 85\%$ <sup>[30]</sup>。中文版QUIP-S对于每种ICD的敏感性 $\geq 88\%$ 、特异性 $> 94\%$ 、重测信度为0.869<sup>[31]</sup>。

2. QUIP-RS量表: QUIP量表作为二分量表无法评估疾病严重程度,而QUIP-RS量表为5点李克特量表,可诊断ICDs并评定其严重性,便于监测病情变化,可用于纵向研究。该量表中ICDs的诊断临界点为:病理性赌博 $\geq 6$ ;性欲亢进 $\geq 8$ ;强迫性购物 $\geq 8$ ;强迫性进食 $\geq 7$ ,每种ICD的敏感度 $\geq 82\%$ 、特异度 $\geq 80\%$ ,病理性赌博、性欲亢进的重测信度 $\geq 0.90$ ,强迫性购物和强迫性进食的重测信度 $> 0.80$ <sup>[32]</sup>。

3. BIS-11量表: BIS-11量表多用于评估冲动性,共30个条目,包含注意力冲动(无法集中注意力)、运动冲动(不加思考就行动)和非计划性冲动(缺乏预见性)3个方面,内部一致性信度为0.79~0.83,重测信度为0.83<sup>[33-34]</sup>,中文版内部一致性信度为0.77~0.89<sup>[35]</sup>。该量表可与QUIP量表结合使用,评估ICDs和各冲动性间关系,也有研究通过设置临界点将其作为ICDs筛查工具使用,所设临界点为60分<sup>[36]</sup>。

4. MIDI: MIDI是一种基于DSM-5的半结构化访谈,相较于仅可诊断4种常见ICDs的QUIP量表,该工具可筛查更多的ICDs亚型,如偷窃狂、纵火狂、间歇性暴怒障碍、拔毛癖等<sup>[37]</sup>。

目前尚缺乏关于抗精神病药物相关ICDs的针对性量表,在抗精神病药物相关ICDs的临床研究中,对ICDs的评估多基于患者对于症状的自我报告<sup>[6, 38]</sup>、医护人员对于患者症状的记录<sup>[14]</sup>或部分依据DSM-V、ICD-10进行诊断<sup>[9, 39]</sup>。未来可以考虑采用QUIP、MIDI等信效度较高且耗时短的工具进行大规模临床研究。

#### 五、TGAs引发ICDs的治疗

1. 药物治疗: (1) 停药/减量。目前大量个案研究发现,对于没有赌博史、ICDs病史的患者,当其服用TGAs出现ICDs后,停用药物可使其症状得到改善甚至完全消失<sup>[11-14]</sup>;减少药物剂量也可使患者症状得到改善<sup>[40]</sup>。但是对于有赌博史的患者,即使小剂量的抗精神病药也可能引发ICDs<sup>[41]</sup>。因此临床上需结合患者实际情况,综合判断减量或停药的利弊,并选择恰当的时机。(2) 联合用药。对控制冲动有潜在效应的药物包括阿片受体拮抗剂、抗抑郁药、心境稳定剂等,可作用于奖赏环路实现抑制冲动行为<sup>[42-43]</sup>。阿片受体拮抗剂纳曲酮已获FDA批准用于酒精成瘾和阿片类药物使用障碍的治疗,也是病理性赌博常用的药物疗法之一<sup>[44]</sup>,在一项为期12周、双盲、安慰剂对照设计的研究中,45例病理性赌博患者随机接受安慰剂或纳曲酮治疗,纳曲酮组中75%的患者症状改善,而安慰剂组中患者的改善率为24%<sup>[45]</sup>。与上述结果不同的是,后续一项为期8周的多中心随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究中,50例伴ICDs的PD患者被随机分到纳曲酮可变剂量(50~100 mg/d)和安慰剂组,结果显示,尽管纳曲酮组的ICDs问卷得分降幅更大,但两组的临床整体表现变化无显著差异<sup>[46]</sup>。此外,5-HT再摄取抑制剂氟伏沙明对冲动控制同样可能有改善作用,但目前研究结果不一<sup>[44]</sup>。有研究

发现氟伏沙明(50~250 mg/d)在治疗的第2阶段(9~16周)减轻了患者的病理性赌博冲动和行为<sup>[47]</sup>,另有研究未发现氟伏沙明(200 mg/d)优于安慰剂<sup>[48]</sup>。总之,关于药物干预ICDs效果的研究结果尚不统一,用药对于精神分裂症及其他重性精神疾病患者的影响有待深入研究。

2. 心理治疗: (1) 认知行为治疗。临床研究显示心理因素(如不良应对方式和消极情绪)可以预测PD患者中的ICDs<sup>[49]</sup>,为心理疗法干预ICDs提供了参考依据。前期,临床对照试验(含RCT)显示,PD患者在接受认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)后,ICDs改善<sup>[50-51]</sup>。但上述研究样本较小,研究结果的可推广性有待考量。且需要注意的是,仅接受CBT治疗的患者ICDs的复发率较高<sup>[51-52]</sup>,结合其他干预手段如严肃游戏(serious game)或标准医疗护理(主要包含由医生、护士等进行的持续检查,以及临床指示的药物调整或专家转诊)时,复发问题可以得到改善<sup>[50,52]</sup>。(2) 严肃游戏。严肃游戏是“不以娱乐、享受或乐趣为主要目的的游戏”<sup>[53]</sup>,其交互式、视觉和沉浸式等特征使得通过严肃游戏进行信息和技能学习较传统教学更具吸引力<sup>[54]</sup>,将其作为治疗的辅助手段可以促使患者产生积极体验,提高治疗动机和依从性<sup>[55-56]</sup>,帮助疾病治疗开发更简单的解决方案。目前已有针对ICDs开发的严肃游戏,通过模拟冒险提高患者的问题解决、情绪控制等能力,并使用生物反馈来帮助患者学习放松技能,获得更好的自我控制策略<sup>[57]</sup>。已有PD<sup>[52]</sup>、赌博障碍<sup>[58]</sup>、神经性贪食症<sup>[59]</sup>等领域的研究将其作为CBT治疗ICDs的补充治疗,减少冲动控制行为并提高治疗依从性、降低复发率。而对于CBT和严肃游戏治疗抗精神病药物相关ICDs的疗效及复发率等情况,尚缺少相关临床研究,未来可在精神病患者中进行相应RCT。

3. 神经调控手段: 已有大量研究探索了重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对于病理性赌博、强迫性进食以及强迫性购物等ICDs的疗效,研究者多以左侧背外侧前额叶作为干预靶点,发现rTMS可以降低患者的赌博、进食和购物渴望,但多数研究未发现实际冲动行为的减少<sup>[60-62]</sup>。也有研究探索了经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)右前额阳极、左前额阴极对于强迫性进食的疗效,同样发现tDCS可以降低患者的进食渴望,但是食物摄取量未发现有显著变化<sup>[63-64]</sup>。相关神经调控手段对于TGAs诱发的ICDs的疗效有待验证。

## 六、总结与展望

大量研究表明, TGAs可能引发ICDs, 对患者的生活造成严重不良影响。基于现有研究报道, TGAs引发ICDs的比例较高, 在男性、年轻、存在赌博史的患者中更易发生。TGAs引发ICDs可能与5-HT<sub>1A</sub>受体激动和多巴胺D<sub>3</sub>受体部分激动有关, 而多巴胺D<sub>1</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>受体拮抗剂可能存在潜在保护作用, 同时药物诱发的ICDs也与患者人格特征、基础的神经精神疾病以及先前是否使用多巴胺受体拮抗剂相关, 仍需开展更深入的研究。对于ICDs的评估常采用ICD-11或DSM-V诊断标准, 也可选用QUIP量表、QUIP-RS量表、MIDI等进行大规模诊断筛查, 但相关量表的信效度仍需在精神病性障碍人群中进行检验。对于出现ICDs的患者, 应根据病情选择药物减量或停药处理, 也可考虑采用阿片类药物干预或认知行为治疗、严肃游戏、rTMS、tDCS等非药物干预手段, 但相关疗效研究结果并不一致, 且未在精神障碍人群中检验。

综上所述, 目前对于TGAs引发ICDs的研究较少, 患病率方面存在空白, 危险因素方面尚缺乏大样本研究, 且尚未有专为TGAs引发ICDs开发的筛查工具, 药物治疗、心理治疗及神经调控等治疗手段的疗效研究具有较低的可重复性和代表性。未来有待进行更深入的研究: (1) 开展流行病学调查确定TGAs引发ICDs的患病情况; (2) 开展队列研究及病例对照研究探索TGAs引发ICDs的危险因素; (3) 开展药效药理学研究探究发病的生理药理机制; (4) 在服用TGAs的人群中检验ICDs筛查工具的信效度; (5) 开展RCT研究明确CBT及神经调控手段等对于TGAs引发ICDs的疗效等。对于TGAs引发ICDs的深入研究也远不止于此, 未来还可针对TGAs的不同药物和ICDs的不同疾病分别进行研究, 确定其特有危险因素、机制及疗效, 以达到精准预测和治疗目的。

**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** 文献整理、分析及论文写作为陈俐合, 论文修订为陈俐合、郭茜、刘晓华, 李冠军审核

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems: alphabetical index[M]. Geneva: World Health Organization, 2004.
- [2] World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics[EB/OL]. (2019)[2023-11-09]. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

- [ 3 ] Voon V, Napier TC, Frank MJ, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update[ J ]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(3): 238-250. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30004-2.
- [ 4 ] Fusaroli M, Giunchi V, Battini V, et al. Exploring the underlying mechanisms of drug-induced impulse control disorders: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study[ J ]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 77(3): 160-167. DOI: 10.1111/pcn.13511.
- [ 5 ] Corbeil O, Corbeil S, Dorval M, et al. Problem gambling associated with aripiprazole: a nested case-control study in a first-episode psychosis program[ J ]. *CNS Drugs*, 2021, 35(4): 461-468. DOI: 10.1007/s40263-021-00801-4.
- [ 6 ] Mohan T, Dolan S, Mohan R, et al. Aripiprazole and impulse-control disorders in high-risk patients[ J ]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 27: 67-68. DOI: 10.1016/j.ajp.2017.02.015.
- [ 7 ] Zazu L, Morera-Herreras T, Garcia M, et al. Do cariprazine and brexpiprazole cause impulse control symptoms? A case/non-case study[ J ]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021, 50: 107-111. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.05.001.
- [ 8 ] Fusaroli M, Raschi E, Giunchi V, et al. Impulse control disorders by dopamine partial agonists: a pharmacovigilance-pharmacodynamic assessment through the FDA adverse event reporting system[ J ]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(9): 727-736. DOI: 10.1093/ijnp/pyac031.
- [ 9 ] Wolfschlag M, Håkansson A. Increased risk for developing gambling disorder after the treatment with pramipexole, ropinirole, and aripiprazole: a nationwide register study in Sweden[ J ]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252516. DOI: 10.1371/journal.pone.0252516.
- [ 10 ] Gaboriau L, Victorri-Vigneau C, Gerardin M, et al. Aripiprazole: a new risk factor for pathological gambling? A report of 8 case reports[ J ]. *Addict Behav*, 2014, 39(3): 562-565. DOI: 10.1016/j.addbeh.2013.11.005.
- [ 11 ] Ceylan M, Evrensel A, Unsalar B, et al. Pathological gambling due to aripiprazole: two cases[ J ]. *West Indian Med J*, 2021, 69(3): 154-156. DOI: 10.7727/wimj.2015.107.
- [ 12 ] Chen HY, Ma CH, Liu CC. Two cases of de novo pathological gambling associated with aripiprazole[ J ]. *Clin Neuropharmacol*, 2019, 42(3): 101-102. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000342.
- [ 13 ] Mousailidis G, Mehboob R, Papanna B, et al. Hypersexuality and new sexual orientation following aripiprazole use[ J ]. *Prog Neurol Psychiatry*, 2020, 24(1): 14-16. DOI: 10.1002/pnp.556.
- [ 14 ] Stefanou MI, Vittore D, Wolz I, et al. Recurrent episodes of paraphilic behavior possibly associated with olanzapine and aripiprazole treatment in a patient with schizophrenia[ J ]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 318. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00318.
- [ 15 ] Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system[ J ]. *Neuroscience*, 2010, 166(4): 1023-1035. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.036.
- [ 16 ] Chu J, Deyama S, Li X, et al. Role of 5-HT<sub>1A</sub> receptor-mediated serotonergic transmission in the medial prefrontal cortex in acute restraint stress-induced augmentation of rewarding memory of cocaine in mice[ J ]. *Neurosci Lett*, 2021, 743: 135555. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135555.
- [ 17 ] Humby T, Smith GE, Small R, et al. Effects of 5-HT(2C), 5-HT(1A) receptor challenges and modafinil on the initiation and persistence of gambling behaviours[ J ]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237(6): 1745-1756. DOI: 10.1007/s00213-020-05496-x.
- [ 18 ] Martis LS, Højgaard K, Holmes MC, et al. Vortioxetine ameliorates anhedonic-like behaviour and promotes strategic cognitive performance in a rodent touchscreen task[ J ]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9113. DOI: 10.1038/s41598-021-88462-7.
- [ 19 ] Ohmura Y, Kumamoto H, Tsutsui-Kimura I, et al. Tandospirone suppresses impulsive action by possible blockade of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor[ J ]. *J Pharmacol Sci*, 2013, 122(2): 84-92. DOI: 10.1254/jphs.12264fp.
- [ 20 ] Stamatis CA, Engelmann JB, Ziegler C, et al. A neuroeconomic investigation of 5-HTT/5-HT<sub>1A</sub> gene variation, social anxiety, and risk-taking behavior[ J ]. *Anxiety Stress Coping*, 2020, 33(2): 176-192. DOI: 10.1080/10615806.2020.1722597.
- [ 21 ] Benko A, Lazary J, Molnar E, et al. Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity[ J ]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153B(2): 592-599. DOI: 10.1002/ajmg.b.31025.
- [ 22 ] Soares-Cunha C, Coimbra B, Sousa N, et al. Reappraising striatal D1- and D2-neurons in reward and aversion[ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68: 370-386. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.021.
- [ 23 ] Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine d3 receptors[ J ]. *Synapse*, 2015, 69(4): 183-189. DOI: 10.1002/syn.21805.
- [ 24 ] Gatto EM, Aldinio V. Impulse control disorders in Parkinson's disease. A brief and comprehensive review[ J ]. *Front Neurol*, 2019, 10: 351. DOI: 10.3389/fneur.2019.00351.
- [ 25 ] Faouzi J, Corvol J C, Mariani LL. Impulse control disorders and related behaviors in Parkinson's disease: risk factors, clinical and genetic aspects, and management[ J ]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(4): 547-555. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000955.
- [ 26 ] Baig F, Kelly MJ, Lawton MA, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease and RBD: a longitudinal study of severity[ J ]. *Neurology*, 2019, 93(7): e675-e687. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007942.
- [ 27 ] De Sousa SMC, Baranoff J, Rushworth RL, et al. Impulse control disorders in dopamine agonist-treated hyperprolactinemia: prevalence and risk factors[ J ]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 105(3): dgz076. DOI: 10.1210/clinem/dgz076.
- [ 28 ] Dogansen SC, Cikrikcili U, Oruk G, et al. Dopamine agonist-induced impulse control disorders in patients with prolactinoma: a cross-sectional multicenter study[ J ]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2527-2534. DOI: 10.1210/jc.2018-02202.
- [ 29 ] Monaco MRL, Petracca M, Weintraub D, et al. Prevalence of impulsive-compulsive symptoms in elderly Parkinson's disease patients: a case-control study[ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(3): 17m11612. DOI: 10.4088/JCP.17m11612.
- [ 30 ] Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease[ J ]. *Mov Disord*, 2009, 24(10): 1461-1467. DOI: 10.1002/mds.22571.
- [ 31 ] Xu T, Cao L, Long W, et al. Validation of the Chinese version of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease[ J ]. *Front Neurol*, 2021, 12: 731552. DOI: 10.3389/fneur.2021.731552.

- [ 32 ] Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, et al. Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease-rating scale[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(2): 242-247. DOI: 10.1002/mds.24023.
- [ 33 ] Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale[J]. *J Clin Psychol*, 1995, 51(6): 768-774. DOI: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1.
- [ 34 ] Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, et al. Fifty years of the Barratt impulsiveness scale: an update and review[J]. *Pers Individ Dif*, 2009, 47(5): 385-395. DOI: 10.1016/j.paid.2009.04.008.
- [ 35 ] 李献云, 费立鹏, 徐东, 等. Barratt 冲动性量表中文修订版在社区和大学人群中应用的信效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2011, 25(8): 610-615. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2011.08.013.
- Li XY, Fei LP, Xu D, et al. Reliability and validity of an adapted Chinese version of Barratt impulsiveness scale[J]. *Chin Ment Health J*, 2011, 25(8): 610-615.
- [ 36 ] Hinojosa-Amaya JM, Johnson N, González-Torres C, et al. Depression and impulsivity self-assessment tools to identify dopamine agonist side effects in patients with pituitary adenomas[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 579606. DOI: 10.3389/fendo.2020.579606.
- [ 37 ] Chamberlain SR, Grant JE. Minnesota impulse disorders interview (MIDI): validation of a structured diagnostic clinical interview for impulse control disorders in an enriched community sample[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 265: 279-283. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.05.006.
- [ 38 ] Reddy B, Ali M, Guruprasad S, et al. Hypersexuality induced by aripiprazole: two case reports and review of the literature[J]. *Asian J Psychiatr*, 2018, 38: 57-59. DOI: 10.1016/j.ajp.2017.10.008.
- [ 39 ] Etminan M, Sodhi M, Samii A, et al. Risk of gambling disorder and impulse control disorder with aripiprazole, pramipexole, and ropinirole: a pharmacoepidemiologic study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(1): 102-104. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000634.
- [ 40 ] Giri YR, Peteru SR. Escalation of gambling associated with aripiprazole: a case report and literature review[J]. *J Psychiatr Pract*, 2019, 25(2): 139-145. DOI: 10.1097/PRA.0000000000000367.
- [ 41 ] Peterson E, Forlano R. Partial dopamine agonist-induced pathological gambling and impulse-control deficit on low-dose aripiprazole[J]. *Australas Psychiatry*, 2017, 25(6): 614-616. DOI: 10.1177/1039856217715996.
- [ 42 ] Athanasoulia-Kaspar AP, Popp KH, Stalla GK. Neuropsychiatric and metabolic aspects of dopaminergic therapy: perspectives from an endocrinologist and a psychiatrist[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(2): R88-R94. DOI: 10.1530/EC-18-0030.
- [ 43 ] 季立津, 鹿斌. 泌乳素瘤多巴胺受体激动剂治疗相关冲动控制障碍的诊疗进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2022, 49(6): 1003-1007. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.06.023.
- Ji LJ, Lu B. Progress of diagnosis and treatment for dopamine agonist-induced impulse control disorders in prolactinoma patients[J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2022, 49(6): 1003-1007.
- [ 44 ] Kraus SW, Etuk R, Potenza MN. Current pharmacotherapy for gambling disorder: a systematic review[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(3): 287-296. DOI: 10.1080/14656566.2019.1702969.
- [ 45 ] Kim SW, Grant JE, Adson DE, et al. Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(11): 914-921. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01079-4.
- [ 46 ] Papay K, Xie SX, Stern M, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study[J]. *Neurology*, 2014, 83(9): 826-833. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000729.
- [ 47 ] Hollander E, Decaria CM, Finkell JN, et al. A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathologic gambling[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(9): 813-817. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)00241-9.
- [ 48 ] Blanco C, Petkova E, Ibáñez A, et al. A pilot placebo-controlled study of fluvoxamine for pathological gambling[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2002, 14(1): 9-15. DOI: 10.1023/a:1015215809770.
- [ 49 ] Garlovsky JK, Simpson J, Grünewald RA, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: predominant role of psychological determinants[J]. *Psychol Health*, 2016, 31(12): 1391-1414. DOI: 10.1080/08870446.2016.1218879.
- [ 50 ] Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers[J]. *Neurology*, 2013, 80(9): 792-799. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182840678.
- [ 51 ] Jiménez-Murcia S, Bove FI, Israel M, et al. Cognitive-behavioral therapy for pathological gambling in Parkinson's disease: a pilot controlled study[J]. *Eur Addict Res*, 2012, 18(6): 265-274. DOI: 10.1159/000337442.
- [ 52 ] Mena-Moreno T, Munguía L, Granero R, et al. Cognitive behavioral therapy plus a serious game as a complementary tool for a patient with Parkinson disease and impulse control disorder: case report[J]. *JMIR Serious Games*, 2022, 10(3): e33858. DOI: 10.2196/33858.
- [ 53 ] Abd-Alrazaq A, Alajlani M, Alhuwail D, et al. The effectiveness of serious games in alleviating anxiety: systematic review and Meta-analysis[J]. *JMIR Serious Games*, 2022, 10(1): e29137. DOI: 10.2196/29137.
- [ 54 ] Fitzgerald M, Ratcliffe G. Serious games, gamification, and serious mental illness: a scoping review[J]. *Psychiatr Serv*, 2020, 71(2): 170-183. DOI: 10.1176/appi.ps.201800567.
- [ 55 ] Abd-Alrazaq A, Al-Jafar E, Alajlani M, et al. The effectiveness of serious games for alleviating depression: systematic review and Meta-analysis[J]. *JMIR Serious Games*, 2022, 10(1): e32331. DOI: 10.2196/32331.
- [ 56 ] Chan T, Gauthier RP, Suarez A, et al. Merlynne: motivating peer-to-peer cognitive behavioral therapy with a serious game[J]. *Proc ACM Hum Comput Interact*, 2021, 5(CHI PLAY): 1-23. DOI: 10.1145/3474677.
- [ 57 ] Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, Santamaría JJ, et al. Video games as a complementary therapy tool in mental disorders: PlayMancer, a European multicentre study[J]. *J Ment Health*, 2012, 21(4): 364-374. DOI: 10.3109/09638237.2012.664302.