

非典型抗精神病药物血液系统不良事件信号挖掘和数据分析

王凤玲^{1#}, 王新茗^{1#}, 黄玲¹, 郑玲利¹, 陈力^{2, 3, 4*}

1. 成都医学院第一附属医院 药学部, 四川 成都 610500

2. 四川大学华西第二医院 药学部, 四川 成都 610041

3. 四川大学华西第二医院 循证药学中心, 四川 成都 610041

4. 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)挖掘6种非典型抗精神病药物氯氮平、奥氮平、阿立哌唑、喹硫平、利培酮、齐拉西酮血液系统不良事件(ADE)信号, 为临床安全使用非典型抗精神病药物提供参考。**方法** 下载2017年第1季度—2021年第3季度共19个季度的FAERS数据, 采用比值失衡法中的报告比值比(ROR)法和综合标准法(MHRA)检测数据库中非典型抗精神病药物的ADE信号, 统计并分析血液系统ADE信号的相关信息。**结果** 从FAERS数据库得到以氯氮平、奥氮平、阿立哌唑、利培酮、喹硫平、齐拉西酮6种非典型抗精神病药物为首要怀疑药物的ADE共389 431例次, 涉及报告病例116 706例。血液系统ADE报告共计47 144例次, 涉及报告病例9 658例。氯氮平产生血液系统信号22个, 涉及报告病例6 808例; 奥氮平产生血液系统信号19个, 涉及报告病例736例; 喹硫平产生血液系统信号18个, 涉及报告病例560例; 阿立哌唑产生血液系统信号8个, 涉及报告病例60例; 利培酮产生血液系统信号3个, 涉及报告病例16例; 齐拉西酮产生血液系统信号1个, 涉及报告病例5例。**结论** 基于真实世界的非典型抗精神病药物血液系统ADE信号挖掘有助于开展安全性评价, 为临床安全应用提供参考。

关键词: 非典型抗精神病药; 血液系统; 药品不良事件; 信号挖掘; 氯氮平; 奥氮平; 阿立哌唑; 利培酮; 喹硫平; 齐拉西酮

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)01-0131-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.018

Mining and data analysis of hematological adverse drug event signals of atypical antipsychotics

WANG Fengling¹, WANG Xinming¹, HUANG Ling¹, ZHENG Lingli¹, CHEN Li^{2, 3, 4}

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

2. Department of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

3. Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

4. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To explore the hematological adverse drug event (ADE) reaction signals of atypical antipsychotics based on the US FDA adverse event reporting system (FAERS), and to provide reference for the safe use of atypical antipsychotics in clinical practice. **Methods** FAERS data for a total of 19 quarters from Q1 2017 to Q3 2021 were downloaded to detect the ADE signals of six atypical antipsychotic drugs, clozapine, olanzapine, aripiprazole, quetiapine, risperidone and ziprasidone in the database using the ratio of reported ratios (ROR) method in the ratio imbalance method and the combined criteria method (MHRA) to count and analyze the information related to the hematologic ADE signals. **Results** A total of 389 431 ADE with six atypical antipsychotics as the first suspected drug were obtained from the FARES database, involving 116 706 reported cases. Hematologic ADE were reported in

收稿日期: 2022-09-21

基金项目: 四川省科技计划项目(2019JDR0163)

#共同第一作者: 王凤玲, 女, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: 893090224@qq.com

王新茗, 男, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 523480975@qq.com

*通信作者: 陈力, 男, 副主任医师, 研究方向为临床药学与医院合理用药。E-mail: 13674852@qq.com

a total of 47 144 cases, involving 9 658 reported cases. Clozapine produced 22 hematologic signals, involving 6 808 reported cases; olanzapine produced 19 hematologic signals, involving 736 reported cases. Quetiapine produced 18 hematologic signals, involving 560 reported cases. Aripiprazole produced 8 hematologic signals, involving 60 reported cases. Risperidone produced 3 hematologic signals, involving 16 reported cases. Ziprasidone produced 1 hematologic signal, involving 1 reported case. Risperidone produced 3 hematologic signals, involving 16 reported cases. Ziprasidone produced 1 hematologic signal, involving 5 reported cases.

Conclusion Real-world atypical antipsychotic drug blood system ADE signal mining is helpful for safety evaluation and provides reference for clinical safety application.

Key words: atypical antipsychotics; blood system; adverse drug event; signal mining; clozapine; olanzapine; aripiprazole; quetiapine; risperidone; ziprasidone

非典型抗精神病药物,也称为第2代抗精神病药物,可作为多巴胺、5-羟色胺、组胺、 α -肾上腺素和毒蕈碱受体的拮抗剂,最常见的非典型抗精神病药物有氯氮平、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、利培酮和齐拉西酮等。与第1代抗精神病药物相比,非典型抗精神病药物对中脑边缘系统的作用比对纹状体系统的作用更具有选择性,临床作用谱广、锥体外系反应少,在临床上有着广阔的应用前景。非典型抗精神病药物不仅是临床抗精神病治疗的基石,部分非典型抗精神病药物也被批准用于治疗双相情感障碍、难治性抑郁症、自闭症或妥瑞氏症。此外,这些药物还具有针对患有边缘性人格障碍、强迫症、神经性厌食症、失眠、谵妄和包括阿尔茨海默病在内的各种痴呆综合征等超说明书适应证^[1],部分非典型抗精神病药物还可用于预防和治疗成人癌症相关的恶心和呕吐^[2]。但非典型抗精神病药物的不良反应较多,例如白细胞降低、糖脂代谢异常、体重增加、QT间期改变^[3]等。其中血液系统不良反应发生率高,严重者甚至危及生命。国家药品监督管理局发布的多期不良反应信息通报中均提示应关注非典型抗精神病药物的严重不良反应。

美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)因其公开、免费且数据量大等特点,备受药品不良事件(ADE)信号挖掘研究者的青睐。本研究拟基于FAERS数据库对非典型抗精神病药物上市后相关血液系统ADE的真实数据进行安全信号挖掘,并总结分析,以期为非典型抗精神病药物临床安全应用提供参考。

1 数据与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于FAERS数据库。本研究选择2017年第1季度—2021年第3季度共19个季度的ADE报告数据。数据包括个人信息记录(DEMO)、不良事件记录(REAC)、药物使用记录(DRUG)、不良事件结果(OUTC)、不良事件来

源(PRSP)、药物治疗时间(THER)、药物适应证(INDI)7个数据表。

1.2 数据筛选

以氯氮平、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、利培酮和齐拉西酮6种非典型抗精神病药物的通用名及商品名通过MySQL在“drugname”字段进行模糊匹配,筛选出以上名称为首要怀疑药物的数据。药品通用名与商品名具体如下:氯氮平通用名“clozapine”,商品名“Clozapine”“Clozaril”“Fazaclo Odt”“Versacloz”;奥氮平通用名“olanzapine”,商品名“Lybalvi”“Olanzapine”“Olanzapine and Fluoxetine Hydrochloride”“Symbyax”“Zyprexa”“Zyprexa Relprevv”“Zyprexa Zydis”;阿立哌唑通用名“aripiprazole”,商品名“Abilify”“Abilify Maintena Kit”“Abilify Mycete Kit”“Aripiprazole”“Aristada”“Aristada Initio Kit”;利培酮通用名“risperidone”,商品名“Perseris Kit”“Risperdal”“Risperdal Consta”“Risperidone”;喹硫平通用名“quetiapine”,商品名“Quetiapine”“Fumarate”“Seroquel”“Seroquel XR”;齐拉西酮通用名“ziprasidone”,商品名“Geodon”“Ziprasidone Hydrochloride”“Ziprasidone Mesylate”。

1.3 数据处理

删除重复数据。FAERS数据采用《ICH国际医学用语词典》(MedDRA)首选语(PT)、首选系统器官分类(SOC)进行规范,筛选出SOC为血液与淋巴系统疾病的报告。

1.4 数据分析

使用Excel 2016版对数据进行筛选、统计、分析等处理,采用比值失衡法中的报告比值比(ROR)法和综合标准法(MHRA)分别计算ROR值、比例报告比值比(PRR)和 χ^2 值,具体计算公式见表1和2。

2 结果

2.1 ADE报告基本信息

FAERS数据库2017年第1季度—2021年第3

表1 比例失衡法四格表

Table 1 Four fold table of measures of disproportionality

药品种类	目标ADE 报告数	其他ADE 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

表2 ROR法与MHRA公式及阈值

Table 2 Formulas and threshold values of ROR and MHRA

方法	公式	阈值
ROR	$ROR = a/c/(b/d)$	$a \geq 3$
	$ROR\ 95\%CI = e^{[\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}]}$	ROR的95%CI下限>1,则提示生成1个信号
MHRA	$PRR = a/(a+b)/[c/(c+d)]$	$a \geq 3$
	$\chi^2 = (ad-bc)^2/(a+b+c+d)/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	PRR值>2, $\chi^2 > 4$, 则提示生成1个信号

药物的ADE共102 905例次,报告病例数24 422例,产生信号955个;利培酮为首要怀疑药物的ADE共101 181例次,报告病例数33 179例,产生信号409个;喹硫平为首要怀疑药物的ADE共68 398例次,报告病例数18 070例,产生信号981个;齐拉西酮为首要怀疑药物的ADE共3 444例次,报告病例数931例,产生信号184个。

2.2 血液系统ADE报告病例基本情况

6种非典型抗精神病药物报告的血液系统ADE共计9 658例,ADE报告的患者性别、年龄、报告者、报告国家等基本情况如表3所示。氯氮平报告的血液系统ADE男女比为1.64,呈现明显的性别差异,提示氯氮平报告的ADE男性远多于女性;而喹硫平则相反,女性远多于男性;相较之下,其余几种非典型抗精神病药物报告的血液系统ADE男女差别不大。氯氮平报告血液系统ADE的患者年龄跨度最大,最小24 d,最大106岁;9 658份报告年龄段为19~59岁的人群占60%以上。ADE事件主要报告者为医师群体,其次为其他健康专家、消费者、药师,来自律师的报告较少。报告数量排在前5位的国家分别为美国、英国、加拿大、爱尔兰和法国。

2.3 血液系统ADE报告基本信息

经过数据处理,6种非典型抗精神病药物产生的血液系统信号如下:氯氮平22个、奥氮平19个、喹硫平18个、阿立哌唑8个、利培酮3个、齐拉西酮1个。涉及的ADE报告数量及占比见图1。

季度ADE报告共6 900 469条,得到以氯氮平、奥氮平、阿立哌唑、利培酮、喹硫平、齐拉西酮6种非典型抗精神病药物为首要怀疑药物的ADE共389 431例次。其中首要怀疑药物为氯氮平的ADE共67 691例次,报告病例数28 591例,产生信号529个;奥氮平为首要怀疑药物的ADE共45 812例次,报告病例数11 513例,产生信号920个;阿立哌唑为首要怀疑

2.4 非典型抗精神病药物导致的血液系统ADE报告分析

本研究检测到6种非典型抗精神病药物血液系统不良反应主要表现为白细胞及粒细胞的减少,但利培酮无白细胞及粒细胞的减少信号的产生。其他发生较多的为血小板减少、全血细胞减少、巨红细胞性贫血、白细胞增多、中性粒细胞增多、嗜酸粒细胞增多等。多数上报ADE为说明书提及的不良反应,但中性粒细胞增多症、淋巴细胞增多症等为说明书未提及的不良反应。利培酮与齐拉西酮血液系统产生信号个数较少,具体如下:利培酮产生血液系统信号3个,分别为巨幼红细胞性贫血($PRR=4.93$, 95%CI为1.57~15.49)、嗜酸细胞增多综合征($PRR=8.33$, 95%CI为3.69~18.85)、红细胞异常($PRR=4.66$, 95%CI为2.20~9.85);齐拉西酮产生血液系统信号1个,为粒细胞缺乏症($PRR=6.72$, 95%CI为2.80~16.13)。其余4种非典型抗精神病药物的血液系统不良反应报告份数、PRR值及95%CI见图2~5。

2.5 非典型抗精神病药物导致的粒细胞缺乏症

根据MHRA法的阈值,利培酮、阿立哌唑导致的粒细胞缺乏症未呈现出信号,提示这2种药物与粒细胞缺乏症的相关性较小。氯氮平导致的粒细胞缺乏症报告份数最多,为626份, $PRR=30.83$, 95%CI为28.39~33.48, $\chi^2=16\ 028.85$,与粒细胞缺乏症呈现出较强的相关性。6种非典型抗精神病药物的粒细胞缺乏症的报告份数及PRR值、95%CI

表3 6种非典型抗精神病药物血液系统ADE基本信息

Table 3 Basic information on hematological system ADE of six kinds of atypical antipsychotics

基本信息维度	基本信息亚类	ADE 报告数量/例					
		氯氮平	奥氮平	阿立哌唑	喹硫平	利培酮	齐拉西酮
性别	女	2 778	289	174	395	110	6
	男	4 563	360	158	245	141	8
	缺失	217	79	50	53	30	2
年龄	0~18 岁	205	15	36	91	45	0
	19~44 岁	2 495	220	91	229	66	2
	45~59 岁	2 121	161	87	118	22	9
	60~74 岁	1 354	103	50	76	60	1
	>74 岁	198	81	23	89	35	1
	缺失	1 185	148	95	90	53	3
报告者	医师	3 529	196	115	182	107	3
	消费者	1 214	211	154	104	36	7
	律师	0	2	13	0	0	0
	其他健康专家	2 178	256	66	301	113	3
	药师	536	51	33	69	23	2
	不清楚	101	12	1	37	2	1
报告国家(前 5 位)		美国	英国	美国	英国	美国	美国
		英国	法国	法国	德国	英国	西班牙
		加拿大	美国	日本	美国	法国	印度
		爱尔兰	澳大利亚	德国	土耳其	加拿大	荷兰
		法国	加拿大	英国	意大利	德国	—

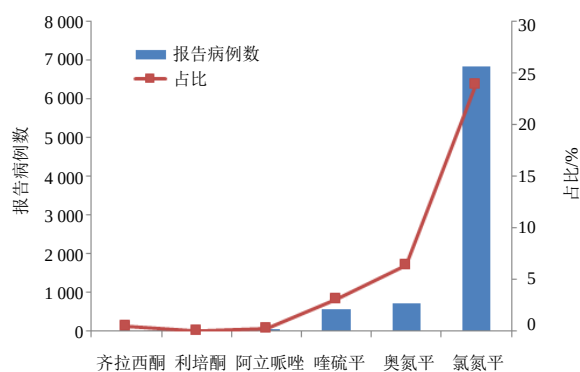


图1 6种非典型抗精神病药物血液系统ADE报告病例数及占比

Fig. 1 Number and proportion of ADE reports related to hematological system of six kinds of atypical antipsychotics

见图6。

3 讨论

本研究纳入的6种非典型抗精神病药物中,氯氮平导致的血液系统不良反应最为常见,在临床实际使用中氯氮平往往伴随着严格的血液学监测^[4]。但根据本研究结果,对于奥氮平、喹硫平等其余几种非典型抗精神病药物导致的血液系统不良反应也应给予足够的关注。此外,本研究发现非典型抗

精神病药物血液系统不良反应集中在白细胞(WBC)分类计数下降,尤其是粒细胞计数的下降。其他血液系统不良反应包括白细胞、粒细胞计数的升高及嗜酸粒细胞增多、贫血、血小板降低等。

粒细胞缺乏症是血液系统不良反应中较为严重且备受关注的1种不良反应。粒细胞缺乏症是指严重中性粒细胞减少,中性粒细胞绝对值多已降至 $0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 以下,使机体对病原体的防御能力降低,导致感染甚至危及生命。本研究结果显示6种非典型抗精神病药物都有粒细胞缺乏症的ADE事件报告,但利培酮与阿立哌唑的相关性较小,氯氮平相关性最强。氯氮平最早在1975年的临床试验中就出现了多例粒细胞缺乏相关严重感染的死亡病例^[5],因此氯氮平在临床应用过程中一直伴随着对血液系统严重不良反应的担忧,导致在许多国家和地区,氯氮平必须在严格血液监测的情况下使用。血液监测计划降低了粒细胞缺乏症的发病率,并降低了药物引起的粒细胞缺乏症的死亡率。

良性种族中性粒细胞减少症(BEN)被定义为中性粒细胞的无症状或良性减少(绝对中性粒细胞计数 $<1.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$),顾名思义,BEN不会增加感染

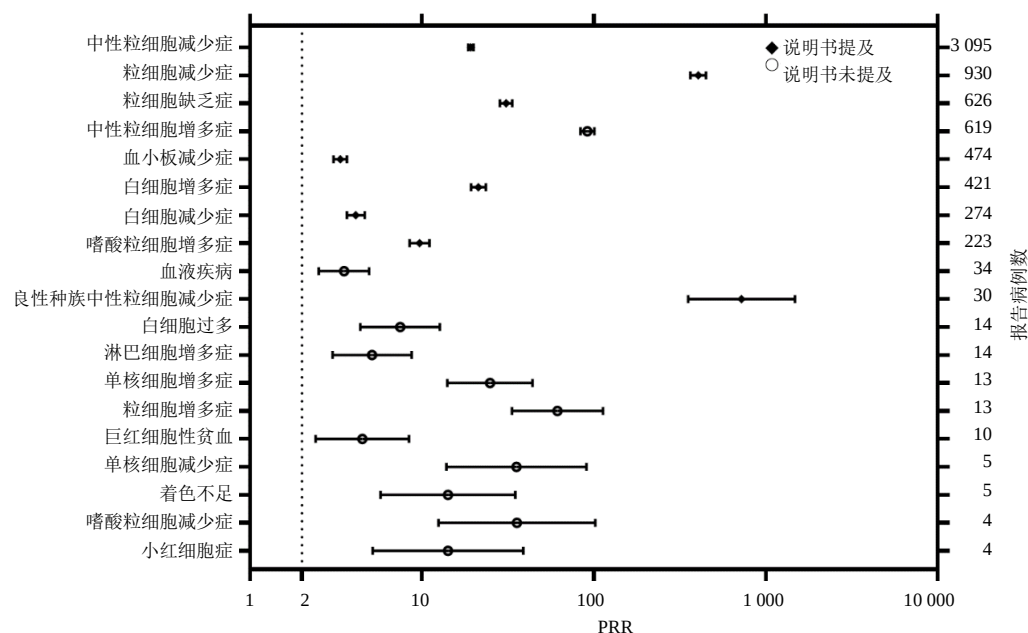


图2 氯氮平血液系统ADE PRR值和95%CI森林图

Fig. 2 Forest plot of PRR value and 95%CI of hematological system ADE of clozapine

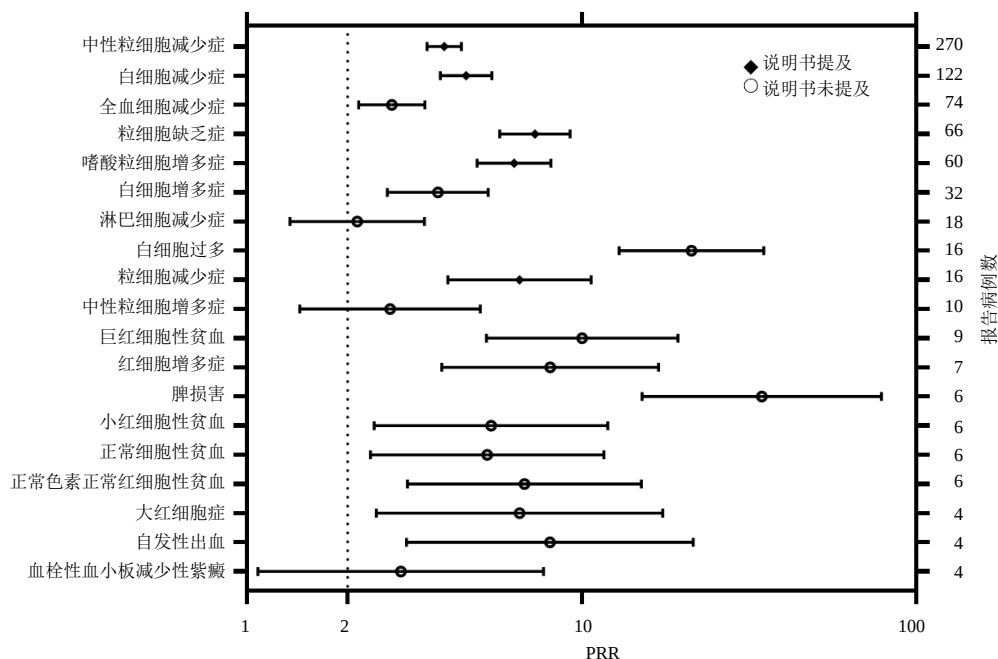


图3 奥氮平血液系统ADE PRR值和95%CI森林图

Fig. 3 Forest plot of PRR value and 95%CI of hematological system ADE of olanzapine

风险。目前一些研究表明BEN主要与非白人种族相关,在非洲或非洲加勒比人后裔以及一些阿拉伯民族和也门犹太人^[6-7]以及欧洲血统的个体中^[8-9]均有报道。有大量证据表明BEN的血液学特征显示出很高的遗传性,在各种类型的研究中估计遗传率为42%~62%^[10],在双胞胎研究中的最高可达96%^[11-12]。此外,一些研究确定了DARC基因内的染色体1q22的多态性是影响非洲血统人群的WBC计

数的重要因素。DARC也称为ACKR1,位于非典型趋化因子受体1(Duffy血型系统),能够解释高达20%的WBC和中性粒细胞计数差异^[13-14]。总体来说,BEN患者如果出现非典型抗精神病药物诱导的中性粒细胞计数减少,但没有感染或吞噬功能受损的证据,则不应妨碍非典型抗精神病药物的继续治疗。但目前BEN的诊断存在一定困难,引入ACKR1基因分型作为BEN的辅助诊断或许有助于减少因

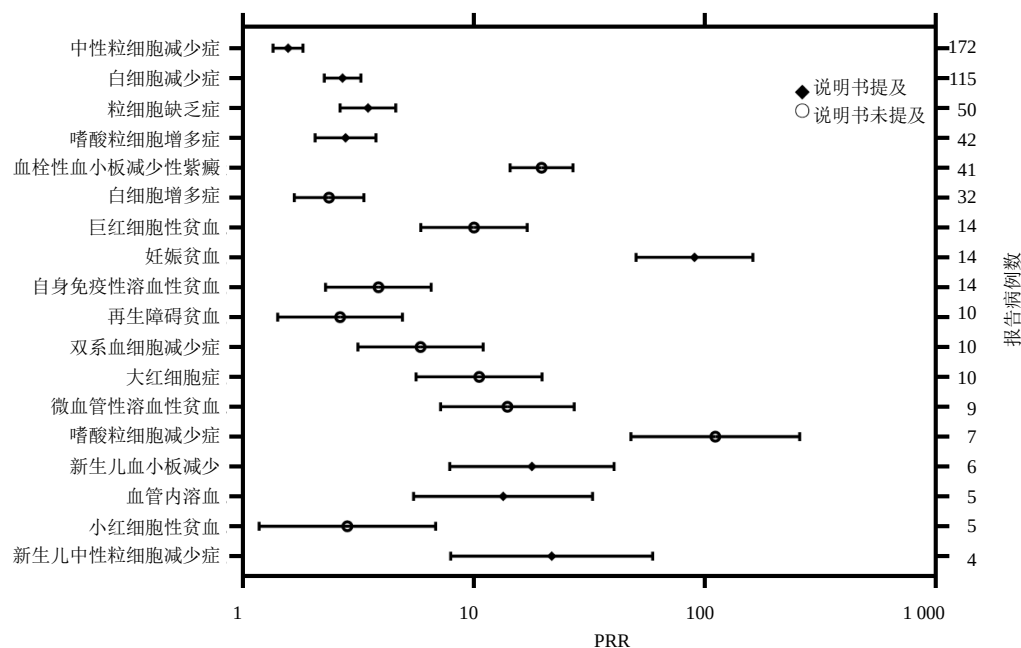


图4 喹硫平血液系统ADE PRR值和95%CI森林图

Fig. 4 Forest plot of PRR value and 95%CI of hematological system ADE of quetiapine

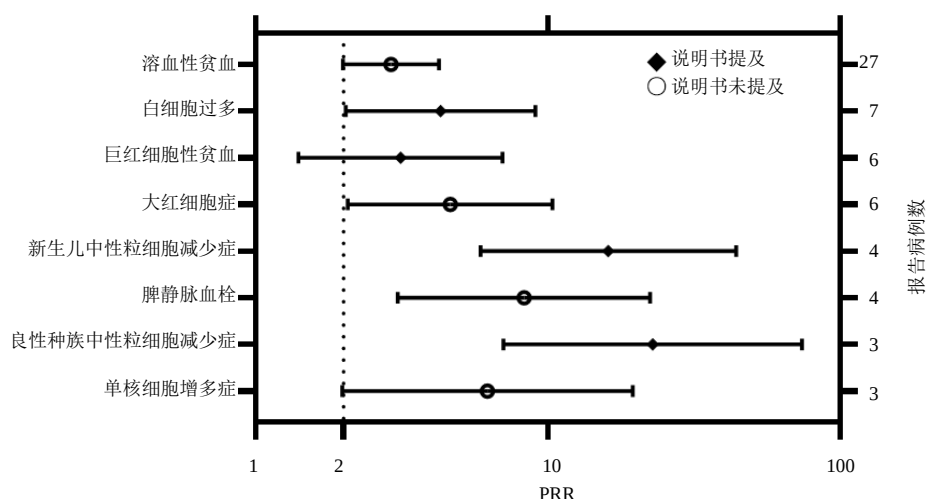


图5 阿立哌唑血液系统ADE PRR值和95%CI森林图

Fig. 5 Forest plot of PRR value and 95%CI of hematological system ADE of aripiprazole

为BEN而停用非典型抗精神病药物的情况。

中性粒细胞增多为说明书未提及的不良反应,但白细胞增多、中性粒细胞增多最常见的原因因为急性感染,有研究结果显示部分非典型抗精神病药物的使用与感染风险的增加有关^[15]。de Leon等^[16]基于世界卫生组织的全球数据库VigiBase的研究发现,肺炎对服用氯氮平患者的致死率很高,致死例数及致死率均远高于粒细胞缺乏症,是服用氯氮平患者死亡的最重要原因之一。Cepaityte等^[17]基于FAERS数据库的药物警戒药效学研究也检测到氯氮平和奥氮平相关细菌性肺炎的信号。因此,临床在使用非典型抗精神病药物例如氯氮平、奥氮平

时,应关注和警惕感染相关风险的增加。

嗜酸粒细胞增多是非典型抗精神病药物相对较为罕见的1种血液系统不良反应,具有免疫反应的特征,通常被认为与I型超敏反应有关。非典型抗精神病药物诱导的嗜酸粒细胞增多也可以分为2种,第1种是短暂的良性嗜酸性粒细胞增多,第2种是伴有器官损害的嗜酸性粒细胞增多。现有的报道已证明非典型抗精神病药物导致的嗜酸性粒细胞增多与肺炎、心肌炎、胰腺炎、结肠炎、肝炎、胸腔积液以及多器官受累有关^[18-25]。若临床使用非典型抗精神病药物过程中出现嗜酸粒细胞增多,需警惕是否同时伴随有器官损害。

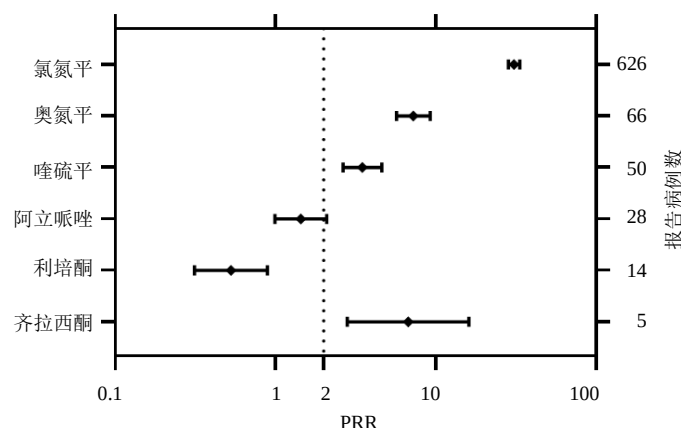


图6 6种非典型抗精神病药物引起粒细胞缺乏症ADE的PRR值和95%CI森林图

Fig. 6 Forest plot of PRR value and 95%CI of agranulocytosis ADE of six kinds of atypical antipsychotics

本研究也存在一定的局限性。FAERS数据库是一个自发的报告系统,向卫生专业人员和公众开放,因此少报、多报或缺失数据是不可避免的,也就无法确定ADE的发生率、无法准确判断ADE与用药的因果关系、无法对影响药品安全性因素进行进一步挖掘,所以谨慎地看待这些信号是有必要的。尽管存在局限性,但FAERS数据库包含大量来自真实世界的药品使用的ADE数据,对于安全监测来说仍然是目前非常有价值的工具。综上所述,临床使用非典型抗精神病药物时,应注意监测血液系统不良事件,尤其是粒细胞缺乏、嗜酸粒细胞增多等。本研究挖掘的说明书未提及的ADE事件有待进一步的临床研究并完善相关产品说明书。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Maher A R, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics [J]. J Manag Care Pharm, 2012, 18(5 Suppl B): S1-S20.
- [2] Sutherland A, Naessens K, Plugge E, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 9(9): CD012555.
- [3] Stroup T S, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications [J]. World Psychiatry, 2018, 17(3): 341-356.
- [4] Nielsen J, Young C, Ifteni P, et al. Worldwide differences in regulations of clozapine use [J]. CNS Drugs, 2016, 30(2): 149-161.
- [5] Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: A review and analysis [J]. Hist Psychiatry, 2007, 18(1): 39-60.
- [6] Hsieh M M, Tisdale J F, Rodgers G P, et al. Neutrophil count in African Americans: Lowering the target cutoff to initiate or resume chemotherapy? [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10): 1633-1637.
- [7] Hsieh M M, Everhart J E, Byrd-Holt D D, et al. Prevalence of neutropenia in the US population: Age, sex, smoking status, and ethnic differences [J]. Ann Intern Med, 2007, 146(7): 486-492.
- [8] Afenyi-Annan A, Ashley-Koch A, Telen M J. Duffy (fy), DARC, and neutropenia among women from the United States, Europe and the Caribbean [J]. Br J Haematol, 2009, 145(2): 266-267.
- [9] Paz Z, Nails M, Ziv E. The genetics of benign neutropenia [J]. Isr Med Assoc J, 2011, 13(10): 625-629.
- [10] Pilia G, Chen W M, Scuteri A, et al. Heritability of cardiovascular and personality traits in 6, 148 Sardinians [J]. PLoS Genet, 2006, 2(8): e132.
- [11] Evans D M, Frazer I H, Martin N G. Genetic and environmental causes of variation in basal levels of blood cells [J]. Twin Res, 1999, 2(4): 250-257.
- [12] Garner C, Tatu T, Reittie J E, et al. Genetic influences on F cells and other hematologic variables: A twin heritability study [J]. Blood, 2000, 95(1): 342-346.
- [13] Reich D, Nalls M A, Kao W H L, et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene [J]. PLoS Genet, 2009, 5(1): e1000360.
- [14] Shriner D, Bentley A R, Doumatey A P, et al. Phenotypic variance explained by local ancestry in admixed African Americans [J]. Front Genet, 2015, 6: 324.
- [15] Rohde C, Siskind D, de Leon J, et al. Antipsychotic medication exposure, clozapine, and pneumonia: Results from a self-controlled study [J]. Acta Psychiatr Scand, 2015, 124(1): 1-10.

- 2020, 142(2): 78-86.
- [16] de Leon J, Sanz E J, de Las Cuevas C. Data from the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with clozapine adverse drug reactions [J]. Schizophr Bull, 2020, 46(1): 1-3.
- [17] Cepaityte D, Siafis S, Egberts T, et al. Exploring a safety signal of antipsychotic-associated pneumonia: A pharmacovigilance-pharmacodynamic study [J]. Schizophr Bull, 2021, 47(3): 672-681.
- [18] Nakamura M, Nagamine T. Eosinophilic pneumonia during treatment with clozapine: Reports from a retrospective case series [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2020, 35(5): 285-291.
- [19] Rizos E, Tsigkaropoulou E, Lambrou P, et al. Risperidone-induced acute eosinophilic pneumonia [J]. In Vivo, 2013, 27(5): 651-653.
- [20] Huang J, Yu Y M, Lin W, et al. Olanzapine-induced peripheral eosinophilia and eosinophilic pleural effusion: A case report [J]. Medicine, 2018, 97(7): e9996.
- [21] Burns A V, Halpin L E, Rosseel S L S. Allergic to clozapine: A case of clozapine-associated eosinophilia with pleural effusions followed by pancreatitis on clozapine rechallenge [J]. J Clin Psychopharmacol, 2020, 40(2): 199-200.
- [22] Raz A, Bergman R, Eilam O, et al. A case report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome [J]. Am J Med Sci, 2001, 321(2): 156-158.
- [23] Kang S H, Lee J I. Eosinophilia, pleural effusion, hepatitis, and jaundice occurring early in clozapine treatment [J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2013, 11(2): 103-105.
- [24] Adamaszek M, Olbrich S, Hegerl U, et al. The risk for myocarditis of clozapine and other atypical antipsychotics: Case report and study of the literature [J]. Psychiatr Prax, 2011, 38(4): 201-203.
- [25] Hawe R, Bolton J M. Response to clozapine-induced microscopic colitis: A case report and review of the literature [J]. J Clin Psychopharmacol, 2008, 28(4): 454-455.

[责任编辑 刘东博]