

基于真实世界数据的喹硫平不良事件分析研究

李霞¹, 高红利², 安婷¹, 杨慧¹

1. 太原市精神病医院, 山西 太原 030045

2. 山西白求恩医院, 山西 太原 030045

摘要: **目的** 分析喹硫平上市后药物不良事件信号, 为临床合理用药提供参考。**方法** 对美国食品药品监督管理局 (FDA) 药物不良事件报告系统 (FAERS) 数据库进行信号挖掘, 收集喹硫平 2004 年 1 月—2024 年 3 月的不良事件报告, 采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 法、比例报告比值比法 (PRR) 和贝叶斯可信传播神经网络 (BCPNN) 法对喹硫平的不良事件信号进行分析。**结果** 共挖掘出以喹硫平为首要怀疑药物的不良事件报告 75 213 份, 女性比男性占比高, 涉及 27 个系统器官分类, 信号频数排名前 30 位的不良事件信号中血清素综合征和睡眠呼吸暂停综合征为新的不良反应。信号强度排名前 30 位的不良事件信号中新的不良事件有第四颅神经疾病、腮腺炎、恶性嗜铬细胞瘤、良性蛛网膜下腔扩张和昏迷性水疱症。

结论 使用喹硫平前应做好患者的用药评估, 一些新的潜在不良反应信号应重点关注。

关键词: 喹硫平; 药物不良事件; 信号挖掘; 比例失衡法; 真实世界数据; 血清素综合征; 睡眠呼吸暂停综合征

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)09 - 2402 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.034

Quetiapine adverse event analysis based on real-world data

LI Xia¹, GAO Hongli², AN Ting¹, YANG Hui¹

1. Taiyuan Psychiatric Hospital, Taiyuan 030045, China

2. Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030045, China

Abstract: Objective To analyze adverse drug event signals of quetiapine after marketing, and to provide references for rational drug use. **Methods** The adverse drug event reports of quetiapine from January 2004 to March 2024 were collected by signal mining from FDA Adverse Drug Event Reporting System (FAERS) database. The adverse drug event signals of quetiapine were analyzed by ROR, PRR and BCPNN methods. **Results** A total of 75 213 adverse drug event reports were screened out as the primary suspect drug. The proportion of females was higher than that of males, involving 27 system organ classes. The adverse drug event signals ranked in the top 30 signal frequencies included serotonin syndrome, and sleep apnoea syndrome. Among the top 30 adverse drug event signals, the fourth nerve disorder, parotitis, malignant pheochromocytoma and coma blisterwere were the new adverse drug events. **Conclusion** Quetiapine should be used before the evaluation of drug use and some new potential adverse events should be focused on.

Key word: quetiapine; adverse drug event; signal mining; proportional imbalance; real-world data; serotonin syndrome; sleep apnoea syndrome

第二代抗精神病药物喹硫平可同时阻断 D₂、5-HT 受体、组胺 H₁ 以及 α 肾上腺素受体, 被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准治疗精神分裂症, 双相情感障碍中的抑郁及躁狂发作, 与锂盐或双丙戊酸联合用于双相情感障碍的维持治疗, 与抗抑郁药联

合治疗成人重度抑郁症^[1-2]。喹硫平独特性在于药物及其活性代谢产物是以剂量相关性方式对多种中枢神经系统受体具有各种亲和力。较低剂量主要用于 H₁ 和 α_1 和 α_2 肾上腺素能受体, 起到镇静作用。中高剂量对 5-羟色胺能受体 (5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-

收稿日期: 2024-06-07

基金项目: 山西省大健康产业高质量发展科研专项课题 (DJKZXKT2023264)

作者简介: 李霞, 女, 主管药师, 主要从事医院药学和临床药学研究。E-mail: lixia5473699@163.com

HT_{2B}、5-HT_{2C}) 和多巴胺 D₂ 受体具有累加亲和力, 可稳定情绪并改善焦虑、睡眠和精神病症状等^[3]。近年来, 被超说明书用于治疗失眠、焦虑、激越、孤独症相关症状、创伤后应激障碍、强迫症等精神类疾病^[4-6]。随着喹硫平在临床的广泛使用, 已有文献对喹硫平不良事件进行挖掘和分析的报道^[7], 本研究剔除与适应证相关, 以及与药物本身无关的信号, 对喹硫平不良事件进行更深入的挖掘和分析, 以期临床合理用药提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 数据提取

收集 FAERS 数据库中喹硫平 2004 年 1 季度—2024 年第 1 季度的不良事件报告数据, 剔除重复数据后, 按照《国际医学用词词典》MedDRA (25.1 版) 中的术语对喹硫平不良事件报告分别进行首选术语 (PT) 和系统器官分类 (SOC) 匹配。

1.2 数据挖掘

本研究采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 法、比例报告比值比法 (PRR) 和贝叶斯可

信传播神经网络法 (BCPNN) 对喹硫平不良事件信号进行挖掘, 信号判别标准为: 病例报告数 (a) ≥ 3 , ROR 值的 95% 置信区间下限大于 1, PRR ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$, $IC_{025} > 0$ ^[8]。同时满足所有阈值的信号确定为检出信号。

2 结果

2.1 不良事件报告基本情况

本研究共检索出不良事件报告 75 213 份。男性与女性的比例为 0.69 : 1; 主要上报国家是美国 (59.9%); 2019 年报告数最多。排前 5 位的适应证分别是双相情感障碍、抑郁症、精神分裂症、睡眠障碍、情感障碍, 见表 1。

2.2 信号频数排名前 30 的不良事件

经 PRR、ROR 和 BCPNN 3 种方法联用共挖掘出不良事件信号 751 个。为了减少偏倚, 剔除与喹硫平适应证相关表述不清晰或重复、手术、损伤、中毒、产品问题、社会问题等与药物无关的信号, 按照不良事件报告数 (信号频度) 排序, 选取排名前 30 位的结果, 见表 2。

表 1 喹硫平不良事件信号基本情况

Table 1 Basic information of quetiapine adverse drug event signals

基本信息	分类	报告数	占比/%	基本信息	分类	报告数	占比/%	基本信息	分类	报告数	占比/%
性别	女性	41 636	55.4	年份	2024	1 079	1.4	适应证	双相	9 282	12.3
	男性	28 881	38.4		2023	3 810	5.1		抑郁症	5 201	6.9
	未知	4 696	6.2		2022	3 534	4.7		精神分裂症	4 079	5.4
年龄	<18 岁	3 552	4.7		2021	3 710	4.9		睡眠障碍	2 539	3.2
	18~65 岁	38 318	58.1		2020	4 495	6.0		情感障碍	1 895	2.5
	>65 岁	6 252	12.7	2019	4 890	6.5	失眠		1 632	2.2	
国家	未知	21 826	24.5	2018	4 103	5.5	焦虑		1 542	2.1	
	美国	22 994	59.9	2017	2 729	3.6	双相 I 型		1 371	1.8	
	意大利	2 128	5.5	2016	2 476	3.3	重度抑郁		841	1.1	
	德国	1 893	5.0	2015	2 652	3.5	激越		507	0.7	

2.3 信号强度排名前 30 位的不良事件

按照不良事件信号强度 (PRR 值下限) 排序, 排名前 30 位的不良事件信号中昏迷性水疱症、第四颅神经疾病、葡萄球菌性腮腺炎、良性蛛网膜下腔扩张、细菌性腮腺炎、恶性嗜铬细胞瘤和外阴静脉曲张为挖掘出的新的可疑不良事件, 见表 3。

2.4 信号累及系统器官

依据 MedDRA 对从 FAERS 数据库中筛选出的不良事件信号进行 SOC 分类和排序, 共涉及 27 个 SOC, 排名前 5 位的依次是精神类、神经系统类、各种损伤、中毒及操作并发症、全身性疾病和给药

部位反应、代谢及营养类疾病和各种检查, 排除非药物因素, 药品不良反应主要集中在各类神经系统、全身性疾病和给药部位反应、代谢和营养类疾病、胃肠道系统、骨骼肌肉和结缔组织疾病、心脏器官类疾病, 见图 1。

3 讨论

3.1 喹硫平不良事件报告基本情况分析

以喹硫平为首要怀疑药物的不良事件信号中排除未知性别信号, 女性患者不良事件发生比例略高于男性, 是男性的 1.4 倍。可能与女性患病率高于男性有关^[9]。信号中 18 岁以下人群使用喹硫平出现

表 2 喹硫平信号频数排名前 30 位的 PT
Table 2 Top 30 PT signals of quetiapine frequency

排序	PT	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC025)
1	糖尿病	7 213	21.99 (21.45, 22.54)	21.46 (125 906.42)	4.27 (4.27)
2	嗜睡	3 944	4.26 (4.12, 4.39)	4.21 (9 472.89)	2.05 (2.05)
3	胰腺炎	3 072	13.12 (12.64, 13.61)	12.99 (31 737.17)	3.61 (3.60)
4	昏迷	1 473	6.72 (6.38, 7.08)	6.69 (6 880.10)	2.70 (2.69)
5	胆固醇升高	1 415	6.81 (6.46, 7.18)	6.78 (6 723.72)	2.72 (2.71)
6	神经阻滞剂恶性综合征	1 312	26.59 (25.09, 28.18)	26.48 (28 045.52)	4.54 (4.51)
7	心电图 QT 间期延长	1 310	8.04 (7.61, 8.50)	8.01 (7 697.46)	2.95 (2.94)
8	心动过速	1 283	3.10 (2.93, 3.27)	3.09 (1 782.77)	1.61 (1.61)
9	酮症酸中毒	1 194	41.02 (38.52, 43.69)	40.86 (37 841.78)	5.07 (5.03)
10	肥胖	1 157	18.13 (17.07, 19.26)	18.06 (16 954.20)	4.05 (4.03)
11	迟发性运动障碍	1 100	7.77 (7.31, 8.25)	7.74 (6 195.84)	2.90 (2.89)
12	构音不良	675	3.78 (3.50, 4.08)	3.77 (1 347.84)	1.89 (1.89)
13	妊娠糖尿病	638	34.42 (31.62, 37.46)	34.34 (17 345.76)	4.86 (4.80)
14	注意障碍	630	2.39 (2.21, 2.59)	2.39 (501.53)	1.24 (1.24)
15	横纹肌溶解	620	3.21 (2.96, 3.47)	3.20 (923.05)	1.66 (1.66)
16	戒断综合征	595	2.92 (2.69, 3.17)	2.92 (738.18)	1.53 (1.52)
17	锥体外系疾病	575	4.53 (4.17, 4.92)	4.52 (1 539.53)	2.15 (2.14)
18	睡眠过度	562	4.24 (3.90, 4.62)	4.24 (1 359.26)	2.06 (2.05)
19	白细胞减少症	542	2.35 (2.16, 2.56)	2.35 (414.83)	1.22 (1.22)
20	不宁腿综合征	521	6.09 (5.58, 6.64)	6.08 (2 138.80)	2.56 (2.55)
21	肌张力障碍	511	5.42 (4.96, 5.92)	5.41 (1 783.34)	2.40 (2.39)
22	血清素综合征 ^a	476	5.68 (5.19, 6.23)	5.68 (1 777.71)	2.47 (2.45)
23	血肌酸磷酸激酶升高	466	3.23 (2.95, 3.54)	3.23 (704.02)	1.67 (1.67)
24	尿潴留	442	2.85 (2.59, 3.13)	2.85 (521.63)	1.49 (1.49)
25	肌肉抽搐	380	3.44 (3.10, 3.80)	3.43 (643.05)	1.76 (1.75)
26	帕金森综合征	348	8.22 (7.38, 9.16)	8.21 (2 109.03)	2.98 (2.95)
27	甲状腺功能减退症	334	2.33 (2.09, 2.59)	2.32 (249.10)	1.21 (1.20)
28	感染性吸入性肺炎	317	2.77 (2.48, 3.09)	2.77 (351.98)	1.45 (1.45)
29	阴茎异常勃起	268	17.28 (15.24, 19.59)	17.26 (3 747.30)	3.99 (3.91)
30	睡眠呼吸暂停综合征 ^a	259	2.83 (2.50, 3.20)	2.83 (301.17)	1.48 (1.47)

a 代表药品说明书未记载的 ADE。

a represents that ADE did not appear in the specification.

不良事件的比例为 3.6%。这是因为 FDA 批准的喹硫平缓释片根据适应证不同分别可用于 13~17 岁、10~17 岁的儿童青少年患者^[10]，而我国不推荐 18 岁以下儿童青少年使用喹硫平，不良事件报告主要来源于美国。超说明书中超适应证用药主要为失眠 (2.1%)。喹硫平用于失眠尚存争议，包括美国糖尿病协会、美国精神病学协会、美国临床内分泌学家协会、北美肥胖研究协会和美国老年医学会在内警

告不要超说明书使用喹硫平治疗失眠^[11]。因此使用喹硫平治疗失眠应谨慎，建议该药物仅用于患有特定共病精神疾病患者。

3.2 喹硫平与妊娠期的不良事件

第二代抗精神病药代谢并发症，尤其是妊娠期糖尿病，可能会严重影响妊娠和胎儿结局^[12]。在 1 项怀孕期间使用喹硫平和其他抗精神病药长达 15 年的随访研究发现，使用喹硫平与阴道分娩产后出

表 3 喹硫平信号强度排名前 30 位的 PT

Table 3 Top 30 PT of signals of quetiapine intensity

排序	PT	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
1	异位性房性节律	11	660.21 (184.18, 2 366.57)	660.19 (1 551.45)	7.15 (3.47)
2	外阴静脉曲张 ^b	8	360.11 (108.44, 1 195.92)	360.10 (954.95)	6.92 (3.07)
3	第四颅神经疾病 ^b	7	210.07 (70.60, 625.07)	210.06 (672.21)	6.61 (2.89)
4	葡萄球菌性腮腺炎 ^b	6	216.07 (65.94, 707.99)	216.06 (583.82)	6.63 (2.71)
5	颈部水囊瘤 ^b	11	116.51 (54.57, 248.74)	116.50 (764.78)	6.15 (3.37)
6	良性蛛网膜下腔扩张 ^b	8	96.03 (40.71, 226.50)	96.03 (490.63)	5.98 (2.99)
7	酮症酸中毒	1 194	41.02 (38.52, 43.69)	40.86 (37 841.78)	5.07 (5.03)
8	高渗性糖尿病	14	61.48 (33.52, 112.79)	61.48 (620.94)	5.53 (3.52)
9	肠胃结石	174	38.18 (32.42, 44.97)	38.16 (5 195.36)	4.98 (4.75)
10	妊娠糖尿病	638	34.42 (31.62, 37.46)	34.34 (17 345.76)	4.86 (4.80)
11	痛性痉挛 - 肌束震颤综合征	7	74.14 (30.75, 178.79)	74.14 (357.76)	5.72 (2.81)
12	巨泌乳素血症	3	135.04 (30.22, 603.38)	135.04 (228.08)	6.28 (1.94)
13	产程并发症	38	38.23 (26.94, 54.25)	38.22 (1 136.27)	4.99 (4.15)
14	酒精性胰腺炎	31	39.04 (26.47, 57.56)	39.03 (944.13)	5.01 (4.02)
15	神经阻滞剂恶性综合征	1 312	26.59 (25.09, 28.18)	26.48 (28 045.52)	4.54 (4.51)
16	羊水体积增加	24	35.72 (23.05, 55.34)	35.71 (675.75)	4.91 (3.79)
17	交界异位性心动过速	10	41.87 (21.04, 83.33)	41.87 (323.69)	5.09 (3.08)
18	糖尿病	7 213	21.99 (21.45, 22.54)	21.46 (125 906.42)	4.27 (4.27)
19	兔子综合征	21	29.31 (18.48, 46.49)	29.31 (493.85)	4.66 (3.58)
20	肥胖	1 157	18.13 (17.07, 19.26)	18.06 (16 954.20)	4.05 (4.03)
21	恶性嗜铬细胞瘤 ^b	4	51.44 (19.93, 156.29)	51.44 (153.88)	5.33 (2.18)
22	视盘模糊	9	34.48 (16.90, 70.35)	34.48 (245.54)	4.86 (2.93)
23	细菌性腮腺炎 ^b	6	40.01 (16.52, 96.91)	40.01 (186.72)	5.04 (2.56)
24	昏迷性水疱症 ^b	12	30.43 (16.51, 56.11)	30.43 (292.19)	4.71 (3.15)
25	病觉缺失	67	21.02 (16.32, 27.07)	21.02 (1 143.80)	4.24 (3.90)
26	肌张力障碍性震颤	10	31.04 (15.87, 60.74)	31.04 (248.00)	4.73 (2.99)
27	阴茎异常勃起	268	17.28 (15.24, 19.59)	17.26 (3 747.30)	3.99 (3.91)
28	晚期流产	11	28.70 (15.19, 54.24)	28.70 (253.68)	4.64 (3.05)
29	直立性高血压	48	20.39 (15.13, 27.48)	20.38 (794.78)	4.20 (3.76)
30	视物不称症	8	32.01 (15.09, 67.90)	32.01 (204.05)	4.77 (2.79)

^b 代表药品说明书未记载的 ADE。

^b represents that ADE did not appear in the specification.

血、新生儿住院时间延长 (≥ 5 d) 和更高的胎盘与出生体质量比相关^[13]。Heinonen 等^[14]将怀孕期间接受抗精神病药物治疗的妇女与怀孕期间未接受治疗的妇女以及在怀孕前后但未在怀孕期间使用抗精神病药物的妇女进行比较, 结果妊娠期使用奥氮平、氯氮平和喹硫平与妊娠期糖尿病风险增加和婴儿大于胎龄儿有关。本研究在妊娠期挖掘出的 14 个风险信号中妊娠糖尿病、新生儿疾病、过大儿、小样

儿与既往报道相符。

3.3 喹硫平新的不良事件

本研究发现多个喹硫平说明书未载入的不良事件风险信号, 如血清素综合征、睡眠呼吸暂停综合征、外阴静脉曲张、第四颅神经疾病、细菌性腮腺炎、颈部水囊瘤、良性蛛网膜下腔扩张、恶性嗜铬细胞瘤、昏迷性水疱症等, 本研究重点关注报告次数多以及信号强度较高的新发不良事件信号。

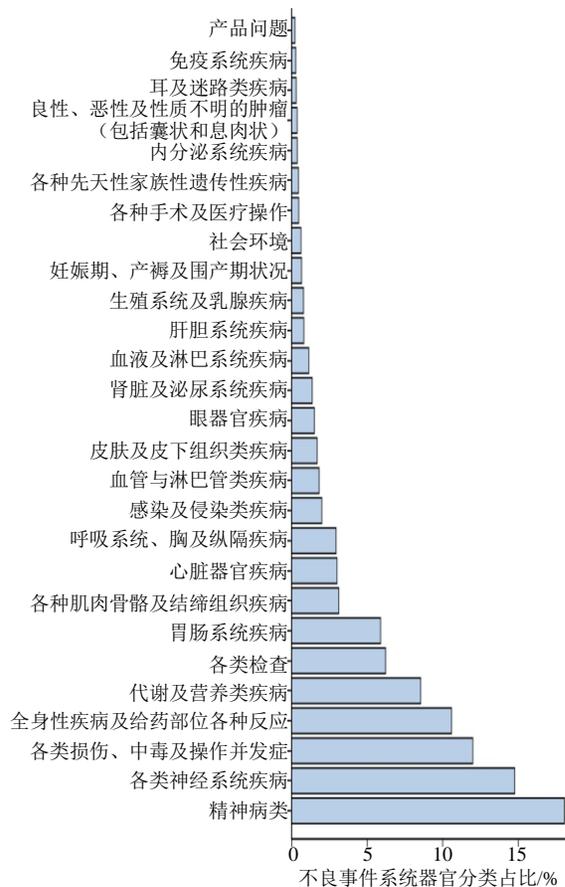


图 1 喹硫平相关不良事件风险信号累及 SOC 分布

Fig. 1 SOC distribution involved in adverse event risk signals associated with quetiapine

血清素综合征也是一种主要涉及 5HT_{1A} 受体的疾病^[15], 临床表现症状如肌肉僵硬、高热、自主神经亢进和意识状态改变, 与神经阻滞剂恶性综合征相似, 二者难以区别。神经阻滞剂恶性综合征与使用抗精神病药物有关, 通常在药物暴露后数天出现, 而血清素综合征则在增加特定药物的剂量或开始服用新药物的几个小时内出现^[16], 最常出现在联合使用增加血清素水平的药物中。Miyamatsu 等^[17]报道了 1 例喹硫平与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂等多种药物联合使用治疗抑郁症时, 将喹硫平剂量从 12.5 mg/d 增加到 25 mg/d 后被诊断出血清素综合征, 表明即使少量喹硫平的增加也可能造成血清素综合征的风险。在老年人中, 联合用药尤其要谨慎^[18]。

本研究挖掘出信号强度较高的腮腺炎属于细菌性感染, 可能机制是喹硫平的代谢活性产物抗胆碱作用, 阻滞 M 受体, 减少腮腺分泌, 使排泄不畅, 致腮腺炎或腮腺肿胀。证据表明, 不典型抗精神病药阻断 M 受体效应依次为氯氮平=奥氮平>喹硫

平>齐拉西酮>阿立哌唑=利培酮, 在喹硫平用量达 400~600 mg/d 时, 抗胆碱能效应为轻中度。不典型抗精神病药致腮腺炎罕见发生, 仅有 1 例氯氮平诱发腮腺炎 (排除细菌性和病毒性) 的报道^[19], 而喹硫平致腮腺炎的风险信号可能并非单一药物作用, 而是多种合并治疗药物的累计效应。

睡眠呼吸暂停综合征往往与其它代谢疾病共存, 如肥胖、血脂异常和动脉高血压^[20]。最新研究发现, 创伤后应激障碍患者中阻塞性睡眠呼吸暂停的发病率也很高, 可能与创伤后应激障碍对自主神经亢奋和咽部平滑肌的影响有关^[21]。30%~40% 的失眠患者患有睡眠呼吸暂停综合征^[22], 很大一部分患者求医时可能就患有潜在的未被确诊的睡眠呼吸暂停综合征, 并且共病也会加重每种疾病的严重程度。喹硫平致体质量增加和代谢综合征的因果关系明确, 临床中又被超说明书用于失眠和创伤后应激障碍, 因此, 喹硫平与睡眠呼吸暂停综合征的相关性, 排除共病睡眠呼吸暂停综合征的情况下, 还需大量的临床数据支撑。

针对研究中挖掘出的其它可疑风险信号, 如外阴静脉曲张、第四颅神经疾病、昏迷性水疱症和良性蛛网膜下腔扩张, 文献尚未报道。可能与喹硫平严重不良反应如神经阻滞剂恶性综合征、糖尿病昏迷, 以及妊娠合并症等不良事件相关并发症有关。其次, 本研究中 SOC 分类为良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊肿和息肉) 的 PT 如恶性嗜铬细胞瘤, 颈部水囊瘤。没有证据表明这 2 种 PT 与药物的因果关系, 可能不属于新的不良事件, 这与 FAERS 数据库的自发呈报属性有关, 导致一些非专业人员将疾病诊断作为不良事件上报。因此, 还需进一步证实。

4 结论

本研究基于美国 FAERS 数据库, 对喹硫平不良事件进行分析和总结, 提醒临床重视孕产期用药安全性, 同时还需综合考虑年龄、合并症, 特别是糖尿病、血脂、肥胖等代谢因素以及并发症对患者的影响, 针对喹硫平药品说明书风险警示不足的不良事件, 本研究具有统计学关联意义, 可为临床合理用药提供一定的参考价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Brett J. Concerns about quetiapine [J]. *Aust Prescr*, 2015,

- 38(3): 95-97.
- [2] 喻东山, 葛茂宏, 苏海陵. 精神科合理用药手册 [M]. 第3版. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2016: 95-108.
- [3] Lin C Y, Chiang C H, Tseng M M, *et al.* Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2023, 67: 22-36.
- [4] Garakani A, Buono F D, Salehi M, *et al.* Antipsychotic agents in anxiety disorders: An umbrella review [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2024, 149(4): 295-312.
- [5] Wang J, Jiang F, Yang Y T, *et al.* Off-label use of antipsychotic medications in psychiatric inpatients in China: A national real-world survey [J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 375-384.
- [6] 甄晓红, 邢宇航, 张晋兰, 等. 喹硫平联合氯硝西泮治疗老年躁狂症的临床研究及对血清 NE、5-HT、DA 水平的影响 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(2): 385-389.
- [7] 邓珍珍, 冯灿, 汪江林. 基于 FAERS 数据库的喹硫平不良事件信号挖掘与分析 [J]. *中南药学*, 2024, 22(8): 2248-2254.
- [8] 代菲, 舒丽芯, 储藏, 等. 简述分析几种信号监测方法在药物不良事件中的应用 [J]. *药学实践杂志*, 2012, 30(5): 380-383.
- [9] 潘艳娟, 王来海, 张瑞岭. 某精神专科医院超说明书使用喹硫平调查分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(9): 926-929.
- [10] Müller L, Nosedá R, Bertoli R, *et al.* Off-label use of quetiapine in nursing homes: Does medical specialty of prescribing physicians play a role [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(7): 1444-1445.
- [11] Carney A C. Efficacy of quetiapine off-label uses: Data synthesis [J]. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2013, 51(8): 11-18.
- [12] Gentile S. Pregnancy exposure to second-generation antipsychotics and the risk of gestational diabetes [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(12): 1583-1590.
- [13] Kananen A, Bernhardsen G P, Lehto S M, *et al.* Quetiapine and other antipsychotic medications during pregnancy: A 15-year follow-up of a university hospital birth register [J]. *Nord J Psychiatry*, 2023, 77(7): 651-660.
- [14] Heinonen E, Forsberg L, Närby U, *et al.* Antipsychotic use during pregnancy and risk for gestational diabetes: A national register-based cohort study in Sweden [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(5): 529-539.
- [15] Werneke U, Truedson-Martiniussen P, Henrik Wikström H, *et al.* Serotonin syndrome: A clinical review of current controversies [J]. *J Integr Neurosci*, 2020, 19(4): 719-727.
- [16] Perry P J, Wilborn C A. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: A contrast of causes, diagnoses, and management [J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2012, 24(2): 155-162.
- [17] Miyamatsu Y, Tanizaki R. Serotonin syndrome triggered by increasing the dose of quetiapine [J]. *Clin Pract Cases Emerg Med*, 2021, 5(3): 365-366.
- [18] Poeschla B D, Bartle P, Hansen K P. Serotonin syndrome associated with polypharmacy in the elderly [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2011, 33(3): 9-11.
- [19] Jerónimo J, Santos J, Bastos L. Uncommon effects of clozapine [J]. *Eur Psychiatr*, 2016, 33(S1): S614-S614.
- [20] Labarca G, Reyes T, Jorquera J, *et al.* CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(8): 2361-2368.
- [21] Zhang Y, Weed J G, Ren R, *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with posttraumatic stress disorder and its impact on adherence to continuous positive airway pressure therapy: A meta-analysis [J]. *Sleep Med*, 2017, 36: 125-132.
- [22] Fauska C, Bastiampilla T, Adams R J, *et al.* Effects of the antipsychotic quetiapine on sleep and breathing: A review of clinical findings and potential mechanisms [J]. *J Sleep Res*, 33(3): e14051.

[责任编辑 高源]