·综 述·

抗精神病类药物与癫痫发作的研究进展

薛慧慧[1]，岳 伟[2*]
（1. 天津医科大学神经内外科及神经康复临床学院，天津 300070；2. 天津市环湖医院神经内科，天津 300350）

摘要：抗精神病药物诱发癫痫发作（epileptic seizure）是临床应用过程中需关注的问题。现有证据显示，第 1 代抗精神病药物诱发癫痫发作的风险较低，但氯丙嗪（chlorpromazine）除外；第 2 代抗精神病药物中氯氮平（clozapine）诱发癫痫发作的风险最高，而奥氮平（olanzapine）、利培酮（risperidone）、喹硫平（quetiapine）、齐拉西酮（ziprasidone）及阿立哌唑（aripiprazole）风险较低。多种因素会影响抗精神病药物诱发癫痫发作的阈值，例如癫痫发作史、同时服用其他降低发作阈值的药物、合并其他慢性疾病（如器质性脑部疾病）、个体易感性及年龄等，其中抗精神病药物血药浓度与癫痫发作次数的增加关系最为密切。为减少癫痫发作，抗精神病药物起始治疗阶段应从小剂量开始缓慢滴定，监测血药浓度，并保持在最低有效剂量。服用抗精神病药物期间可伴随脑电图改变，但脑电图异常率与癫痫发作风险关系并不明确。虽然大量证据表明抗精神病药物可降低癫痫发作阈值，但部分抗精神病药也可以发挥抗癫痫作用。该文对既往探讨抗精神病药物与癫痫发作相关文献作简要综述。

关键词：抗精神病药物；癫痫发作；脑电图
中图分类号：R977.1 ＋ 5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)11-1232-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.11.018

Research progress of antipsychotic drugs and seizure

XUE Huihui[1], YUE We[2*]
(*1. College of Neurosurgery and Neurorehabilitation, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;*
2. Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China)

Abstract: Epileptic seizure induced by antipsychotic drugs is a problem that needs attention in clinical use. Current evidence shows that the risk of seizure induced by first-generation antipsychotics is low, except chlorpromazine. Among second-generation antipsychotics, clozapine has the highest risk of seizure induction, while olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole have a lower risk. Many factors influence the threshold of antipsychotic-induced seizures, such as seizure history, concomitant use of other drugs that lower the seizure threshold, comorbidity with other chronic diseases(e.g. organic brain diseases), individual susceptibility, and age, among which the antipsychotic blood concentration being most closely associated with increased seizure frequency. To reduce the risk of seizures, antipsychotic drugs should be slowly titrated from a small dose during the initial treatment stage, monitor blood drug concentrations, and maintain the minimum effective dose. Electroencephalogram changes may accompany the administration of antipsychotic medications, but the relationship between the abnormal rate of electroencephalogram and seizure risk is not clear. It is important to note that although there is substantial evidence that antipsychotics can lower seizure thresholds, some antipsychotics can also exert antiepileptic effects. Therefore, this article reviewed previous literature to explore the relationship between antipsychotics and seizures.

Key words: antipsychotic drugs; seizure; electroencephalogram

收稿日期：2023-02-06
作者简介：薛慧慧，住院医师，博士研究生，研究方向：癫痫、神经免疫病。
通信作者：岳伟，主任医师，神经内科主任，博士生导师，研究方向：癫痫、眩晕等发作性疾病及脑血管病的临床及基础研究。

抗精神病药物自 20 世纪 50 年代开始逐渐成为精神分裂症（schizophrenia）的治疗基石，此后，该类药物迅速发展，目前已被广泛应用，且适应证扩大到精神分裂症外的其他疾病，例如难治性抑郁症（depression）、强迫症（obsessive-compulsive disorder）、孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder）及睡眠障碍等[1]。抗精神病药物分为第 1 代及第 2 代，癫痫发作（epileptic seizure）是两代药物共同的常见不良反应之一[2]。脑电图是一种可以有效监测癫痫发作的辅助手段。既往无癫痫病史的患者使用抗精神病药物后，约 7% 会出现脑电图改变，其中 0.5% ～ 1.2% 出现癫痫发作[3]。

抗精神病药物主要通过阻断皮层下多巴胺受体发挥作用，该机制同样也参与抗精神病药物的致痫机制。有学者指出，多巴胺 D_1 受体水平升高和 D_2 受体水平下降可能与边缘型癫痫有关，主要是通过激活蛋白激酶 A、细胞外调节激酶及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路促进神经元细胞死亡级联反应导致癫痫发生[4]。本文对既往探讨抗精神病药物与癫痫发作相关文献作简要综述，以供临床参考。

1 第 1 代抗精神病药物

第 1 代抗精神病药物即经典抗精神病药物，主要通过阻断多巴胺 D_2 受体发挥作用，根据化学结构可以分为 4 类，即吩噻嗪类、硫杂蒽类、丁酰苯类及其他，其中吩噻嗪类经典代表药物氯丙嗪（chlorpromazine）诱发癫痫发作的风险最高[5]。吩噻嗪类中哌嗪类药物，如三氟拉嗪（trifluoperazine）、氟奋乃静（fluphenazine）等致痫风险相对较低，甚至低于硫杂蒽类和丁酰苯类[2]。哌嗪吩噻嗪类中硫利达嗪（thioridazine）以及丁酰苯类中氟哌啶醇（haloperidol）致痫风险最低[2]。氟哌啶醇对多巴胺 D_2 受体具有较高的亲和力，故在低剂量下即可发挥抗精神病作用，从而降低癫痫发作的风险[5]。也有研究得出相反结论，2016 年台湾的一项横断面研究对 288 397 例接受抗精神病药物治疗的患者癫痫发作风险进行分析，结果显示，硫利达嗪、氯普噻吨（chlorprothixene）及氟哌啶醇致痫风险高于大多数第 1 代抗精神病药物（除氯丙嗪外）[6]。

所有抗精神病药物的致痫风险均非绝对的，会受到其他因素的干扰，如当服药者同时合并其他慢性疾病时，可能会增加药物诱发癫痫发作的风险[7]。除此之外还有一些其他因素可能导致癫痫发作的风险增高。在一项为期 4.5 年的观察性研究中，Logothetis 等[8]发现在接受吩噻嗪类药物（以氯丙嗪为主）治疗的患者中，癫痫发作的总体发生率为 1.2%，其中功能性精神病患者癫痫发作的发生率为 0.9%，器质性精神病变患者癫痫发作的发生率为 2%，提示脑部有器质性疾病者更易出现癫痫发作。除器质性脑疾病之外，快速滴定药物剂量至有效剂量以及高剂量维持治疗也会增加癫痫发作的风险。研究显示，癫痫发作风险与药物剂量相关，高剂量噻嗪类药物（＞ 1 000 mg）导致癫痫发作的发生率为 9%，治疗剂量为 0.7%，低剂量剂量（≤ 200 mg 的氯丙嗪）则为 0.3%[8]。第 1 代抗精神病药物中三氟拉嗪最易导致患者出现脑电图异常，氟哌啶醇导致脑电图异常的风险最低，其他抗精神病药物（例如氯丙嗪、氟奋乃静及硫利达嗪）介于中间[9]。

2 第 2 代抗精神病药物

第 2 代抗精神病药物即非典型抗精神病药物，主要通过阻断多巴胺 D_2 及 5- 羟色胺受体发挥作用。其治疗效果不劣于第 1 代抗精神病药物，同时不良反应更少[10]。尽管如此，第 2 代抗精神病药物仍有致痫风险，其中氯氮平（clozapine）导致脑电图异常的风险最高，其次是奥氮平（olanzapine）和利培酮（risperidone），喹硫平（quetiapine）风险最低；脑电图异常与高血压（hypertension）、合并双相情感障碍（bipolar affective disorder）及年龄有关，与药物剂量及临床表现无关[9]。

2.1 氯氮平

氯氮平常被认为致痫风险最高[2]。应用氯氮平期间癫痫发作的形式多样，其中以全面强直阵挛发作最为常见[11]。氯氮平诱发癫痫发作同样与多种因素

有关。首先与药物使用剂量有关，Devinsky 等[12] 对 1 418 例服用氯氮平的患者用药后癫痫发作情况进行调查，结果发现，癫痫发作频率随着剂量的增加而增加，具有显著的剂量相关性，低剂量（＜ 300 mg/d）癫痫发生率为 1.0%，中剂量（300 ～≤ 599 mg/d）癫痫发生率为 2.7%，高剂量（＞ 599 mg/d）癫痫发生率增加到 4.4%。目前认为氯氮平致痫剂量阈值为 600 mg/d，超过该剂量会显著增加癫痫发作风险，可以考虑预防性使用抗癫痫药物[13]。其次，快速增加氯氮平剂量、突然停药也会增加癫痫发作风险[11]。Skelly 等[14] 报告 1 例高剂量（1 400 mg/d）氯氮平停药后 72 小时后出现癫痫样活动，推测可能与氯氮平具有一定 γ- 氨基丁酸（gamma aminobutyric acid，GABA）受体激动作用有关[15]，而已知突然停用 GABA 制剂可能导致癫痫发作。再次，联合应用降低癫痫发作阈值的药物也会增加癫痫发作的风险。例如氯氮平与红霉素（erythromycin）联用可能导致癫痫发作风险增高[12]。环丙沙星（ciprofloxacin）、氟伏沙明（fluvoxoxamine）也可以通过增加氯氮平的血药浓度增加癫痫发作的风险[12]。最后，遗传易感性也被报道可能与氯氮平治疗期间癫痫发作有关[16]。

氯氮平除会导致癫痫发作外，还常常伴随高频脑电图改变[17]。Varma 等[18] 记录 565 例使用氯氮平患者的脑电图，其中 347 例脑电图异常，且氯氮平血药浓度与脑电图异常发生率显著相关，氯氮平浓度每增加 100 mg/L，脑电图异常发生率就会增加 12%，但这些变化的临床意义尚不清楚。有研究显示脑电图异常可能与癫痫发作相关，因此有学者建议可以通过检测脑电图来预判癫痫发作的风险[17]。但日本的一项研究显示，应用氯氮平后出现的脑电图异常可能与良好的临床反应有关，而非预示癫痫发作[19]。

在氯氮平治疗期间出现癫痫发作并不要求立即停药，突然停药反而可能会出现停药反应，造成不可预知的后果[14]。甚至有学者认为继续氯氮平治疗可能对患者最有利，建议在癫痫发作后，可以暂时停用氯氮平，在适当的临床评估后，以原来剂量的一半重新使用。如果随后需要更高的剂量，应缓慢增加药物剂量，必要时可同时服用抗惊厥药物[12]。

在预防癫痫发作方面，有病例报道提示，拉莫三嗪（lamotrigine）与氯氮平联用或能降低癫痫发作风险[20]。此外，静脉注射脂肪乳剂也能快速消除氯氮平中毒症状，但在临床应用中，此种治疗方法的有效性及安全性还有待考察[21]。

2.2 利培酮

与利培酮相关的癫痫发作较少见报道，可能与该药对多巴胺 D_2 受体亲和力较低有关。利培酮的致痫机制可能与抗利尿激素分泌异常综合征（syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion，SIADH）有关。Lee 等[22] 报道 1 例 40 岁女性精神分裂症患者接受利培酮治疗，起始剂量为 2 mg/d，剂量滴定至 6 mg/d 后患者出现全面强直阵挛发作，实验室检查提示血钠水平 106 mmol/L、尿钠水平 41.2 mmol/L、尿渗透压 371 mOsm/（kg·H_2O），遂诊断为 SIADH，立即停用利培酮且输注高渗盐水，血钠恢复正常后癫痫发作停止。提示利培酮虽不是癫痫发作的直接原因，但可以通过 SIADH 间接引起癫痫发作。

在某些特殊疾病中，利培酮不仅不会导致癫痫发作，甚至有改善作用。有病例报道显示，利培酮可能通过降低患者的焦虑水平，从而有助于控制瑞特综合症（Rett syndrome）患者反射性癫痫的发作[23]。但也有利培酮与其他药物联用导致癫痫发作控制不佳的病例被报道。Pozzi 等[24] 报道 1 例低剂量利培酮联合卡马西平（carbamazepine）致血电解质失衡，最终导致癫痫复发。

2.3 奥氮平

奥氮平与氯氮平有相似的作用机制，故需仔细评估其诱发癫痫发作的风险。目前关于奥氮平诱发癫痫发作的证据主要局限于病例报道。在既往报道中，奥氮平服用剂量达到 10 ～ 20 mg/d 时会出现癫痫发作，发作类型以全面强直阵挛发作为主[5]。与

氯氮平相比，奥氮平诱发癫痫发作的剂量依赖性较低，各剂量下均有导致癫痫发作的可能。曾有病例报道，在维持奥氮平（2.5 mg/d）治疗 7 年后发生肌阵挛发作[25]。Mansoor 等[26]报道 1 位 71 岁的男性，既往有双相情感障碍、痴呆（dementia）、卒中（stroke）及卒中后癫痫病史，在开始服用奥氮平（一日 2 次，每次 1.25 mg）24 小时内出现全面强直阵挛发作，提示在亚治疗剂量下也可能出现癫痫发作。总体来说，奥氮平诱发的癫痫发作风险较低，但有研究显示，在 38.5% 的患者中，奥氮平可引起脑电图改变，其意义尚不清楚[8]，还需要进一步研究明确。

2.4 喹硫平

喹硫平与氯氮平的化学结构相似，癫痫发作主要与药物剂量过高有关（约为治疗剂量的 4 倍）[27]。通常在服药后的 4 ～ 8 小时后出现癫痫发作，这主要与喹硫平的药代动力学特征相关，喹硫平的血药浓度通常给药后在 1 ～ 1.5 小时达到峰值，其消除半衰期约为 6 小时。值得注意的是，服用喹硫平后可能出现一种罕见的不良反应，即延迟或迟发性癫痫发作，指血药浓度达到峰值后一段较长时间后癫痫发作的现象，通常癫痫发作时喹硫平血药浓度处于较低水平。Chen 等[28]报道 1 例 21 岁女性患者在服用较低剂量喹硫平（1 400 mg）24 小时后出现全面强直阵挛发作，推测可能与组胺受体阻断有关。低血压（hypotension）是喹硫平另一常见不良反应，需与癫痫发作鉴别。有报道称 1 例 16 岁青少年服用喹硫平后出现晕厥伴抽搐，考虑与服药后的低血压有关，而非癫痫发作[29]。除此之外，动物试验显示，喹硫平被发现可以修复皮质发育畸形模型大鼠认知障碍，并降低癫痫易感性，推测可能是通过维持髓鞘的完整性实现[30]。

2.5 齐拉西酮（ziprasidone）

关于齐拉西酮诱发癫痫发作的病例报道较少，但仍有学者报道精神分裂症患者应用齐拉西酮后出现多饮、低血钠及癫痫发作，虽然具体机制不详，但考虑与低钠血症（hyponatremia）有关[31]。

2.6 阿立哌唑（aripiprazole）

阿立哌唑的作用机制与其他第 1、2 代抗精神病药物不同，其对多巴胺 D_2 和 5- 羟色胺 1A 受体发挥部分激动作用，对 5- 羟色胺 2A 受体发挥拮抗作用[32]。目前关于阿立哌唑诱发癫痫发作的证据同样主要局限于病例报道[33—36]。值得注意的是部分患者是在应用阿立哌唑数周后才出现癫痫发作，此类现象可用“点火现象”解释，即长期服用某种药物后，以低于促惊厥阈值的剂量出现癫痫发作[5]，在临床上应考虑此类现象的发生。但也有学者通过研究发现，阿立哌唑可以降低癫痫发作风险[6]。动物试验亦得到类似结论，阿立哌唑可通过一氧化氮合酶或神经元型一氧化氮合酶途径增加一氧化氮的释放，从而发挥抗癫痫作用[37—38]。

3 第 1、2 代抗精神病药物的比较

对于第 1、2 代抗精神病药物中哪代致痫风险更高，目前尚存争议。Lertxundi 等[39]对 1984 年至 2011 年 6 月西班牙药理学联合会收集的相关数据进行回顾性分析，结果发现，第 2 代抗精神病药物共报告癫痫发作 169 例，其中 94 例与氯氮平相关；第 1 代抗精神病药物共报告癫痫发作 35 例；第 2 代抗精神病药物与第 1 代抗精神病药物比较，比值比（odds ratio，OR）= 3.2，95% 置信区间（confidence interval，CI）：2.21 ～ 4.63；将氯氮平去除后，第 2 代抗精神病药物与第 1 代抗精神病药物比较，OR = 2.08，95%CI：1.39 ～ 3.12。上述结果提示，与第 1 代抗精神病药物相比，第 2 代抗精神病药物诱导癫痫发作的风险更高，且除去氯氮平这一影响因素后上述结论依然成立。但有研究却得出相反结论，即第 1 代抗精神病药物诱发癫痫发作的风险高于第 2 代抗精神病药物（调整后风险比 = 1.34，95%CI：0.99 ～ 1.81，$P = 0.061$）[6]。

4 结语

第 1 代抗精神病药物中氯丙嗪致痫风险最高，哌嗪吩噻嗪类及丁酰苯类药物相对较低。第 2 代抗精神病药物中，氯氮平致痫风险最高，奥氮平和喹

硫平其次，利培酮、阿立哌唑及齐拉西酮则相对较低。

在应用抗精神病药物时，应从低剂量起始，缓慢滴定至有效剂量，使用最小有效剂量维持，并避免多药联用。同时，对疑似存在药物间相互作用的患者，建议监测血药浓度以识别代谢不良者。同时需考虑其他增加癫痫发作风险的危险因素，包括癫痫发作史、其慢性疾病合并情况、个体遗传易感性及年龄等。此外，还应考虑药物致痫发作的间接因素，如利培酮通过SIADH导致的低钠血症诱发癫痫发作。

虽然有很多证据支持抗精神病类药物降低癫痫发作阈值导致癫痫发作，但此类证据大多来源于病例报道，缺乏严格控制混杂因素的大型研究，故仍需更多研究需进一步证实并完善相关证据。

参考文献：

[1] Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs[J]. Ann Rev Med, 2013, 64: 393-406.

[2] GórskaN, Słupski J, Cubała WJ. Antipsychotic drugs in epilepsy[J]. Neurol Neurochir Pol, 2019, 53(6): 408-412.

[3] De Toffol B, Trimble M, Hesdorffer DC, *et al*. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis[J]. Epilepsy Behav, 2018, 88: 54-60.

[4] Bozzi Y, Borrelli E. The role of dopamine signaling in epileptogenesis[J]. Front Cell Neurosci, 2013, 7: 157.

[5] Koch-Stoecker S. Antipsychotic drugs and epilepsy: indications and treatment guidelines[J]. Epilepsia, 2002, 43(S2): 19-24.

[6] Wu CS, Wang SC, Yeh I, *et al*. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77(5): e573-e579.

[7] Bloechliger M, Rüegg S, Jick SS, *et al*. Antipsychotic drug use and the risk of seizures: follow-up study with a nested case-control analysis[J]. CNS Drugs, 2015, 29(7): 591-603.

[8] Logothetis J. Spontaneous epileptic seizures and electroencephalographic changes in the course of phenothiazine therapy[J]. Neurology, 1967, 17(9): 869-877.

[9] Centorrino F, Price BH, Tuttle M, *et al*. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(1): 109-115.

[10] Gareri P, Segura-García, C, Manfredi VGL, *et al*. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review[J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 1363-1373.

[11] Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management[J]. CNS Drugs, 2015, 29(2): 101-111.

[12] Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures[J]. Neurology, 1991, 41(3): 369-371.

[13] Lopez LV, Kane JM. Plasma levels of second-generation antipsychotics and clinical response in acute psychosis: a review of the literature[J]. Schizophr Res, 2013, 147(2-3): 368-374.

[14] Skelly MK, Demler TL, Lee C. High-dose clozapine withdrawal: a case report and timeline of a single potential withdrawal seizure[J]. Innov Clin Neurosci, 2019, 16(7-8): 22-24.

[15] Bilbily J, McCollum B, de Leon J. Catatonia secondary to sudden clozapine withdrawal: a case with three repeated episodes and a literature review[J]. Case Rep Psychiatry, 2017, 2017: 2402731.

[16] Sokolov E, Hadavi S, Mantoan Ritter L, *et al*. Non-convulsive status epilepticus: COVID-19 or clozapine induced?[J]. Br Med J Case Rep, 2020, 13(10): e239015.

[17] Dias Alves M, Micoulaud-Franchi JA, Simon N, *et al*. Electroencephalogram modifications associated with atypical strict antipsychotic monotherapies[J]. J Clin Psychopharmacol, 2018, 38(6): 555-562.

[18] Varma S, Bishara D, Besag FMC, *et al*. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2011, 1(2): 47-66.

[19] Kikuchi YS, Sato W, Ataka K, *et al*. Clozapine-induced seizures, electroencephalography abnormalities, and clinical responses in Japanese patients with schizophrenia[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 1973-1978.

[20] Muzyk A, Gala G, Kahn DA. Use of lamotrigine in a patient with a clozapine-related seizure[J]. J Psychiatr Pract, 2010, 16(2): 125-128.

[21] Yousefsani BS, Mohajeri SA, Moshiri M, *et al*. Effect of intravenous lipid emulsion on clozapine acute toxicity in rats[J]. J Pharmacopuncture, 2019, 22(3): 147-153.

[22] Lee YF, Tsai CK, Liang CS. High-dose risperidone induced latent syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with seizure presentation[J]. Clin Neuropharmacol, 2015, 38(4): 154-155.

[23] Roche Martínez A, Alonso Colmenero MI, Gomes Pereira A, *et al*. Reflex seizures in Rett syndrome[J]. Epileptic Disord, 2011, 13(4): 389-393.

[24] Pozzi M, Pineschi R, Bonanni P, *et al*. Precipitation of carbamazepine-controlled seizures due to low-dose risperidone in a child: a conspiracy to unbalance blood electrolytes[J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(6): 729-730.

[25] Rosen JB, Milstein MJ, Haut SR. Olanzapine-associated myoclonus[J]. Epilepsy Res, 2012, 98(2-3): 247-250.

[26] Mansoor M, Mesiya MH, Chachar AS. Generalised tonic-clonic seizures on the subtherapeutic dose of olanzapine[J]. Br Med J Case Rep, 2019, 12(12): e230018.

[27] Ngo A, Ciranni M, Olson KR. Acute quetiapine overdose in adults: a 5-year retrospective case series[J]. Ann Emerg Med, 2008, 52(5): 541-547.

[28] Chen JA, Unverferth KM, Cheung EH. Delayed-onset seizure in a mild quetiapine overdose: report of a case and review of the literature[J]. Case Rep Psychiatry, 2018, 2018: 7623051.

[29] Lai J, Lu Q, Huang T, *et al*. Convulsive syncope related to a small dose of quetiapine in an adolescent with bipolar disorder[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 1905-1908.

[30] Ma L, Yang F, Zhao R, *et al*. Quetiapine attenuates cognitive impairment and decreases seizure susceptibility possibly through promoting myelin development in a rat model of malformations of cortical development[J]. Brain Res, 2015, 1622: 443-451.

[31] Akkaya C, Sarandol A, Sivrioglu EY, *et al*. A patient using ziprasidone with polydipsia, seizure, hyponatremia and rhabdomyolysis[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30(8): 1535-1538.

[32] Jr Keck PE, McElroy SL. Aripiprazole: a partial dopamine D_2 receptor agonist antipsychotic[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4): 655-662.

[33] Thabet FI, Sweis RT, Joseph SA. Aripiprazole-induced seizure in a 3-year-old child: a case report and literature review[J]. Clin Neuropharmacol, 2013, 36(1): 29-30.

[34] Malik AR, Ravasia S. Aripiprazole-induced seizure[J]. Can J Psychiatry, 2005, 50(3): 186.

[35] Tsai JF. Aripiprazole-associated seizure[J]. J Clin Psychiatry, 2006, 67(6): 995-996.

[36] Lin KH, Chen YJ, Lin YT, *et al*. Serious generalized tonic-clonic seizures induced by aripiprazole[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(1): 231-232.

[37] Shafaroodi H, Oveisi S, Hosseini M, *et al*. The effect of acute aripiprazole treatment on chemically and electrically induced seizures in mice: the role of nitric oxide[J]. Epilepsy Behav, 2015, 48: 35-40.

[38] Moezi L, Hosseini M, Oveisi S, *et al*. The effects of sub-chronic treatment with aripiprazole on pentylenetetrazole- and electroshock-induced seizures in mice: the role of nitric oxide[J]. Pharmacology, 2015, 95(5-6): 264-270.

[39] Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, *et al*. Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals?[J]. Seizure, 2013, 22(2): 141-143.

（编辑：王　佳）