· 药咖论坛 ·

抗精神病药、抗抑郁药与不宁腿综合征

郭瑛睿[1]，钱瑞仪[1]，禹顺英[2]，沈一峰[3]，赵雪[3*]

（1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科，上海 200030；2. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心遗传室，上海 200030；3. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床研究中心，上海 200030）

[摘要] 不宁腿综合征（restless legs syndrome, RLS）是抗精神病药和抗抑郁药的常见不良反应之一，影响患者夜间睡眠、加重精神症状、降低患者生活质量，但其在临床实践尚未受到广泛重视。针对抗精神病药和抗抑郁药的 RLS 发生风险，这两类药物导致 RLS 的可能机制及相关治疗手段进行综述，以期为 RLS 的临床治疗提供参考。

[关键词] 抗精神病药；抗抑郁药；不宁腿综合征

[中图分类号] R971.4 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）06-0410-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250030

Antipsychotics/Antidepressants and Restless Legs Syndrome

GUO Yingrui[1], QIAN Ruiyi[1], YU Shunying[2], SHEN Yifeng[3], ZHAO Xue[3]

(1. Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Genetic Laboratory of Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 3. Clinical Research Unit, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

[Abstract] Restless legs syndrome (RLS), one of common adverse effects of antipsychotics and antidepressants, affect the patients' quality of sleep, aggravate their psychiatric symptoms, and reduce their quality of life, yet it still has not been widely emphasized in clinical practice. This article provides a review of the possible mechanisms and related treatment methods of RLS caused by antipsychotic and antidepressant drugs, aiming to provide reference for the clinical treatment of RLS.

[Key words] antipsychotic; antidepressant; restless legs syndrome

不宁腿综合征（restless legs syndrome，RLS）又称不安腿综合征，是临床常见的运动感觉性神经系统疾病，主要表现为强烈、迫切想要移动肢体的冲动或欲望，常常伴随着肢体深处不舒服或难以描述的感觉，夜间睡眠或安静时出现或加重，具有昼夜节律性，按摩或活动后缓解，可导致严重睡眠障碍。在《精神障碍诊断与统计手册（第 5 版）》（the fifth edition of the diagnostic and statistical manual of mental disorders，DSM-5）中，RLS 属于睡眠-觉醒障碍中异常睡眠的一类疾病。一般人群中 RLS 的发病率为 3%~19%，女性发病率更高[1]，其中约有 2.5% 的患者症状严重到需要接受医疗干预[2]。根据病因不同，RLS 可分为原发性和继发性 2 种类型。原发性 RLS 通常在 40 岁之前发病，主要与遗传因素有关。继发性 RLS 伴发于各类躯体疾病，如神经系统疾病、铁缺乏症、慢性肾功能衰竭、糖尿病、自身免疫性疾病、甲状腺疾病、血管疾病、精神疾病等[1,3-4]。

接受日期：2025-03-06

基金项目：中央高校基本科研业务费专项资金（上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金）（No. YG2024QNB32）

* 通信作者：赵雪，主治医师

研究方向：精神遗传药理学

E-mail：zhaoxueyujian@126.com

RLS 也是精神类药物的不良反应之一。据报道，抗精神病药、抗抑郁药和抗癫痫药是引起 RLS 最常见的 3 类药物[1]。早在 1999 年，1 例病案报告指出奥氮平可能导致 RLS[5]，此后越来越多的精神类药物被报道能够诱发 RLS 这一不良反应，不同药物发生 RLS 的风险有所不同。如上所述，引起 RLS 的精神类药物主要为抗精神病药及抗抑郁药，故本文主要针对抗精神病药和抗抑郁药引起 RLS 的发生风险，这两类药物导致 RLS 的可能机制及相关治疗手段进行综述。

1 抗精神病药、抗抑郁药与不宁腿综合征

Elrassas 等[6]开展的横断面研究结果显示，200 名接受抗抑郁药和抗精神病药治疗的患者中，服用第 1 代抗精神病药（除氟哌啶醇外）的患者发生 RLS 比例最高（58.7%），其次是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitors，SSRIs）类药物（52.6%）和阿立哌唑（46.4%），接受曲唑酮（24.2%）和氟哌啶醇（31%）治疗的患者发生 RLS 可能性最小。

1.1 抗精神病药与不宁腿综合征

有研究结果显示，与对照组（9.3%）相比，接受抗精神病药治疗的精神分裂症患者发生 RLS 的概率（21.4%）明显更高[7]。在各类抗精神病药中，奥氮平、喹硫平和氯氮平引起 RLS 的报道最多[1]，利培酮、鲁拉西酮等药物引起 RLS 的报道相对较少（见表 1[5,8–29]）。也有部分研究结果显示，喹硫平和阿立哌唑能够改善其他抗精神病药引起的 RLS 症状[11,30]，可能是因为相对于多巴胺 D_2 受体，这 2 种药物对 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）受体具有更高亲和力。另有研究报道，抗精神病药与抗抑郁药联用，如喹硫平与文拉法辛[31]或帕罗西汀[18]联用会导致 RLS，停用 2 种药物中的一种会改善 RLS 症状。

表 1 使用抗精神病药后发生不宁腿综合征的病例报告

Table 1 Case reports of restless legs syndrome after the use of antipsychotics

药物名称	用药情况	年龄（岁）/ 性别	诊断	有无铁指标	处理	参考文献
奥氮平	30 mg·d^{-1}，口服 6 d	51/ 女	双相情感障碍	缺铁性贫血	加用氯硝西泮 1 mg·d^{-1}（服用奥氮平前）；补铁	[8]
	10 mg·d^{-1}，肌肉注射 5 d 后，口服 15 mg·d^{-1}	38/ 女	妄想性障碍	铁蛋白 30.2 ng·mL^{-1}	停用奥氮平，改为利培酮 6 mg·d^{-1} 及氯硝西泮 1 mg·d^{-1}；补铁	[9]
	5 mg·d^{-1}，口服 6 d	59/ 女	紧张性头痛、广泛性焦虑障碍	无	奥氮平逐渐减量至停用	[10]
	2.5 mg/ 晚	51/ 男	Meige 综合征、失眠	无	停用奥氮平	
	15 mg·d^{-1}	29/ 男	精神分裂症	无	加用劳拉西泮 2 mg/ 晚无改善，停用奥氮平，换用利培酮 4 mg·d^{-1}	[11]
	2.5 mg·d^{-1}	62/ 女	Ⅱ型双相情感障碍	无	停用奥氮平，换用喹硫平 50 mg·d^{-1}	
	15 mg·d^{-1}，口服 36 h	36/ 男	偏执型精神分裂症	无	停用奥氮平，换用阿立哌唑 30 mg·d^{-1}	
	20 mg·d^{-1}，口服 1 d	54/ 女	双相情感障碍，目前为伴有精神病性症状的躁狂发作	无	加用氯硝西泮 2 mg·d^{-1}、罗匹尼罗 3 mg·d^{-1} 无改善，停用奥氮平，换为阿立哌唑治疗	[12]
	20 mg·d^{-1}，口服	36/ 女	精神分裂症	无	停用奥氮平，换为氨磺必利 1 000 mg·d^{-1}、氟哌啶醇 6 mg·d^{-1}、苯托品 1 mg·d^{-1}	[13]
	10 mg·d^{-1}，肌肉注射	55/ 男	Ⅱ型双相情感障碍	无	停用奥氮平	
	20 mg·d^{-1}，口服	34/ 男	偏执型精神分裂症	无	奥氮平减量至 10 mg·d^{-1}，按需服用氯硝西泮 0.5 mg	
	20 mg·d^{-1}，口服	28/ 女	偏执型精神分裂症	无	奥氮平减量至 15 mg·d^{-1}，加用氯硝西泮 1 mg·d^{-1} 和心得安 40 mg·d^{-1}，无缓解，加用罗匹尼罗 0.5 mg·d^{-1} 后缓解	
	20 mg·d^{-1}，口服	59/ 男	Ⅰ型双相情感障碍，目前为伴有精神病性症状的躁狂发作	无	停用奥氮平	
	20 mg·d^{-1}，口服 36 h	41/ 男	残留型精神分裂症	无	停用奥氮平，4 周后开始服用氯氮平，逐步加量至 200 mg·d^{-1}	[5]
喹硫平	100 mg/ 晚，口服	39/ 女	重度抑郁障碍	无	加用普拉克索 0.25 mg·d^{-1}，停用喹硫平	[14]
	不详	40/ 女	分裂情感性障碍	无	逐渐停用喹硫平	[15]
	300 mg·d^{-1}，口服	43/ 女	双相情感障碍	无	停用喹硫平	
	250 mg·d^{-1}，口服	39/ 女	复发性抑郁障碍	无	停用喹硫平	
	300 mg·d^{-1}，口服	38/ 女	复发性抑郁障碍	无	加用罗匹尼罗（剂量不详）	
	200 mg/ 晚，口服	65/ 男	重度抑郁障碍	无	停用喹硫平	[16]
	25 mg/ 晚，口服	41/ 女	Ⅱ型双相情感障碍	无	停用喹硫平	
	100 mg/ 晚，口服	54/ 女	重度抑郁障碍	无	停用喹硫平	
	50 mg/ 晚，口服	66/ 女	重度抑郁障碍	无	停用喹硫平	
	75 mg/ 晚，口服	33/ 女	边缘型人格障碍	无	加用普拉克索 0.35 mg/ 晚	
	200 mg/ 晚，口服	49/ 女	伴有精神病性症状的重度抑郁障碍	无	喹硫平减量至 100 mg/ 晚，最后停用喹硫平	
	150 mg/ 晚，口服	61/ 男	重度抑郁障碍	无	喹硫平减量至 100 mg/ 晚	
	600 mg/ 晚，口服	44/ 男	Ⅰ型双相情感障碍	无	停用喹硫平	[17]
	200 mg·d^{-1}，口服	47/ 男	双相情感障碍	无	停用喹硫平	[18]

续表 1

药物名称	用药情况	年龄（岁）/ 性别	诊断	有无铁指标	处理	参考文献
喹硫平	600 mg·d^{-1}，口服	53/ 女	Ⅱ型双相情感障碍	无	加用罗匹尼罗 1 mg·d^{-1}	[19]
	600 mg·d^{-1}，口服	52/ 女	伴有精神病性症状的双相情感障碍	无	加用罗匹尼罗 0.25 mg/ 晚	
	200 mg·d^{-1}，口服	68/ 女	Ⅰ型双相情感障碍，目前为伴有精神病性症状的躁狂发作	无	喹硫平减量至 150 mg·d^{-1}	[20]
氯氮平	225 mg·d^{-1}，口服	32/ 女	难治性精神分裂症	无	加用加巴喷丁 100 mg/ 晚	[21]
	300 mg·d^{-1}，口服	45/ 女	难治性精神分裂症	无	加用加巴喷丁 100 mg/ 晚	
	300 mg·d^{-1}，口服	28/ 女	复发性抑郁障碍	无	加用普拉克索 0.25 mg·d^{-1}	[22]
	200 mg·d^{-1}，口服	34/ 女	偏执型精神分裂症	无	加用阿立哌唑 10 mg·d^{-1}	[23]
	325 mg·d^{-1}，口服	29/ 女	偏执型精神分裂症	无	加用地西泮 5 mg·d^{-1}，疗效欠佳	[24]
	50 mg·d^{-1}，口服	26/ 男	双相情感障碍	无	换用奥氮平 20 mg·d^{-1}	[25]
阿立哌唑	15 mg·d^{-1}，口服	45/ 女	重度抑郁障碍	无	停用阿立哌唑	[26]
鲁拉西酮	40 mg·d^{-1}，口服	71/ 女	双相情感障碍	无	停用鲁拉西酮	[27]
利培酮	6 mg·d^{-1}，口服	31/ 女	分裂情感性障碍	无	换用喹硫平 400 mg·d^{-1}	[28]
齐拉西酮	160 mg·d^{-1}，口服	31/ 女	轻度智力障碍、精神分裂症	正常	齐拉西酮减量至 120 mg·d^{-1}	[29]

1.2 抗抑郁药与不宁腿综合征

在多种抗抑郁药中，SSRIs、5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors，SNRIs）、四环类非典型抗抑郁药米氮平导致 RLS 的报道较多（见表 2[32–46]）。Cetin Erdem 等[47]报道，在 198 名接受 4~8 周 SSRIs/SNRIs 药物治疗的门诊患者中，RLS 的发生率为 25%。与女性相比，男性使用抗抑郁药后发生 RLS 的风险增加[48]。Kolla 等[49]报道，在各种抗抑郁药中，米氮平可能与较高的 RLS 发生率有关，也会恶化患者原有的 RLS 症状[50]，其次是文拉法辛，而安非他酮可能会减轻 RLS 症状。当联合使用 2 种或 2 种以上药物时，如氟西汀与米氮平联用[51]、帕罗西汀与度洛西汀联用[52]、艾司西酞普兰与锂盐或喹硫平联用[53]，患者发生 RLS 的风险也会相应增加。关于新型抗抑郁药伏硫西汀是否增加 RLS 风险的研究结果并不一致，有研究发现其可减轻 RLS 症状[54–55]，但也有研究报道伏硫西汀可诱发 RLS[45]。

表 2 使用抗抑郁药后发生不宁腿综合征的病例报告

Table 2 Case reports of restless legs syndrome after the use of antidepressants

药物名称	用药情况	年龄（岁）/ 性别	诊断	处理	参考文献
米氮平	45 mg·d^{-1}	80/ 女	抑郁症	加用普拉克索 0.125 mg·d^{-1}	[32]
	15 mg·d^{-1}	85/ 男	抑郁症	加用罗匹尼罗 4 mg·d^{-1}	[33]
	15 mg·d^{-1}	64/ 女	抑郁发作	停用米氮平，换用安非他酮 150 mg·d^{-1}	[34]
	30 mg·d^{-1}	58/ 女	重度抑郁障碍	停用米氮平，换用噻奈普汀 50 mg·d^{-1}	[35]
	30 mg·d^{-1}	45/ 男	重度抑郁障碍	加用氯硝西泮 1 mg·d^{-1}	[36]
	15 mg·d^{-1}	56/ 女	重度抑郁障碍	停用米氮平，换用帕罗西汀 20 mg·d^{-1}	[37]
舍曲林	25 mg·d^{-1}	71/ 男	焦虑症、抑郁症	停用舍曲林	[38]
帕罗西汀	60 mg·d^{-1}	36/ 男	强迫症	加用奥卡西平 300 mg·d^{-1}	[39]
	20 mg·d^{-1}	33/ 男	适应障碍伴抑郁情绪	加用氯甲西泮 1 mg/ 晚	[40]
氟西汀	20 mg·d^{-1}	22/ 女	抑郁症	停用氟西汀	[41]
西酞普兰	20 mg·d^{-1}	48/ 女	重度抑郁障碍	停用西酞普兰，换用安非他酮 150 mg·d^{-1} 和舍曲林 50 mg·d^{-1}	[42]
艾司西酞普兰	20 mg·d^{-1}	34/ 女	情绪低落	停用艾司西酞普兰，加用氯硝西泮 1 mg/ 晚	[43]
曲唑酮	100 mg·d^{-1}	39/ 女	睡眠障碍	停用曲唑酮	[44]
伏硫西汀	10 mg·d^{-1}	54/ 男	惊恐发作、抑郁障碍	停用伏硫西汀，换用曲唑酮 75 mg·d^{-1}	[45]
阿戈美拉汀	25 mg/ 晚	32/ 男	重度抑郁障碍	停用阿戈美拉汀	[46]

2 抗精神病药、抗抑郁药引起不宁腿综合征的可能机制

2.1 多巴胺功能紊乱

既往神经影像学研究表明，RLS 患者脑内存在多巴胺能活性低下表现[56]。RLS 包括运动和感觉异常两个维度的症状表现，感觉和运动回路受脊髓投射至大脑的相关区域控制，这些区域与不同神经递质有关，包括背区（5-HT）、丘脑区（去甲肾上腺

素）和下丘脑后方的 A11 区（多巴胺）[57]。多巴胺受体激动剂是治疗 RLS 的一线药物，多巴胺拮抗剂（如抗精神病药）则会诱发 RLS，提示多巴胺活性在 RLS 中的重要作用。

抗精神病药与抗抑郁药增加 RLS 风险的具体机制目前尚不明确，多巴胺能活性降低被认为可能是抗精神病药诱发 RLS 的主要原因。阿立哌唑为多巴胺（D_2、D_3、D_4）受体部分激动剂，正电子发射断层显像（positron emission tomography，PET）研究表明在治疗剂量下阿立哌唑受体占有率为 95%[58]，阿立哌唑通过激动多巴胺受体改善 RLS 症状，该效果与罗匹尼罗和普拉克索等多巴胺受体激动剂相似。然而，与其他非典型抗精神病药物（如利培酮）相比，氯氮平和喹硫平的 D_2 受体占有率较低，如果多巴胺功能降低能够诱发 RLS，这些药物诱发 RLS 的可能性应该较小，这与多数研究报道不符。另有研究者认为，喹硫平因其镇静催眠作用，常在夜间使用可改善患者睡眠，而夜间多巴胺受体敏感性较白天增加 [59]；另外，喹硫平常被用来与抗抑郁药（如 SSRIs、米氮平等）合用改善情感症状，而抗抑郁药能够通过增加 5-HT 功能减少多巴胺释放 [60]，增加 RLS 发生风险。

此外，有研究表明泌乳素（prolactin，PRL）水平可能在抗精神病药所致 RLS 中起重要作用。多巴胺受体激动剂如左旋多巴和卡麦角林能够降低泌乳素水平，这 2 种药物均可以治疗 RLS[61]。抗精神病药（如利培酮、奥氮平）能够增加 PRL 水平 [62]，可能是引起 RLS 症状的间接原因。阿立哌唑可以降低抗精神病药引起的高泌乳素血症 [63]，可能是阿立哌唑能够缓解 RLS 症状的另一原因 [23]。

2.2 铁缺乏

有研究发现，RLS 患者脑脊液中铁蛋白含量减少 [64] 及转铁蛋白含量升高；脑影像学研究也发现，RLS 患者大脑中铁含量减少 [65]；RLS 患者尸检脑神经胶质细胞中铁含量较低 [66]。外周铁水平正常的 RLS 患者补充铁剂也能改善 RLS 症状，可能是因为血脑屏障使大脑中铁水平独立于外周铁水平 [67]。此外，脑内铁水平降低也会导致多巴胺代谢和 D_2 受体状态改变，尤其是在黑质和壳核区域 [9]。目前有研究发现，抗精神病药能够影响体内铁稳态 [68] 和肝脏铁代谢 [69]，引起低铁血症。目前仍缺乏直接证据表明使用抗精神病或抗抑郁药出现 RLS 的患者是否存在外周或中枢铁代谢异常，仍需更多研究证据来明确这一可能机制。

2.3 遗传因素

遗传因素是 RLS 的重要致病因素，大部分家族性 RLS 呈常染色体显性遗传，少数家族则呈常染色体隐性遗传或非孟德尔遗传模式 [70]。既往遗传学研究多集中于原发性 RLS，全基因组关联研究发现位于不同染色体的 RLS 风险基因，包括 *BTBD9* 基因（位于染色体 6p21）、*MEIS1* 基因（位于染色体 2p14）、*PTPRD* 基因（位于染色体 9p24.1-p23）、*MAP2K5/SKOR1* 基因（位于染色体 15q23）和 *TOX3/BC034767* 基因（位于染色体 16q12.1）[71]。近期有研究发现 7 个全新的 RLS 易感基因位点：*RLS1*（位于染色体 12q12-q21）、*RLS2*（位于染色体 14q13-q21）、*RLS3*（位于染色体 9p24-p22）、*RLS4*（位于染色体 2q33）、*RLS5*（位于染色体 20p13）、*RLS6*（位于染色体 19p13）及 *RLS7*（位于染色体 16p12.1）[72-73]。截至目前，抗精神病药或抗抑郁药所致 RLS 的遗传学研究仍较少。有研究发现，*MAOA* 基因 VNTR 与 *MAOB* 基因 A644g 多态的单倍型频率与抗精神病药引起 RLS 严重程度有关 [74]。另一项研究显示，*MAP2K5* 基因多态性增加了抗精神病药物诱发 RLS 的风险 [75]。

3 抗精神病药、抗抑郁药引起不宁腿综合征的治疗

RLS 的治疗分为非药物治疗和药物治疗。非药物治疗包括：消除或减少继发性因素的影响，如尽量避免使用能够诱发或加重 RLS 的药物（如多巴胺受体拮抗剂、抗抑郁药、抗组胺药等）；保持良好的睡眠卫生习惯；加强体育锻炼；结合物理治疗（如重复经颅磁刺激、重复经颅电刺激）等。药物治疗包括：多巴胺激动剂（如罗匹尼罗、罗替戈汀、普拉克索），α2δ 钙通道配体类药物（如普瑞巴林、加巴喷汀-恩那卡比、加巴喷汀），这些药物均为治疗 RLS 的一线用药 [76]，也可使用苯二氮䓬类镇静药 [77] 和抗癫痫药 [78] 等。

治疗抗精神病药或抗抑郁药引起的 RLS 具有一定挑战性，目前仍缺乏高水平临床研究或相关指南指导医生用药。在既往相关病例报道中，临床医生一般采取减量或停用现用药物，加用多巴胺受体激动剂或 α2δ 钙通道配体类药物（具体病例处理方式可参考表 1 和表 2），上述策略均能够有效改善患者 RLS 症状。值得注意的是，多巴胺受体激动剂和 α2δ 钙通道配体类药物可能会导致患者精神症状波动或病情复发。在既往病案报道中，加用小剂量阿立哌唑也是改善 RLS 症状的常用手段，阿立哌唑剂量为 1～10 $mg \cdot d^{-1}$ [23,30]，在临床实践中医生可根据患者具体情况探索使用阿立哌唑的剂量。

铁缺乏是 RLS 病理生理学中重要假说之一。在

患者出现 RLS 症状后，医生可以通过相关检测指标（包括铁蛋白、转铁蛋白、血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度等）评估患者外周铁储存情况。如果患者确实存在缺铁表现，可采用铁替代疗法，如口服硫酸亚铁，若患者不能耐受或有效吸收口服铁剂，也可考虑静脉补铁，同时补充维生素 C 有助于促进消化道对铁的吸收 [76]。在补充铁剂后，需动态观察患者 RLS 症状改善和评估外周铁相关指标变化。

4 结语

精神障碍患者常合并睡眠障碍，而 RLS 会进一步加重患者睡眠问题，同时伴有强烈心理不适感。此外，RLS 能够增加肥胖、抑郁症、焦虑症、高血压及其他心血管疾病的发生风险，显著降低患者生活质量、延缓患者康复 [79]。Cetin Erdem 等 [47] 的研究显示，服用抗抑郁药发生 RLS 的患者生活质量显著下降。一项回顾性队列研究发现，自杀和自残风险与 RLS 呈正相关 [80]。尽管在临床实践中，使用抗精神病药或抗抑郁药后出现 RLS 的病例并不少见，但与其他药物不良反应（如心血管不良反应、代谢综合征等）相比，RLS 仍未得到有效识别和广泛重视。尤其在患者用药后出现新发睡眠问题时，不能简单地归结为疾病症状的一部分，应仔细识别是否存在 RLS 的可能性。目前关于精神类药物引起 RLS 的各方面研究仍较少，后续需要更多关注和探索，从而更好地为患者及临床服务。

[参考文献]

[1] Patatanian E, Claborn M K. Drug-induced restless legs syndrome[J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(7): 662–672.

[2] Yeh P, Walters A S, Tsuang J W. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment[J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(4): 987–1007.

[3] Dunvald A D, Henriksen D P, Hallas J, *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of restless legs syndrome: a symmetry analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(5): 719–722.

[4] Lin S, Zhang H, Gao T, *et al*. The association between obesity and restless legs syndrome: a systemic review and meta-analysis of observational studies[J]. *J Affect Disord*, 2018, 235: 384–391.

[5] 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.

[6] Elrassas H H, Elsayed Y A R, Abdeen M S, *et al*. Restless legs syndrome among patients receiving antipsychotic and antidepressant drugs[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2022, 37(2): e2817.

[7] Kang S G, Lee H J, Jung S W, *et al*. Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(5): 1078–1083.

[8] Das S, Prasad S, Anand A, *et al*. Olanzapine-induced restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease): a case report[J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2022, 10: 2050313X221145583.

[9] 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.

[10] Zhao M, Geng T, Qiao L, *et al*. Olanzapine-induced restless legs syndrome[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(9): 1622–1625.

[11] Aggarwal S, Dodd S, Berk M. Restless leg syndrome associated with olanzapine: a case series[J]. *Curr Drug Saf*, 2010, 5(2): 129–131.

[12] Khalid I, Rana L, Khalid T J, *et al*. Refractory restless legs syndrome likely caused by olanzapine[J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(1): 68–69.

[13] Kang S G, Lee H J, Kim L. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep probably associated with olanzapine[J]. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(5): 597–601.

[14] Soyata A Z, Celebi F, Yargc L I. Restless legs syndrome after single low dose quetiapine administration[J]. *Curr Drug Saf*, 2016, 11(2): 172–173.

[15] Vohra A. Quetiapine induced restless legs syndrome: a series of four cases[J]. *Asian J Psychiatr*, 2015, 16: 73–74.

[16] 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.

[17] Webb J. Co-occurring akathisia and restless legs syndrome likely induced by quetiapine[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24(2): E46–E47.

[18] Chou K J, Chen P Y, Huang M C. Restless legs syndrome following the combined use of quetiapine and paroxetine[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(6): 1139–1140.

[19] Urbano M R, Ware J C. 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.

[20] Pinninti N R, 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.

[21] Kumar V, Venkatasubramanian G. Gabapentin treatment in clozapine-induced restless legs syndrome: two cases and a review of the literature[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2017, 7(1): 42–47.

[22] John A P, Adriana S, La'Brooy J A, *et al*. Successful treatment of clozapine-associated restless leg syndrome with pramipexole[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(6): 764–766.

[23] 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.

[24] Chathanchirayil S J. Restless legs syndrome probably due to clozapine[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2011, 45(11): 1005–1006.

[25] Duggal H S, Mendhekar D N. Clozapine-associated restless legs syndrome[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(1): 89–90.
[26] Bolaños-Vergaray J, Obaya J C, Gonzalez R, *et al*. Restless legs syndrome due to aripiprazole[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(5): 539–540.
[27] Ghori A K, Sajatovic M, Tampi R R. A case of emergent restless legs syndrome with lurasidone therapy[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2016, 36(3): 293–294.
[28] Wetter T C, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2002, 35(3): 109–111.
[29] Zhu C, Bi R, Hu Y, *et al*. Restless legs syndrome following the use of ziprasidone: a case report[J]. *Gen Psychiatr*, 2020, 33(2): e100112.
[30] Lee E K, Spitale N, Robillard R. Aripiprazole, a novel option in the management of restless legs syndrome (RLS) patients with augmentation and/or severe RLS symptoms: a report of 4 cases[J]. *Nat Sci Sleep*, 2023, 15: 779–784.
[31] Michopoulos I, Ferentinos P, Oulis P, *et al*. Restless legs syndrome associated with the combined use of quetiapine and venlafaxine[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(1): 159–161.
[32] Makiguchi A, Nishida M, Shioda K, *et al*. Mirtazapine-induced restless legs syndrome treated with pramipexole[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2015, 27(1): e76.
[33] Chopra A, Pendergrass D S, Bostwick J M. Mirtazapine-induced worsening of restless legs syndrome (RLS) and ropinirole-induced psychosis: challenges in management of depression in RLS[J]. *Psychosomatics*, 2011, 52(1): 92–94.
[34] Park Y M, Lee H J, Kang S G, *et al*. Resolution of pregabalin and mirtazapine associated restless legs syndrome by bupropion in a patient with major depressive disorder[J]. *Psychiatry Investig*, 2009, 6(4): 313–315.
[35] Pae C U, Kim T S, Kim J J, *et al*. Re-administration of mirtazapine could overcome previous mirtazapine- associated restless legs syndrome [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2004, 58(6): 669–670.
[36] Ağargün M Y, Kara H, Ozbek H, *et al*. Restless legs syndrome induced by mirtazapine[J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(12): 1179.
[37] Bahk W M, Pae C U, Chae J H, *et al*. Mirtazapine may have the propensity for developing a restless legs syndrome? A case report[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2002, 56(2): 209–210.
[38] Hargrave R, Beckley D J. Restless leg syndrome exacerbated by sertraline[J]. *Psychosomatics*, 1998, 39(2): 177–178.
[39] Oztürk O, Eraslan D, Kumral E. Oxcarbazepine treatment for paroxetine-induced restless leg syndrome[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2006, 28(3): 264–265.
[40] Sanz-Fuentenebro F J, Huidobro A, Tejadas-Rivas A. Restless legs syndrome and paroxetine[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1996, 94(6): 482–484.
[41] Bakshi R. Fluoxetine and restless legs syndrome[J]. *J Neurol Sci*, 1996, 142(1/2): 151–152.
[42] Nader P, Coralie L, Baleydier B, *et al*. Restless legs syndrome induced by citalopram: a psychiatric emergency[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2007, 29(1): 72–74.
[43] Page R L 2nd, Ruscin J M, Bainbridge J L, *et al*. Restless legs syndrome induced by escitalopram: case report and review of the literature[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(2): 271–280.
[44] Yilbaş B. Restless legs syndrome due to the use of trazodone: a case report[J]. *Turk Psikiyatri Derg*, 2022, 33(1): 70–72.
[45] Romigi A, Vitrani G, Caccamo M, *et al*. Restless legs syndrome related to vortioxetine: a case report[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2019, 39(5): 514–516.
[46] Abdul Karim M, Al-Baz N, Ouanes S, *et al*. Suspected agomelatine-induced restless legs syndrome: a case report[J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 180.
[47] Cetin Erdem H, Kara H, Ozcelik O, *et al*. Frequency, risk factors, and impacts on quality of life of the restless legs syndrome and side effects among antidepressant users in a tertiary hospital: an observational cross-sectional study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2023, 38(4): 209–215.
[48] Odabaş F Ö, Uca A U. Is there any association between antidepressants and restless legs syndrome in a large Turkish population receiving mono or combined treatment? A cross-sectional comparative study[J]. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*, 2019, 29(4): 565–569.
[49] Kolla B P, Mansukhani M P, Bostwick J M. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 38: 131–140.
[50] Teive H A G, de Quadros A, Barros F C, *et al*. Worsening of autosomal dominant restless legs syndrome after use of mirtazapine: case report[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002, 60(4): 1025–1029.
[51] Prospero-Garcia K A, Torres-Ruiz A, Ramirez-Bermudez J, *et al*. Fluoxetine-mirtazapine interaction may induce restless legs syndrome: report of 3 cases from a clinical trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(11): 1820.
[52] Nikolaou K N, Michopoulos I, Douzenis A, *et al*. Restless legs syndrome associated with the combined use of duloxetine plus paroxetine[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(3): 345–346.
[53] Chen P H. Restless leg syndrome induced by escitalopram and lithium combined with quetiapine treatment in bipolar II disorder: a case report[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2016, 39(2): 118–119.
[54] Alıcı Y H, Kumcu M K. Potential effect of vortioxetine on restless leg syndrome[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2023, 21(3): 599-603.
[55] Yılbas B. The use of vortioxetine in major depression disorder accompanying restless legs syndrome: a case report[J]. *Arch Neuropsychiatry*, 2022: 27827.
[56] Cervenka S, Pålhagen S E, Comley R A, *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.

[57] Kocar T D, Müller H P, Kassubek J. Differential functional connectivity in thalamic and dopaminergic pathways in restless legs syndrome: a meta-analysis[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 1756286420941670.

[58] Grunder G, Carlsson A, Wong D F. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(10): 974–977.

[59] Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Granizo J J, *et al*. Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome[J]. *Sleep*, 2004, 27(4): 669–673.

[60] Zhou F M, Liang Y, Salas R, *et al*. Corelease of dopamine and serotonin from striatal dopamine terminals[J]. *Neuron*, 2005, 46(1): 65–74.

[61] Trenkwalder C, Benes H, Grote L, *et al*. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial[J]. *Mov Disord*, 2007, 22(5): 696–703.

[62] Koch M T, Carlson H E, Kazimi M M, *et al*. Antipsychotic-related prolactin levels and sexual dysfunction in mentally ill youth: a 3-month cohort study[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2023, 62(9): 1021–1050.

[63] Jiang Q, Li T, Zhao L, *et al*. Treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses[J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1337274.

[64] Clardy S L, Earley C J, Allen R P, *et al*. Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome[J]. *J Lab Clin Med*, 2006, 147(2): 67–73.

[65] Allen R P, Barker P B, Wehrl F W, *et al*. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome[J]. *Neurology*, 2001, 56(2): 263–265.

[66] Connor J R, Boyer P J, Menzies S L, *et al*. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome[J]. *Neurology*, 2003, 61(3): 304–309.

[67] Yu P, Chang Y Z. Brain iron metabolism and regulation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1173: 33–44.

[68] Schoretsanitis G, Nikolakopoulou A, Guinart D, *et al*. Iron homeostasis alterations and risk for akathisia in patients treated with antipsychotics: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 35: 1–11.

[69] May M, Barlow D, Ibrahim R, *et al*. Mechanisms underlying antipsychotic-induced NAFLD and iron dysregulation: a multi-omic approach[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1225.

[70] Jiménez-Jiménez F J, Alonso-Navarro H, García-Martín E, *et al*. Genetics of restless legs syndrome: an update[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 39: 108–121.

[71] Akçimen F, Sarayloo F, Liao C, *et al*. Transcriptome-wide association study for restless legs syndrome identifies new susceptibility genes[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 373.

[72] Estiar M A, Senkevich K, Yu E, *et al*. Lack of causal effects or genetic correlation between restless legs syndrome and Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(8): 1967–1972.

[73] Lin W S. The conundrum of the origin of restless legs syndrome[J]. *Sleep*, 2022, 45(5): zsac018.

[74] Kang S G, Park Y M, Choi J E, *et al*. Association study between antipsychotic-induced restless legs syndrome and polymorphisms of monoamine oxidase genes in schizophrenia[J]. *Human Psychopharmacology*, 2010, 25(5): 397–403.

[75] Kang S G, Lee Y J, Park Y M, *et al*. Haplotype association of the *MAP2K5* gene with antipsychotics-induced symptoms of restless legs syndrome among patients with schizophrenia[J]. *Psychiatry Investig*, 2018, 15(1): 84–89.

[76] Liu Z, Guan R, Pan L. Exploration of restless legs syndrome under the new concept: a review[J]. *Medicine* (*Baltimore*), 2022, 101(50): e32324.

[77] Walters A S, Spruyt K, Ba D M, *et al*. A historical overview of the role of benzodiazepines including clonazepam in the treatment of adult restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov* (*N Y*), 2024, 14: 21.

[78] Al-Kassmy J, Alsalmi M, Kang W, *et al*. Anticonvulsant agents for treatment of restless legs syndrome: a case report with lamotrigine and a review of the literature[J]. *Neurologist*, 2024, 29(3): 173–178.

[79] Shen Y, Liu H, Dai T, *et al*. Association between restless legs syndrome and hypertension: a meta-analysis of nine population-based studies[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(2): 235–242.

[80] Zhuang S, Na M, Winkelman J W, *et al*. Association of restless legs syndrome with risk of suicide and self-harm[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(8): e199966.



[专家介绍] 赵雪：毕业于上海交通大学医学院。上海市精神卫生中心主治医师、上海市精神心理疾病临床医学研究中心秘书。主要研究方向为精神药物遗传药理学。主持上海市精神卫生中心院级课题、上海交通大学“医工交叉”等科研项目多项。作为主要研究人员参与国家自然科学基金、上海市申康医院发展中心“促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划”等多项纵向科研课题。作为研究骨干参与多项国际多中心和国内多中心（牵头）临床试验。以第一（含共一）作者发表多篇中英文学术论文。