文章编号:1000-5404(2011)11-1091-04

专家述评

觉醒系统的活动对学习记忆的影响



胡志安,夏建霞 (400038 重庆,第三军医大学基础医学部生理学教研室,重庆市神经科学研究所)

【关键词】 学习记忆;觉醒;睡眠;突触稳态
【中图法分类号】 R338.63;R338.64 【文献标志码】 A

Influence of activities in arousal system on learning and memory

Hu Zhi'an, Xia Jianxia (Department of Physiology, Institute of Neuroscience of Chongqing, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

【Abstract】 Sleep and wakefulness play an important role in modulating learning and memory. Over the past few years, the effect of sleep on memory consolidation has received a broad interest. Although the irreplaceable role of wakefulness in learning and memory has been recognized, the mechanism of wakefulness on learning and memory is seldom investigated. This review, combined with the our lab work, focused on the influence of activities in arousal system on learning and memory.

【Key words】 learning and memory; wakefulness. sleep; synaptic homeostasis

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30870817,81055678). Corresponding author: Hu Zhi'an, Tel: 86-23-68752254, E-mail: zhianhu@yahoo.com.cn

睡眠觉醒在学习记忆中扮演了重要角色。过去几年睡眠对学习记忆巩固的影响广受关注[1]。实际上,觉醒对学习记忆亦有不可替代的作用,但觉醒与学习记忆的关系文献则极少涉及,本研究拟结合文献和本实验室工作,简要介绍觉醒系统的活动对学习记忆过程的影响。

1 学习记忆与睡眠觉醒机制研究进展概述

学习记忆有多种分类方式。根据学习记忆信息的性质不同,将记忆分为陈述性记忆和非陈述性记忆两类。前者涉及情景和地点,后者涉及运动程序或技巧。目前,对学习记忆的研究更多是针对陈述性记忆,故本研究所述亦以陈述性记忆为主。学习记忆的一般过程为:外界的信息先经感觉通路进入感觉皮层,并完成初步的编码,再通过多感觉联合皮层进入内侧颞叶系统完成进一步的编码和短时储存。内侧颞叶系统主要包括海马结构、内嗅皮层、嗅周皮层和后嗅皮层等。其中内嗅皮层与海马有直接、相互的投射纤维联系,被视为大脑皮层与海马联系的"门户"。简单而言,内嗅皮层的浅层负责中转来自多感觉联合皮层进入海马齿状回的信息,而其深层则负责将海马 CA1 区的信息中转至新皮层(前额叶皮层等)。海马结构的基本作用是将获得的信息进行编码、短时储存,新皮层则具备记忆的长期储存功能[1-2]。

睡眠觉醒是脑活动的一种典型节律表现。觉醒意味着脑活动相对活跃,睡眠则表明脑活动相对低下。机体觉醒状态是由脑内觉醒系统控制的。这个系统主要由脑干和基底前脑乙酰胆碱纤维、脑干蓝斑去甲肾上腺素纤维、脑干背缝核 5-羟色胺纤维、脑干黑质多巴胺纤维、下丘脑结节乳头体核组织胺纤维和外侧下丘脑神经肽 orexin 系统(包括 orexin A 和 orexin B,或 hypocretin 1 和 hypocretin 2)[3-4] 等部分组成。其中 orexin 系统既可对皮层神经元兴奋性发挥直接调节作用,又可通过调节上述胆碱和单胺类觉醒纤维对皮层神经元兴奋性发挥间接调节作用。如本实验室研究结果显示,orexin-A 通过激活磷脂酶 C(phospholipase C,PLC)信号途径,增强了谷氨酸 NMDA 受体介导的蓝斑神经元胞体树突去甲肾上腺素的分泌[5]。总之,orexin 系统在觉醒系统中占据关键地位。orexin 觉醒纤维最重要的作用是维持觉醒。当其功能被抑制时,则觉醒减少,睡眠增加。睡眠又分为非快速眼动(non rapid eye movement,NREM)睡眠和快速眼动(rapid eye movement,REM)睡眠。前者的发生主要与下丘脑的腹外侧视前区的活动有关,后者的发生主要与脑干的乙酰胆碱神经元活动有关。睡眠觉醒周期的发生既受二者控制系统相互作用的影响,又受下丘脑视上核生物节律和突触稳态的影响[6-7]。

2 睡眠参与记忆巩固的机制

系统神经科学近 10 年来的显著进展之一是证实了睡眠与记忆之间有密切的功能联系[1]。概括而言,一是睡眠对记忆的

【基金项目】 国家自然科学基金(30870817,81055678)
【作者简介】 胡志安,男,湖北省安陆市人,教授,博士生导师。担任中国生理学会理事、中国睡眠研究会理事、中国睡眠研究会睡眠生理与药理专业委员会主任委员。承担国家自然基金项目 6 项、973 项目子课题 1 项、全军医学科研"十一五"计划科技攻关等军事医学课题 3 项。发表论文 60 余篇,其中在《J Neuroscience》、《Cerebral Cortex》、《Hippocampus》等 SCI 收录期刊发表论文 20 篇。2 篇全军优秀硕士学位论文指导教师(2006,2010 年)。电话:(023)68752254, E-mail: zhianhu@yahoo.com.cn

长期巩固不可或缺；二是通过睡眠，恢复突触稳态。

各种睡眠剥夺实验早已证实睡眠对记忆的长期巩固有关键影响，但一直无直接实验证据证明睡眠参与了记忆的巩固过程。近年，多家实验室报道在采用在体清醒动物电生理和脑功能成像技术后，睡眠期海马神经元可再现觉醒期海马活动。即在睡眠期，脑活动将觉醒期新获得和编码的信息的不稳定记忆状态转变为更稳定的记忆痕迹。这种记忆巩固实质是在编码它的神经回路中重新启动新记忆信息的再处理过程（re-processing）。如果加强再激活过程，记忆提高效果更显著。相反，阻断睡眠期海马神经元再激活过程，记忆会受到损害。目前已知再激活脑区主要有海马、新皮层、丘脑和纹状体，其中有关海马的报道最多。神经活动的再激活有以下特点：主要发生在慢波睡眠期；在学习后最初的几个小时易发生；在记录的神经元仅有少数神经元发生；重演顺序与觉醒期一致；与编码期不同，重演时伴有噪声、信息处理不精确和速度更快。以上证据证明睡眠是记忆长期巩固的必需条件之一[1,8]。

上述学习记忆行为变化亦具体体现在相关神经元及回路的电活动的振荡变化上[9]。进入NREM睡眠后，因皮层下兴奋输入减少，海马锥体神经元的自放电倾向增加，表现为一系列持续40～120 ms的尖波，出现不规律，0.02～3.00次/s。在尖波振荡期间，海马CA3、CA1区、下托和内嗅皮层深层锥体神经元同步放电。另外，CA1中间神经元也出现同步放电。当中间神经元的振荡与CA1锥体神经元振荡耦合时，会造成一个更快频率的涟漪波（频率200 Hz，每串5－15个正弦波）。这类强振荡刺激足以引发包括前额叶皮层在内的新皮层的反应。这些电生理证据表明，睡眠期储存于海马信息以电振荡的方式转移到广泛的新皮层区域，改变突触的结构方式，以强化皮层特定通路，使新获得的信息长期储存于新皮层[10－11]。REM睡眠期海马θ振荡（4～12 Hz）可能仅参与新信息的编码，而不参与睡眠期记忆巩固。

与上述“睡眠有利记忆巩固学说”相对应，睡眠还可能通过突触稳态的方式促进学习记忆的过程[12]。“突触稳态学说”认为：觉醒持续一定时间后，与学习记忆有关的突触通路会出现突触数量增多、体积增大、膜上受体过多等表现。这些变化可能进一步占有有限的脑空间、增加能耗，从而使突触传递效率下降。通过一定的睡眠过程，特别是NREM中的慢波睡眠，移去觉醒期膜上增加的受体，减小突触体积，恢复突触权重，即恢复到觉醒初始状态的水平，保证突触稳态，突触传递效率因此增加。最近几年，有关上述各环节变化的实验证据均已获得，足见该学说已初具一定的科学性。最近有学者指出[13]，突触稳态过程主要发生于觉醒期间学习记忆相关突触通路，而不包含睡眠期记忆巩固相关通路，但未见相关实验证据。

腺苷是经典的睡眠稳态物质。我们的研究结果显示：内源性腺苷通过A1受体抑制了外侧下丘脑orexin能神经元的基础兴奋性突触传递[14]。此外，腺苷也能有效抑制前额叶皮层神经元锥体细胞中的超极化激活-环核苷酸门控的阳离子通道（HCN通道），从而降低了皮层神经元的兴奋性。我们最近的研究结果提示：腺苷显著降低了内嗅皮层Ⅱ层星状神经元的兴奋性，抑制突触传递，在调节内嗅皮层神经元的兴奋性中发挥了重要作用。腺苷调控内嗅皮层星状神经元的功能意义目前尚不明晰，可能与促睡眠和学习记忆有关[15]。

3 觉醒系统活动与学习记忆的关系

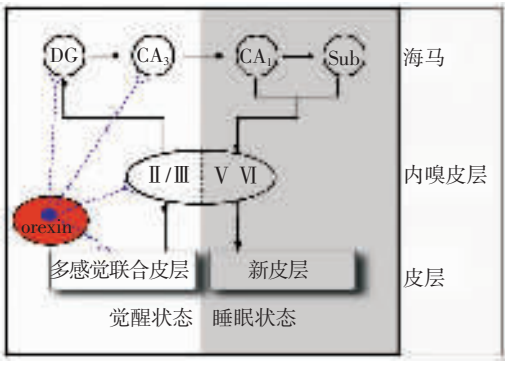
如前所述，新获记忆的长期巩固发生在睡眠期间。但学习记忆的更多过程如信息获得、编码、短时储存，记忆的提取等则发生在觉醒期间。这提示觉醒系统参与了学习记忆的上述过程[1]。正是在觉醒系统发挥作用的前提下，机体处在觉醒状态时，有关学习记忆的神经回路如感觉皮层、多感觉联合皮层、部分内嗅皮层和部分海马即表现出不同于睡眠的电振荡节律。如海马和内嗅皮层（内嗅皮层深层除外）均可记录到频率为4～12 Hz的θ振荡。一般观点认为该振荡与海马处理感觉信息有关。θ振荡的具体功能包括：使海马回路在需要的情况下以最小能量代价被激活；提高信噪比；加强特定激活突触通路的连接强度，以此将环境空间信息编码。γ振荡是在海马栓部和CA1、CA3区锥体细胞层附近和内嗅皮层记录到的一种快振荡，频率为25～100 Hz的γ振荡则与记忆提取有关。已证明感觉皮层与海马γ振荡可同步，并可强力激活CA3区网络活动。

既往关于胆碱和单胺类神经递质影响学习记忆的机制已有较多报道。二者通过调节新皮层、内嗅皮层和海马等学习记忆相关回路神经元的兴奋性而参与学习记忆的过程[16]。近几年，orexins也被报道参与了海马多个亚区的突触传递及其可塑性过程[17]。行为学证据则进一步表明，orexins活动与学习记忆行为有密切关联。海马内注射orexin受体阻断剂可损害回避反射、空间学习等多种记忆过程。另外，orexins也可通过间接调节隔区海马通路，影响海马依赖的学习记忆过程。但上述研究绝大多数仅将觉醒纤维递质作为一种神经调质角度来看待的，并未将其作用的发挥与觉醒状态调控相联系。这样造成的困扰是，在上述觉醒调质中，就促觉醒功能而言，均通过兴奋皮层而发挥促觉醒作用；但对参与学习记忆而言，并非所有上述调质均能对学习记忆相关回路神经元产生兴奋作用（如去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺等因受体不同，甚至表现对学习记忆相关回路神经元的抑制效应）。在体条件下，这些觉醒系统递质在影响学习记忆的同时是否与影响觉醒状态有关就不得而知。从这个意义上讲，以一般生活常识而言学习记忆是发生在觉醒期间的，没有正常生理觉醒就没有学习记忆功能的实现，然而，要指出觉醒系统是如何参与学习记忆的上述过程却并非易事。

我们认为，觉醒系统递质的促觉醒作用可能主要是通过调节控制脑意识的相关神经通路神经元（目前对该通路本身所知甚少）兴奋性而实现的。毫无疑问，上述觉醒系统递质对此相关神经通路神经元的作用应以兴奋为主。但觉醒系统递质纤维也投射到其他多种功能神经回路，可根据功能需要，兴奋或抑制相应神经元，影响其所在回路承担的神经行为功能表现，而不影响觉醒睡眠周期。实际上，一度认为与觉醒控制调节关系密切的orexin觉醒纤维也可通过调节某些其他功能的靶组织细胞的兴奋水平，参与了其他多种神经生理功能行为（如调节摄食相关神经回路兴奋性而参与摄食行为；调节奖赏和成瘾的回路兴奋性而参与成瘾的行为；调节运动相关回路兴奋性而参与运动控制等）。

由于orexins具有重要的促觉醒作用，且重要的学习记忆事件均发生在觉醒期间。我们据此认为，觉醒系统递质亦可通过调节学习记忆脑神经回路神经元兴奋性，而参与学习记忆的机

制。见图 1。我们的早期研究的集中于 orexins 对前额叶皮层兴奋性调节方面。在原代培养的皮层神经元中,orexins 引起了显著的细胞内钙升高。这是 orexins 引起的主要的细胞效应之一。钙离子来源于细胞外的钙内流而非细胞内钙库释放[18]。后续研究揭示了前额叶皮层神经元中钙升高的具体信号机制:orexin-A 通过与 OX-1 受体结合,激活 PLC-蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)途径,最终开放细胞膜上的 L-型钙通道,介导细胞外的钙内流,从而升高细胞内钙[19]。



DG:海马齿状回;Sub:海马下托

图 1 陈述性记忆神经回路及 orexin 调节的模式图

膜片钳记录显示,外源性 orexin-A 可直接兴奋前额叶皮层神经元,引起其去极化和动作电位发放的增加[20-21]。该兴奋过程由 PLC-PKC 途径介导,而与蛋白激酶 A 无关[20]。通过记录全细胞钾电流,我们观测到 orexin-A 通过 G 蛋白偶联的受体激活 PLC-PKC 信号途径,继而抑制全细胞 K^+ 电流,而与钙内流无关[21]。在小鼠的缘前皮层(相当于人类的前额叶皮层)的锥体神经元中,orexin-A 与受体 1 结合,通过 PKC 参与的信号途径,抑制了 HCN 通道,从而兴奋此区域的锥体神经元。同时,HCN 通道本身所处的功能状态亦影响 orexin-A 对锥体神经元的兴奋效应[22]。另一方面,orexin-A 与两大经典的神经递质系统,即谷氨酸系统和 GABA 系统,相互作用而影响前额叶皮层神经元的兴奋性。研究结果显示,orexin-A 与谷氨酸具有协同效应,显著增强了前额叶皮层神经元的去极化和动作电位发放。同时,orexin-A 亦可逆转 GABA 的抑制效应,在 GABA 存在的情况下,orexin-A 仍能兴奋前额叶皮层神经元[23]。

我们特别注意到,前额叶皮层神经元对 orexins 作用发生兴奋反应的比例偏低,且有显著的分层特点,即前额叶皮层 1 和 6 层仅 20% 左右的神经元对 orexins 作用发生反应,2/3 层和 5 层对 orexins 作用发生反应的神经元比例为 40% 左右。我们最近的研究结果显示,orexin 纤维在有新皮层与海马门户之称的内嗅皮层的浅层有非常密集的投射。初步电生理实验证明,orexins 通过突触前和突触后机制均能显著提高内嗅皮层浅层神经元兴奋性,内嗅皮层浅层注射 orexin 受体阻断剂可损害空间记忆。与此形成鲜明对照的是,orexins 受体内嗅皮层的深层与浅层比显著减少,也表现出显著的分层特性。

研究过程中,有关 orexins 在前额叶皮层和内嗅皮层分布差异和低反应比例一度让我们颇为困惑。回顾文献发现,orexins 对海马亚区神经元兴奋性和突触传递调节亦存在抑制效应。理论上,觉醒期间觉醒递质的活动应兴奋学习记忆脑神经回路神经元、完成觉醒期间学习记忆功能,但为什么这些通路中部分神经元不接受觉醒递质纤维的兴奋传入?如何认识这一看似矛盾的现象?既然信息的获得、编码、短期储存和记忆提取的发生在觉醒期间,那么 orexins 等觉醒纤维必定对与之的相关神经元及其神经回路起直接兴奋作用。在整个学习记忆脑神经回路中,另有神经元回路负责记忆长期巩固,而这一神经元回路恰需在睡眠期间活动,在觉醒期间是不活动或低活动的。藉此,它们不接受觉醒纤维的兴奋传入就不难理解了。文献[1]报道,觉醒期间内嗅皮层浅层主要神经元活动频率高,睡眠期间其深层主要神经元活动频率高,即从另一侧面证实了上述推测的合理性。

上述证据提示,orexins 是选择性表达在学习记忆相关脑区的部分神经元上,但它们是否为信息的获得、短期储存和记忆提取的相关神经元及神经回路则需进一步的实验证明。目前科学家们尚未在神经网络水平上勾画出与觉醒期学习记忆相关过程的神经元及其回路,也不了解觉醒纤维的活动如何对该神经回路的信息编码、处理、储存发挥影响。对上述问题的回答,将利于进一步深入理解学习记忆的神经机制。

参考文献:

[1] Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep [J]. Nat Rev Neurosci, 2010, 11(2):114-126.

[2] Ahmed O J, Mehta M R. The hippocampal rate code:anatomy, physiology and theory [J]. Trends Neurosci, 2009, 32(6):329-338.

[3] 宋承辉, 胡志安. Orexin:觉醒通路中一种重要的下丘脑神经肽[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(13):1207-1209.

[4] 寸艳萍, 夏建霞, 李洋, 等. 外侧下丘脑 orexins 能神经元区微注射腺苷对大鼠睡眠-觉醒周期的影响[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(8):767-769.

[5] Chen X W, Mu Y, Huang H P, *et al*. Hypocretin-1 potentiates NMDA receptor-mediated somatodendritic secretion from locus ceruleus neurons [J]. J Neurosci, 2008, 28(12):3202-3208.

[6] Saper C B, Fuller P M, Pedersen N P, *et al*. Sleep state switching [J]. Neuron, 2010, 68(6):1023-1042.

[7] Siegel J M. The neurobiology of sleep[J]. Semin Neurol, 2009, 29(4):277-296.

[8] 李洋, 王得春, 胡志安. 睡眠的记忆巩固功能研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(11):1219-1224.

[9] Quilichini P, Sirota A, Buzsaki G. Intrinsic circuit organization and theta-gamma oscillation dynamics in the entorhinal cortex of the rat [J]. J Neurosci, 2010, 30(33):11128-11142.

[10] Johnson L A, Euston D R, Tatsuno M, *et al*. Stored-trace reactivation in rat prefrontal cortex is correlated with down-to-up state fluctuation density[J]. J Neurosci, 2010, 30(7):2650-2661.

[11] Sara S J. Reactivation, retrieval, replay and reconsolidation in and out of sleep:connecting the dots[J]. Front Behav Neurosci, 2010, 4:185.

[12] 李洋, 陈芳, 胡志安. 与学习记忆相关的睡眠新功能--突触稳态[J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(3):269-273.

[13] O'Neill J, Pleydell-Bouverie B, Dupret D, *et al*. Play it again:reactivation of waking experience and memory[J]. Trends in Neurosci, 2010, 33 (5):220-229

[14] Xia J, Chen F, Ye J, *et al*. Activity-dependent release of adenosine inhibits the glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hypothalamic hypocretin/orexin neurons[J]. Neuroscience, 2009,

162(4):980-988.
[15] Li Y, Fan S, Yan J, *et al*. Adenosine modulates the excitability of layer II stellate neurons in entorhinal cortex through A1 receptors[J]. Hippocampus, 2011, 21(3):265-280.
[16] Sara S J. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition[J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(3):211-223.
[17] Akbari E, Motamedi F, Davoodi F G, *et al*. Orexin-1 receptor mediates long-term potentiation in the dentate gyrus area of freely moving rats[J]. Behav Brain Res, 2011, 216(1):375-380.
[18] Xia J X, Chen X W, Cheng S Y, *et al*. Mechanisms of orexin A-evoked changes of intracellular calcium in primary cultured cortical neurons[J]. Neuroreport, 2005, 16(7):783-786.
[19] Xia J X, Fan S Y, Yan J, *et al*. Orexin A-induced extracellular calcium influx in prefrontal cortex neurons involves L-type calcium channels[J]. J Physiol Biochem, 2009, 65(2):125-136.
[20] Song C H, Xia J X, Ye J N, *et al*. Signaling pathways of hypocretin-1 actions on pyramidal neurons in the rat prefrontal cortex[J]. Neuroreport, 2005, 16(13):1529-1533.
[21] Xia J, Chen X, Song C, *et al*. Postsynaptic excitation of prefrontal cortical pyramidal neurons by hypocretin-1/orexin A through the inhibition of potassium currents[J]. J Neurosci Res, 2005, 82(5):729-736.
[22] Li B, Chen F, Ye J, *et al*. The modulation of orexin A on HCN currents of pyramidal neurons in mouse prelimbic cortex[J]. Cereb Cortex, 2010, 20(7):1756-1767.
[23] Song C H, Chen X W, Xia J X, *et al*. Modulatory effects of hypocretin-1/orexin-A with glutamate and gamma-aminobutyric acid on freshly isolated pyramidal neurons from the rat prefrontal cortex[J]. Neurosci Lett, 2006, 399(1/2):101-105.

(收稿:2011-03-05 修回:2011-03-14)
(编辑 栾 嘉)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2011)11-1094-01

帕利哌酮治疗精神分裂症致较大范围水肿1例

施 玮,段明君 (610036 成都,成都市第四人民医院临床心理科)

【关键词】 帕利哌酮;水肿
【中图法分类号】 R749.3 【文献标志码】 B

1 临床资料

患者,男性,41岁,因"凭空闻声、认为被害3个月"于2010年1月开始于成都市第四人民医院门诊就治。既往史:否认食物药物过敏史。否认糖皮质激素、利尿剂、抗精神病药物服用史。患者家族中无类似疾病患者。门诊精神检查:意识清楚,接触较被动,对答切题,定向力完整,存有第3人称评论性幻听,被害妄想,情感平淡,情感反应不协调,意志活动减退,自知力缺失。入院时查体无特殊。辅助检查:血常规、肝肾功、电解质、血糖均未见异常。心电图示窦性心律。头颅CT未见异常。门诊给予利培酮3~6 mg/d治疗,2个月后幻听、被害妄想消失,基本能够正常上班,但因存在表情少,有时感四肢活动欠灵活,不想与人交往,要求进一步求治,停用利培酮,换用帕利哌酮6 mg/d,服用3 d后锥体外系症状加重,主要表现为四肢肌张力增加,减量帕利哌酮至3 mg/d,4 d后缓解,维持治疗2周后自感副反应较前明显好转,但出现左眼睑、左脸,右手及前臂水肿,以晨起为重。辅助检查:血常规、肝肾功、电解质未见异常,心电图示窦性心律。停用帕利哌酮3 mg/d,1周后水肿消失。

2 讨论

帕利哌酮常见的不良反应有嗜睡、心动过速以及锥体外系不良反应[1-2],增加痴呆相关性精神病老年患者的死亡率,并可能出现QT间期延长,迟发性运动障碍,糖尿病,高催乳素血症[3-4]等。现已有关于帕利哌酮引起面部水肿的报道[5]。但由它引起的较大范围的水肿我们尚少见报道。利培酮致水肿时有报道,但多出现在治疗的前1个月的时间内[6-7],此例在服用利培酮2个月的时间内没有出现水肿,而换用帕利哌酮2周后出现较大范围水肿,停用帕利哌酮1周后水肿消失。故考虑此例较大范围水肿与服用帕利哌酮有关,其机制可能是:①与α肾上腺素受体拮抗致血管扩张,血管平滑肌舒张血流缓慢,使血液凝固性增加,促使血栓形成,血栓形成后受阻部位出现水肿;②与H1组胺受体拮抗产生组胺能作用,增加了毛细血管通透性,使血浆蛋白及液体进入组织间隙导致水肿。其确切机制有待进一步深入探讨。帕利哌酮引起大范围水肿可于停药后消失。

参考文献:

[1] 王旸,曹昱,张艳.帕利哌酮缓释片对精神分裂症疗效及安全性的对照研究[J].精神医学杂志,2009,22(6):415-419.
[2] 翟金国,赵靖平.非典型抗精神病新药:帕利哌酮[J].国际精神病学杂志,2009,36(2):119-122.
[3] 刘艳红,陈景旭,卞清涛,等.帕利哌酮缓释片对催乳素及糖脂代谢的影响[J].临床精神医学杂志,2010,20(3):172-173.
[4] 王宗琴,王高华,王惠玲,等.帕利哌酮缓释片治疗急性期精神分裂症的疗效观察及对血清催乳素的影响[J].中国新药杂志,2009,18(21):2052-2055.
[5] 解魏卫,张超,唐伟.帕利哌酮缓释片致水肿1例[J].临床精神医学杂志,2010,20(1):52.
[6] 孟新珍,罗克勇.利培酮致凹陷性水肿1例[J].临床心身疾病杂志,2008,14(5):406.
[7] 陈玉广.利培酮致双下肢水肿1例[J].山东精神医学,2004,17(1):49.

(收稿:2011-03-04 修回:2011-04-08)
(编辑 王小宴)

【通信作者】 施 玮,E-mail:cdshiwei@sina.com