

2016—2021 年山东省奥氮平致不良反应分析

刘世昌, 贾靖*, 蔡艳敏, 米佳佳, 张黎明, 朱文静

潍坊市精神卫生中心 潍坊医学院第三附属医院, 山东 潍坊 261072

摘要:目的 分析山东省各医疗机构 2016—2021 年奥氮平不良反应 (ADR) 发生的特点及相关影响因素, 结合最新文献分析, 综合评价奥氮平的用药情况。方法 回顾性分析 2016—2021 年山东省各医疗机构上报的 272 例奥氮平的 ADR, 对 ADR 类别、患者性别、年龄、日剂量、发生时间、用药目的、累及器官或系统及其主要临床表现等进行分析, 同时对部分严重 ADR 进行讨论。结果 272 例 ADR 的患者中, 男性 140 例 (占 51.47%), 女性 132 例 (占 48.53%), 男女无明显差异; 19~40 岁患者药品不良反应发生率最高, 有 114 例 (41.91%)。日剂量 10 mg/d 最多, 128 例, 占 47.06%。以治疗精神分裂症和双相情感障碍为主要用药目的, 以神经系统损害比例最高, 达到 37.72%, 消化系统损害也较多见, 占比为 21.45%。单一用药较少, 26 例 (9.56%), 以合并其他神经系统药物治疗者为主, 246 例 (90.44%)。结论 奥氮平用药情况复杂, 应加强临床用药的管理和监测, 合理使用精神科药物, 保障患者的用药安全。

关键词: 奥氮平; 不良反应; 精神分裂症; 双相情感障碍; 神经系统; 合理用药

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)01-0168-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.030

Analysis of adverse reactions caused by olanzapine in Shandong Province from 2016 to 2021

LIU Shi-chang, JIA Jing, CAI Yan-min, MI Jia-jia, ZHANG Li-ming, ZHU Wen-jing

The Third Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang Mental Health Center, Weifang 261072, China

Abstract: Objective The characteristics and related influencing factors of olanzapine adverse reactions in medical institutions in Shandong Province from 2016 to 2021 were analyzed, and the use of olanzapine was comprehensively evaluated based on the analysis of the latest literature. **Methods** A retrospective analysis of 272 cases of olanzapine adverse reactions reported by various medical institutions in Shandong province from 2016 to 2021 was conducted to analyze the ADR categories, patients' gender, age, daily dose and occurrence time, drugs purpose, organs or systems involved and main clinical manifestations, and to discuss some serious adverse reactions. **Results** Among 272 patients with adverse reactions, 140 cases (51.47%) were male, and 132 cases (48.53%) were female. There was no significant difference between male and female. The incidence of adverse reactions was the highest in 19 — 40 years old patients, 114 cases (41.91%). The daily dose of 10 mg/d was the highest in 128 cases (47.06%). The main purpose of medication was to treat schizophrenia and bipolar disorder. The damage rate of nervous system was the highest (37.72%), followed by that of digestive system (21.45%). Monotherapy was rare in 26 cases (9.56%), and combined with other antipsychotics was dominant in 246 cases (90.44%). **Conclusion** The situation of olanzapine medication is complicated, and it is necessary to strengthen the management and monitoring of clinical medication, rational use of psychiatric drugs, and ensure the safety of medication.

Key words: olanzapine; adverse reactions; schizophrenia; bipolar disorder; nervous system; rational use of drugs

奥氮平作为一种非典型抗精神病药物, 为噻吩苯二氮䓬类衍生物, 口服 5 h 达血浆峰浓度, 半衰期为 31 h。奥氮平为多受体作用药物, 特异地阻断 5-羟色胺 2A (5-HT_{2A})、多巴胺 D₂ 以及 D₁ 和 D₄ 受

体, 另外还可阻断毒蕈胆碱样受体、H₁、5-HT₃、 α_1 受体^[1]。奥氮平选择性作用于大脑边缘和中脑组织皮质, 精神急性症状可以快速缓解, 显著改善阳性症状、行为和认知功能, 有效治疗精神分裂症, 同

收稿日期: 2021-12-12

基金项目: 山东省第一批药品临床综合评价项目 (2021YZ026)

作者简介: 刘世昌, 男, 主管药师, 硕士在读, 研究方向为临床药学精神卫生。E-mail: liuyongxing19@163.com

*通信作者: 贾靖, 女, 主管药师, 研究方向为临床药学精神卫生。E-mail: wf6229654@163.com

时对躁狂症、抑郁症、双向情感障碍、器质性精神障碍等一些非精神分裂症也有效^[2]。随着奥氮平的临床应用进一步扩大,有关其药品不良反应(ADR)的报道也在增多。本研究通过回顾性分析近 5 年山东省各医疗机构上报的奥氮平 ADR 真实世界数据,希望发现和探讨奥氮平 ADR 的发生的规律和特点以及影响因素,为奥氮平的临床综合评价提供安全性信息,为临床医师更安全、合理的使用奥氮平等抗精神病药物提供依据。

1 资料与方法

通过检索国家药品不良反应监测中心,收集 2016 年 8 月—2021 年 8 月山东省各医疗机构上报的,经市级及以上平台确定为可能、很可能、肯定与服用奥氮平相关,由国家中心接收且评价完成的 272 例奥氮平 ADR 有效报告。对 ADR 类别、发生 ADR 患者的性别、年龄、日剂量、发生时间、用药目的、ADR 主要累及器官或系统及临床表现等通过 Excel 进行统计分析,查阅最新文献中对奥氮平 ADR 相关介绍,结合严重 ADR 进行讨论分析。

2 结果

2.1 ADR 的类型分布

272 例 ADR 中,均为首次报告,未报告药品说明书未记载的新的 ADR。根据患者服用药品引起损害的严重程度分类,一般的 ADR 240 例(占 88.24%),严重的 ADR 32 例(占 11.76%),无死亡病例。

2.2 发生 ADR 患者的性别与年龄分布

272 例 ADR 报告中,140 例(51.47%)为男性,132 例(占 48.53%)为女性。其中年龄最小的 16 岁,最大的 83 岁。年龄 19~40 岁,114 例,占比最高为 41.91%,其次为 41~60 岁,占比 37.87%,见表 1。

2.3 ADR 的日剂量及发生时间分布

272 例 ADR 均为口服给药。奥氮平用于治疗

表 1 ADR 的年龄及性别分布

Table 1 Age and gender distribution of ADR

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
0~18	1	4	5	1.84
19~40	67	47	114	41.91
41~60	45	58	103	37.87
61~80	25	23	48	17.65
>80	2	0	2	0.74
合计	140	132	272	100.00

时,先由小剂量开始,逐渐增加剂量。ADR 发生时,奥氮平的日剂量如表 2 所示。出现 ADR 时,奥氮平的最小日剂量为 2.5 mg/d,最大日剂量为 45 mg/d。10 mg/d 的日剂量占比最多,128 例,占 47.06%。除 6 例日剂量 2.5 mg 和 3 例日剂量 30 mg 及以上外其余均符合说明书建议的用法用量。ADR 发生时,患者服用奥氮平的用药时间如表 3 所示。

ADR 发生时间最短是服药 45 min 后患者出现嗜睡现象,最长的是在用药 367 d 后出现静坐不能症状。用药 2~10 d 内出现 ADR 占比最大,88 例(32.35%)。

表 2 ADR 发生时奥氮平的日剂量

Table 2 Daily dose of olanzapine when ADR occurred

剂量/(mg d ⁻¹)	n/例	构成比/%
2.5	6	2.21
5	60	22.06
7.5	1	0.37
10	128	47.06
15	26	9.56
20	48	17.65
30	2	0.74
45	1	0.37
合计	272	100.00

表 3 ADR 发生时患者服用奥氮平的用药时间

Table 3 Medication duration of olanzapine when ADR occurred

用药时间/d	n/例	构成比/%
≤1	29	10.66
2~10	88	32.35
11~30	78	28.68
>30	77	28.31
合计	272	100.00

2.4 用药目的

272 例 ADR 报告中,主要用药目的为治疗精神分裂症(203 例)和双相情感障碍(20 例),其他目的包括分离[转换]性障碍、抑郁症、精神发育迟滞、广泛性焦虑障碍、脑损伤引起的精神障碍、化疗相关呕吐等,符合奥氮平的适应症及山东省超药品说明书用药专家共识(2021 年版)^[3]要求。

2.5 ADR 主要累及器官或系统及临床表现

272 例奥氮平致 ADR 中损害占比最高的为神经系统,达到 37.72%,消化系统损害其次,占比 21.45%。共发生严重 ADR 32 例,具体分布及临床表现见表 4。

表 4 ADR 累及的器官或系统
Table 4 Organs or systems involved in ADR

累及系统	例数/严重例数	例数占比/严重例数占比/%	主要临床表现（例数/严重例数）
神经系统	109/7	37.72/21.88	锥体外系病（69/6），头痛（14/0），嗜睡（9/0），烦躁（4/0），头晕（3/0），焦虑（3/0），恶性综合征（2/1），感觉异常（1/0），兴奋（1/0），入睡困难（1/0），意识丧失（1/0），意识状态改变（1/0）
消化系统	62/2	21.45/6.25	便秘（47/0），口干（9/1），流涎（3/1），反酸（1/0），抗胆碱能综合征（1/0），消化道刺激（1/0）
肝胆系统	26/7	9.00/21.88	肝功能异常（24/5），肝损害（1/1），转氨酶升高（1/1）
心血管系统	24/3	8.30/9.38	窦性心动过速（10/2），心动过速（6/1），低血压（4/0） 窦性心动过缓（2/0），心慌（1/0），室性心律失常（1/0）
血液和淋巴系统	23/10	7.96/31.25	白细胞减少（17/8），粒细胞减少（4/1），血小板减少（1/1），中性粒细胞减少（1/0）
代谢和营养	20/2	6.92/6.25	体质量增加（9/0），食欲增加（6/0），血糖升高（3/2），三酰甘油升高（1/0），胆固醇升高（1/0）
全身疾病	15/0	5.19/0.00	水肿（10/0，踝部水肿、下肢水肿），乏力（5/0）
泌尿生殖系统和乳腺疾病	6/1	2.08/3.13	尿潴留（2/1），多尿（1/0），尿血（1/0），排尿异常（1/0），诱导泌乳（1/0）
肌肉骨骼	2/0	0.69/0.00	背部不适（1/0），关节痛（1/0）
皮肤软组织	1/0	0.35/0.00	出汗（1/0）
免疫系统	1/0	0.35/0.00	迟发型超敏反应（1/0）
合计	289/32		

因某些 ADR 涉及多个临床表现，故具体 ADR 例次多于 ADR 报告的例次

Because some ADRs involve multiple clinical manifestations, the number of specific ADRs is more than the number of ADRs reported

2.6 发生 ADR 时合并用药、类别及转归

272 例 ADR 中，单一用药者 26 例（9.56%），联合其他神经系统药物治疗者 246 例（90.44%），主要合并用药为丙戊酸镁、利培酮、氟哌啶醇、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮、佐匹克隆、阿普唑仑、氯氮平、异丙嗪、氨磺必利、草酸艾司西

酞普兰、碳酸锂、奋乃静、马来酸氟伏沙明等。ADR 发生后，给予停、减、换药处理的有 119 例（43.75%），其余患者仅给予对症治疗。ADR 经治疗处理后痊愈的 127 例（46.69%），好转的 120 例（44.12%），再次使用未出现同样反应的有 115 例（42.28%），具体 ADR 类别及转归见表 5。

表 5 ADR 类别及转归
Table 5 ADR categories and outcomes

ADR 类别	n/例	转归	n/例	停药减药后反应是否减轻或消失	n/例	再次使用可疑药是否出现同样反应	n/例
一般	240	痊愈	127	未停药或未减量	150	否	115
严重	32	好转	120	是	119	未再使用	74
死亡	0	不详	24	不明	2	不明	56
		未好转	1	否	1	是	27

3 讨论

3.1 性别及年龄

本研究收集的 ADR 报告中, 男女比例大致相同, 男性略多, 性别因素对 ADR 的发生率影响不大。与报道中女性发生 ADR 比男性多的结果不一致^[4-6]。217 例 (79.78%) 奥氮平引起的 ADR 主要集中于青壮年 (19~60 岁) 发生, 这可能与精神分裂症患者在該年龄段发病率高、用药频率高以及用药剂量较大有关。不同个体间存在着正常的生物学差异, 药物反应在老年人、青壮年中也会存在不同, 因此对同种药物相同剂量, 大多数患者能够耐受, 仍有个别病例会出现 ADR^[7]。

3.2 日剂量及合并用药

272 例 ADR 中, 263 例给药剂量为 5~20 mg/d, 符合奥氮平推荐剂量, 6 例小于 5 mg/d, 3 例大于 20 mg/d, 这表明奥氮平在推荐剂量内仍可能发生 ADR, 个别患者甚至可出现严重 ADR。因此, 在治疗过程中, 建议根据个体差异, 先从低剂量开始, 逐渐调整给药剂量, 剂量超过 20 mg/d 的患者需密切关注严重 ADR 的发生。

1996 年美国引入奥氮平时, 对精神分裂症患者而言其有效抗精神病药物剂量约为 10 mg/d, 目前美国食品和药物管理局对精神分裂症患者的批准上限为 20 mg/d。虽然大多数非抗药性精神分裂症患者不太可能获得超过批准的最大剂量 20 mg/d^[8] 的额外益处, 但对于某些严重和/或持续症状的患者可能有一些益处。最近的报告表明, 在高剂量抗精神病药物中奥氮平是治疗首发精神分裂症最常用的^[9], 住院患者使用的剂量明显更高^[10]。高剂量奥氮平对首次发作患者的几乎没有帮助, 在将剂量增加到 30 mg 后, 仅有 16.7% 的额外获益^[11]。

奥氮平临床用于精神病治疗时, 常与其他抗精神病药合用, 本分析中 32 例严重 ADR 中, 28 例与其他抗精神病药合用, 联合用药可产生协同效应, 增加疗效, 但也会增加 ADR 的发生率。因此, 联合用药时应注意, 应综合考虑联合用药的优缺点。

3.3 累及器官及系统

尽管奥氮平疗效和安全性更高, 但是其引起的 ADR 不能忽视。本次收集的奥氮平 ADR 累及系统较多, 主要临床表现为神经系统和消化系统的损害。神经系统损害中, 锥体外系反应最常见有 69 例, 主要表现为静坐不能、肌张力过高、帕金森综合征、坐立不安、肌肉震颤、颈部僵硬、迟发性运动障碍

等, 这可能与奥氮平为 5-HT_{2A} 受体、多巴胺 D₂ 受体阻断剂, 能引起锥体外系反应升高有关。此外, 奥氮平能阻断胆碱能毒蕈碱受体 M₁、H₁ 等多种受体, 可引起嗜睡、低血压、心动过速、血糖升高、导致体质量增加、便秘等副作用^[12]。对于糖尿病、肝功能不全、高血脂等患者, 使用奥氮平时应酌情考虑。

在所有抗精神病药物中, 导致体质量增加的可能性最高的是奥氮平。最近的 1 项分析表明^[13], 奥氮平引起的体质量增加可能与剂量有关。除体质量增加外, 奥氮平导致的嗜睡、催乳素升高、抗胆碱能副作用和心率校正的 QT 间期 (QTc) 延长 (平均 4.29 ms) 的发生率均高于安慰剂, 锥体外系症状和静坐不能的发生率与安慰剂相似。除了体质量增加外, 典型和非典型的抗精神病药物均会影响血脂水平。1 份回顾了截至 2018 年 11 月发表的关于奥氮平最近安全性研究表明^[14], 利培酮、奥氮平和氯氮平都会导致血脂异常的风险增加, 氯氮平和奥氮平的风险最高。大量证据表明, 奥氮平的代谢副作用, 特别是体质量增加, 以及脂质和糖代谢的改变, 使奥氮平的临床应用变得十分复杂。正是由于奥氮平的代谢特征, 2010 年, 精神分裂症患者结局研究团队发布的指南将奥氮平从一线药物改为二线药物^[15]。

3.4 严重 ADR

奥氮平的严重不良反应会严重危害患者的身体健康, 延长患者的住院时间, 甚至可能危及患者生命^[16]。新的和严重的 ADR 是影响用药安全的重要信息, 对保障患者用药安全具有重要意义^[17]。本研究共发现 32 例严重 ADR, 其中白细胞减少 8 例, 肝功能异常 7 例, 锥体外系反应 6 例, 心动过速 3 例, 血糖升高 2 例, 恶性综合征 1 例、尿潴留 1 例等。发生严重 ADR 的人群平均年龄 59 岁, 这可能与老年人身体吸收、代谢、消除能力降低有关。因此, 老年患者在使用奥氮平时应格外谨慎。

3.4.1 静坐不能 使用奥氮平的患者发生的 ADR 以静坐不能反应居多, 与吴顺彬等报道发生静坐不能的危险性一致。青壮年发生静坐不能的 ADR 较多, 其原因可能与老年人纹状体发生退化, 胺类活性降低有关^[18]。

3.4.2 心律失常 研究显示长期使用奥氮平的患者心血管系统损害发生率较普通人群高 2~3 倍, 如果大剂量是使用会直接损害心肌^[19]。服用奥氮平致心血管系统严重 ADR 以心律失常多见, 临床表

现为心动过速、室性早搏、室性期前收缩等。这与本次收集严重 ADR 结果一致。3 例严重 ADR 均为使用常规剂量后发生, 大多数 ADR 症状在停药后消失。要根据情况及时复查心电图, 肝肾功能不全患者需要定期监测血药浓度。出现心律失常, 应及时进行减、停或换药处理, 对患者密切观察, 避免 ADR 对患者造成更大损害。

3.4.3 恶性综合征 (neuroleptic malignant syndrome, NMS) 272 例 ADR 中共报告恶性综合征 2 例, 其中 1 例为严重 ADR, 占比较低。与程艳霞等^[20]报道的有关奥氮平 ADR 构成比最高的结果有差距。NMS 为一种严重 ADR, 肌张力障碍、高热、意识障碍和自主神经系统症状为其典型症状^[21], Biswasl 等^[22]调查研究表明, 接受奥氮平治疗者 NMS 年发生率为 0.056%。环境温度升高、环境和生理应激、选择性 5-HT 再摄取抑制剂与非典型抗精神病药物联用、脱水、身体束缚以及多巴胺受体多态性、精神发育迟滞等均为 NMS 风险因素。因此, 对于有 NMS 高危因素患者, 奥氮平治疗时应尽量单一用药, 小剂量开始逐渐加量, 密切观察情况, 如已发生 NMS, 则需要停用所有抗精神病药物^[23]。

3.4.4 糖尿病 精神分裂症通常与糖尿病风险增加有关^[24], 其中奥氮平等抗精神病药物, 只是其中 1 个风险因素^[24-25]。Holt^[26]指出, 奥氮平对特定糖尿病风险的证据是混合的, 但最近的研究表明, 一般抗精神病药物和奥氮平的风险增加。二甲双胍是美国食品药品监督管理局批准的、耐受性良好的双胍类降糖药, 通过阻断肝脏糖异生和增加外周胰岛素敏感性使血糖水平正常化^[27]。它是抗精神病药物诱导体质量增加最广泛使用和研究的辅助药物。

4 研究局限性

本研究有一定局限性, 由于自发呈报系统低报、漏报及医疗机构医师用药特点及关注度的不同, 此次 ADR 报告呈现同质化多、用药不标准、不规范、描述不准确的特点, 奥氮平 ADR 研究的进一步数据分析尚有不足之处。

5 综合评价

尽管存在局限性, D₂ 受体拮抗剂抗精神病药物仍然是精神分裂症及相关疾病的主要治疗药物。患者可以选择多种抗精神病药物, 但最近的文献研究表明奥氮平对精神病症状的相对优势超过大多数其他非氯氮平抗精神病药物。大多数不耐治疗的精神分裂症患者在超过 20 mg/d 的情况下不能获得额

外的益处。体质量增加和代谢副作用仍然是奥氮平的严重副作用, 对许多患者来说, 奥氮平的疗效优势使其成为一种切实可行的选择。更重要的是, 患者体质量增加虽然很常见, 但并非普遍存在, 至少可以通过饮食咨询、运动和药物选择 (如托吡酯、二甲双胍) 部分缓解。因此, 奥氮平的使用始终应与体重和实验室监测以及同时使用体质量干预相结合。需要进一步的研究来比较不同的治疗方案, 并评估药物治疗和非药物治疗之间的潜在协同作用^[28]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 司天梅, 黄继忠, 于欣, 译. Stahl 精神药理学精要: 神经科学基础与临床应用 [M]. 第 3 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 296-300.
- [2] 赵靖平. 中国精神分裂症防治指南 [M]. 第 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 69-70.
- [3] 侯宁. 山东省超药品说明书用药专家共识 (2021 年版) [J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(6): 9-40.
- [4] 鱼爱和, 张小澍, 邓鸣. 非典型抗精神病药物不良反应的性别差异 [J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10(2): 110-115.
- [5] 雷招宝. 药物不良反应中的性别差异 [J]. 药物不良反应杂志, 2000, 2(3): 177-179.
- [6] 王琼. 老年人药物不良反应的临床研究 [A] // 中华医学会第九次全国老年医学学术会议暨第三届全国老年动脉硬化与周围血管疾病专题研讨会论文汇编 [C]. 长沙: 中华医学会, 2009: 159-161.
- [7] 王树青, 鞠伟华, 周宣秀. 常见药物不良反应与救治: 西药分册 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2013: 4-5.
- [8] Citrome L, Kantrowitz J T. Olanzapine dosing above the licensed range is more efficacious than lower doses: fact or fiction? [J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(7): 1045-1058.
- [9] Robinson D G, Schooler N R, John M, et al. Prescription practices in the treatment of first-episode schizophrenia spectrum disorders: data from the national RAISE-ETP study [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(3): 237-248.
- [10] Edlinger M, Rettenbacher M A, Kemmler G, et al. Prescribing practice in inpatients versus outpatients with schizophrenia initiating treatment with second-generation antipsychotics: A naturalistic follow-up study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2016, 36(6): 621-627.
- [11] Agid O, Schulze L, Arenovich T, et al. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: Efficacy of high doses and switching [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(9): 1017-1022.

- [12] 宋娥美, 卢浩扬, 王占璋, 等. 302 例奥氮平不良反应的临床分析 [J]. 今日药学, 2017, 27(5): 345-348.
- [13] Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, et al. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: A Meta-analysis [J]. *NPJ Schizophr*, 2018, 4(1): 12.
- [14] Buhagiar K, Jabbar F. Association of first-vs. second-generation antipsychotics with lipid abnormalities in individuals with severe mental illness: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(3): 253-273.
- [15] Morissette P, Hreiche R, Mallet L, et al. Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current [J]. *J Psychopharmacol*, 2007, 21(7): 735-741.
- [16] 杨悦. 近年我国药品不良反应报告与监测总体情况分析 [J]. 西北药学杂志, 2016, 31(3): 323-326.
- [17] Kantrowitz J T, Citrome L. Olanzapine: review of safety 2008 [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2008, 7(6): 761-769.
- [18] 吴顺彬, 朱少毅. 奥氮平所致静坐不能的临床研究 [J]. 中国民康医学, 2006(5): 165-166.
- [19] 徐劲节, Dake Qi, 崔东红. 奥氮平致代谢紊乱和心血管疾病研究进展 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(5): 303-306.
- [20] 程艳霞, 邹敏, 任林, 等. 奥氮平所致不良反应文献分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(24): 2022-2024.
- [21] Ware M R, Feller D B, Hall K L. Neuroleptic malignant syndrome: Diagnosis and management [J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2018, 20(1): 17r02185.
- [22] Biswasl P N, Wilton L V, Pearcel G L, et al. The pharmacovigilance of olanzapine: Results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England [J]. *J Psychopharmacol Oxf Engl*, 2001, 15(4): 265-271.
- [23] 朱秀清, 胡晋卿, 邓书华, 等. 奥氮平安全警戒信号的大数据挖掘与分析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(1): 87-93.
- [24] Pillinger T, Beck K, Gobjila C, et al. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(3): 261-269.
- [25] Rajkumar A P, Horsdal H T, Wimberley T, et al. Endogenous and antipsychotic-related risks for diabetes mellitus in young people with schizophrenia: a Danish population-based cohort study [J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(7): 686-694.
- [26] Holt R I G. Association between antipsychotic medication use and diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10): 96.
- [27] Shaw R J, Lamia K A, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin [J]. *Science*, 2005, 310(5754): 1642-1646.
- [28] Meftah A M, Deckler E, Citrome L, et al. New discoveries for an old drug: A review of recent olanzapine research [J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(1): 80-90.

[责任编辑 高 源]