

非典型抗精神病药物对睡眠 – 觉醒障碍的影响

田亚云, 顾平*

(河北医科大学第一医院, 河北 石家庄 050031)

* 通信作者: 顾平, E-mail: gpwh2000@126.com)

【摘要】 睡眠 – 觉醒障碍的发病率逐年上升, 严重影响患者的生活质量。非典型抗精神病药物在治疗难治性失眠障碍的同时, 也会引发其他睡眠 – 觉醒问题。本文从非典型抗精神病药物对睡眠质量的影响、诱发其他少见的睡眠 – 觉醒障碍及其相关治疗等方面进行综述。

【关键词】 非典型抗精神病药物; 睡眠质量; 睡眠 – 觉醒障碍; 治疗

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2018.01.021

Effect of atypical antipsychotic drugs on sleep – wake disorder

Tian Yayun¹, Gu Ping^{1*}

(The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

* Corresponding author: Gu Ping, E-mail: gpwh2000@126.com)

【Abstract】 The incidence of sleep – wake disorder is increasing year by year, which seriously affects the quality of life of patients. Atypical antipsychotics are used for the treatment of refractory insomnia, but it also causes other sleep – wake problems. This article reviewed the impact of atypical antipsychotics on sleep quality, other rare sleep – wake disorders and related therapies.

【Keywords】 Atypical antipsychotic drugs; Sleep quality; Sleep – wake disorder; Treatment

睡眠 – 觉醒障碍指睡眠中出现的异常发作性事件, 包括睡眠期的觉醒障碍、睡眠觉醒转换障碍、快动眼睡眠相关性睡眠障碍及其他睡眠觉醒障碍。许多精神疾病患者伴有睡眠 – 觉醒障碍, 非典型抗精神病药物如喹硫平、奥氮平、利培酮、氯氮平等常被用于精神分裂症、双相情感障碍、抑郁症的治疗。由于其可阻断组胺及肾上腺素 α_1 受体, 所以具有镇静作用, 也常被用于难治性失眠障碍的治疗, 但随之引发的睡眠 – 觉醒问题也越发凸显。本文通过检索 PubMed、万方数据库、Medline 等数据库收录的 2004 年 – 2016 年国内外文献并进行总结, 从非典型抗精神病药物对睡眠质量的影响机制、诱发其他少见的睡眠 – 觉醒障碍及其相关治疗等方面进行综述。

1 非典型抗精神病药物影响睡眠的机制

20 世纪 50 年代末, 科学家首次提出了 5 – 羟色胺 (5 – hydroxytryptamine, 5 – HT) 与睡眠有关。个体在觉醒时, 5 – HT 神经元的兴奋性最高, 进入慢波睡眠期后其兴奋性下降, 在快波睡眠期其兴奋性最低。非典型抗精神病药物如氯氮平、喹硫平可选择性作用于中脑边缘多巴胺 (dopamine, DA) 能系统以及 5 – HT 能系统, 还可以作用于毒蕈碱和 α_1 – 去甲肾上腺素受体系统, 能可逆性地阻断 DA 受体, 使 DA 逆转增加, 具有强烈的抗胆碱、抗交感神经以及抗组胺的作用, 降低神经细胞外 DA 和 5 – HT 浓度从而促进睡眠, 特别是 5 – HT 和去甲肾上腺素 (NE) 明显减少, 对睡眠产生一定的影响。

2 非典型抗精神病药物对精神障碍患者的睡眠改善作用

2.1 精神分裂症

精神分裂症患者常发生失眠障碍, 而失眠障碍也常作为精神分裂症患者的首发信号。相关研究显示, 30% ~ 80% 的精神分裂症患者睡眠结构紊乱, 多导睡眠图监测 (polysomnography, PSG) 显示, 精神分裂症患者存在睡眠效率 (sleep efficiency, SE) 降低、睡眠总时间 (total sleep time, TST) 减少以及睡眠潜伏期 (sleep latency, SL) 延长等诸多睡眠问题。非典型抗精神病药物除了对抗患者的精神症状, 对患者的睡眠质量也可产生一定的影响, 可以增加 TST、提高 SE^[1]。Kluge 等^[2]通过对 30 例精神分裂症患者接受奥氮平和氯氮平治疗前后进行 PSG 监测, 结果显示两种药物均能增加 TST、SE, 减少 SL, 但它们对睡眠结构的影响不同, 相比奥氮平增加 11%, 氯氮平可将 2 期睡眠 (S2) 增加 44%; 奥氮平明显增加快速眼动 (REM) 期睡眠, 可使慢波睡眠 (Slow Wave Sleep, SWS) 增加 80%, 而氯氮平将 SWS 减少了 6%。Haffmans 等^[3]研究显示, 氯氮平可增加患者的 TST、SE、NREM 和 REM 睡眠密度, 并降低 4 期睡眠和 SWS。有研究表明, 奥氮平可增加 SWS、连续睡眠、TST, 提高睡眠质量。侯晓俊等^[4]研究喹硫平对精神分裂症患者睡眠过程中脑电活动的影响, 结果显示患者的睡眠连续性得到改善、TST 增多、觉醒时间减少、SWS 和 S2 增多。另有研究显示, 对首发精

精神分裂症给患者予利培酮治疗后,PSG 显示患者 TST 增加,SE 提高,而 SL 和 SWS 未见明显变化^[5]。所以,尽管不同的非典型抗精神病药物对精神分裂症患者的睡眠结构影响不同,但均可增加精神分裂症患者的 TST、提高 SE。

2.2 抑郁症

失眠障碍和昼夜节律紊乱是抑郁症患者主要的睡眠-觉醒障碍特点。非典型抗精神病药物常作为增效治疗用于抑郁症,亦对其睡眠质量有影响。Baune 等^[6]对 21 例抑郁症患者进行抗抑郁治疗的同时,辅助使用灵活剂量的喹硫平,通过对体动仪、汉密尔顿抑郁量表 21 项版(Hamilton Depression Scale-21 item, HAMD-21)和匹兹堡睡眠质量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)进行评定并观察 4 周,结果显示患者的抑郁情绪和睡眠质量均得以改善,提示抗抑郁药物联合喹硫平可以提高患者睡眠质量和日间活动量。吕响超^[7]对抑郁症患者采用小剂量氯氮平联合氟西汀及单用氟西汀治疗抑郁症的临床研究显示,两种治疗方法对抑郁症的效果差异有统计学意义(89.5% vs. 68.4%)。Sharpley 等^[8]对 12 例接受选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)治疗剂量无反应的抑郁症患者联合奥氮平(起始剂量 2.5 mg/d)治疗,并在治疗后第 1 晚和第 3 周进行评价,结果显示患者的主观睡眠质量、SE 和 SWS 均得到不同程度的改善。由此可见,非典型抗精神病药物在一定程度上可以改善抑郁症患者的睡眠质量。

2.3 双相情感障碍

双相情感障碍是心境障碍的一种,按发作特点可分为抑郁发作、躁狂发作和混合发作。双相情感障碍多发生于儿童晚期或青春早期,对睡眠的影响主要表现为睡眠需求减少^[9],相比健康者而言,双相情感障碍患者 SL 及 TST 较长^[10]。张磊等^[11]对双相 I 型情感障碍抑郁发作患者的睡眠特征进行研究,PSG 监测显示患者的 SL 延长、SE 下降。李荟^[12]对符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3)双相障碍抑郁发作诊断标准的患者使用喹硫平和阿立哌唑进行治疗,结果显示,喹硫平组在第 2 周、阿立哌唑组在第 4 周 PSQI 总评分与基线期比较差异有统计学意义,喹硫平和阿立哌唑均有助于改善双相情感障碍患者的睡眠质量,但喹硫平起效更快。Cohrs 等^[13]对 4 例双相躁狂患者和 1 例双相抑郁患者进行为期 3 周的喹硫平治疗和连续 7 夜的 PSG 监测,结果显示双相躁狂患者 TST 在治疗的前两个晚上

增加了近 1 h,REM 睡眠潜伏期(RL)增加到 79 min,平均 SWS 比例为 5.1%,治疗 3 周后,TST 进一步增加至 408 min,RL 增加到 148 min,平均 SWS 比例为 6.5%;双相抑郁患者 TST 在早期滴定治疗后增加到 441 min,3 周治疗后增加到 460 min,RL 从开始时 1 min 至 3 周治疗结束后增加到 127 min,SWS 的比例从治疗早期的 16.9% 增加到 3 周后的 22.6%。Endicott 等^[14]对 1 051 例急性抑郁发作的双相 I 型或 II 型患者进行了为期 2 周的双盲、随机、安慰剂对照试验,研究组给予固定剂量的喹硫平(300 或 600 mg/d)治疗,通过 57 天的 PSQI 重复观察,结果显示喹硫平组 PSQI 评分较安慰剂组低,且喹硫平组的睡眠状况均有不同程度的改善,提示非典型抗精神病药物在一定程度上有助于改善双相情感障碍患者的睡眠质量。

2.4 广泛性焦虑

广泛性焦虑症(generalized anxiety disorder, GAD)是以持续的显著紧张不安并伴有自主神经功能兴奋和过分警觉为特征的一种慢性焦虑障碍,是最常见的一种焦虑障碍。GAD 患者大都存在睡眠障碍,其发生率为 91.66%。McCall 等^[15]提出喹硫平作为抗精神病药物被用于治疗孤独症、攻击行为和 GAD 患者的失眠。梁映等^[16]研究了对帕罗西汀疗效欠佳的 GAD 患者,加用小剂量喹硫平(50~150 mg/d)治疗后,其睡眠质量均得到不同程度的改善。Sheehan 等^[17]研究喹硫平缓释片长期单药治疗对 GAD 患者睡眠质量的影响,选用 432 例患者(喹硫平组 $n=216$,安慰剂组 $n=216$)并进行为期 52 周的随机对照研究,结果显示与安慰剂相比,喹硫平缓释片更有助于改善患者的主观睡眠质量。由此可见,非典型抗精神病药物对不同类型的精神疾病患者的睡眠问题均有一定程度的改善作用。

3 非典型抗精神病药物对正常人和失眠患者睡眠的影响

Rock 等^[18]研究了短期应用喹硫平对健康人昼夜节律的影响,其中 20 名健康志愿者每晚服用 150 mg 喹硫平,其余 20 名接受安慰剂治疗。体动仪监测显示,喹硫平可以增加 TST 和 SE,推迟起床时间,有利于维持睡眠的稳定性,在一定程度上可改善受试者的睡眠质量。但大剂量的喹硫平同样存在导致睡眠-觉醒障碍的风险。Cohrs 等^[19]对健康成人服用喹硫平的研究显示,25 mg 和 100 mg 两种剂量的喹硫平均能降低 SL 和夜间觉醒时间,提高 TST、SE 和 S2 睡眠比例,但 100 mg 的喹硫平降低 REM 睡眠比例,增加周期性腿动。

Coe 等^[20]对小剂量(25~200 mg/d)喹硫平治

疗失眠的安全性进行了 2 个前瞻性研究和 2 个回顾性研究。前瞻性研究显示, 喹硫平 (25 mg/d) 组患者出现了口干和日间嗜睡的副反应, 但由于样本量较小、试验时间较短, 研究结果比较局限; 回顾性研究则显示受试者体质量明显增加。而且试验中出现了致命的肝毒性、不宁腿综合征 (restless leg syndrome, RLS)、静坐不能等副作用。静坐不能和 RLS 均表现为腿部难以名状的不适感及活动双腿的冲动, 但静坐不能可发生于一天中的任何时间, 而 RLS 多发生在晚上^[21]。由于目前数据有限, 其不利影响需要进一步的大样本研究, 基于安全性的考虑, 尚不推荐小剂量的喹硫平治疗原发性失眠。

4 非典型抗精神病药物诱发睡眠 - 觉醒障碍

尽管非典型抗精神病药物能改善患者的睡眠质量, 但研究显示非典型抗精神病药物亦诱发 RLS、快速眼动睡眠行为障碍 (REM sleep behavior disorder, RBD)、夜食症、梦游症、睡眠节律紊乱 (sleep rhythm disorder) 等睡眠 - 觉醒障碍。

4.1 非典型抗精神病药物导致 RLS

RLS 系指小腿深部于休息时出现难以忍受的不适, 运动、按摩可暂时缓解的一种综合征。其临床表现通常为夜间睡眠时, 双下肢出现极度的不适感, 迫使患者不停地移动下肢或下地行走, 导致患者入睡困难, 严重影响患者的生活质量。2010 年 Aggarwal 等^[22]首次报道了 3 例由奥氮平诱导的 RLS, RLS 症状每次由奥氮平应用后开始, 停止应用后消失, 而这 3 例患者随后应用其他抗精神病药物如喹硫平、利培酮和阿立哌唑, 未再出现 RLS 症状。2014 年 McCall 等^[23]报道了 1 例 60 岁的白种女性由阿塞那平导致的 RLS, 患者在接受抗抑郁治疗的同时, 随机给予 5 mg 的阿塞那平和安慰剂对照治疗, 在服用阿塞那平的第一个晚上, 便出现了双腿周期性不自主抽搐的不适感觉, 下床活动则能缓解这种不适症状。Rittmannsberger 等^[24]首次报道了 7 例接受喹硫平治疗而产生 RLS 的患者, 这些患者大多都有情感障碍且均接受抗抑郁治疗, 患者在睡前服用 50 ~ 250 mg 喹硫平, 随着药物剂量的增加, 发生 RLS 的风险增加; 而将药物减量后, RLS 的发生减少或消失。提示喹硫平可能会增加 RLS 的风险。

对于非典型抗精神病药物诱导 RLS 的机制研究目前较少, 其发生机制尚不明确。研究显示, RLS 与中枢 DA 功能障碍有关, DA 受体激动剂和左旋多巴能够缓解 RLS 症状, 而非典型抗精神病药物通过阻断 DA 系统而诱发 RLS^[25]。Kang 等^[26]对精神分裂症患者单胺氧化酶 A (MAO - A) 与单胺氧化酶 B (MAO - B) 基因是否与抗精神病药物诱导的 RLS

有关进行研究, 将 190 例韩国精神分裂症患者分为有 RLS 症状组 ($n = 96$) 和无 RLS 症状组 ($n = 94$), 通过检测 MAO - A 基因和 MAO - B 基因的多态性发现, 两组所有的基因型和基因频率差异并不显著, 因而不能表明 MAO - A 基因和 MAO - B 基因与抗精神病药物引起的 RLS 症状相关。

4.2 非典型抗精神病药物导致 RBD

RBD 是指以快速眼动睡眠期肌肉失弛缓并出现与梦境相关的复杂运动为特征的发作性疾病, 其发作频繁, 可对患者自身及同床者造成伤害。目前对于抗精神病药物导致的 RBD, 由于缺少 PSG 检测证据, 很少有正式的报道。Tan 等^[27]首次报道了抗精神病药物所致 RBD 的案例。1 例使用氟西汀治疗焦虑抑郁的 55 岁女性患者, 在给予 25 mg/晚的喹硫平治疗后出现了 RBD 症状, 并及时获取了在服药期间和停药后 PSG 的证据, 从而确认了喹硫平可能导致 RBD。这一结果为 RBD 的病理学机制提供了新的线索。但对于抗精神病药物所致的 RBD, 尚需要更多的研究。

4.3 非典型抗精神病药物导致睡行症

睡行症即梦游症, 是指睡眠中突然爬起来进行活动, 而后又睡下, 醒后对睡眠期间的活动一无所知。其发病与遗传因素相关。Kolivakis 等^[28]在 2001 年报道了 2 例由 20 mg 奥氮平引发睡行症的精神分裂症患者, 将奥氮平减量至 5 mg 时睡行症发作减少, 停用后未再出现睡行症。2007 年, Hafeez 等^[29]首次报道了接受喹硫平治疗引发的睡行症, 其中 1 例为分裂情感性精神障碍患者, 在睡前服用喹硫平, 药量加至 200 mg 时出现睡行症, 表现为夜间朦朦胧胧地在房内闲逛, 打开冰箱吃食物, 进入浴室, 之后回到床上入睡; 另 1 例注意缺陷多动综合征患者在喹硫平加量至 400 mg 时出现睡行症, 睡觉时大喊大叫, 从床上跳下, 砸坏东西, 攻击家人, 次日晨醒来却对夜间经历无记忆。2013 年, Dagan 等^[30]报道了 1 例双相情感障碍患者在使用奥氮平、喹硫平、阿塞那平时均出现了睡行症。与此同时, 也有研究显示, 喹硫平可治疗梦游症, 2011 年 Gill 等^[31]报道了 1 例有严重梦游症的 15 岁印度男性患者在接受低剂量喹硫平治疗后, 梦游的发生次数减少甚至消失。关于喹硫平诱发睡行症的机制, 可能与 DA 能环路调节睡眠 - 觉醒周期和觉醒水平有关, 由于 DA 是很强的唤醒信号, 所以抗多巴胺药物可诱导睡行症的发生。

4.4 非典型抗精神病药物导致夜食症

夜食症是指以持续的夜间进食异常及伴随的心

理行为问题为特征的精神疾病,表现出夜间过度进食、早晨厌食和睡眠问题等,其在成人中发病率约为 1% ~ 5%,可导致严重的睡眠紊乱。2012 年, Tamanna 等^[32]发表了一篇有关喹硫平诱发睡食症的报道,1 例 51 岁的男性抑郁症患者和 1 例 50 岁的女性抑郁症患者,在睡前服用喹硫平(150 ~ 200 mg)治疗 1 年多后,每周均出现 3 ~ 4 次夜食症发作,给予持续正压通气(Continuous Positive Airway Pressure, CPAP)治疗后,未再出现夜食症。随访 1 年后,两例患者 BMI 指数均较治疗前低。

4.5 非典型抗精神病药物导致睡眠呼吸暂停综合征

睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome, SAS)指睡眠中反复发生呼吸暂停的睡眠呼吸疾病。临床表现为夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停和日间嗜睡,部分患者伴有睡眠行为异常。2008 年 Freudenmann 等^[33]报道了 2 例肥胖伴 SAS 的患者,服用 100 mg/d 喹硫平最终导致中重度呼吸衰竭:第一例为既往诊断为 SAS 的患者,喹硫平联合劳拉西泮治疗后,患者出现急性呼吸衰竭和昏迷,在使用呼吸机治疗后康复;第二例为手术后的 SAS 患者,在接受喹硫平治疗后,出现夜间呼吸衰竭和意识模糊。所以在给患者尤其是肥胖患者使用喹硫平时,应询问是否有 SAS,并监测患者的呼吸功能,防止呼吸衰竭的发生。2009 年 Kohen 等^[34]首次报道了阿立哌唑诱导的中枢性睡眠呼吸暂停综合征(central sleep apnea syndrome, CSA),一位 72 岁男性患者使用 15 mg/d 阿立哌唑治疗伴有精神病性症状的抑郁发作后导致 CSA,停用后症状得到改善,再次使用后导致 CSA 恶化,停用后症状再次改善。说明阿立哌唑有诱发和加重 CSA 的风险。

4.6 非典型抗精神病药物诱发睡眠-觉醒障碍的治疗

对于非典型抗精神病药物引起的睡眠-觉醒障碍,首先应减少或停用原有的抗精神病药物或改用其他抗精神病药物,或者将晚上睡前服用药物改为早上和中午口服也能减少睡眠-觉醒障碍的发生。若患者症状仍持续存在,则需要加用适当的药物或其他方法进行治疗。

4.6.1 RLS

徐进等^[35]对 38 例抗精神病药物继发的 RLS 研究显示,阿戈美拉汀(20 ~ 25 mg/晚)可降低患者 RLS 严重程度(IRLS)和 PSQI 评分,改善 RLS,提高睡眠质量。药物治疗包括铁剂、苯二氮草类药物如氯硝西泮和抗癫痫药,均能不同程度地改善患者的症状^[36]。此外,近年来也有报道,使用加巴喷丁和普瑞巴林治

疗抗精神病药物引起的 RLS^[37]。

4.6.2 RBD

Jung 等^[38]研究显示,睡前 6 mg 的褪黑素或 0.5 mg 的氯硝西泮可以减少 RBD 发作次数,副作用较小,是目前最合理的治疗策略。RBD 的第二线和第三线有效治疗包括替马西泮、劳拉西泮和唑吡坦等,也可以在一定程度上减少 RBD 的发生。

4.6.3 睡行症

对于非典型抗精神病药物所致的睡行症的治疗,减少致睡行症可疑药物的剂量或停用可诱发睡行症的药物,或者将晚上睡前服用药物改为早上和中午口服也能使睡行症发作停止。

4.6.4 夜食症

夜食症可以是特发性的,也可以合并其他睡眠障碍,如梦游症、RLS 和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)等。夜食症共病 RLS 可用多巴胺受体激动剂普拉克索治疗,而夜食症共病梦游症则可能通过低剂量苯二氮草类药物如氯硝西泮得到改善。Kobayashi 等^[39]曾在 2012 年报道了 1 例成功使用氯硝西泮和普拉克索治疗 RLS 共病夜食症的 1 名日本家庭主妇,睡前 1 mg 氯硝西泮使她夜间的进食频率每月减少 1 ~ 2 次,每晚加用 0.125 mg 普拉克索能减少 RLS 症状、夜食症和梦游症。

4.6.5 OSAS

对于非典型抗精神病药物引起的睡眠呼吸暂停,应立即停用可疑药物,并对患者进行 PSG 监测,明确患者是否有 OSAS。对于重症合并呼吸衰竭者,可短期应用人工机械通气。

5 结 语

非典型抗精神病药物可以改善共病精神障碍患者的睡眠质量;对单纯失眠患者而言,非典型抗精神病药物尽管有一定的镇静作用,但存在体重增加、代谢紊乱等副作用,因此目前尚不推荐用于治疗原发性失眠。此外,非典型抗精神病药物还可导致 RLS、RBD、梦游症、夜食症、OSAS 等睡眠-觉醒障碍。这些问题在非典型抗精神病药物使用过程中尽管不是很常见,但常常会导致治疗依从性降低、治疗失败,甚至有致命性风险,所以应用非典型抗精神病药物治疗,应注意询问患者的睡眠质量,是否有 RLS、RBD、梦游症及其他睡眠-觉醒障碍,尤其是 OSAS,必要时要进行 PSG 监测。这样才能在治疗精神症

状的同时改善患者的睡眠质量,提高患者治疗依从性及临床治愈率。

参考文献

- [1] Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics[J]. *CNS Drugs*, 2008, 22(11): 939-962.
- [2] Kluge M, Schacht A, Himmerich H, et al. Olanzapine and clozapine differently affect sleep in patients with schizophrenia: results from a double-blind, polysomnographic study and review of the literature[J]. *Schizophr Res*, 2014, 152(1): 255-260.
- [3] Haffmans PM, Oolders HJ, Hoencamp E, et al. Sleep quality in schizophrenia and the effects of atypical antipsychotic medication[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2004, 16(6): 281-289.
- [4] 侯晓俊, 解小勇. 喹硫平对精神分裂症患者睡眠脑电活动影响的研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(20): 1688-1689, 1691.
- [5] 陈兴时, 张明岛, 楼翡瓔, 等. 利培酮对首发精神分裂症患者整夜睡眠脑电活动的影响[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(35): 2467-2470.
- [6] Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2007, 22(1): 1-9.
- [7] 吕响超. 小剂量氯氮平联合氟西汀治疗抑郁症状疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(9): 109-110.
- [8] Sharpley AL, Attenburrow ME, Hafizi S, et al. Olanzapine increases slow wave sleep and sleep continuity in SSRI-resistant depressed patients[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(4): 450-454.
- [9] 周淑新, 李雯. 双相情感障碍: 综述[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(5): 473-477.
- [10] Ritter PS, Marx C, Lewtschenko N, et al. The characteristics of sleep in patients with manifest bipolar disorder, subjects at high risk of developing the disease and healthy controls[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2012, 119(10): 1173-1184.
- [11] 张磊, 马燕桃, 朱玥, 等. 单相和双相抑郁障碍患者睡眠特征及其认知功能相关性研究[J]. *中华精神科杂志*, 2013, 46(5): 281-284.
- [12] 李荟. 喹硫平和阿立哌唑治疗双相情感障碍抑郁发作疗效及安全性的临床试验[D]. 济南: 山东大学, 2009.
- [13] Cohrs S, Gade K, Meier A, et al. Quetiapine improves sleep disturbance in acute bipolar disorder: a case series[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2010, 43(4): 154-155.
- [14] Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, et al. Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: improvements in quality of life and quality of sleep[J]. *J Affect Disord*, 2008, 111(2-3): 306-319.
- [15] McCall C, McCall WV. What is the role of sedating antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants in the management of insomnia? [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2012, 14(5): 494-502.
- [16] 梁映, 刘敏东. 小剂量喹硫平联合帕罗西汀治疗广泛性焦虑症临床观察[J]. *内科*, 2013, 8(3): 260-261.
- [17] Sheehan DV, Svedäter H, Locklear JC, et al. Effects of extended-release quetiapine fumarate on long-term functioning and sleep quality in patients with Generalized Anxiety Disorder (GAD): data from a randomized-withdrawal, placebo-controlled maintenance study[J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(3): 906-913.
- [18] Rock PL, Goodwin GM, Wulff K, et al. Effects of short-term quetiapine treatment on emotional processing, sleep and circadian rhythms[J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(3): 273-382.
- [19] Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 174(3): 421-429.
- [20] Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(5): 718-722.
- [21] Webb J. Co-occurring akathisia and restless legs syndrome likely induced by quetiapine [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24(2): E46-47.
- [22] Aggarwal S, Dodd S, Berk M. Restless leg syndrome associated with olanzapine: a case series[J]. *Curr Drug Saf*, 2010, 5(2): 129-131.
- [23] McCall WV, Riley MA, Hodges C, et al. Asenapine-induced restless legs syndrome: differentiation from akathisia [J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(12): 1341-1342.
- [24] 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.
- [25] Aggarwal S, Dodd S, Berk M. Restless leg syndrome associated with atypical antipsychotics: current status, pathophysiology, and clinical implications [J]. *Curr Drug Saf*, 2015, 10(2): 98-105.
- [26] Kang SG, Park YM, Choi JE, et al. Association study between antipsychotic-induced restless legs syndrome and polymorphisms of monoamine oxidase genes in schizophrenia [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2010, 25(5): 397-403.
- [27] Tan L, Zhou J, Liang B, et al. A case of quetiapine-induced Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(5): 11-12.
- [28] Kolivakis TT, Margoese HC, Beauclair L, et al. Olanzapine-induced somnambulism[J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(7): 1158.
- [29] Hafeez ZH, Kalinowski CM. Two cases of somnambulism induced by quetiapine[J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2007, 9(4): 313.
- [30] Dagan Y, Katz G. A case of atypical antipsychotic-induced somnambulism: a class effect[J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(4): 370.
- [31] Gill JS, Pillai SK, Koh OH, et al. Low dose quetiapine in the treatment of an adolescent with somnambulism: a case report[J]. *Acta Neurol Belg*, 2011, 111(2): 155-156.
- [32] Tamanna S, Ullah MI, Pope CR, et al. Quetiapine-induced sleep-related eating disorder-like behavior: a case series[J]. *J Med Case Rep*, 2012, 6: 380.
- [33] Freudenmann RW, Stüssmuth SD, Wolf RC, et al. Respiratory dysfunction in sleep apnea associated with quetiapine[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2008, 41(3): 119-121.
- [34] Kohen I, Sarcevic A. Central sleep apnea in a geriatric patient treated with aripiprazole[J]. *Am J Ther*, 2009, 16(2): 197-198.
- [35] 徐进, 周利洪. 阿戈美拉汀治疗继发性不宁腿综合征疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(11): 1648-1649.
- [36] Rinaldi F, Galbiati A, Marelli S, et al. Treatment options in Intractable Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED)[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2016, 18(2): 7.
- [37] 陈宁, 傅伟达, 华秀凤. 加巴喷丁治疗不宁腿综合征的临床疗效观察[J]. *现代实用医学*, 2016, 28(4): 450-451.
- [38] Jung Y, St Louis EK. Treatment of REM Sleep Behavior Disorder [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2016, 18(11): 50.
- [39] Kobayashi N, Yoshimura R, Takano M. Successful treatment with clonazepam and pramipexole of a patient with sleep-related eating disorder associated with restless legs syndrome: a case report[J]. *Case Rep Med*, 2012; 4.

(收稿日期:2017-12-01)

(本文编辑:陈霞)