

# The Different Effects of Antipsychotic Drugs on Cognitive Function in Adulthood and Adolescence

Peng Cheng, Jun Gao

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing  
Email: 420171727@qq.com

Received: Sep. 12<sup>th</sup>, 2018; accepted: Oct. 2<sup>nd</sup>, 2018; published: Oct. 9<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Cognitive function of psychotic is impaired to a certain extent, and the use of antipsychotics has an impact on cognitive function. In recent decades, drug research has focused on the effects of adult (human and animal) medication, but less attention was paid to the effects of adolescent medication on cognitive function. Firstly, the types and application of antipsychotics are introduced, and then the effects of antipsychotics on cognitive functions (attention, learning and memory, and executive function) in adulthood and adolescence (including human subjects and animal subjects) are discussed. Then, we try to discuss the underlying mechanisms for the different effects of drug used on cognitive function in the two ages. Finally, we point out that future research needs to pay more attention to the antipsychotic using in adolescence, and the complicated neural chemical (such as dopamine system and serotonin system).

## Keywords

Antipsychotic Drugs, Cognitive Function, Adulthood, Adolescence

---

# 成年期和青少年期使用抗精神病药对认知功能的不同影响

程 鹏, 高 军

西南大学心理学部, 重庆  
Email: 420171727@qq.com

收稿日期: 2018年9月12日; 录用日期: 2018年10月2日; 发布日期: 2018年10月9日

## 摘要

精神疾病患者的认知功能有一定程度的受损, 而抗精神病药对认知功能又会产生消极或积极的影响。近几十年的药物研究很多都集中于成年期(人类和动物)用药对认知功能的影响, 但对青少年期用药对认知功能影响的重视却不够, 因此本文围绕成年期和青少年期使用抗精神病药对认知功能的影响展开论述。首先介绍了抗精神病药的种类及其应用, 随后分别重点阐述了成年期和青少年期(包括人类被试及动物被试)使用抗精神病药对认知功能(注意功能、学习记忆功能和执行功能)的影响。最后分析两类人群使用药物对认知功能产生不同影响的原因, 进一步指出未来的研究需要更加重视青少年期用药, 以及脑内神经化学系统(如多巴胺系统和五羟色胺系统)之间的复杂相互作用。

## 关键词

抗精神病药, 认知功能, 成年期, 青少年期

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

抗精神病药(Antipsychotic Drug, APD)的研发及使用到目前为止已经有 60 余年的历史了, 同时对于服用抗精神病药对认知功能的影响的研究也一直在进行着, 抗精神病药的使用最早用于治疗精神分裂症的。近年来, 随着社会发展节奏的加快, 青少年(12~18 岁)服用抗精神病药的频率也在提高, 不同的国家及地区的生长情况并不一样。挪威的青少年使用抗精神病药从 2004 年的 4.98%增长到 2014 年的 6.03%; 日本从 2005 年 6.4%增长到 2010 年的 17.9%; 台湾地区从 1997 的 7.42%增长到 2007 年的 14.69% (Hartz, Skurtveit, Steffenak, Karlstad, & Handal, 2016; Hsu et al., 2014; Satoh et al., 2016)。虽然不同国家地区的青少年使用抗精神病药的增长幅度不一致, 但总体都是在增长的, 这提醒人们当前青少年使用抗精神病药的增长情况值得重视。

成人和青少年在诸多方面都有一定的差异。从脑发育的层面看, 成人的神经发育系统已经成熟, 药物对成人认知功能的影响是可见的。磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)的研究显示, 精神分裂症患者灰质体积的减少以及侧脑室体积的增加可能与长期服用抗精神病药有关(Vita, De Peri, Deste, Barlati, & Sacchetti, 2015)。青少年时期是大脑发育的关键期, 这一时期大脑的前额叶皮层仍在发展变化中, 前额叶皮层又影响着认知功能(Dumontheil, 2014)。从药物影响对人体带来的改变层面看, 成人和青少年也有所区别。青少年接受药物的治疗后, 神经代谢产物的速率要快于成人, 这也使得在治疗效果上, 青少年可能更加显著(Atti et al., 2014)。另一方面, 从药物运用的角度看, 当前用于治疗青少年的抗精神病药主要针对的注意力缺陷多动症、行为障碍等症状, 而成人的用药范围则更广(Bloechliger, Ruegg, Jick, Meier, & Bodmer, 2015)。

之前的研究多关注于成年人使用抗精神病药及其影响, 而对于青少年这一方面的关注并不够多, 国内也没有出现过抗精神病药对青少年认知功能影响的综合性评述(Sacarny et al., 2018; Strawn, Geraciotti, Rajdev, Clemenza, & Levine, 2018)。因此对于青少年使用抗精神病药的影响的综述就显得十分必要。本文试着从人类被试和动物被试的研究中总结当前国内外关于抗精神病药对青少年认知功能影响与对成人认

知功能影响的区別的研究现状。其中人类被试分为成年期(25~60岁)和青少年期(12~18岁),动物被试分为健康动物与精神疾病模型动物。由于大多数抗精神病药的研究均采用雄性大鼠作为被试,因此我们将出生后22天到60天左右的大鼠称为青春期中鼠,对应人类的青少年期。抗精神病药对认知功能的影响,本文将从注意功能、学习记忆功能以及执行功能三个方面来讲述。

## 2. 抗精神病药及其运用简介

当前社会上能够使用的抗精神病药多达60余种(Forray & Buller, 2017)。根据药物作用的受体机制的不同,可分为典型抗精神病药(即第一代抗精神病药)和非典型抗精神病药(又称第二代抗精神病药)。典型抗精神病药有氟哌啶醇、氯丙嗪(Chlorpromazine)等,非典型抗精神病药包括氯氮平、奥氮平和利培酮(Risperidone)等。典型抗精神病药主要作用于多巴胺系统(Dopamine, DA),往往通过阻断D2受体起到治疗精神疾病的效果。典型抗精神病药主要用于治疗妄想、躁狂等症状,但服用者容易患帕金森症(Parkinson's Disease)。非典型抗精神病药与多巴胺D2受体的亲和力较低(Tort, Souza, & Lara, 2006),是通过抑制五羟色胺2A受体(5-HT<sub>2A</sub>)或激活2C受体(5-HT<sub>2C</sub>),从而达到下调多巴胺的水平(Egerton, Ahmad, Hirani, & Grasby, 2008),使用非典型抗精神病药则有患锥体外系症状(Extrapyramidal Symptoms)的风险(Pierre, 2005)。

抗精神病药主要用于治疗精神分裂症、双相障碍和抑郁症等精神疾病。精神分裂症(Schizophrenia)是一种严重的精神疾病,男性的发病率高于女性,且在男性中的发病时间也较早(Millier et al., 2014)。精神分裂症患者经常会表现出行为异常或出现幻觉、妄想等精神紊乱症状。双相障碍患者经常会表现出突然的情绪高涨或情绪低落,并且伴随着身体、认知以及行为上的改变(Anderson, Haddad, & Scott, 2012)。很多双相障碍患者的行为与精神分裂症患者相似,他们的行为经常不受自身的思维控制。精神分裂症和双相障碍的发病成因当前的研究显示主要是由基因遗传和环境因素导致的(Owen, Sawa, & Mortensen, 2016)。抗精神病药也经常用于治疗其他类的精神疾病,主要包括重度抑郁症、强迫症、创伤后应激障碍、人格障碍、自闭症等(Maher & Theodore, 2012)。

## 3. 成年期使用抗精神病药的对认知功能的影响

诸多精神类疾病一个特征就是认知功能的下降,认知能力的下降会给患者及其周边的人带来许多不便。因此很多抗精神病药在治疗精神疾病时即从提高认知功能着手,认知功能主要涉及到注意功能、学习记忆功能以及执行功能等方面。

### 3.1. 成年期用药对注意功能的影响

注意是心理活动对一定对象的指向和集中,是伴随着感知觉、记忆、思维、想象等心理过程的一种共同的心理特征(彭聃龄, 2001)。精神疾病患者的注意功能往往会有所受损,这其中以注意力缺陷多动症最为明显,注意功能的不集中或缺失对患者进行正常的工作学习都有很大影响。

成年期用药会降低精神病患者的注意功能。日本的一项针对慢性精神分裂症患者服用抗精神病药的调查报告指出,长期服用大量抗精神病药的患者在精神分裂症患者认知功能初步评价表的评分上都有很大的下降,反映出患者的认知功能的下降,同时患者在涉及到注意功能评价中相比其他认知功能的评分更低,并且不论是服用典型抗精神病药还是非典型抗精神病药的患者的注意功能都下降了(Hori et al., 2012),长期服用抗精神病药后,患者的注意功有所下降。

健康成年动物被试的实验显示抗精神病药会损害动物的注意功能。分别经过典型抗精神病药氟哌啶醇(0.125 mg/kg)和非典型抗精神病药利培酮(0.3 mg/kg)、喹吡罗(7.5 mg/kg)以及奥氮平(1 mg/kg)的处理后的成年大鼠的注意功能都有所下降,在涉及到注意功能的测试中(5-选择序列反应测试)接受药物处理的大

鼠在规定的时间内对 5 个点亮的孔做出的正确的探鼻响应要低于基线水平, 大鼠并不能在规定的时间内完成任务(Barak & Weiner, 2011)。对于动物注意功能下降, 在神经层面也是能够观察到的。成年大鼠在经过 8 周的氟哌啶醇或奥氮平的处理后, 大脑体积和皮层厚度都有所下降, 并且这种改变只在长期使用抗精神病药才会表现出来, 而大脑皮层的改变又对动物的注意功能有很大的影响的(Vernon, Natesan, Modo, & Kapur, 2011)。

成年精神疾病动物模型的研究显示低剂量的药物能够提升动物的注意功能, 而高剂量的药物则会损害注意功能。很多动物模型利用安非他命诱导精神分裂症。安非他命的主要作用是增加多巴胺与去甲肾上腺素神经传递系统的突触活动, 过量的安非他命则会导致多巴胺系统的紊乱, 从而模仿出精神分裂症患者的症状(Dahoun, Trossbach, Brandon, Korth, & Howes, 2017)。抗精神病药主要作用于多巴胺系统, 因此可以推测精神病患者的注意功能下降与多巴胺功能紊乱有关(Maia & Frank, 2017)。经过安非他命处理的大鼠的注意功能都会有所下降, 而低剂量的氟哌啶醇(0.025 mg/kg)和氯氮平(2.5 mg/kg)能够反转安非他命导致的注意功能缺失, 药物处理后的大鼠在持续性操作注意任务中, 表现出对奖励性的刺激反应速度更快, 犯错误次数更少, 行为表现有所好转, 因此抗精神病药逆转了安非他命导致的注意功能缺失(Martinez & Sarter, 2008)。对抑郁症动物模型的研究发现, 经过束缚性应激的动物一般都会表现出抑郁的症状。具有抑郁症状的大鼠接受氨磺必利的药物处理后, 在注意力转移任务中能够通过将不同的气味和质地相结合找到实验线索中的碗, 从而做出更快的反应, 犯错误更少, 动物的注意功能水平得到了提高(Nikiforuk & Popik, 2013)。阿塞那平在低剂量的情况下能够改善由安非他命导致的运动性增强的症状, 但研究显示, 阿塞那平并不能提高大鼠在五选择序列反应测试中的表现, 即阿塞那平没有能够提高模型动物的注意功能水平, 并且高剂量的阿塞那平反而会损害动物的注意功能(Marston et al., 2009)。

综合以上研究能够发现, 成人被试和健康动物被试在使用抗精神病药后, 注意功能都会有所下降(Barak & Weiner, 2011; Hori et al., 2012), 而精神疾病动物模型的实验则相反, 即抗精神病药能够提高疾病动物的注意功能水平(Nikiforuk & Popik, 2013)。健康动物被试在接受药物处理后注意功能下降是基于特定的药物剂量以及药物使用时间的情况, 同一种药物的不同剂量可能对注意功能产生不同的影响。一般而言, 低剂量的药物对注意功能影响较小, 而高剂量的药物则会损害健康动物的注意功能。药物使用时间越长对入以及动物的注意功能破坏越严重, 短时间内的药物使用对注意功能有提升或没有影响。

### 3.2. 成年期用药对学习记忆功能的影响

学习能力是对所获得新知识、行为或技巧进行加工的能力, 学习能力能够使得人不断进步, 解决面临的新问题。记忆是人脑对经历过事物的识记、保持、再现或再认, 它是进行思维、想象等高级心理活动的基础(杨治良, 2011)。学习与记忆总是联系在一起的, 两者不可分离, 因此本文将学习记忆放在一起。精神病患者的学习记忆能力普遍都在患病后有一定程度的下降。

成年期的短期用药能够恢复患者的工作记忆和言语学习能力, 同样长期用药会损坏言语学习和记忆功能。在有关非典型抗精神病药的研究上发现服用奥氮平或利培酮 6 周以及 16 周后, 患者在韦克斯勒记忆量表上的情景记忆和工作记忆评分显著地提高, 患者能够正确再认的词汇更多, 再认错误更少, 在短暂的延迟后能够再次正确回忆出任务内容(Goldberg et al., 2007)。另一项包含 1460 名精神分裂症患者的研究中发现, 经过 2 个月的抗精神病药的处理后, 患者在涉及工作记忆以及言语记忆的认知任务测试的表现都有了显著提高, 非典型抗精神病药(奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮)和典型抗精神病药(奋乃静)在提高记忆功能上并没有显著性差异。但在治疗 18 个月之后, 服用奋乃静的患者的工作记忆比服用其他抗精神病药的患者提高幅度更大。另一方面, 患者的记忆功能改善在服用抗精神病药 2 个月后, 提高幅度最大(Keefe et al., 2007)。对于首发性的精神病患者, 在其发病早期使用抗精神病药物, 患者的学习方



面的加工速度能够得到一定程度地恢复, 并且这一现象在两类药物间都存在(Guo et al., 2011)。然而来自芬兰和德国的长达数年的追踪研究发现随着抗精神病药使用时间的增长, 精神分裂症患者的学习能力和记忆功能的下降会增大, 并且这种情况在典型和非典型两类抗精神病药间普遍存在(Husa et al., 2017; Moritz, Andreou, Klingberg, Thoering, & Peters, 2013)。成人的研究显示, 患者经过抗精神病药的治疗后, 大部分的工作记忆和言语学习能力都有所恢复, 但在长期使用药物后, 患者的言语学习和记忆能力会下降。对患有阿尔茨海默病的患者进行的研究发现, 随着时间的增加患者的记忆功能会随之下降, 而服用抗精神病药会加速这种衰退(Vigen et al., 2011)。神经化学的证据表明, 在长时间接受了利培酮的处理后的大鼠的伏隔核内的 NMDA 受体水平会降低, 伏隔核与奖赏行为有关, NMDA 受体的降低使得大鼠的学习能力有所下降(Choi, Gardner, & Tarazi, 2009)。所以长期的抗精神病药的使用会对大脑脑区产生改变, 而这种改变又会影响到认知功能的改变。

健康的成年大鼠接受抗精神病药的处理会破坏学习能力以及空间记忆能力。动物的学习记忆功能水平在很多迷宫类的范式中都能够得到体现。研究显示抗精神病药会破坏动物在八臂迷宫的行为表现, 经过急慢性的氯氮平(1.25~40 mg/kg)、奥氮平(0.0625~10 mg/kg)以及氟哌啶醇(0.08 mg/kg)的处理的大鼠在八臂迷宫任务的测试中在进入每臂的次数、时间均比之前更长, 同时犯错误次数更多, 反映出大鼠工作记忆以及空间记忆能力的下降(Barak & Weiner, 2011)。一系列研究显示, 在涉及空间学习和工作记忆的各种实验范式(Y 迷宫、T 迷宫等)的测试中, 经过急性或慢性的氯氮平(1.25~40 mg/kg)、奥氮平(0.0625~10 mg/kg)以及氟哌啶醇(0.08 mg/kg)的处理后的成年大鼠进入迷宫内臂次数增多, 犯错误次数更多, 动物的学习能力以及工作记忆受到损害(Addy & Levin, 2002; Castro, Dos Reis-Lunardelli, Schmidt, Coitinho, & Izquierdo, 2007; Levin, McClernon, & Rezvani, 2006; Mott et al., 2009)。同时研究发现药物剂量越高, 动物的学习记忆功能受损越严重。但也有研究显示, 慢性的利培酮(0.2 mg/kg)处理会轻微地提高大鼠的学习记忆功能, 大鼠在选择未曾进入的臂的次数(即获得食物奖励)要比生理盐水组大鼠高, 即利培酮提高了大鼠的空间记忆能力(Bardgett, Baum, O'Connell, Lee, & Hon, 2006)。

成年期疾病动物模型的药物处理显示, 抗精神病药能够在一定程度上逆转模型动物的学习记忆功能下降的状况。一系列的抗精神病药研究发现, 非典型抗精神病药(阿塞那平、利培酮和奥氮平)能够逆转安非他命或苯环利定导致的学习灵活性下降的症状, 在奖励条件变化时, 药物处理的大鼠能够更加快速的完成任务, 犯错误次数更少地得到食物奖励, 大鼠的学习灵活性得到了提高(McLean et al., 2010)。国内的一项研究显示, 奥氮平能够逆转 MK-801 所导致的学习能力下降, 而接受氟哌啶醇处理的大鼠学习能力并未得到提高, 接受奥氮平处理的大鼠在 Morris 水迷宫中寻找逃生平台的时间缩短了, 空间学习以及空间记忆上有了提高(Zhang, Fang, & Xu, 2014)。接受了 MK-801 处理的大鼠的海马区的长时程增强作用会减弱, 长时程增强作用影响着记忆功能, 经过奥氮平的处理后会逆转这种缺失, 同时上调磷酸化谷氨酸受体 1 抗体, 因此可以推测精神分裂症的发生可能与磷酸化谷氨酸受体 1 抗体有关。另一项 MK-801 诱发的认知功能下降的动物模型的研究发现, 接受了利培酮处理后的成年小鼠在 Y 迷宫中探索新臂的时间和路程上都要比基线水平高, 反映出学习能力的提高(Xue et al., 2017)。依匹哌啶(Brexipiprazole)是近些年新的具有抗精神病药效果的药物, 它能够同时调节 5-HT<sub>1A</sub> 系统和 D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 系统。对于依匹哌啶的研究发现, 它能够改变由苯环利定导致的学习能力低下, 大鼠在新物体识别任务中, 改变了对新颖物体探索时间减少的情况, 而该研究中接受阿里哌啶的处理的大鼠学习记忆功能并未有所提高(Maeda et al., 2014)。为了研究抑郁症患者使用抗精神病药的效果, 研究者采用酒精诱导的方式, 在大鼠的饮用水中加入适量的酒精, 经过一段时间的引用, 大鼠的行为表现出抑郁的倾向后接受阿里哌啶和氟西汀的分别给药, 在 Morris 水迷宫的测试中药物处理的大鼠对逃生平台的寻找时间并未有所减少, 阿里哌啶对酒精所诱导的自闭症动物的记忆功能下降没有改善, 空间记忆能力并未得到恢复(Burda-Malarz et al., 2014)。然而也有

研究发现, 阿里哌啶能够改善具有抑郁症的转基因大鼠的抑郁倾向, 经过阿里哌啶处理的大鼠在强迫游泳和蔗糖偏好实验中表现出抑郁症状减轻, 同时, 大鼠在 Morris 水迷宫中对逃生平台的探索时间也减少了, 反映出空间记忆能力得到了改善(Russo et al., 2013)。

结合以上研究发现, 成年期的短期用药能够恢复患者的工作记忆和言语学习能力, 而长期用药会损坏言语学习和记忆功能; 健康动物被试在短期内使用抗精神病药后学习记忆功能会得到改善或不变, 但长期使用则会对学习能力和空间记忆产生副作用(Husa et al., 2017; Hutchings, Waller, & Terry Jr., 2013)。精神疾病动物模型的研究则发现, 抗精神病药能够改善动物的学习能力和空间记忆(Zhang et al., 2014)。短期的药物使用改善可患者的学习记忆功能, 但长期的药物使用则会使得神经受体功能发生不可逆的改变, 从而产生副作用。健康动物的大脑对 D2 受体的阻断更加敏感(Barak & Weiner, 2011), 使得健康动物更有可能学习记忆功能受损。

### 3.3. 成年期用药对执行功能的影响

执行功能指有机体对思想和行动进行有意识控制的心理过程(李红, 王乃弋, 2004)。人类的绝大部分活动都需要执行功能的参与, 执行功能一旦受损, 会对患者产生极为不利的后果。

成人使用抗精神病药在短期内能够提高执行功能, 而长期服用药物则会损害执行功能。神经影像学的研究发现, 精神分裂症患者服用了 16 周的齐拉西酮后, 相比于服用其他抗精神病药组以及未使用药物组的患者, 在面对涉及认知决策的执行任务时, 其前额叶部分(尤其是前扣带回和腹外侧前额叶)明显被激活了, 已有很多研究证实以上脑区主要负责认知控制(Deziel, Ryan, & Tasker, 2015; Pflibsen et al., 2015; Unschuld et al., 2013), 影响着执行功能。说明 16 周的齐拉西酮的治疗提高了患者的执行功能(Stip et al., 2017)。日本的一项针对长期使用不同药物疗法对患者的认知功能影响的研究发现, 不论是单一药物疗法还是两种药物联合使用的疗法, 患者在精神分裂症认知功能初步评价表中涉及到执行功能的评分都会有所下降, 显示出长时间的使用抗精神病药会对患者的执行功能产生不利的影响(Hori et al., 2012)。芬兰的一项长达数年的追踪研究同样发现随着抗精神病药物使用时间的增长, 精神分裂症患者的执行能力的下降趋势会增大, 患者使用药物的时间与其认知功能评价表现成线性相关, 使用药物时间越长, 认知功能评价越低, 认知功能受损越严重, 并且这种情况在两类抗精神病药都普遍存在(Husa et al., 2017)。成人的研究发现, 药物的长期使用对执行功能的损害较大, 短时间内服用药物会对执行功能有提升作用。

抗精神病药会损害健康成年动物的决策行为, 但会改善成年疾病模型动物的执行功能低下。典型抗精神病药氟哌啶醇(0.123 mg/kg)、非典型抗精神病药奥氮平(0.03~0.3 mg/kg)、氯氮平(2.5~3 mg/kg)、利培酮(0.3 mg/kg)、喹硫平(7.5 mg/kg)、奥氮平(1 mg/kg)和阿塞那平(0.3 mg/kg)在上述剂量下都会破坏成年大鼠的执行功能, 药物处理后的大鼠在五选择序列反应任务中对点亮的孔做出正确反应的速度更慢, 所犯错误更多(Barak & Weiner, 2011)。动物疾病模型研究显示, 慢性的氯氮平(4 mg/kg)、利培酮(0.2 mg/kg)、阿里哌啶(1.0/3.0 mg/kg)和奥氮平(0.3/1.0 mg/kg)的药物处理能够缓解由苯环利定导致的执行功能低下的症状, 动物的决策水平有所提高。同时低剂量的氟哌啶醇(0.16~0.32 mg/kg)以及较高剂量的氯氮平能够逆转 MK-801 导致的执行功能低下, 提高动物的执行功能, 大鼠在涉及到执行功能的五选择序列反应测试中在规定的时间内能够对点亮的孔做出正确的探鼻响应, 以此得到食物奖励(Carli, Calcagno, Mainolfi, Mainini, & Invernizzi, 2011)。但是也有研究显示急性的利培酮(1.5~3 mg/kg)、氯氮平(0.1~5 mg/kg)、奥氮平(1.5~3 mg/kg)以及氟哌啶醇(0.01~0.1 mg/kg)的药物处理并不能反转苯环利定的效果, 大鼠的决策行为并没有提高(Barak & Weiner, 2011)。能够看出低剂量的药物能够逆转模型动物的决策水平低下, 而高剂量的抗精神病药会对执行功能产生不利影响。快感缺失在抑郁症病人以及精神分裂症患者身上表现的尤为明显, 为了研究抗精神病药对快感缺失的影响, 最近的一个研究团队采用了慢性应激暴露的方法使得

大鼠习得了快感缺失, 研究者比较了两种抗抑郁药(氟西汀与丙咪嗪)以及两种抗精神病药(氟哌啶醇和氯氮平)对快感缺失的影响, 研究者发现氟西汀组的大鼠恢复了之前慢性应激导致的躲避缺陷, 大鼠在面对电击时, 能够快速地逃过去, 而不像之前放弃躲避。丙咪嗪的注射使得全部的大鼠都恢复了躲避缺陷; 在抗精神病药方面, 氟哌啶醇未对大鼠产生影响, 接受氯氮平处理的大鼠仍表现出躲避缺陷(Scheggi, Pelliccia, Ferrari, De Montis, & Gambarana, 2015)。通过抗抑郁药物与抗精神病药的对比, 抗精神病药能够改善患者的症状, 但对认知功能的改善不如抗抑郁药的效果, 而抑郁药可能对症状的改善不如抗精神病药。

综合以上研究能够发现, 短期的药物使用能够提高成年患者的执行功能(Stip et al., 2017), 但长期的使用则会对执行功能产生损害(Husa et al., 2017), 长期用药可能会对多巴胺受体的敏感性产生变化, 从而使得执行功能下降(Correll, Rubio, & Kane, 2018)。动物实验的证据显示特定剂量的抗精神病药会破坏健康动物的决策水平(Barak & Weiner, 2011), 而低剂量的药物能够提高模型动物的决策水平, 高剂量则反之。

#### 4. 青少年期使用抗精神病药对认知的影响

青少年时期是脑部发育的第二个关键期, 大脑仍在继续发育完善, 对这一时期服用抗精神病药对认知能力的影响如何至今仍是当前抗精神病药研究的一个重点。

##### 4.1. 青少年期使用药物对注意功能的影响

青少年期用药会改善患者的注意功能低下症状。在对平均年龄为 14 岁的患精神分裂症的青少年的一项研究中发现, 经过 4~6 周的抗精神病药物的治疗后, 患者在朝向眼跳任务中的表现比治疗前有明显提高, 患者对实验中出现的新刺激的反应速度更快, 能够更快速做出选择(Keedy, Reilly, Bishop, Weiden, & Sweeney, 2015)。对注意力缺陷多动症患者的研究发现, 通过为期 10 周的联合服用阿托西汀和奥氮平的治疗, 患者在注意力缺陷多动症评价量表上的评分有所下降, 症状能够得到明显改善, 同时注意功能有所提高(Holzer, Lopes, & Lehman, 2013)。对妥瑞氏综合症青少年的用药情况的一项调查显示, 经过为期 6 周的抗精神病药物的治疗后, 患者在注意力分配任务中能够更好的处理多方面的信息从而做出正确的选择(Chang et al., 2018)。青少年的用药情况显示经过一段时间的药物治疗, 患者的注意功能能够得到提升。

抗精神病药会损害青春期健康动物的注意功能, 却会提高有注意功能缺陷的动物的注意功能水平。长期的氟哌啶醇和利培酮的处理并不会影响青春期大鼠的空间工作记忆以及短时记忆, 但会损害动物的注意功能和认知灵活性, 具体表现在大鼠在五选择序列反应测试中不能在规定时间内通过对点亮的孔做出正确反映, 不能注意到所出现的刺激, 从而得到食物奖励的时间会延长(Hutchings et al., 2013)。一项在出生后不久的雏鸡的实验中显示, 注射过氟哌啶醇的雏鸡表现出对条件刺激所诱导的头部动作的抑制作用, 雏鸡不能够对刺激做出正确反应, 注意功能有所受损(Moe et al., 2014)。青春期雄性大鼠的研究显示, 经过氯氮平(19.5 mg/kg)的处理后, 大鼠在注意偏向任务中的注意力偏差能够很快得到改善, 对注意功能的分配更为均匀, 同时药物处理的大鼠对社交刺激的注意也提高了(Taylor, Smith, & Kirchoff, 2013)。

综上所述, 青少年期使用抗精神病药能够恢复患者的注意功能缺失的症状(Keedy et al., 2015), 而特定剂量的药物则会损害健康动物的注意功能(Hutchings et al., 2013), 同时对有注意功能缺失的动物注射药物能够提高一定程度的注意功能水平(Taylor et al., 2013)。

##### 4.2. 青少年期使用药物对学习记忆功能的影响

青少年期用药能够提升青少年的学习能力以及工作记忆表现, 但也有研究显示抗精神病药会损害青少年的运动学习能力。一项对各种抗精神病药效果比较的研究显示, 服用了选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的青少年(平均年龄为 16 岁)在认知能力测试中的言语学习中的评分比服用了非典型抗精神病药以及未



使用药物组的患者更高, 他们的学习速度更快, 能够回忆出更多的词汇, 同时患者的工作记忆也得到了提高(Bowie, McLaughlin, Carrion, Auther, & Cornblatt, 2012)。研究显示利培酮对有行为障碍的青少年的认知功能改善有促进作用。青少年患者在接受了为期两周的利培酮的治疗后, 在短时再认任务中短时记忆评分比基线水平更高, 患者能够更快地识别出所提供的图片是否与之前一致, 正确率更高(Aman et al., 2009)。患者在使用了利培酮后, 短时记忆提高了。然而也有青少年的研究发现对于首发精神分裂症患者, 经过 4~6 周的抗精神病药的治疗后, 患者在进行运动学习任务时, 被外侧前额叶区域激活水平相比基线水平有所下降了(Keedy et al., 2015)。已有的研究证实了被外侧前额叶与学习能力有着密切的联系, 因此抗精神病药损害了青少年患者的学习能力。

青春期健康动物接受药物处理会降低学习记忆功能, 但也有研究显示药物会提升动物的空间学习能力, 而青春期疾病动物模型的数据显示, 抗精神病药能够提高疾病动物模型的空间学习能力以及空间记忆水平。研究发现经过连续 22 天的慢性利培酮的药物处理后, 36 天后再次进行学习任务的测试发现, 青春期接受药物处理的大鼠在条件躲避反应的学习速度明显不如生理盐水处理组的大鼠, 在学习过程中被电击次数更多, 总体学习成功率要更低。同时生化指标也显示出青春期接受药物处理的大鼠的纹状体内的多巴胺代谢水平异常偏高。多巴胺系统的紊乱导致了精神症状的发生, 进而使得学习记忆功能受损(Moe, Medely, Reeks, Burne, & Eyles, 2017)。经过 14 天短期的阿里哌唑处理后, 青春期大鼠在 Morris 水迷宫的测试中表现比药物处理前高, 大鼠能够更加迅速的找到逃生平台, 即阿里哌唑提高了动物的空间学习能力及空间记忆水平(Burda et al., 2011)。在 MK-801 诱发的学习能力下降的研究中, 研究者发现经过齐拉西酮(2mg/kg)药物处理后的青春期大鼠在 Morris 水迷宫的测试中能够更快速的找到逃生平台, 显示出齐拉西酮提高了模型动物的空间学习及空间记忆能力(Ning et al., 2017)。产前暴露于应激刺激下的母鼠所产的幼鼠会有抑郁症的倾向。而一项研究显示, 患有抑郁症的青春期子代大鼠在分别接受阿里哌唑和奥氮平的处理后, 在 Morris 水迷宫上的表现比基线水平高, 空间记忆能力有所提高(Ratajczak et al., 2013)。

综合以上研究能够发现, 抗精神病药能够提高患精神疾病的青少年的学习能力以及工作记忆(Bowie et al., 2012), 但也有研究显示药物会损害患者的运动学习能力。一些抗精神病药会使得前额叶皮层发生改变, 而前额叶又直接影响着运动学习, 因此会出现药物损害患者的运动学习的情况(Keedy et al., 2015)。特定剂量的药物有可能损害健康动物的学习记忆功能, 而对于精神疾病模型动物而言, 药物能够改善其空间学习能力及空间记忆受损的症状(Moe et al., 2017; Ning et al., 2017)。

### 4.3. 青少年期使用抗精神病药对执行功能的影响

青少年期用药会在一定程度上提高患者的持续性操作任务水平。利培酮作为一种新型的抗精神病药物, 广泛运用于治疗青少年的行为障碍。一系列的研究发现, 经过利培酮的短期治疗后, 青少年的行为障碍大为降低, 同时青少年在持续性的操作任务中的表现比治疗前要更好, 能够持续性的完成规定的认知评价任务, 患者的持续性操作能力得到了改善(Pandina, Zhu, & Cornblatt, 2009; Remberk, Namyslowska, & Rybakowski, 2012), 并且利培酮的治疗效果能够保持一段时间, 青少年患者的执行功能能不断提高(Demirkaya, Aksu, & Ozgur, 2017; Loy, Merry, Hetrick, & Stasiak, 2017)。一项针对成人和青少年精神分裂症患者用药效果的对比研究发现, 经过 24 周的阿里哌唑的使用, 成人和青少年在精神分裂症的症状上都有所减轻, 同时两类人群在涉及执行功能的持续性操作任务中, 对目标和非目标的刺激都能够做出正确的判断, 治疗后的反应时间更短, 犯错误次数更少, 阿里哌唑提高了成人和青少年精神分裂症患者的执行功能, 同时成人和青少年之间在药物提高执行功能的程度上并没有显著差异(Yeh et al., 2014)。



青春期的用药能够提升健康动物以及疾病模型动物的执行功能。近期在幼年狨猴身上发现, 非典型抗精神病药鲁拉西酮(Lurasidone, 10 mg/kg)能够显著地提高动物在迂回任务目标检索中的执行功能, 药物处理后的狨猴能够在避免接触墙壁的情况下更快速的获得奖励(Murai et al., 2013)。一项关于阿塞那平的研究显示, 阿塞那平能够逆转苯环利定所导致的执行功能低下的症状, 药物处理组的猴子在迂回任务目标检索中的行为表现均比非药物处理组好, 能够在犯错误更少的情况下获得奖励。同时神经化学层面上也发现经过药物处理后的猴子的 5-羟色胺系统和多巴胺系统的流动增加了, 药物通过作用以上两个系统达到治疗精神分裂症的效果, 而多巴胺系统的正常运行使得动物的执行功能也有所恢复(Elsworth et al., 2012)。

结合以上研究能够发现, 抗精神病药能够提高青少年患者持续性操作任务水平, 动物模型方面显示, 药物能够提高动物的执行功能, 同时特定的药物剂量也会提高健康动物的执行功能(Demirkaya et al., 2017; Murai et al., 2013)。来自国外的一项包含 23 个研究的综合性元分析发现, 接受了抗精神病药物治疗后的青少年患者在所有涉及认知领域的测试项目中的表现均低于对照组被试, 并且在言语记忆、加工速度和工作记忆方面的差异最大, 即损害最为严重(Fatouros-Bergman, Cervenka, Flyckt, Edman, & Farde, 2014)。可见, 青少年使用抗精神病药究竟对其认知功能影响如何, 仍需进一步探究。

## 5. 成年期和青少年期用药对认知功能不同影响的分析

通过对成年期和青少年期(包括健康动物和动物模型)使用抗精神病药对认知功能影响的梳理, 能够发现成人和青少年患者在接受药物治疗时, 认知功能整体上是提高了的, 而青少年与成人的不同之处在于, 成人服用抗精神病药后, 注意功能下降了, 青少年则没有发现(Chang et al., 2018; Hori et al., 2012)。同时有一些研究显示青少年期使用抗精神病药会损害其学习记忆功能, 而成人则没有发现(Keedy et al., 2015)。健康的成年期动物和青春期动物的研究显示, 动物接受药物处理对认知功能的影响并没有太大的区别, 特定剂量的抗精神病药的处理会对动物的认知功能产生副作用, 而疾病动物模型的研究显示, 大部分药物能够提高动物的认知功能(Ratajczak et al., 2013; Scheggi et al., 2015)。在成人身上的研究同时也发现, 随着药物使用时间的增加, 患者的认知水平会下降(Husa et al., 2017; Stip et al., 2017)。另一方面, 动物的研究表明, 低剂量的药物能够提高动物的认知功能水平, 但高剂量的药物反而会损害动物的认知功能(Scheggi et al., 2015)。

关于成年期和青少年期使用抗精神病药对认知功能的不同影响, 本文从以下三方面进行分析。

第一, 用药时间及药物剂量层面。已有的研究证实长期使用抗精神病药无论是对于人类还是动物, 对认知功能都具有破坏作用, 同时一般低剂量的药物能够恢复疾病动物的认知功能, 而高剂量的药物则会破坏认知功能表现(Hori et al., 2012; Hsu, Lee, & Wang, 2017; Marston et al., 2009)。青少年相较于成人, 长时期服用抗精神病药的情况较少, 这也很有可能使得抗精神病药对成人和青少年的注意功能和学习记忆功能产生了不同影响。

第二, 神经受体层面。已有实验结果显示青春期接受利培酮的药物处理后的动物, 伏隔核以及纹状体区域的 D1 受体和海马区的 5-HT1A 受体的表达会增加, 而成年动物并未观测到以上变化(Moran-Gates, Grady, Shik Park, Baldessarini, & Tarazi, 2007)。青春期动物的海马区域发育并不完善, 药物的长期作用可能会导致该区域神经受体产生永久性的改变, 进而产生副作用。海马区影响着学习记忆功能, 这一区域的改变就使得学习记忆功能也可能发生改变。经过慢性奥氮平处理的青春期大鼠在进入成年后伏隔核内的谷氨酸神经元和 GABA 能神经元会长期地下调(Xu, Gullapalli, & Frost, 2015)。伏隔核区域是重要的奖赏系统, 奖赏系统的紊乱则会导致动物的学习记忆功能都会受到影响, 这也使得一些抗精神病药对成人和青少年的学习记忆功能产生了不同的影响。

第三, 大脑发育完善程度层面。青春期的药物处理使得青少年的神经发育产生了改变, 青春期这一时期神经发育就仍在进行中, 不像成人已经发育完毕。这也使得成人和青少年在接受了抗精神病药的治疗后, 对于注意功能和学习记忆功能的改变是不同的(Correll et al., 2018)。抗精神病药诱导的 5-羟色胺系统的改变本身又与多巴胺系统相互作用, 再加上以上两个系统在青少年期并未发育完全, 使得药物对于成人和青少年的认知功能改变产生了不同的结果。

## 6. 意义与展望

尽管关于抗精神病药的研究很多都集中在成年期, 但通过成年期和青少年期的对比, 有助于我们对抗精神病药对认知功能的影响有一个更好的了解, 了解到成年人和青少年的用药差异, 使得当前的研究者将更多的注意力放在青少年用药情况上, 同时也为青少年使用抗精神病药提供一个参考。

未来的研究应更加关注于青少年期用药这一方面, 为青少年提供更好的用药意见, 合理的药物剂量, 将副作用降至最低是药物研发工作者的重要目标。大部分的精神疾病患者的症状在停止治疗一段时间后都有可能复发, 因此临床上的实验研究应该更加关注长期的药物疗效, 以降低症状复发的可能性。药物开发要结合理论与实际经验(人类患者和动物被试的数据)进行。同时, 对于抗精神病药的作用机制需要进一步的深入研究, 很多药物都是通过作用不同的神经系统发挥作用(如 5-羟色胺系统、谷氨酸系统)。虽然作用不同系统, 但最终还是会影响到多巴胺系统, 因此关于多巴胺系统与不同神经系统的交互作用的机制仍需深入研究探讨。

## 致 谢

本文在选题及文章的修改过程中得到了导师高军老师的悉心指导。他严谨的论文写作态度以及不辞劳苦的帮我修改文章深深地感染了我。本文从一开始就得到了高老师的指导, 数次帮助修改文章并提出意见指导。高老师不仅在学术上指导学生, 同时也积极关注学生的生活学习, 提供力所能及的帮助, 在此谨向高老师以崇高的敬意以谢意。

## 基金项目

中央高校基本科研业务费 - 重点项目(SWU1609131): 抗精神病药、多巴胺和 5-羟色胺系统对母性行为的影响及其 GSK3 $\beta$  调控机制, 高军(主持), 6.5 万元。

## 参考文献

- 李红, 王乃弋(2004). 论执行功能及其发展研究. *心理科学*, 27(2), 426-430.
- 彭聃龄(2001). *普通心理学 (修订版)*. 北京: 北京师范大学出版社.
- 杨治良(2011). 漫谈人类记忆的研究. *心理科学*, (1), 249-250.
- Addy, N., & Levin, E. D. (2002). Nicotine Interactions with Haloperidol, Clozapine and Risperidone and Working Memory Function in Rats. *Neuropsychopharmacology*, 27, 534-541. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00327-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00327-5)
- Aman, M. G., Hollway, J. A., Leone, S., Masty, J., Lindsay, R., Nash, P., & Arnold, L. E. (2009). Effects of Risperidone on Cognitive-Motor Performance and Motor Movements in Chronically Medicated Children. *Research in Developmental Disabilities*, 30, 386-396. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.07.004>
- Anderson, I. M., Haddad, P. M., & Scott, J. (2012). Bipolar Disorder. *BMJ*, 345, e8508. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8508>
- Atti, A. R., Ferrari Gozzi, B., Zuliani, G., Bernabei, V., Scudellari, P., Berardi, D., Menchetti, M. et al. (2014). A Systematic Review of Metabolic Side Effects Related to the Use of Antipsychotic Drugs in Dementia. *International Psychogeriatrics*, 26, 19-37.
- Barak, S., & Weiner, I. (2011). Putative Cognitive Enhancers in Preclinical Models Related to Schizophrenia: The Search for an Elusive Target. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99, 164-189. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.03.011>
- Bardgett, M. E., Baum, K. T., O'Connell, S. M., Lee, N. M., & Hon, J. C. (2006). Effects of Risperidone on Locomotor Ac-

- tivity and Spatial Memory in Rats with Hippocampal Damage. *Neuropharmacology*, 51, 1156-1162. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.07.014>
- Bloechliger, M., Ruegg, S., Jick, S. S., Meier, C. R., & Bodmer, M. (2015). Antipsychotic Drug Use and the Risk of Seizures: Follow-Up Study with a Nested Case-Control Analysis. *CNS Drugs*, 29, 591-603. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0262-y>
- Bowie, C. R., McLaughlin, D., Carrion, R. E., Auther, A. M., & Cornblatt, B. A. (2012). Cognitive Changes Following Antidepressant or Antipsychotic Treatment in Adolescents at Clinical Risk for Psychosis. *Schizophrenia Research*, 137, 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.008>
- Burda, K., Czubak, A., Kus, K., Nowakowska, E., Ratajczak, P., & Zin, J. (2011). Influence of Aripiprazole on the Antidepressant, Anxiolytic and Cognitive Functions of Rats. *Pharmacological Reports*, 63, 898-907. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70605-3](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70605-3)
- Burda-Malarz, K., Kus, K., Ratajczak, P., Czubak, A., Nowakowska, E., Jedrzejewski, L., & Sadowski, C. (2014). Evaluation of Antidepressant and Memory-Improving Efficacy of Aripiprazole and Fluoxetine in Alcohol-Preferring Rats. *Acta Neuropsychiatrica*, 26, 112-119. <https://doi.org/10.1017/neu.2013.38>
- Carli, M., Calcagno, E., Mainolfi, P., Mainini, E., & Invernizzi, R. W. (2011). Effects of Aripiprazole, Olanzapine, and Haloperidol in a Model of Cognitive Deficit of Schizophrenia in Rats: Relationship with Glutamate Release in the Medial Prefrontal Cortex. *Psychopharmacology*, 214, 639-652. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2065-7>
- Castro, C. C., Dos Reis-Lunardelli, E. A., Schmidt, W. J., Coitinho, A. S., & Izquierdo, I. (2007). Clozapine and Olanzapine but Not Risperidone Impair the Pre-Frontal Striatal System in Relation to Egocentric Spatial Orientation in a Y-Maze. *Current Neurovascular Research*, 4, 235-239. <https://doi.org/10.2174/156720207782446379>
- Chang, S. W., McGuire, J. F., Walkup, J. T., Woods, D. W., Scahill, L., Wilhelm, S. et al. (2018). Neurocognitive Correlates of Treatment Response in Children with Tourette's Disorder. *Psychiatry Research*, 261, 464-472. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.066>
- Choi, Y. K., Gardner, M. P., & Tarazi, F. I. (2009). Effects of Risperidone on Glutamate Receptor Subtypes in Developing Rat Brain. *European Neuropsychopharmacology*, 19, 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.08.010>
- Correll, C. U., Rubio, J. M., & Kane, J. M. (2018). What Is the Risk-Benefit Ratio of Long-Term Antipsychotic Treatment in People with Schizophrenia? *World Psychiatry*, 17, 149-160. <https://doi.org/10.1002/wps.20516>
- Dahoun, T., Trossbach, S. V., Brandon, N. J., Korth, C., & Howes, O. D. (2017). The Impact of Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) on the Dopaminergic System: A Systematic Review. *Translational Psychiatry*, 7, e1015. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.282>
- Demirkaya, S. K., Aksu, H., & Ozgur, B. G. (2017). A Retrospective Study of Long Acting Risperidone Use to Support Treatment Adherence in Youth with Conduct Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15, 328-336. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.4.328>
- Deziel, R. A., Ryan, C. L., & Tasker, R. A. (2015). Ischemic Lesions Localized to the Medial Prefrontal Cortex Produce Selective Deficits in Measures of Executive Function in Rats. *Behavioural Brain Research*, 293, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.003>
- Dumontheil, I. (2014). Development of Abstract Thinking during Childhood and Adolescence: The Role of Rostrolateral Prefrontal Cortex. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 10, 57-76. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.07.009>
- Egerton, A., Ahmad, R., Hirani, E., & Grasby, P. M. (2008). Modulation of Striatal Dopamine Release by 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> Receptor Antagonists: [<sup>11</sup>C]Raclopride PET Studies in the Rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 200, 487-496. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1226-4>
- Elsworth, J. D., Groman, S. M., Jentsch, J. D., Valles, R., Shahid, M., Wong, E. et al. (2012). Asenapine Effects on Cognitive and Monoamine Dysfunction Elicited by Subchronic Phencyclidine Administration. *Neuropharmacology*, 62, 1442-1452. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.026>
- Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G., & Farde, L. (2014). Meta-Analysis of Cognitive Performance in Drug-Naive Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 158, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.034>
- Furray, C., & Buller, R. (2017). Challenges and Opportunities for the Development of New Antipsychotic Drugs. *Biochemical Pharmacology*, 143, 10-24. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.05.009>
- Goldberg, T. E., Goldman, R. S., Burdick, K. E., Malhotra, A. K., Lencz, T., Patel, R. C. et al. (2007). Cognitive Improvement after Treatment with Second-Generation Antipsychotic Medications in First-Episode Schizophrenia: Is It a Practice Effect? *Archives of General Psychiatry*, 64, 1115-1122.
- Guo, X., Zhai, J., Wei, Q., Twamley, E. W., Jin, H., Fang, M. et al. (2011). Neurocognitive Effects of First- and Second-Generation Antipsychotic Drugs in Early-Stage Schizophrenia: A Naturalistic 12-Month Follow-Up Study. *Neuroscience Letters*, 503, 141-146. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.08.027>



- Hartz, I., Skurtveit, S., Steffenak, A. K., Karlstad, O., & Handal, M. (2016). Psychotropic Drug Use among 0 - 17 Year Olds during 2004-2014: A Nationwide Prescription Database Study. *BMC Psychiatry, 16*, 12. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0716-x>
- Holzer, B., Lopes, V., & Lehman, R. (2013). Combination Use of Atomoxetine Hydrochloride and Olanzapine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Comorbid Disruptive Behavior Disorder in Children and Adolescents 10 - 18 Years of Age. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 23*, 415-418. <https://doi.org/10.1089/cap.2013.0029>
- Hori, H., Yoshimura, R., Katsuki, A., Hayashi, K., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nakano, W., & Nakamura, J. (2012). Several Prescription Patterns of Antipsychotic Drugs Influence Cognitive Functions in Japanese Chronic Schizophrenia Patients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 16*, 138-142. <https://doi.org/10.3109/13651501.2011.631018>
- Hsu, C. W., Lee, S. Y., & Wang, L. J. (2017). Comparison of the Effectiveness of Brand-Name and Generic Antipsychotic Drugs for Treating Patients with Schizophrenia in Taiwan. *Schizophrenia Research, 193*, 107-113.
- Hsu, S. W., Chiang, P. H., Chang, Y. C., Lin, J. D., Tung, H. J., & Chen, C. Y. (2014). Trends in the Use of Psychotropic Drugs in People with Intellectual Disability in Taiwan: A Nationwide Outpatient Service Study, 1997-2007. *Research in Developmental Disabilities, 35*, 364-372. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.11.011>
- Husa, A. P., Moilanen, J., Murray, G. K., Marttila, R., Haapea, M., Rannikko, I. et al. (2017). Lifetime Antipsychotic Medication and Cognitive Performance in Schizophrenia at Age 43 Years in a General Population Birth Cohort. *Psychiatry Research, 247*, 130-138. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.085>
- Hutchings, E. J., Waller, J. L., & Terry Jr., A. V. (2013). Differential Long-Term Effects of Haloperidol and Risperidone on the Acquisition and Performance of Tasks of Spatial Working and Short-Term Memory and Sustained Attention in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 347*, 547-556. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.209031>
- Keedy, S. K., Reilly, J. L., Bishop, J. R., Weiden, P. J., & Sweeney, J. A. (2015). Impact of Antipsychotic Treatment on Attention and Motor Learning Systems in First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 41*, 355-365. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu071>
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M. et al. (2007). Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients with Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of General Psychiatry, 64*, 633-647.
- Levin, E. D., McClernon, F. J., & Rezvani, A. H. (2006). Nicotinic Effects on Cognitive Function: Behavioral Characterization, Pharmacological Specification, and Anatomic Localization. *Psychopharmacology (Berl), 184*, 523-539. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0164-7>
- Loy, J. H., Merry, S. N., Hetrick, S. E., & Stasiak, K. (2017). Atypical Antipsychotics for Disruptive Behaviour Disorders in Children and Youths. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 8*, CD008559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008559.pub3>
- Maeda, K., Lerdrup, L., Sugino, H., Akazawa, H., Amada, N., McQuade, R. D. et al. (2014). Brexpiprazole II: Antipsychotic-Like and Pro-cognitive Effects of A Novel Serotonin-Dopamine Activity Modulator. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 350*, 605-614. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.213819>
- Maher, A. R., & Theodore, G. (2012). Summary of the Comparative Effectiveness Review on Off-Label Use of Atypical Antipsychotics. *Journal of Managed Care Pharmacy, 18*, S1-S20. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2012.18.S5-B.1>
- Maia, T. V., & Frank, M. J. (2017). An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. *Biological Psychiatry, 81*, 52-66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.021>
- Marston, H. M., Young, J. W., Martin, F. D., Serpa, K. A., Moore, C. L., Wong, E. H. et al. (2009). Asenapine Effects in Animal Models of Psychosis and Cognitive Function. *Psychopharmacology (Berl), 206*, 699-714. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1570-z>
- Martinez, V., & Sarter, M. (2008). Detection of the Moderately Beneficial Cognitive Effects of Low-Dose Treatment with Haloperidol or Clozapine in an Animal Model of the Attentional Impairments of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology, 33*, 2635-2647. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301661>
- McLean, S. L., Neill, J. C., Idris, N. F., Marston, H. M., Wong, E. H., & Shahid, M. (2010). Effects of Asenapine, Olanzapine, and Risperidone on Psychotomimetic-Induced Reversal-Learning Deficits in the Rat. *Behavioural Brain Research, 214*, 240-247. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.043>
- Millier, A., Schmidt, U., Angermeyer, M. C., Chauhan, D., Murthy, V., Toumi, M., & Cadi-Soussi, N. (2014). Humanistic Burden in Schizophrenia: A Literature Review. *Journal of Psychiatric Research, 54*, 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.03.021>
- Moe, A. A. K., Medely, G. A., Reeks, T., Burne, T. H. J., & Eyles, D. W. (2017). Short- and Long-Term Effects of Risperidone on Catalepsy Sensitisation and Acquisition of Conditioned Avoidance Response: Adolescent vs Adult Rats. *Phar-*

- macological Research*, 121, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.013>
- Moe, R. O., Nordgreen, J., Janczak, A. M., Bakken, M., Spruijt, B. M., & Jensen, P. (2014). Anticipatory and Foraging Behaviors in Response to Palatable Food Reward in Chickens: Effects of Dopamine D2 Receptor Blockade and Domestication. *Physiology & Behavior*, 133, 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.023>
- Moran-Gates, T., Grady, C., Shik Park, Y., Baldessarini, R. J., & Tarazi, F. I. (2007). Effects of Risperidone on Dopamine Receptor Subtypes in Developing rat Brain. *European Neuropsychopharmacology*, 17, 448-455. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.10.004>
- Moritz, S., Andreou, C., Klingberg, S., Thoering, T., & Peters, M. J. (2013). Assessment of Subjective Cognitive and Emotional Effects of Antipsychotic Drugs. Effect by Defect? *Neuropharmacology*, 72, 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.039>
- Mott, A. M., Nunes, E. J., Collins, L. E., Port, R. G., Sink, K. S., Hockemeyer, J. et al. (2009). The Adenosine A(2A) Antagonist MSX-3 Reverses the Effects of the Dopamine Antagonist Haloperidol on Effort-Related Decision Making in a T-Maze Cost/Benefit Procedure. *Psychopharmacology (Berl)*, 204, 103-112. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1441-z>
- Murai, T., Nakako, T., Ikejiri, M., Ishiyama, T., Taiji, M., & Ikeda, K. (2013). Effects of Lurasidone on Executive Function in Common Marmosets. *Behavioural Brain Research*, 246, 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.02.019>
- Nikiforuk, A., & Popik, P. (2013). Amisulpride Promotes Cognitive Flexibility in Rats: The Role of 5-HT7 Receptors. *Behavioural Brain Research*, 248, 136-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.008>
- Ning, H., Cao, D., Wang, H., Kang, B., Xie, S., & Meng, Y. (2017). Effects of Haloperidol, Olanzapine, Ziprasidone, and PHA-543613 on Spatial Learning and Memory in the Morris Water Maze Test in Naive and MK-801-Treated Mice. *Brain and Behavior*, 7, e00764. <https://doi.org/10.1002/brb3.764>
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, 388, 86-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Pandina, G. J., Zhu, Y., & Cornblatt, B. (2009). Cognitive Function with Long-Term Risperidone in Children and Adolescents with Disruptive Behavior Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19, 749-756. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0159>
- Pflibsen, L., Stang, K. A., Sconce, M. D., Wilson, V. B., Hood, R. L., Meshul, C. K., & Mitchell, S. H. (2015). Executive Function Deficits and Glutamatergic Protein Alterations in a Progressive 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience Research*, 93, 1849-1864. <https://doi.org/10.1002/jnr.23638>
- Pierre, J. M. (2005). Extrapyramidal Symptoms with Atypical Antipsychotics: Incidence, Prevention and Management. *Drug Safety*, 28, 191-208. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528030-00002>
- Ratajczak, P., Kus, K., Jarmuszkiewicz, Z., Wozniak, A., Cichocki, M., & Nowakowska, E. (2013). Influence of Aripiprazole and Olanzapine on Behavioral Dysfunctions of Adolescent Rats Exposed to Stress in Perinatal Period. *Pharmacological Reports*, 65, 30-43. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)70961-7](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)70961-7)
- Remberk, B., Namysłowska, I., & Rybakowski, F. (2012). Cognition and Communication Dysfunctions in Early-Onset Schizophrenia: Effect of Risperidone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39, 348-354. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.07.007>
- Russo, E., Citraro, R., Davoli, A., Gallelli, L., Di Paola, E. D., & De Sarro, G. (2013). Ameliorating Effects of Aripiprazole on Cognitive Functions and Depressive-Like Behavior in a Genetic Rat Model of Absence Epilepsy and Mild-Depression Comorbidity. *Neuropharmacology*, 64, 371-379. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.039>
- Sacamy, A., Barnett, M. L., Le, J., Tetkoski, F., Yokum, D., & Agrawal, S. (2018). Effect of Peer Comparison Letters for High-Volume Primary Care Prescribers of Quetiapine in Older and Disabled Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*.
- Satoh, M., Obara, T., Nishigori, H., Ooba, N., Morikawa, Y., Ishikuro, M. et al. (2016). Prescription Trends in Children with Pervasive Developmental Disorders: A Claims Data-Based Study in Japan. *World Journal of Pediatrics*, 12, 443-449. <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0036-8>
- Scheggi, S., Pelliccia, T., Ferrari, A., De Montis, M. G., & Gambarana, C. (2015). Imipramine, Fluoxetine and Clozapine Differently Affected Reactivity to Positive and Negative Stimuli in a Model of Motivational Anhedonia in Rats. *Neuroscience*, 291, 189-202. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.02.006>
- Stip, E., Cherbal, A., Luck, D., Zhornitsky, S., Bentaleb, L. A., & Lungu, O. (2017). A Neuroimaging Study of Emotion-Cognition Interaction in Schizophrenia: The Effect of Ziprasidone Treatment. *Psychopharmacology (Berl)*, 234, 1045-1058. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4533-9>
- Strawn, J. R., Geraciotti, L., Rajdev, N., Clemenza, K., & Levine, A. (2018). Pharmacotherapy for Generalized Anxiety Disorder in Adult and Pediatric Patients: An Evidence-Based Treatment Review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19, 1057-1070. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>

- Taylor, G. T., Smith, S. E., & Kirchoff, B. A. (2013). Differential Effects of Antipsychotics on Lateral Bias and Social Attention in Female Rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 225, 453-460. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2828-4>
- Tort, A. B., Souza, D. O., & Lara, D. R. (2006). Theoretical Insights into the Mechanism of Action of Atypical Antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 541-548. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.027>
- Unschuld, P. G., Liu, X., Shanahan, M., Margolis, R. L., Bassett, S. S., Brandt, J. et al. (2013). Prefrontal Executive Function Associated Coupling Relates to Huntington's Disease Stage. *Cortex*, 49, 2661-2673. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.05.015>
- Vernon, A. C., Natesan, S., Mado, M., & Kapur, S. (2011). Effect of Chronic Antipsychotic Treatment on Brain Structure: A Serial Magnetic Resonance Imaging Study with *ex Vivo* and Postmortem Confirmation. *Biological Psychiatry*, 69, 936-944. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.11.010>
- Vigen, C. L., Mack, W. J., Keefe, R. S., Sano, M., Sultzer, D. L., Stroup, T. S. et al. (2011). Cognitive Effects of Atypical Antipsychotic Medications in Patients with Alzheimer's Disease: Outcomes from CATIE-AD. *American Journal of Psychiatry*, 168, 831-839. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.08121844>
- Vita, A., De Peri, L., Deste, G., Barlati, S., & Sacchetti, E. (2015). The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-Analysis and Meta-Regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biological Psychiatry*, 78, 403-412. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.008>
- Xu, S., Gullapalli, R. P., & Frost, D. O. (2015). Olanzapine Antipsychotic Treatment of Adolescent Rats Causes Long Term Changes in Glutamate and GABA Levels in the Nucleus Accumbens. *Schizophrenia Research*, 161, 452-457. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.034>
- Xue, F., Chen, Y. C., Zhou, C. H., Wang, Y., Cai, M., Yan, W. J. et al. (2017). Risperidone Ameliorates Cognitive Deficits, Promotes Hippocampal Proliferation, and Enhances Notch Signaling in a Murine Model of Schizophrenia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 163, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.09.010>
- Yeh, C. B., Huang, Y. S., Tang, C. S., Wang, L. J., Chou, W. J., Chou, M. C., & Chen, C. K. (2014). Neurocognitive Effects of Aripiprazole in Adolescents and Young Adults with Schizophrenia. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68, 219-224. <https://doi.org/10.3109/08039488.2013.799228>
- Zhang, C., Fang, Y., & Xu, L. (2014). Glutamate Receptor 1 Phosphorylation at Serine 845 Contributes to the Therapeutic Effect of Olanzapine on Schizophrenia-Like Cognitive Impairments. *Schizophrenia Research*, 159, 376-384. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.054>

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-7273, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [ap@hanspub.org](mailto:ap@hanspub.org)