

## 迟发性运动障碍的临床诊治进展

王喜喜, 万新华

中国医学科学院北京协和医院神经内科, 北京 100730

通信作者: 万新华, E-mail: wxhpumch@163.com

**【摘要】**迟发性运动障碍 (tardive dyskinesia, TD) 是与长期服用多巴胺受体阻滞剂相关的一种异常不自主运动, 可累及面颈部, 引起伸舌、咀嚼、噉嘴、歪颌或转颈, 也可累及四肢和躯干, 表现为舞蹈样动作。临床上最常见的病因为抗精神病药物 (antipsychotic drug, APD) 的使用。与 TD 相关的危险因素包括 APD 的种类、用药剂量和时间、年龄和性别, 遗传因素也发挥一定作用。目前研究较多的 TD 相关基因为 CYP2D6、DRD2、DRD3、HTR2A、HTR2C、VMAT2、MnSOD、HSPG2。TD 的发病机制尚不明确, 主要有多巴胺受体超敏学说、氧化应激学说和突触可塑性失调学说。临床上治疗 TD 较为困难, 预防至关重要。本文就 TD 的临床诊治进展进行综述, 以进一步加深医务人员对该疾病的认识。

**【关键词】**迟发性运动障碍; 多巴胺受体阻滞剂; 抗精神病药物; 囊泡单胺转运体 2 抑制剂

**【中图分类号】**R746; R741.02 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2022)04-0644-08

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2021-0717

## Clinical Diagnosis and Treatment of Tardive Dyskinesia

WANG Xixi, WAN Xinhua

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WAN Xinhua, E-mail: wxhpumch@163.com

**【Abstract】**Tardive dyskinesia (TD) is a kind of disabling movement disorder characterized by involuntary movements of the face, neck, extremities or trunk that results from long-term use of dopamine receptor blocking agents. The most common reason is the use of antipsychotic drug (APD). Identified risk factors include the type, dose, as well as the duration of APD. Age, sex, genetics also play a role. CYP2D6, DRD2, DRD3, HTR2A, HTR2C, VMAT2, MnSOD, HSPG2 gene may be involved. The pathogenesis is not clear. Three hypotheses are proposed: dopamine receptor super-sensitivity, oxidative stress and maladaptive synaptic plasticity. TD is quite hard to cure, prevention is of vital importance. This article reviews the clinical diagnosis and treatment of TD, so as to further deepen medical staff's understanding of TD.

**【Key words】**tardive dyskinesia; dopamine receptor blocking agent; antipsychotic drug; vesicular monoamine transporter 2 inhibitor

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (81971074)

*Med J PUMCH*, 2022,13(4):644-651

基金项目: 国家自然科学基金 (81971074)

引用本文: 王喜喜, 万新华. 迟发性运动障碍的临床诊治进展 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (4): 644-651. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0717.

迟发性运动障碍 (tardive dyskinesia, TD) 是与长期服用多巴胺受体阻滞剂 (dopamine receptor blocking agent, DRBA) 相关的一种异常不自主运动, 可累及面颈部, 引起伸舌、咀嚼、噉嘴、歪颌或转颈, 也可累及四肢和躯干, 表现为舞蹈样动作。67%~89% 的 TD 患者不自主运动状态永久存在<sup>[1]</sup>, 具有较高的致残率。在应用抗精神病药物 (antipsychotic drug, APD) 的患者中, 估测 TD 的平均患病率为 25.3%<sup>[2]</sup>。目前 TD 的发病机制尚不明确, 主要有多巴胺受体超敏学说、氧化应激学说和突触可塑性失调学说。与 TD 相关的危险因素包括 APD 的种类、用药剂量和时间以及患者的年龄、性别、遗传因素等。临床上治疗 TD 较为困难, 预防至关重要。本文就 TD 的临床诊治进展进行综述, 以进一步加深医务人员对该疾病的认识。

## 1 流行病学及危险因素

关于 TD 的报道可追溯至 20 世纪 50 年代, 即 APD 应用于临床后不久, Schonecker 首次描述了这种现象<sup>[3]</sup>。1964 年, Faurbye 首次使用 “tardive dyskinesia” 这一术语, 用于强调症状出现与 APD 应用的时间延迟性。在长期服用 APD 的精神病患者中, TD 的患病率为 20%~50%<sup>[4]</sup>。一项针对 908 例长期服用 APD 的精神病患者进行的前瞻性研究发现, TD 的累积发病率在第 1 年为 5%, 第 5 年为 27%, 第 10 年为 43%, 20 年后为 52%, 表明 TD 发病率随 APD 使用时间的延长而增加<sup>[5]</sup>。Carbon 等<sup>[2]</sup>对 41 项关于典型和非典型 APD 的研究进行荟萃分析发现, 所有精神病患者的 TD 平均患病率为 25.3%, 与高患病率相关的因素包括 APD 种类 (典型 APD 的患病率为 30%, 非典型 APD 的患病率为 20.7%)、精神病持续时间、急性锥体外系不良反应史。TD 最主要的危险因素是年龄, 在服用 APD 的老年患者中, 1 年后 TD 的发病率约为 26%, 3 年后约为 60%, 显著高于年轻患者<sup>[6]</sup>。除此之外, 既往研究证实的 TD 危险因素还包括头外伤史、认知功能减退史、精神疾病史、精神障碍家族史、非洲裔、女性、吸烟、饮酒和药物滥用、糖尿病、高血压、肥胖症、人类免疫缺陷病毒阳性等<sup>[7-9]</sup>。2021 年, 国内一项纳入 901 例精神分裂症患者的研究显示, 中国人群 TD 发病的危险因素包括男性、高龄、低文化程度、吸烟史、高住院频率和长病程<sup>[10]</sup>。

## 2 诱发药物及发病机制

### 2.1 诱发药物

除 APD 外, 止吐药、抗帕金森病药物、抗惊厥药均可引起 TD。APD 主要用于精神分裂症或有精神症状的患者, 主要包括典型和非典型两大类。研究表明, 服用典型 APD 的精神病患者 TD 的患病率为 32.4%, 服用非典型 APD 的精神病患者 TD 的患病率为 13.1%<sup>[11]</sup>。这种差异可能与非典型 APD 与多巴胺 D2 受体的亲和力较低、结合时间短, 以及 5-HT<sub>2A/2C</sub>受体的拮抗作用相关<sup>[12-13]</sup>。甲氧氯普胺是一种多巴胺拮抗剂, 临床应用于严重恶心、呕吐的患者。研究发现 CYP2D6 基因突变的患者其甲氧氯普胺的代谢能力降低, 更易出现 TD 症状<sup>[14]</sup>。卡马西平、拉莫三嗪、丙戊酸钠、苯妥英钠等抗惊厥药均与 TD 相关, 具体机制可能与增加乙酰胆碱酯酶活性和影响多巴胺通路有关<sup>[15]</sup>。左旋多巴诱导的运动障碍可发生在帕金森病患者中, 尤其是早发性帕金森病。除此之外, 抗组胺药、抗胆碱能药物、抗抑郁药、抗焦虑药、锂剂、兴奋剂等药物均与 TD 相关<sup>[16-17]</sup>。

### 2.2 发病机制

TD 的具体发病机制尚不明确, 目前主要存在三种假说: 多巴胺受体超敏学说、氧化应激学说和突触可塑性失调学说。长期阻断多巴胺受体可能导致 D2 受体逐渐上调, 并伴有突触后多巴胺受体超敏。该理论可解释 TD 的某些特征, 如随着 DRBA 剂量的增加, 症状暂时减轻, 突然停药症状加重<sup>[18]</sup>, 但不能解释 TD 的慢性病程 (多巴胺受体超敏性的发展在几天至几周内发生, TD 在数月至数年后发展)。DRBA 使用过程中产生的氧化应激反应, 可能导致神经元损伤和退行性变。在接受 DRBA 治疗的患者中, 多巴胺神经元每 10 年损失 15%, 明显高于自然状态下的 5%, 提示 DRBA 可加速多巴胺神经元损失<sup>[19-20]</sup>。氧化应激可能需积累数月甚至数年才可以观察到临床变化, 这与 TD 发展的进程一致。突触可塑性是指突触通过某些机制调节神经递质传递的能力, 由胆碱能、γ-氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 能和多巴胺能系统共同调节, 被认为是许多运动障碍的基础, 如亨廷顿病、抽动障碍和左旋多巴诱导的运动障碍<sup>[18]</sup>。长期使用 DRBA 可导致突触可塑性失调, 产生异常不自主运动。总体来说, 多巴胺受体超敏反应仍然是目前最为广泛接受的发病机制假说。

3 遗传学研究

部分患者服用 APD 数十年后未产生 TD，而有的患者仅数月即可产生 TD 症状，说明遗传因素在 TD 的发生中发挥一定作用。2018 年，Zai 等<sup>[21]</sup>的一项系统性回顾研究将 TD 相关基因大致分为以下六类：(1) 药物代谢酶相关基因：CYP1A2、CYP2D6；(2) 多巴胺通路相关基因：DRD2、DRD3、COMT、VMAT2；(3) GABA 通路相关基因：SLC6A1、GABRB2、GABRG3；(4) 5-羟色胺通路相关基因：HTR2A、HTR2C；(5) 氧化应激相关基因：MnSOD、GSTM1、NQO、NOS3；(6) 突触可塑性相关基因：GRIN2B、BDN。其中，研究热点为编码细胞色素氧化酶和多巴胺受体的相关基因。

CYP2D6 基因 (ID: 1565; 5.35 kb at22q13.2) 编码细胞色素氧化酶 P450 2D6，参与 APD 及其他 TD 高风险药物的代谢，有 100 多个等位基因变异。Koola 等<sup>[22]</sup>研究发现，TD 发生风险与 CYP2D6 基因的代谢能力相关。据文献报道，与 TD 相关的 CYP2D6 基因突变位点包括 rs16947、rs1135840、rs5030656、rs1065852、rs28371706、rs28371725、rs35742686、rs3892097 和 rs5030655<sup>[23]</sup> (表 1)。其他细胞色素氧化酶，如 CYP1A2、CYP3A5，也参与某些 APD 的代谢，尚未作为 TD 的危险因素进行广泛研究。2021 年，Vaiman 等<sup>[24]</sup>对编码多巴胺受体基因的相关研究进行了归纳整理，目前与 TD 相关的基因包括 DRD1 rs4532 (A/G)、DRD2 rs6277 (C/T)、rs6275 (C/T)、rs1800497 (C/T) TaqIA 多态性、rs1079597 (A/G) TaqIB 多态性、rs1799732 (141CIns/Del)、rs1045280 (C/T)、DRD3 rs905568 (C/G) (表 2)。VMAT2 基因 (ID: 6571; 38.4 kb at10q25.3) 编码 VMAT2。Tsai 等<sup>[25]</sup>在精神分裂症患者中发现了 rs2015586、rs2015586 和 rs36224A 与 TD 关联，其中 rs36224 A 被认为对 TD 具有保护作用<sup>[26]</sup>。HTR2A 基因 (ID: 3356; 65.5 kb at13q14.2) 编码 5-羟色胺 2A 受体，通过影响钙电流的变化调节多巴胺释放。研究发现，rs6313 (T102C)、rs6311 (A1438G) 和 rs6314 (H452Y) 可能与 TD 相关<sup>[21]</sup>。HTR2C 基因 (326 kb atXq23) 编码 5-羟色胺 2C 受体，以色列首次报道了女性 TD 患者的 Ser23Cys 基因多态性<sup>[27]</sup>。SOD2 基因 (93.5 kb at6q25.3) 编码锰超氧化物歧化酶，作为线粒体中的一种抗氧化酶，在神经发育中发挥重要作用。HSPG2 基因 (115 kb at1p36.12) 编码硫酸乙酰肝素蛋白多糖 2，

参与组成血脑屏障。Syu 等<sup>[28]</sup>发现了 rs2445142 与 TD 的关联，以色列和欧洲的两项研究验证了这一发现<sup>[29]</sup>，该结果在 2018 年的一项荟萃分析中得到进一步证实<sup>[30]</sup>。

表 1 CYP2D6 基因与 TD 相关的变异<sup>[23]</sup>

基因	核苷酸突变	蛋白质变异	功能
rs16947	2851C>T	R296C	正常 (野生型)
rs1135840	4181G>C	S486T	正常
rs5030656	2616delAAG	K281 缺失	下降
rs1065852	100C>T	P34S	下降
rs28371706	1022C>T	T107I	下降
rs28371725	2851C>T	R296C	下降
rs35742686	2550delA	259 移码	无
rs3892097	1847G>A	剪接/169 移码	无
rs5030655	1708delT	152 移码	无

TD: 迟发性运动障碍

遗传学研究与临床研究相结合，有助于识别 TD 的遗传危险因素，提示可能的病理生理机制。目前涉及表观遗传学、基因表达和全基因组测序的相关研究比较匮乏，现有 5 项关于 TD 患者的全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 研究<sup>[24]</sup>，详见表 3。较早的 GWAS 研究提示了 SLC6A11、GABRB2、GABRG3、ZNF202、HSPG2 与 TD 的相关性<sup>[31-33]</sup>。2021 年，Levchenko 等<sup>[34]</sup>研究发现，FOXP1 基因与 TD 具有相关性，特别是口面部 TD。既往研究表明，FOXP1 涉及中脑多巴胺神经元的分化和纹状体中等棘状神经元的分化<sup>[35-36]</sup>，不但与精神障碍相关<sup>[37-38]</sup>，还与语言障碍、智力残疾和行走困难等表型相关<sup>[39]</sup>。Lim 等<sup>[40]</sup>通过对东亚、欧洲和非洲裔美国人进行了迄今为止最大规模的 TD 相关 GWAS 研究，确定了肿瘤坏死因子受体超家族成员 1B (TNFRSF1B)、红细胞膜蛋白区带 41L2 (EPB41L2) 和钙结合螺旋结构域 1 (CALCOCO1) 的 TD 风险。未来需更多大样本研究进一步验证这些发现，同时需投入更多研究阐明各种 TD 易感性标志物之间是否具有协同作用。

4 评估与诊断

由于对 TD 缺乏足够的认识，临床上常将 TD 误诊为精神疾病，为此开具的 APD 可能使患者病情进一步恶化，TD 的明确诊断是防止此类问题发生的必要条件。美国国立精神卫生研究所 (National Institute

表 2 编码多巴胺受体的候选基因作为 TD 风险预测因子的相关研究<sup>[24]</sup>

基因	编码蛋白	位置	变异	是否与 TD 风险相关	样本来源
DRD1	多巴胺 D1 受体	5q35. 2	rs4532 (A/G)	是	亚洲
DRD2	多巴胺 D2 受体	11q23. 2	rs6277 (C/T)	是	荷兰和比利时
			rs6275 (C/T)	是	荷兰和比利时
				否	-
			rs1800497 (C/T)	TaqIA 多态性 (是)	美国
				否	-
			rs1079597 (A/G)	TaqIB 多态性 (是)	美国
			rs1799732 (141CIns/Del)	是	日本
				是	荷兰和比利时
			rs1800498 (T/C)	否	-
			rs1801028 (C/G)	否	-
DRD3	多巴胺 D3 受体	3q13. 31	rs1045280 (C/T)	是	中国
			rs6280 (C/T)	否	中国
			rs905568 (C/G)	是	美国
			rs9817063 (T/C)	否	-
			rs2134655 (G/A)	-	-
			rs963468 (G/A)	-	-
			rs324035 (C/A)	-	-
			rs3773678 (C/T)	-	-
			rs167771 (A/G)	-	-
			rs11721264 (G/A)	-	-
DRD4	多巴胺 D4 受体	11p15. 5	rs167770 (A/G)	-	-
			rs9633291 (T/G)	-	-
			rs1800828 (G/C)	-	-
			rs3758653 (T/C)	-	-
			rs1800955 (T/C)	-	-

TD：同表 1；-：缺少相关数据

表 3 关于 TD 患者的全基因组关联分析研究<sup>[24]</sup>

年份 (年)	基因	样本来源
2008	SLC6A11, GABRB2, GABRG3	日本
2010	ZNF202	美国
2011	HSPG2	日本
2021	FOXP1	俄罗斯
2021	TNFRSF1B, EPB41L2, CALCOCO1	东亚、欧洲和非洲裔美国人

TD：同表 1

of Mental Health, NIMH) 研发的异常不自主运动量表 (abnormal involuntary movement scale, AIMS), 可对 TD 患者进行简要评估和诊断<sup>[41]</sup>。

临床上常用的 TD 诊断标准为 Schooler-Kane 标准<sup>[42]</sup>: (1) 至少有 3 个月的 APD 服用史; (2) 经

AIMS 评估, 表现为至少 1 个部位的中度不自主运动 (AIM≥3 分), 或至少 2 个部位的轻度不自主运动 (AIMS≥2 分); (3) 排除其他可能导致不自主运动的疾病。推荐的评估频率: 服用典型 APD 的患者每 6 个月 1 次, 服用非典型 APD 的患者每 12 个月 1 次。若患者存在有 TD 其他危险因素, 则推荐监测更为频繁: 服用典型 APD 的患者每 3 个月 1 次, 服用非典型 APD 的患者每 6 个月 1 次<sup>[43]</sup>。

5 预防与治疗

TD 治疗比较困难, 预防至关重要<sup>[44]</sup>。首先, 临床医生应了解 TD 高风险药物, 充分评估长期用药的必要性, 在开具此类药物之前, 与患者及其家属讨论风险与获益, 应用低 TD 风险药物的最低有效剂量。

其次，在治疗前和治疗过程中，进行 AIMS 评估，以便早期发现异常不自主运动并及时处理<sup>[45]</sup>。对于无精神障碍且停用 APD 后不会使其症状恶化的患者，可在数周或数月内尝试缓慢、逐步减少药物剂量。然而，对于大多数精神分裂症患者，停止 APD 后疾病复发风险增加，其不是最佳选择。从典型 APD 转换为低 D2 受体亲和力的非典型 APD（如氯氮平或喹硫平）可有效改善症状，但可能需数月或数年时间。

VMAT2 抑制剂通过阻止多巴胺被包装进突触小泡，减少纹状体中突触前多巴胺输出，从而减少不自主运动。丁苯那嗪（tetrabenazine, TBZ）作为早期的 VMAT2 抑制剂，在 20 世纪 50 年代被批准用于治疗亨廷顿病。2017 年，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）先后批准氘丁苯那嗪（deutetrabenazine, DBZ）、缙苯那嗪（valbenazine, VBZ）用于治疗 TD。目前，DBZ、VBZ 被视为 TD 的一线治疗药物（A 级证据）<sup>[46-47]</sup>。2020 年，美国精神病学协会（American Psychiatric Association, APA）建议与 APD 治疗相关的中重度或致残性 TD 患者使用 VMAT2 抑制剂治疗，结合患者意愿和社会功能损害情况，轻度 TD 患者也可考虑接受 VMAT2 抑制剂治疗<sup>[48]</sup>。DBZ、VBZ 在给药频率和剂量及不良反应方面存在轻微差异<sup>[49-50]</sup>（表 4）。尽管 DBZ 和 VBZ 可延长心电图 QT 间期，但在推荐剂量的预期浓度下并不显著，先天性长 QT 间期综合征或与 QT 间期延长相关的心律失常患者应尽量避免使用。一项为期 72 周的临床研究表明，VBZ 具有良好的耐受性，在接受治疗超过 1 年的成人患者中，TD 持续改善<sup>[51]</sup>。值得一提的是，目前针对此两种药物的研究分别来源于各自的安慰剂对照研究，暂时无针对 DBZ 与 VBZ 的“头对头”临床试验，且缺乏此两种药物的长期双盲安慰剂对照数据，建议后续的临床试验开展此方向相关研究。此外，目前所有研究均针对 TD 患者开展，未来的研究应聚焦于长期服用 APD 的精神病患者早期引入

VMAT2 抑制剂，以延迟 TD 的发病或进展<sup>[52]</sup>。

除 VMAT2 抑制剂外，还推荐其他 TD 治疗药物，主要包括氯硝西泮、金刚烷胺和银杏叶提取物。一项随机、双盲、安慰剂对照交叉试验中，使用氯硝西泮的患者 TD 症状评分降低 39%；不良反应方面，19 例患者中，6 例出现镇静，3 例出现共济失调；在 5 名长期随访的受试者中，5~8 个月均显示出耐受性<sup>[53]</sup>。两项随机交叉试验研究显示，金刚烷胺可显著改善患者的 TD 症状，且均无不良事件报告<sup>[54-55]</sup>。国内一项随机双盲安慰剂对照研究共纳入 157 例 TD 患者，应用银杏叶提取物组 51% 的患者 TD 症状改善>30%，且未出现不良反应，而安慰剂组仅为 5%<sup>[56]</sup>。同样，维生素 E 和维生素 B6 作为抗氧化剂，在改善 TD 症状方面也显示出很好的疗效，但均需大剂量应用。总体来说，由于支持证据有限且存在相关药物不良反应，不常规推荐氯硝西泮、金刚烷胺、银杏叶提取物、维生素 B6、维生素 E 用于治疗 TD，对于 VMAT2 耐受或无效的患者，可考虑短期使用（B 级、C 级证据）<sup>[47]</sup>。

肉毒毒素局部注射对局灶型肌张力障碍具有较好的治疗效果，其选择性地作用于胆碱能神经末梢，抑制乙酰胆碱释放，从而引起注射部位肌肉松弛，改善局部症状。苍白球内深部脑刺激（deep brain stimulation in globus pallidus, GPi-DBS）治疗 TD 的证据以病例报道为主，目前两项随机试验证实了 GPi-DBS 的治疗效果，患者症状改善范围从 41.5%~71% 不等<sup>[57-58]</sup>。对于症状严重的难治性 TD，可考虑应用 GPi-DBS（C 级证据）<sup>[47]</sup>（表 5）。

6 小结与展望

TD 是临床常见的致残性运动障碍，长期服用 DRBA 诱发 TD 的机制可能与突触后多巴胺受体超敏相关。遗传因素在 TD 的发生中发挥一定作用，研究证实多种基因与 TD 的发生风险相关，其中 CYP2D6 基因和 DRD 系列基因研究最热。未来需对

表 4 三种 VMAT2 抑制剂比较<sup>[49-50]</sup>

VMAT2 抑制剂	起始剂量 (mg)	最大剂量 (mg)	半衰期 (h)	给药频率	不良反应
丁苯那嗪（TBZ）	12.5	150	5~7	3 次/d	直立性低血压、胃肠运动障碍、鼻塞、抑郁、锥体外系不良反应
氘丁苯那嗪（DBZ）	12	48	9~10	2 次/d	头痛、嗜睡、帕金森病
缙苯那嗪（VBZ）	40	80	15~22	1 次/d	头痛、嗜睡、静坐不能、口干

VMAT2；囊泡单胺转运体 2

表 5 TD 治疗方案推荐<sup>[47,59-60]</sup>

治疗方法（最大日剂量）	作用机制	不良反应	证据级别
典型 APD 转为非典型 APD	低 D2 受体亲和力	—	—
氯硝西泮（4.5 mg）	GABA 能（GABAA 受体）	镇静、共济失调、跌倒风险	B 级
金刚烷胺（400 mg）	NMDA 受体拮抗剂	失眠、便秘、头晕、认知损害	C 级
银杏叶提取物（240 mg）	抗氧化剂	—	B 级
维生素 E（1600 IU）			
维生素 B6（1200 mg）			
TBZ（150 mg）	VMAT2 抑制剂	直立性低血压、胃肠运动障碍、鼻塞、抑郁	B 级
DBZ（48 mg）		头痛、嗜睡、帕金森病	A 级
VBZ（80 mg）		头痛、嗜睡、静坐不能、口干	A 级
BTX	阻断神经肌肉接头乙酰胆碱释放	注射部位肌无力	—
GPi-DBS	刺激苍白球深部	平衡障碍	C 级

TD：同表 1；APD：抗精神病药物；TBZ：丁苯那嗪；DBZ：氘丁苯那嗪；VBZ：缙苯那嗪；BTX：肉毒毒素；GPi-DBS：苍白球内深部脑刺激；-：同表 2；VMAT2：同表 4

其他 TD 相关基因投入更多研究，如 HTR2A、HTR2C、VMAT2、MnSOD、HSPG2，同时需开展更多 TD 患者的全基因组测序和基因表达研究，阐明不同易感基因的协同作用。TD 管理和治疗难度大，预防至关重要，两种新型 VAMT2 抑制剂——DBZ 和 VBZ 是一线治疗药物，对于 VMAT2 抑制剂禁忌或治疗效果不佳者可考虑选择二线治疗药物，主要包括氯硝西泮、金刚烷胺和银杏叶提取物。除此之外，肉毒毒素局部注射和 GPi-DBS 也有助于改善 TD 患者症状。未来研究可向长期服用 APD 的精神病患者中早期引入 VMAT2 抑制剂，关注其疗效及进展。

**作者贡献：**王喜喜负责查阅文献、撰写论文；万新华负责修订、审校论文。

**利益冲突：**所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Zutshi D, Cloud LJ, Factor SA. Tardive Syndromes are Rarely Reversible after Discontinuing Dopamine Receptor Blocking Agents; Experience from a University-based Movement Disorder Clinic [J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2014, 4: 266.

[2] Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, et al. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use; A Meta-Analysis [J]. J Clin Psychiatry, 2017, 78: e264-e278.

[3] Schonecker M. Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen [J]. Nervenarzt, 1957, 28: 550-553.

[4] Vinuela A, Kang UJ. Reversibility of tardive dyskinesia syn-

drome [J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2014, 4: 282.

[5] Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT. Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications [J]. J Clin Psychiatry, 1993, 54: 133-139.

[6] Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients [J]. Arch Gen Psychiatry, 1995, 52: 756-765.

[7] Patel RS, Mansuri Z, Chopra A. Analysis of risk factors and outcomes in psychiatric inpatients with tardive dyskinesia: A nationwide case-control study [J]. Heliyon, 2019, 5: e01745.

[8] Patterson-Lomba O, Ayyagari R, Carroll B. Risk assessment and prediction of TD incidence in psychiatric patients taking concomitant antipsychotics: a retrospective data analysis [J]. BMC Neurol, 2019, 19: 174.

[9] Saklad SR. Identifying Tardive Dyskinesia; Risk Factors, Functional Impact, and Diagnostic Tools [J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81: TV18059BR1C.

[10] Uludag K, Wang DM, Goodman C, et al. Prevalence, clinical correlates and risk factors associated with Tardive Dyskinesia in Chinese patients with schizophrenia [J]. Asian J Psychiatr, 2021, 66: 102877.

[11] van Harten PN, Tenback DE. Tardive dyskinesia: clinical presentation and treatment [J]. Int Rev Neurobiol, 2011, 98: 187-210.

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

[13] Blanchet PJ. A Focused Update on Tardive Dyskinesia [J].

- Can J Neurol Sci, 2020, 47: 747-755.
- [14] Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31: 11-9.
- [15] Alford EL, Wheless JW, Phelps SJ. Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Pediatric Patients [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2015, 20: 260-289.
- [16] Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, et al. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update [J]. Ochsner J, 2017, 17: 162-174.
- [17] Caroff SN. Recent Advances in the Pharmacology of Tardive Dyskinesia [J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2020, 18: 493-506.
- [18] Teo JT, Edwards MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis [J]. Mov Disord, 2012, 27: 1205-1215.
- [19] Seeman P, Tinazzi M. Loss of dopamine neuron terminals in antipsychotic-treated schizophrenia; relation to tardive dyskinesia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 44: 178-183.
- [20] Frei K. Tardive dyskinesia: Who gets it and why [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 59: 151-154.
- [21] Zai CC, Maes MS, Tiwari AK, et al. Genetics of tardive dyskinesia: Promising leads and ways forward [J]. J Neurol Sci, 2018, 389: 28-34.
- [22] Koola MM, Tsapakis EM, Wright P, et al. Association of tardive dyskinesia with variation in CYP2D6: Is there a role for active metabolites? [J]. J Psychopharmacol, 2014, 28: 665-670.
- [23] Lu JY, Tiwari AK, Freeman N, et al. Liver enzyme CYP2D6 gene and tardive dyskinesia [J]. Pharmacogenomics, 2020, 21: 1065-1072.
- [24] Vaiman EE, Shnayder NA, Novitsky MA, et al. Candidate Genes Encoding Dopamine Receptors as Predictors of the Risk of Antipsychotic-Induced Parkinsonism and Tardive Dyskinesia in Schizophrenic Patients [J]. Biomedicines, 2021, 9: 879
- [25] Tsai HT, Caroff SN, Miller DD, et al. A candidate gene study of Tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2010, 153B: 336-340.
- [26] Zai CC, Tiwari AK, Mazzoco M, et al. Association study of the vesicular monoamine transporter gene SLC18A2 with tardive dyskinesia [J]. J Psychiatr Res, 2013, 47: 1760-1765.
- [27] Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, et al. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility [J]. Psychopharmacology (Berl), 2000, 152: 408-413.
- [28] Syu A, Ishiguro H, Inada T, et al. Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia [J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35: 1155-1164.
- [29] Greenbaum L, Alkelai A, Zozulinsky P, et al. Support for association of HSPG2 with tardive dyskinesia in Caucasian populations [J]. Pharmacogenomics J, 2012, 12: 513-520.
- [30] Zai CC, Lee FH, Tiwari AK, et al. Investigation of the HSPG2 Gene in Tardive Dyskinesia-New Data and Meta-Analysis [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 974.
- [31] Arinami T, Inada T. Genome-wide association analyses for neuroleptic-induced tardive dyskinesia [J]. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi, 2011, 31: 155-162.
- [32] Aberg K, Adkins DE, Bukszár J, et al. Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects [J]. Biol Psychiatry, 2010, 67: 279-282.
- [33] Inada T, Koga M, Ishiguro H, et al. Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia [J]. Pharmacogenet Genomics, 2008, 18: 317-323.
- [34] Levchenko A, Kanapin A, Samsonova A, et al. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 105: 110134.
- [35] Ayhan F, Konopka G. Regulatory genes and pathways disrupted in autism spectrum disorders [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 89: 57-64.
- [36] Li W, Pozzo-Miller L. Dysfunction of the corticostriatal pathway in autism spectrum disorders [J]. J Neurosci Res, 2020, 98: 2130-2147.
- [37] Lam M, Chen CY, Li Z, et al. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations [J]. Nat Genet, 2019, 51: 1670-1678.
- [38] Lam M, Hill WD, Trampush JW, et al. Pleiotropic Meta-Analysis of Cognition, Education, and Schizophrenia Differentiates Roles of Early Neurodevelopmental and Adult Synaptic Pathways [J]. Am J Hum Genet, 2019, 105: 334-350.
- [39] Sollis E, Graham SA, Vito A, et al. Identification and functional characterization of de novo FOXP1 variants provides novel insights into the etiology of neurodevelopmental disorder [J]. Hum Mol Genet, 2016, 25: 546-557.
- [40] Lim K, Lam M, Zai C, et al. Genome wide study of tardive dyskinesia in schizophrenia [J]. Transl Psychiatry, 2021, 11: 351.
- [41] Caroff SN, Leong SH, Roberts CB, et al. Correlates of the

- Abnormal Involuntary Movement Scale in Veterans With Tardive Dyskinesia [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, 40: 373-380.
- [42] Jain R, Correll CU. Tardive Dyskinesia: Recognition, Patient Assessment, and Differential Diagnosis [J]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79: nu17034ah1c.
- [43] Solmi M, Pigato G, Kane JM, et al. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 389: 21-27.
- [44] Erbe S. Prevention and Treatment of Antipsychotic-induced Tardive Dyskinesia [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2019, 87: 217-224.
- [45] Caroff SN, Citrome L, Meyer J, et al. A Modified Delphi Consensus Study of the Screening, Diagnosis, and Treatment of Tardive Dyskinesia [J]. *J Clin Psychiatry*, 2020, 81: 19cs12983.
- [46] Khorassani F, Luther K, Talreja O. Valbenazine and deutetrabenazine: Vesicular monoamine transporter 2 inhibitors for tardive dyskinesia [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77: 167-174.
- [47] Ricciardi L, Pringsheim T, Barnes TRE, et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia [J]. *Can J Psychiatry*, 2019, 64: 388-399.
- [48] Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177: 868-872.
- [49] Margolius A, Fernandez HH. Current treatment of tardive dyskinesia [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 59: 155-160.
- [50] Arya D, Khan T, Margolius AJ, et al. Tardive Dyskinesia: Treatment Update [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19: 69.
- [51] Lindenmayer JP, Verghese C, Marder SR, et al. A long-term, open-label study of valbenazine for tardive dyskinesia [J]. *CNS Spectr*, 2021, 26: 345-353.
- [52] Debrey SM, Goldsmith DR. Tardive Dyskinesia: Spotlight on Current Approaches to Treatment [J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2021, 19: 14-23.
- [53] Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME, et al. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy [J]. *Am J Psychiatry*, 1990, 147: 445-451.
- [54] Angus S, Sugars J, Boltezar R, et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1997, 17: 88-91.
- [55] Pappa S, Tsouli S, Apostolou G, et al. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33: 271-275.
- [56] Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, et al. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72: 615-621.
- [57] Pouclet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S, et al. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia [J]. *Neurology*, 2016, 86: 651-659.
- [58] Gruber D, Südmeyer M, Deuschl G, et al. Neurostimulation in tardive dystonia/dyskinesia: A delayed start, sham stimulation-controlled randomized trial [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11: 1368-1377.
- [59] Factor SA. Management of Tardive Syndrome: Medications and Surgical Treatments [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17: 1694-1712.
- [60] Chen CY, Chiang HL, Fuh JL. Tardive syndrome: An update and mini-review from the perspective of phenomenology [J]. *J Chin Med Assoc*, 2020, 83: 1059-1065.

(收稿: 2021-10-29 录用: 2021-11-22 在线: 2022-01-30)

(本文编辑: 李玉乐)