

• 论 著 •

基于 FEARS 数据库研究利培酮不良反应信号^{*}刘长青, 张 乾, 谢万军, 恽 渊[△]

(贵州省第二人民医院药剂科临床药理学室, 贵州 贵阳 550001)

[摘 要] **目的** 基于 FEARS 数据库为利培酮临床安全使用提供依据。**方法** 收集 FAERS 数据库中所有收集上报的 2020 年 1 月 1 日至 2023 年 3 月 31 日 15 个季度以利培酮为怀疑药品不良事件报告, 经过药品不良反应术语集标准化, 利用比例报告比值法 (PRR) 和报告比值比法 (ROR) 进行不良反应信号检测。**结果** 提取 FAERS 数据库中总的原始数据份, 利培酮药物的不良反应病例报告 11 168 份, 以男性 (7 525, 67.38%) 居多; 年龄以 18~<45 岁 (2 302, 20.61%) 分布最多; 不良事件发生时间-用药日期中以 0~30 d 为主, 1 453 例, 占比为 13.01%。ROR 法和 PRR 法共得到不良反应检测中, 检测信号 526 个, 其中神经系统检测信号最多 (112 个)。**结论** 使用利培酮容易导致严重不良反应的发生, 尤其是延长患者的住院时间。利培酮所引起的代谢障碍, 如肥胖、高泌乳素血症等信号较高, 在临床使用过程中, 需警惕上述不良反应发生。

[关键词] 利培酮; FEARS 数据库; 信号挖掘; 不良反应; 药品不良事件报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.18.004 中图分类号: R473

文章编号: 1009-5519(2023)18-3075-07 文献标识码: A

Study on adverse reactions signals of risperidone based on FEARS database^{*}LIU Changqing, ZHANG Qian, XIE Wangjun, YUN Yuan[△]

(Clinical Pharmacy Room, Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of
Guizhou Province, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] **Objective** To provide evidence for clinical safety of risperidone based on the FAERS database. **Methods** Adverse event reports for lurasidone as a suspected drug were collected from the FAERS database for 15 quarters from January 1, 2020, to March 31, 2023. After standardizing the adverse drug reaction terms, the proportional reporting ratio (PRR) and the reporting odds ratio (ROR) methods were used for signal detection of adverse reactions. **Results** A total of 11 168 case reports of adverse reactions to lurasidone were extracted from the FAERS database, most of which were male patients (7 525, 67.38%). The age group with the highest distribution was 18—<45 years old (2 302, 20.61%). The majority of adverse events occurred within 0—30 days of drug administration, with 1453 cases accounting for 13.01% of the total. In the detection of adverse reactions using the ROR and PRR methods, a total of 526 signals were detected, with the highest number of signals being related to the nervous system (112). **Conclusion** The use of lurasidone is associated with the occurrence of severe adverse reactions, especially prolonged hospitalization. Metabolic disorders caused by lurasidone, such as obesity and hyperprolactinemia, have a high signal, and caution should be exercised for the occurrence of these adverse reactions during clinical use.

[Key words] Risperidone; FEARS database; Signal mining; Adverse reactions; Adverse drug event reports

随着社会和经济水平的不断提高, 精神疾病受到越来越多的关注和重视。其中精神分裂症作为较常见的精神类疾病, 严重损害了患者的精神活动和社会能力, 降低患者的生活质量, 给自身、家庭及社会带来

了沉重的负担^[1]。目前, 临床上对于精神分裂症常以药物治疗为主, 采用心理、电休克等手段进行辅助治疗, 其中药物治疗第二代抗精神病药物 (SGAs) 因具有较好的治疗效果和低不良反应, 常优先于第一代抗

* 基金项目: 贵州省卫生健康委员会基金项目 (gzwkj-2023-260)。

作者简介: 刘长青 (1993—), 硕士研究生, 主管药师, 主要从事临床药学工作。 [△] 通信作者, E-mail: 3572749@qq.com。

精神病药物(FGAs)使用^[2]。

利培酮是第二代抗精神病药物(SGAs)的代表药物之一,属于新型非典型抗精神分裂症药物,广泛应用与临床,对多巴胺 D2 和 5-HT₂ 受体有强阻滞作用,与 α₁ 和 α₂ 受体也具有一定的亲和力,主要用于治疗急性、慢性精神分裂症,以及其他各种精神病性明显的阳性症状(如幻觉、妄想、思维紊乱、敌视、怀疑)和阴性症状(如反应迟钝、情绪淡漠及社交淡漠、少语)及情感性症状(如抑郁、负罪感、焦虑)均有疗效。利培酮已记载的常见不良反应为与剂量相关的锥体外系症状,因泌乳素水平升高引发的闭经、溢乳和性功能障碍,部分还有焦虑、嗜睡、头昏、恶心、便秘、消化不良、鼻炎、皮疹等。通过查阅文献发现该药还有可能通过改变胰岛素水平,从而影响糖脂代谢,增加患糖尿病风险,同时还有可能会导致严重粒细胞缺乏症、肝功能衰竭,与梦游和失眠相关饮食失调症等不良反应。基于此,本研究拟通过 FAERS 数据库对利培酮不良反应进行数据挖掘,为临床安全用药提供依据^[3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究数据来源于 2004 年开始对外公开的 FAERS 数据库(每季度更新 1 次)。本研究提取 2020 年第 1 季度到 2023 年第 1 季度共 13 个季度的 ASC II 数据包的全部数据,包括患者性别、年龄、药物不良反应以及报告类型等信息表格。

1.2 方法

1.2.1 目标药物筛选 FAERS 数据库中字段(DRUGNAME)表示药物名称,字段(PROD_AI)表示产品成分,由于产品成分字段是 2014 年 Q3 之后新增的,若是 2014 年 Q3 之前上市的药品,可基于 DRUGNAME 与 PROD_AI 进行筛选所需要目标人群,同时限定报告怀疑程度为“首要怀疑(PS)”,筛选

条件。

1.2.2 数据处理^[3] 根据美国食品药品监督管理局(FDA)推荐的去除重复报告方法,选取 DEMO 表中的 PRIMARYID、CASEID 和 FDA_DT 字段,按照 CASEID、FDA_DT 以及 PRIMARYID 排序,对具有相同 CASEID 的报告,保留 FDA_DT 值最大的;其次,对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的保留 PRIMARYID 值最大的。自 2019 年第 1 季度以来,每个季度的数据包中均存在删除报告列表,在数据去重后,根据删除报告列表中的 CASEID 进行剔除报告。由于 FAERS 数据库中不良反应名称记录采用国际医学用语词典(MedDRA)的 PT 术语,而 MedDRA 词典每年 3、9 月份进行更新,每次更新会涉及 PT 层级的调整及 SOC 的变动。因此,采用最新版本 MedDRA 词典对 FAERS 数据库中的 PT 名称进行校正,并获取最新版本 MedDra 词典中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)。

1.3 分析方法^[4] 在四格表的基础上,结合报告比值比法(ROR)与英国药品和保健品管理局综合标准法(MHRA)进行 ROR 值、比例报告比值法(PRR)值等进行不良反应信号挖掘,ROR 与 PRR 计算公式见表 2、3。

表 2 四格表

项目	目标不良 事件报告数	其他不良 事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	n=a+b+c+d

注:a 值为目标药物人群发生目标不良反应的频数;b 值为目标药物人群发生总不良反应(a+b)减 a 值;c 值为目标不良反应总例次(a+c)减 a 值;d 值为背景人群发生的总不良反应例次(n)-a-b-c。

表 3 ROR 与 PRR 计算公式

方法	计算公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$	a≥3 且 95%CI(下限) > 1 则提示生成 1 个信号
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	a≥3 且 95%CI(下限) > 1 则提示生成 1 个信号

2 结 果

2.1 ADE 报告基本资料 本研究基本资料主要涉及指标性别、年龄、报告者、报告类型、不良反应开始

日期与用药日期及不良反应。通过上述检索及剔除重复数据。最终本研究共获得利培酮不良反涉及患者 11 168 例,主要以男性患者为主,占比为 67.38%;

排除年龄缺失,年龄主要集中于<18 岁及 18~<45 岁 2 个年龄段,占比分别为 18.45%、20.61%;报告者群体主要为药师群体,占比 40.75%;报告类型中,严重不良反应 6 310 例,占比 56.5%,一般不良反应 4 858 例,占比 43.50%本次;不良反应发生时间主要发生于 0~30 d,1 453 例,占比为 13.01%;不良反应结局指标中,导致住院例数 2 582 例,占比为 23.12%。见表 4。

表 4 基本资料		
指标	报告例数(<i>n</i>)	占比(%)
性别		
女	2 647	23.70
男	7 525	67.38
缺失	996	8.92
年龄(岁)		
<18	2 061	18.45
18~<45	2 302	20.61
45~<65	1 129	10.11
65~<75	433	3.88
≥75	620	5.55
缺失	4 623	41.40
报告者		
药师	4 551	40.75
消费者	2 771	24.81
医师	1 910	17.10
律师	1 823	16.32
未知	113	1.01
报告类型		
严重报告	6 310	56.50
一般报告	4 858	43.50
不良事件发生时间-用药日期(d)		
0~<30	1 453	13.01
30~<60	91	0.81
60~<90	39	0.35
90~<120	38	0.34
120~<150	18	0.16

续表 4 基本资料		
指标	报告例数(<i>n</i>)	占比(%)
150~<180	22	0.20
180~<360	67	0.60
≥360	538	4.82
缺失	8 902	79.71
不良反应结局		
危及生命	407	3.64
住院	2 582	23.12
残疾	243	2.18
死亡	597	5.35
先天性畸形	30	0.27
干预措施	21	0.19
其他严重的重要医疗事件	4 093	36.65

2.2 利培酮系统器官分类(SOC)下不良反应发生信号结果 本研究中,利培酮不良反应总共涉及 27 个器官,涉及信号数 526 个,报告例数 36 168 例,SOC 不良反应发生前 5 位分别为精神病类信号数为 112 个,发生例数 6 593 例,占比 18.23%,位居首位;各类损伤、中毒及操作并发症信号数 35 个,发生例数 5 007 例,占比为 13.84%位居第二;生殖系统及乳腺疾病信号数 22 个,发生例数 4 307 例,占比为 11.91%,位居第三;各类神经系统疾病信号数 85 个,发生例数 4 180 例,占比 11.56%,居第四;全身性疾病及给药部位各种反应见表 5,信号数为 28 个,发生例数 3 813 例,占比 10.54%,位居第五。SOC 下不良反应发生信号结果见表 5,不良事件例次构成占比见图 1。

2.3 利培酮不良反应 ROR 法联合 PRR 法检测结果 经过 ROR 法联合 PRR 法对利培酮 PT 层级进行检测,按照频数排名,不良反应发生频数前 5 名依次分别为男性乳腺发育,3 641 例,PRR 1 340.51,位居第一;情绪障碍,1 606 例,PRR 152.16;超说明书使用,1 397 例,PRR 2.23;体重增加,1 114 例,PRR 9.26;情绪困扰,1 062 例,PRR 6.25,详细频数及 PRR,见表 6。

表 5 SOC 下不良反应发生信号结果

序号	SOC	信号数	<i>n</i>	不良事件例次构成占比(%)
1	精神病类	112	6 593	18.23
2	各类损伤、中毒及操作并发症	35	5 007	13.84
3	生殖系统及乳腺疾病	22	4 307	11.91
4	各类神经系统疾病	85	4 180	11.56
5	全身性疾病及给药部位各种反应	28	3 813	10.54
6	各类检查	28	2 318	6.41
7	代谢及营养类疾病	33	1 725	4.77

续表 5 SOC 下不良反应发生信号结果

序号	SOC	信号数	<i>n</i>	不良事件例次构成占比(%)
8	胃肠系统疾病	19	1 138	3.15
9	产品问题	15	835	2.31
10	心脏器官疾病	19	734	2.03
11	呼吸系统、胸及纵隔疾病	14	705	1.95
12	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	10	644	1.78
13	皮肤及皮下组织类疾病	10	547	1.51
14	感染及侵染类疾病	11	453	1.25
15	肾脏及泌尿系统疾病	11	450	1.24
16	血管与淋巴管类疾病	6	435	1.20
17	眼器官疾病	14	427	1.18
18	各种手术及医疗操作	5	359	0.99
19	肝胆系统疾病	12	328	0.91
20	内分泌系统疾病	3	325	0.90
21	血液及淋巴系统疾病	4	284	0.79
22	社会环境	11	166	0.46
23	免疫系统疾病	3	105	0.29
24	各种先天性家族性遗传性疾病	8	101	0.28
25	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	4	96	0.27
26	耳及迷路类疾病	1	56	0.15
27	妊娠期、产褥期及围产期状况	3	37	0.10
总计		526	36 168	100.00

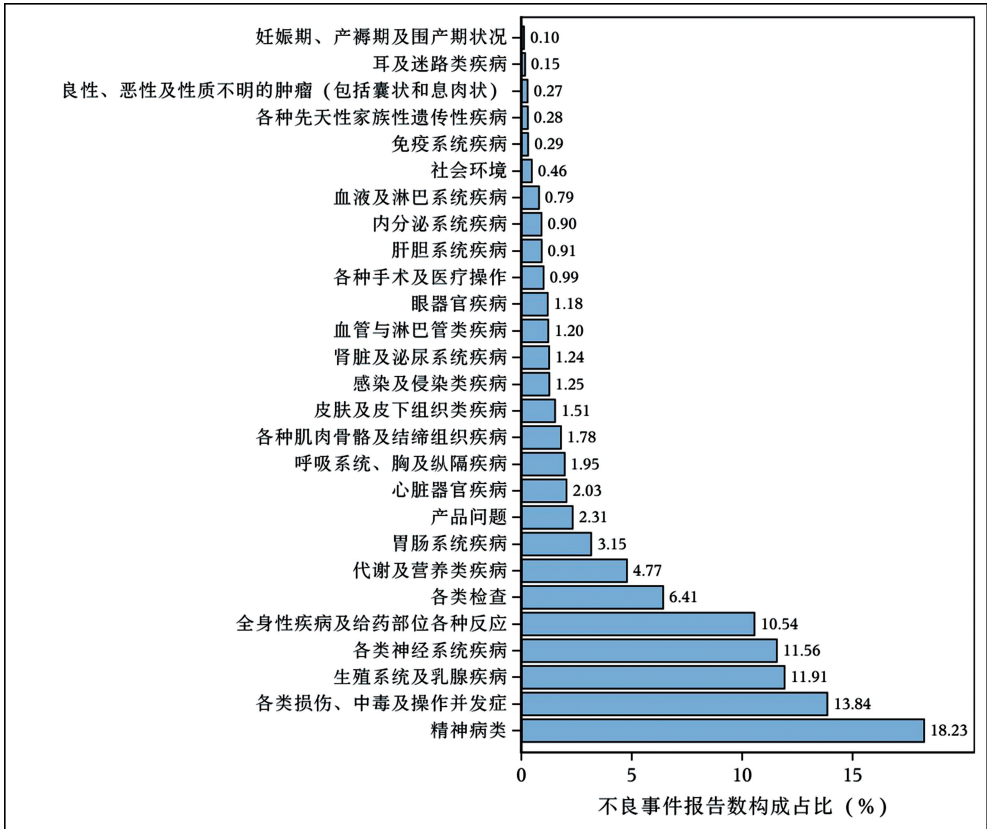


图 1 不良事件例次构成占比

表 6 利培酮不良反应 ROR 法联合 PRR 法检测结果

排序	首选语(PT)	频数	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)
1	男性乳腺发育	3 641	1 490.45(1 393.27~1 594.41)	1 340.51(1 255.22~1 431.59)
2	情绪障碍	1 606	159.19(150.21~168.70)	152.16(143.85~160.95)
3	超说明书使用	1 397	2.28(2.16~2.41)	2.23(2.12~2.35)
4	体重增加	1 114	9.52(8.97~10.12)	9.26(8.74~9.82)
5	情绪困扰	1 062	6.41(6.03~6.82)	6.25(5.89~6.64)
6	产品用于未经批准的适应证	836	4.14(3.87~4.44)	4.07(3.80~4.35)
7	产品漏用问题	459	1.26(1.15~1.39)	1.26(1.15~1.38)
8	肥胖	423	63.82(57.58~70.72)	63.08(56.98~69.83)
9	嗜睡	395	3.93(3.55~4.34)	3.89(3.53~4.30)
10	体重异常增加	380	275.28(241.83~313.35)	272.40(239.49~309.82)
11	治疗不服从	337	12.96(11.62~14.45)	12.85(11.53~14.31)
12	高催乳素水平血症	272	171.52(148.92~197.56)	170.24(147.92~195.93)
13	药物相互作用	272	3.40(3.02~3.83)	3.38(3.00~3.81)
14	锥体外系疾病	238	57.80(50.46~66.21)	57.42(50.17~65.73)
15	各种制剂毒性	210	2.19(1.91~2.51)	2.18(1.91~2.50)
16	住院治疗	202	2.05(1.78~2.35)	2.04(1.78~2.35)
17	溢乳	192	160.92(136.22~190.09)	160.07(135.59~188.96)
18	血催乳素升高	190	115.91(98.68~136.14)	115.30(98.23~135.34)
19	震颤	188	2.42(2.092.79)	2.41(2.09~2.78)
20	药物滥用	180	2.96(2.55~3.43)	2.95(2.55~3.41)
21	失眠	175	1.39(1.20~1.61)	1.38(1.19~1.61)
22	实施自杀行为	163	5.70(4.88~6.65)	5.68(4.87~6.62)
23	攻击	162	9.06(7.75~10.59)	9.02(7.73~10.54)
24	镇静	156	12.64(10.78~14.83)	12.59(10.74~14.76)
25	全身状况恶化	153	2.23(1.90~2.62)	2.23(1.90~2.61)
26	肌张力障碍	151	23.81(20.20~28.06)	23.72(20.14~27.93)
27	低血压	151	1.41(1.20~1.65)	1.41(1.20~1.65)
28	运动障碍	149	7.58(6.44~8.91)	7.55(6.42~8.88)
29	心动过速	147	3.26(2.77~3.83)	3.25(2.76~3.82)
30	用药错误	143	7.59(6.43~8.96)	7.57(6.42~8.92)
31	食欲增加	142	19.21(16.23~22.74)	19.14(16.18~22.64)
32	静坐不能	139	24.94(21.01~29.60)	24.85(20.95~29.47)
33	自杀想法	138	3.65(3.08~4.31)	3.64(3.08~4.30)
34	意识模糊状态	132	1.70(1.43~2.02)	1.70(1.43~2.01)
35	损伤	131	4.54(3.82~5.39)	4.53(3.81~5.37)
36	针头问题	131	5.36(4.51~6.37)	5.34(4.50~6.35)
37	神经抑制剂恶性综合征	128	29.84(24.93~35.71)	29.74(24.86~35.57)
38	激越	127	4.41(3.70~5.25)	4.40(3.69~5.23)
39	有意用药过量	126	3.62(3.04~4.31)	3.61(3.03~4.30)
40	针管问题	123	7.52(6.29~8.99)	7.50(6.28~8.96)

续表 6 利培酮不良反应 ROR 法联合 PRR 法检测结果

排序	首选语(PT)	频数	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)
41	精神病性障碍	121	10.30(8.60~12.34)	10.27(8.58~12.30)
42	精神分裂症	116	15.45(12.84~18.61)	15.41(12.81~18.54)
43	心电图 QT 间期延长	113	5.36(4.45~6.45)	5.35(4.44~6.43)
44	意识水平下降	112	5.47(4.54~6.60)	5.46(4.53~6.57)
45	意外暴露于产品	110	1.66(1.37~2.00)	1.66(1.37~2.00)
46	帕金森综合征	100	21.84(17.86~26.71)	21.78(17.82~26.63)
47	迟发性运动障碍	100	16.47(13.49~20.12)	16.43(13.46~20.06)
48	故意的自我伤害	98	8.46(6.93~10.34)	8.44(6.91~10.31)
49	体温过低	97	21.89(17.84~26.85)	21.83(17.81~26.77)
50	昏迷	95	4.14(3.38~5.07)	4.13(3.38~5.06)

3 讨 论

SGA 又称非典型抗精神病药,与 FGA 在临床有效性方面相当。但 SGA 引起锥体外系症状(EPS)和迟发性运动障碍(TD)的风险比 FGA 更低^[5]。随着 SGA 类药物在临床中使用越来越广泛,多项研究表明 SGA 类药物通常会引引起体重增加及相关的代谢影响、低血压、高催乳素血症、EPS、性功能失调等不良反应,但对于不同 SGA,上述不良反应所引起的风险和严重程度有所区别^[6-7]。本次利培酮 FEARS 数据库不良反应挖掘研究数据表明,利培酮较易引发患者出现生殖系统及乳腺系统方面不良反应,不良反应检测结果同样表明利培酮与催乳素水平升高具有强相关性,与催乳素水平升高相关的男性乳腺发育、高催乳素血症、溢乳不良反应发生频数排名均在前 20 位,男性乳腺发育频数与 PRR 值均位居不良反应首位,与 2013 年一项关于 SGA 不良反应研究中利培酮导致患者发生催乳素水平升高相关性最强,甚至影响患者性功能方面不良反应发生的结论相一致^[8]。

利培酮作为目前临床上使用最为广泛的 SGA 药物之一,主要通过 CYP2D6 代谢,与氯氮平相比,药物相互作用较少,抗胆碱能不良反应弱^[9]。但是有部分研究表明利培酮是 SGA 中引发患者出现 EPS 风险最大的药物,导致成人发生 EPS 风险约为 8%~25%,明显高于氯氮平及其他 SGA 药物,尤其是当剂量大于 4 mg/d^[10]。本研究中利培酮发生椎体外系不良反应的频数为 14 位,因此,利培酮在剂量增加期间应每周询问和关注患者椎体外系反应,如相关躁动症状、运动缓慢、震颤和肌强直等不良反应情况^[11]。体重增加是精神类疾病患者最常见的问题,并且有研究表明体重与精神类疾病患者的死亡率相关^[12]。本研究中不良反应检测结果显示,利培酮在应用过程中易导致

患者出现体重增加及肥胖不良反应。2023 年一项关于利培酮、奥氮平和阿立哌唑 12 个月体重变化追踪研究表明,利培酮与显著的体重增加相关,并且与奥氮平组无显著差异;同时该研究还指出患者体重基础较轻、首次治疗及具有家族性精神疾病史的患者更容易出现体重增加及肥胖^[13]。神经阻滞剂恶性综合征(NMS)可直接导致患者死亡,目前机制尚未明确,但已有相关病例报告研究发表过关于利培酮引发 NMS 导致患者死亡的病例^[14]。本研究发现,利培酮引发 NMS 频数为 128,PRR 为 29.74,与 NMS 存在较强相关性,由于 NMS 好发于药物治疗前 2 周内,剂量快速增加是 NMS 高危因素。因此在使用利培酮过程中应避免快速增加剂量以及更换药物等容易诱发 NMS 发生的因素。

通过此次利用 FEARS 数据库对利培酮不良反应数据的挖掘,发现利培酮不良反应大部分发生于起始治疗的 30 d 内,导致严重不良反应以及患者再次住院的比例也较大,结合利培酮不良反应检测结果。临床上启用利培酮药物治疗时,应从小剂量开始治疗,观察患者变化和监测相关指标变化,如监测患者体重、糖、脂质代谢等变化,男性患者需紧密监测泌乳素水平以及乳房变化,确定患者耐受逐步增加至有效维持浓度。当剂量滴定至 4 mg/d 时需注意 EPS 症状的发生,以便及时调整当前治疗方案。此次研究中的数据及分析结果提供了利培酮药物监测的侧重点,同时也为进一步提高用药安全和降低药物使用风险提供了数据支撑。

参考文献

[1] 孔琬,黄善情,肖桃,等. 帕利哌酮在精神分裂症患者中剂量校正浓度影响因素分析[J]. 中国临

- 床药理学杂志, 2023, 39(1): 8-12.
- [2] 盛建华. 第二代抗精神病药[J]. 精神医学杂志, 2006, 19(1): 58-61.
- [3] 黄玲, 王凤玲, 陈力, 等. 基于美国 FAERS 数据库的利培酮不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药房, 2023, 34(3): 350-354.
- [4] 陈琪莹, 陈添玉, 李毅敏. 基于 FAERS 对依洛尤单抗安全警戒信号的挖掘与评价[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(17): 1627-1632.
- [5] JESSICA ALADEEN G, LEWANDOWSKI T, WOJCIK E, et al. Comparison of the metabolic characteristics of newer second generation antipsychotics brexpiprazole, lurasidone, asenapine, cariprazine, and iloperidone with olanzapine as a comparator[J]. J Clin Psycho Pharmacol, 2021, 41(1): 5-12.
- [6] GARCIA-GARCIA M, RICO-VILLADEMOROS F, GARCO A-PORTILLA M P, et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: Results of the EIRE study[J]. Schizop Res, 2003, 62(1): 77-88.
- [7] MEHTA S, JOHNSON M L, CHEN H, et al. Risk of cerebrovascular adverse events in older adults using antipsychotic agents: A propensity-matched retrospective cohort study[J]. J Clin Psych, 2010, 71(6): 89-98.
- [8] TORRE A L, CONCA A, DUFFY D, et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: A critical review part II: Antipsychotics[J]. Pharmacopsychiatry, 2013, 46(6): 201-208.
- [9] RAJAGOPAL V, SUNDARESAN L, RAJKUMAR A P, et al. Genetic association between the DRD4 promoter polymorphism and clozapine-induced sialorrhea[J]. Psych Gene, 2014, 24(6): 273-276.
- [10] FILTS Y, LITMAN R E, MARTÍNEZ J, et al. Long-term efficacy and safety of once-monthly risperidone ISM-R in the treatment of schizophrenia: Results from a 12-month open-label extension study[J]. Schizophrenia Res, 2022 (239/240): 83-91.
- [11] TORRE A L, CONCA A, DUFFY D, et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: A critical review part II: Antipsychotics[J]. Pharmacopsychiatry, 2013, 46(6): 201-208.
- [12] HUHN M, NIKOLAKOPOULOU A, SCHNEIDER-THOMA J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lancet, 2019(394): 939-951.
- [13] ZHOU T H, PU C C, HUANG Z T, et al. Weight changes following treatment with aripiprazole, risperidone and olanzapine: A 12-month study of first-episode schizophrenia patients in China[J]. Asian J Psych, 2023, 84: 103594-103600.
- [14] DESAI D, GUPTA K, KUMAR R, et al. Levosulpiride-induced neuroleptic malignant syndrome in rheumatoid arthritis[J]. Case Reports, 2018, 2018: 224679
- (收稿日期: 2023-01-12 修回日期: 2023-07-10)