基于美国FAERS数据库的利培酮不良事件信号挖掘与分析Δ

黄　玲[1*]，王凤玲[1]，陈　力[1]，王新茗[1]，陈　力[2#]（1.成都医学院第一附属医院药学部，成都　610500；2.四川大学华西第二医院药学部，成都　610041）

中图分类号　R969.3；R971　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）03-0350-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.03.18

摘　要　目的　为利培酮的临床安全使用提供参考。**方法**　采用报告比值比法与英国药品和保健品管理局综合标准法，对美国FDA不良事件报告系统（FAERS）数据库中2017年第1季度至2021年第3季度共19个季度的利培酮相关药品不良事件（ADE）报告进行数据挖掘与分析。**结果**　获得以利培酮为首要怀疑药物的ADE报告共计101 181份，涉及患者33 179例。所统计的报告中，男女比约为6.21∶1；以＜18岁的患者居多（占15.01%）；上报ADE者主要为消费者（占69.74%），上报国家主要为美国（占79.72%）；使用口服剂型的患者最多（占83.71%）。共产生ADE信号409个，包括男性乳腺发育、假性男性乳房发育症、体质量异常增加、高催乳素血症和Wellens综合征等；涉及26个系统器官分类，主要为生殖系统及乳腺疾病，各类损伤、中毒及操作并发症，精神病类，代谢及营养类疾病，各类神经系统疾病等。**结论**　利培酮常见ADE信号及其累及系统器官与说明书基本一致，但也要警惕其说明书中未记载的ADE，如Wellens综合征、纤维增生性心内膜炎、门静脉海绵样变性、兔子综合征等。

关键词　利培酮；药品不良事件；信号；数据挖掘；药品不良反应

Mining and analysis of risperidone adverse event signals based on FAERS database

HUANG Ling[1], WANG Fengling[1], CHEN Li[1], WANG Xinming[1], CHEN Li[2]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 2. Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for safe use of risperidone in clinic. **METHODS** Data mining and analysis of risperidone-related adverse drug event (ADE) reports from the first quarter of 2017 to the third quarter of 2021 in the United States FAERS database were carried out using reported odds ratio and composite criteria methods from Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. **RESULTS** There were 101 181 ADE reports with risperidone as the primary suspect drug, involving a total of 33 179 patients. Among those reports, the male-to-female ratio was about 6.21 to 1; most of them were ＜18 years old (15.01%); ADE was mainly reported by consumers (69.74%) and mainly reported by the United States (79.72%); oral dosage form was the most used, accounting for 83.71%. A total of 409 ADE signals were obtained, including male breast development, pseudogynecomastia, abnormal increase in body mass, hyperprolactinemia and Wellens syndrome, etc. Twenty-six systems and organs were involved, mainly including reproductive system and breast diseases, various injuries, poisoning and operational complications, mental diseases, metabolic and nutritional diseases, and various nervous system diseases, etc. **CONCLUSIONS** The common ADE signals of risperidone and the system involved are consistent with the instructions, but we should also be alert to the ADE not recorded in the instruction, such as Wellens syndrome, fibroproliferative endocarditis, cavernous degeneration of portal vein, rabbit syndrome, etc.

KEYWORDS　risperidone; adverse drug events; signal; data mining; adverse drug reaction

流行病学和经济学研究表明，精神疾病的全球负担相当沉重，无论是对人类健康的影响还是社会福利的损失。根据2019年全球疾病负担（global burden of disease，GBD）研究结果，超过1.25亿伤残调整生命年归因于精神障碍，约占全球疾病负担的5%[1]。当前，临床治疗精神疾病仍以药物治疗为主，主要包括第一代抗精神病药物（first-generation antipsychotics，FGAs）和第二代抗精神病药物（second-generation antipsychotics，SGAs）两类。其中，SGAs因为具有较好的治疗效果和较低的副作用，

Δ **基金项目**　四川省科技计划项目（No.2019JDR0163）；四川省医学（青年创新）科研课题（No.Q21072）

＊ **第一作者**　主管药师。研究方向：临床药学。E-mail：542947085@qq.com

通信作者　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学与医院合理用药。E-mail：13674852@qq.com

常被优先使用。

利培酮为SGAs的代表药物之一，具有独特的中枢神经系统药理作用、较少的椎体外系副反应、良好的耐受性、明确的适宜剂量等优点[2]，上市后逐渐成为临床应用广泛的抗精神病药物之一。但是，2015年加拿大卫生部和澳大利亚医疗产品管理局先后发布信息要求限制利培酮的适应证，尤其是限制其用于血管性和混合性痴呆患者，并修改了其说明书[3—4]。同时，医务人员在使用该药时也发现其可导致严重粒细胞缺乏症、肝衰竭、与梦游和失眠相关饮食失调症等药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）[5—7]。基于此，本研究拟通过数据挖掘技术检测近5年（2017—2021年）真实世界中利培酮的药品不良事件（adverse drug event，ADE）信号并对其进行分析，从而为该药的临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库，选择其中2017年第1季度至2021年第3季度共19个季度的数据，包括个人信息记录（DEMO）、不良事件记录（REAC）、药物使用记录（DRUG）、事件结局（OUTC）、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，导入MySQL数据库。

1.2 数据收集与筛选

以美国FDA批准药品及不良反应公众数据库（public dashboard）中的药品名称为标准，通过MySQL数据库对药品的商品名和通用名在“drug name”字段进行模糊匹配，通过ID号删除重复数据，筛选出首要怀疑药物为利培酮的所有报告。利培酮的通用名为“risperidone”，商品名有“Perseris Kit”“Risperdal”“Risperdal Consta”“Risperidone”。

1.3 数据处理

美国FAERS数据库中的各项数据是采用国际医学科学组织理事会发布的《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）中的首选术语（preferred terms，PT）进行编码[8]。本研究中的ADE采用MedDRA中的首选系统器官分类（system organ class，SOC）和PT进行归类分析。在MedDRA官方网站（https://www.meddra.org/）下载并运行MedDRA Desktop Browsers软件，将需要汉化的PT的英文名导入软件，系统会自动输出中英文映射表。本研究中SOC和PT的中英文名称均参照该映射表。

1.4 ADE数据分析

采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法与英国药品和保健品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）综合标准法分别计算ROR值、比例报告比（proportional reporting ratio，PRR）值及卡方（χ^2）值等，筛选潜在的ADE信号——基于比例失衡法四格表（表1），获取首要怀疑药物的目标ADE报告数及ADE发生的背景数等数据，根据公式（表2）计算ROR值和PRR值[9—10]。将ROR法中95%置信区间（confidence interval，CI）下限大于1且报告数不少于3例的事件和MHRA综合标准法中PRR＞2、χ^2＞4且报告数不少于3例的事件定义为ADE信号[9—10]。所有统计分析均采用Microsoft Excel 2016软件完成。

表1 比例失衡法四格表

药品类别	目标ADE数	其他ADE数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表2 比例失衡法的计算公式及阈值

方法	计算公式	阈值
ROR法	$ROR=(a/c)/(b/d)$	当$a\geq3$且ROR的95%CI下限大于1时，则提示生成1个ADE信号
	$ROR\ 95\%CI=\exp[\ln(ROR)\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}]$	
MHRA综合标准法	$PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$	当$a\geq3$、PRR＞2且χ^2＞4时，则提示生成1个ADE信号
	$\chi^2=\frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)\times(c+d)\times(a+c)\times(b+d)}$	

2 结果

2.1 ADE报告基本信息

采用上述方法检索和收集，获得“首要怀疑药物”相关ADE报告共计6 900 469份，其中以利培酮为首要怀疑药物的相关ADE报告共计101 181份，涉及患者33 179例。删除重复数据后，获得性别信息完整的病例30 316例，男女比例为6.21∶1；年龄信息完整的病例比例为40.41%，以＜18岁的患者居多。从报告者的来源来看，以消费者上报的ADE最多，占比为69.74%；从报告国家来看，大多数报告来自美国，占比为79.72%；从给药途径来看，患者采用最多的给药途径为口服，占比为83.71%。利培酮相关ADE报告的基本信息见表3。

2.2 利培酮ADE的PT层级检测结果

经ROR法和MHRA综合标准法检测，利培酮PT层级共产生了409个ADE信号，共涉及73 058份ADR报告、29 069例患者。按照检测结果的PRR值排序，排前5位的PT依次是男性乳腺发育、假性男性乳房发育症、体质量异常增加、高催乳素血症和Wellens综合征，具体情况见表4。

2.3 利培酮ADE的SOC层级检测结果

将上述PT层级检测结果映射到对应的SOC，可得利培酮的ADE信号共涉及26个SOC。其中ADE报告

表3　利培酮相关ADE报告的基本信息

项目	亚类项目	例数	构成比/%
性别	男	26 112	78.70
	女	4 204	12.67
	不清楚	2 863	8.63
年龄	<18岁	4 980	15.01
	18～45岁	4 693	14.14
	46～65岁	2 089	6.30
	>65岁	1 644	4.95
	不清楚	19 773	59.59
报告者	消费者	23 139	69.74
	保健专业人士	1 696	5.11
	律师	413	1.24
	医师	2 997	9.03
	其他健康专家	3 079	9.28
	药师	1 719	5.18
	不清楚	136	0.41
报告国家	美国	26 449	79.72
	法国	1 325	3.99
	英国	959	2.89
	德国	662	2.00
	意大利	599	1.81
	日本	493	1.49
	加拿大	295	0.89
	中国	258	0.78
	西班牙	222	0.67
	哥伦比亚	209	0.63
给药途径/转运方式	口服	27 773	83.71
	肌内注射	2 647	7.98
	皮下注射	139	0.42
	经胎盘吸收[a]	46	0.14
	经乳汁吸收[a]	8	0.02
	其他	21	0.06
	不清楚	2 545	7.67

a：患者未直接服用利培酮，而是经胎盘或经乳汁吸收间接或被动暴露于该药

数排前5位的SOC依次是生殖系统及乳腺疾病，各类损伤、中毒及操作并发症，精神病类，代谢及营养类疾病，各类神经系统疾病，具体情况见图1。

3　讨论

传统的抗精神病药物（如氯氮平等）最常见的不良反应为锥体外系不良反应（extrapyramidal side effect，EPS）[11]。但有研究指出，利培酮诱发EPS的可能性较小，且呈剂量依赖性，60%～70%使用该药的患者在高剂量（6 mg/d）时才出现EPS[12]。另有学者基于锥体外系症状评定量表（Extrapyramidal Symptom Rating Scale，ESRS），发现利培酮在<16 mg/d剂量下的ESRS总评分<5分，得出其EPS的发生概率小[13]。由表4可知，本研究中利培酮的EPS在所有ADE中排第13位，除此之外，PT层级排前50位的ADE中还有齿轮样强直、侧弓反张、舌伸出、挺舌反应等EPS相关ADR，这与上述研究存在一定的差异，不排除与本研究中的患者可能使用了更高剂量（>16 mg/d）的利培酮有关。

表4　利培酮ADE的PT层级检测结果（按PRR值排序，前50位）

排序	PT	报告数	占比/%	PRR	ROR（95%CI）
1	男性乳腺发育	18 778	25.70	1 922.16	4 427.24（4 216.794，4 648.188）
2	假性男性乳房发育症	16	0.02	1 103.88	1 104.41（321.784，3 790.499）
3	体质量异常增加	7 402	10.13	1 047.91	1 348.54（1 273.293，1 428.224）
4	高催乳素血症	2 309	3.16	612.71	658.46（606.657，714.684）
5	Wellens综合征[a]	11	0.02	569.19	569.38（181.290，1 788.234）
6	溢乳	2 115	2.89	492.97	526.46（486.395，569.835）
7	锰减少[a]	6	0.01	310.47	310.52（87.622，1 100.449）
8	情绪障碍	4 759	6.51	151.12	176.26（169.492，183.295）
9	纤维增生性心内膜炎[a]	5	0.01	147.84	147.86（46.926，465.911）
10	中性分叶核粒细胞	4	0.01	137.98	138.00（38.941，489.059）
11	肥胖	1 967	2.69	127.91	135.90（128.335，143.918）
12	门静脉海绵样变性[a]	4	0.01	103.49	103.50（31.165，343.738）
13	锥体外系疾病	1 207	1.65	92.53	95.98（89.605，102.812）
14	高渗性糖尿病	4	0.01	91.99	92.00（28.330，298.766）
15	酮症倾向性糖尿病	5	0.01	79.61	79.62（28.382，223.346）
16	兔子综合征[a]	19	0.03	78.65	78.70（46.398，133.476）
17	血催乳素升高	398	0.54	74.08	74.97（66.823，84.104）
18	暴露于被污染的器械	10	0.01	54.47	54.48（27.146，109.354）
19	乳房增大	197	0.27	51.42	51.72（44.231，60.475）
20	乳腺分泌物	83	0.11	46.18	46.29（36.482，58.744）
21	同性恋[a]	5	0.01	45.00	45.00（17.107，118.379）
22	自卑感	3	<0.01	44.35	44.36（12.746，154.357）
23	微睡眠	3	<0.01	44.35	44.36（12.746，154.357）
24	男性乳腺病变	8	0.01	41.40	41.41（19.380，88.463）
25	三支传导阻滞	6	0.01	40.06	40.07（16.715，96.044）
26	酒精性心肌病[a]	3	<0.01	38.81	38.81（11.308，133.207）
27	低张力性膀胱[a]	4	0.01	36.00	36.00（12.449，104.103）
28	性别焦虑症	6	0.01	35.48	35.49（14.926，84.378）
29	进行性核上性麻痹[a]	8	0.01	35.23	35.24（16.650，74.577）
30	痉挛性发音困难	11	0.02	35.03	35.04（18.492，66.390）
31	靶样皮损[a]	7	0.01	34.50	34.50（15.500，76.807）
32	恐高症	3	<0.01	34.50	34.50（10.162，117.127）
33	半椎体畸形[a]	7	0.01	33.69	33.70（15.159，74.921）
34	乳头肿胀	8	0.01	33.12	33.12（15.703，69.873）
35	调整后钙升高[a]	4	0.01	33.12	33.12（11.526，95.172）
36	体质量过大	288	0.39	32.33	32.60（28.780，36.928）
37	妊娠躯体症状障碍	4	0.01	30.66	30.67（10.730，87.648）
38	齿轮样强直	40	0.05	30.33	30.36（21.784，42.317）
39	黑棘皮症[a]	7	0.01	30.18	30.19（13.660，66.725）
40	恶性紧张症	11	0.02	29.96	29.97（15.922，56.400）
41	黄瘤[a]	7	0.01	28.98	28.98（13.140，63.927）
42	蜡样屈曲[a]	5	0.01	28.75	28.75（11.282，73.271）
43	乳头内陷[a]	3	<0.01	28.22	28.23（8.448，94.312）
44	损伤	1 997	2.73	27.73	29.44（28.063，30.891）
45	侧弓反张	41	0.06	26.94	26.97（19.476，37.352）
46	乳头增大	4	0.01	25.87	25.88（9.150，73.170）
47	舌伸出	17	0.02	24.95	24.97（15.093，41.301）
48	郁闷	6	0.01	24.84	24.84（10.651，57.940）
49	挺舌反应	3	<0.01	23.88	23.88（7.229，78.915）
50	代谢综合征	10	0.01	22.50	22.50（11.716，43.224）

a：药品说明书未记载的ADR

根据表4结果，PT层级排第1、2、4、6、17、19、20、24位的ADE均与乳腺疾病相关，这可能与患者使用利培酮后出现催乳素水平持续升高有关[14]。有研究表明，与其他SGAs相比较，利培酮可显著促进患者催乳素水平升高[15]。另有研究表明，对于使用利培酮治疗的患者，其

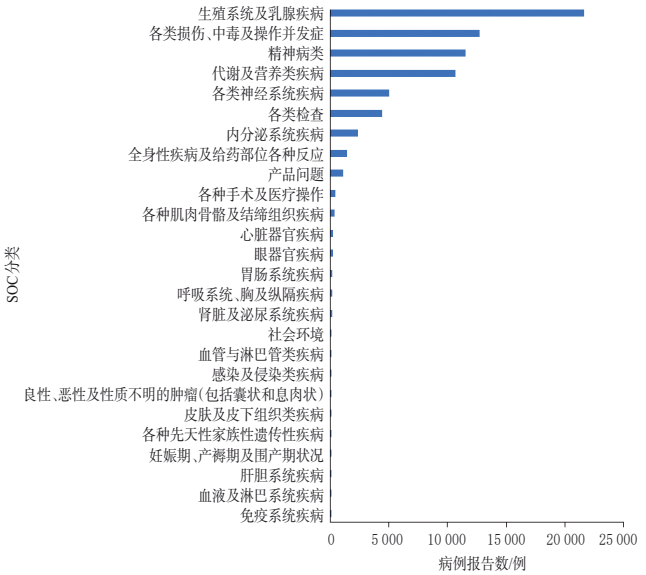


图1　利培酮ADE的SOC层级检测结果

血清催乳素水平升高可能存在较大的个体差异(催乳素的水平范围为26.9～320.0 ng/mL),并且该药升高患者催乳素的作用呈剂量依赖性[16－17]。还有研究表明,利培酮促进催乳素水平升高的作用可能与*CYP2D6*基因多态性有关,*CYP2D6*超快代谢型患者可能更容易发生催乳素水平升高的现象[18]。

利培酮ADE的SOC层级检测结果与其说明书基本一致。报告数最多的是生殖系统及乳腺疾病,主要临床症状为男性乳腺发育、溢乳、乳房增大及性功能障碍,这与说明书中描述的生殖系统和乳腺疾病相关ADR相似。本研究中SOC层级位居第4的代谢及营养类疾病,主要表现为体质量异常、肥胖、高血糖症、体质量过大及食欲增加,这与利培酮的说明书描述一致,其发生机制可能与脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)信号转导有关——BDNF表达水平的升高与利培酮诱导的体质量增加呈负相关,且这种负相关依赖于*BDNF Val66Met*的基因多态性[19]。利培酮常见的ESP归属于本研究中SOC层级位居第5的各类神经系统疾病,该结果与利培酮相对传统抗精神病药物有较少的ESP观点相符。

有报道指出,10%～15%的女性患有围产期抑郁症或焦虑症[20],这对孕产妇和胎儿均会产生持久的不良影响。利培酮及其代谢物能穿过胎盘,在妊娠晚期使用可能会导致分娩后新生儿出现EPS和(或)戒断症状[21]。本研究发现,利培酮导致胎儿畸形的临床表现有半椎体畸形、畸形足和食管闭锁,但是由于缺乏给药剂量及给药时程的详细数据,妊娠期究竟能否使用利培酮有待商榷。有报道指出,当孕妇使用利培酮剂量≥2 mg/d时可能增加胎儿心脏畸形的风险[20]。也有文献报道,利培酮可导致胎儿畸形,通常不推荐用于备孕或者怀孕的妇女,但对于已经服用利培酮治疗而意外怀孕的妇女,在综合评估产前暴露药物的潜在不良结局与未经治疗疾病的潜在风险之间的利弊后,在利大于弊时也可继续接受利培酮治疗[22－23]。因此,建议妊娠早期避免使用利培酮,而对于妊娠中晚期必须使用该药治疗的患者应在专业医疗人员(如神经内科医师、产科医师等)监督下使用。

利培酮最早是以口服剂型上市,后出现注射剂型(如注射用利培酮微球和利培酮注射缓释混悬液)。相较于口服剂型,利培酮注射剂型的优势在于其为长效制剂,可减少给药频次(如肌内注射制剂为每2周1次,皮下注射制剂为每4周1次),有助于提高患者依从性,并可降低病情的复发频率[24]。有文献指出,利培酮无论是口服制剂还是注射剂均可导致患者催乳素水平升高,但注射剂引起的催乳素的升高水平较口服制剂更低[25－26];且对于先前接受口服制剂的患者在改用注射剂后,会表现出催乳素水平降低的现象[27];同时,2种剂型在患者增加体质量方面的作用相似,但注射剂在ESRS评分上较口服制剂有所改善[27]。

本研究存在的局限性包括:(1)FAERS数据库的数据来源广,部分信息缺失,无法对每个项目(如性别、年龄或给药剂量等)进行更详细的分析;(2)FAERS数据库中的ADE报告存在少报、漏报情况,这可能导致部分ADE信号被低估或高估;(3)无法评估药物与ADE信号之间的因果关系,尚需进一步通过临床研究和评估予以确定。

综上所述,基于美国FAERS数据库的利培酮ADE主要为男性乳腺发育、假性男性乳房发育症、体质量异常增加、高催乳素血症和Wellens综合征等;涉及生殖系统及乳腺疾病,各类损伤、中毒及操作并发症,精神病类,代谢及营养类疾病,各类神经系统疾病等。临床医师应加强对利培酮常见ADR的认识,重视患者尤其是孕产妇使用该药的安全性,促进临床合理用药。对于利培酮药品说明书以外的ADE信号,如Wellens综合征、纤维增生性心内膜炎、门静脉海绵样变性、兔子综合征等,可进一步研究其与药物的因果关系,同时警惕这些ADE对原发疾病及患者的影响。

参考文献

[1] ARIAS D, SAXENA S, VERGUET S. Quantifying the global burden of mental disorders and their economic value[J]. EClinicalMedicine, 2022, 54: 101675.

[2] GERMANN D, KURYLO N, HAN F X. Risperidone[J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2012, 37: 313-361.

[3] 国家药品不良反应监测中心.药物警戒快讯[J].中国药物警戒,2015,12(5):318-320.
[4] 国家药品不良反应监测中心.药物警戒快讯[J].中国药物警戒,2015,12(11):701-704.
[5] 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应信息通报:关注非典型抗精神病药的严重不良反应[J].中国药物警戒,2016,13(4):253-254.
[6] 国家药物不良反应监测中心.药物警戒快讯[J].中国药物警戒,2015,12(4):254-256.
[7] 加拿大卫生部.加拿大评估非典型抗精神病药与梦游和失眠相关饮食失调症的潜在风险[J].中国医药导刊,2017,19(11):1249.
[8] TIEU C,BREDER C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries[J]. Drug Saf,2018,41(12):1375-1385.
[9] 王懿怡,陈力.基于FDA疫苗不良事件报告系统数据的人乳头状瘤病毒四价疫苗不良反应信号监测[J].医药导报,2020,39(1):17-21.
[10] 陈乾,陈力,程艺.基于美国FAERS数据库亮丙瑞林和戈舍瑞林不良反应信号检测[J].医药导报,2020,39(10):1366-1374.
[11] RICHARD F,LUIGI X C,MICHELLE A C.图解药理学:中文翻译版[M].罗俊,译.北京:科学出版社,2014:137-142.
[12] CHOPKO T C,LINDSLEY C W. Classics in chemical neuroscience:risperidone[J]. ACS Chem Neurosci,2018,9(7):1520-1529.
[13] MÖLLER H J. Risperidone:a review[J]. Expert Opin Pharmacother,2005,6(5):803-818.
[14] HUANG M L,VAN PEER A,WOESTENBORGHS R,et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects[J]. Clin Pharmacol Ther,1993,54(3):257-268.
[15] KOMOSSA K,RUMMEL-KLUGE C,SCHWARZ S,et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia[J]. Cochrane Database Syst Rev,2011,21(1):CD006626.
[16] LEE B H. The relationship between prolactin response and clinical efficacy of risperidone in acute psychotic inpatients[J]. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry,2006,30(4):658-662.
[17] TURRONE P,KAPUR S,SEEMAN MV,et al. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics[J]. Am J Psychiatry,2002,159(1):133-135.
[18] TROOST P W,LAHUIS B E,HERMANS M H,et al. Prolactin release in children treated with risperidone:impact and role of CYP2D6 metabolism[J]. J Clin Psychopharmacol,2007,27(1):52-57.
[19] LIU J H,WANG P P,SUN L L,et al. The association between BDNF levels and risperidone-induced weight gain is dependent on the BDNF Val66Met polymorphism in antipsychotic-naive first episode schizophrenia patients:a 12-week prospective study[J]. Transl Psychiatry,2021,11(1):458.
[20] BROWN H K,et al. Perinatal mental illness and maternal autoimmune disease:a review of current evidence and avenues for future research[J]. Front Neuroendocrinol,2022,65:100975.
[21] Lexicomp Editorial Advisory Panel. Risperidone:drug information[EB/OL]. [2022-10-16]. https://www.uptodate.com/contents/risperidone-drug-information?search=%E5%88%A9%E5%9F% B9%E9%85%AE&source=panel_search_result&selectedTitle=1~120&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
[22] WANG Z X,BRAUER R,MAN K K C,et al. Prenatal exposure to antipsychotic agents and the risk of congenital malformations in children:a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Clin Pharmacol,2021,87(11):4101-4123.
[23] ENNIS Z N,DAMKIER P. Pregnancy exposure to olanzapine,quetiapine,risperidone,aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2015,116(4):315-320.
[24] LARSEN ER,DAMKIER P,PEDERSEN LH,et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding[J]. Acta Psychiatr Scand Suppl,2015,132(S445):1-28.
[25] KEITH S. Use of long-acting risperidone in psychiatric disorders:focus on efficacy,safety and cost-effectiveness[J]. Expert Rev Neurother,2009,9(1):9-31.
[26] PEUSKENS J,PANI L,DETRAUX J,et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels:a comprehensive review[J]. CNS Drugs,2014,28(5):421-453.
[27] LOVE R C,CONLEY R J. Long-acting risperidone injection[J]. Am J Health Syst Pharm,2004,61(17):1792-1800.

(收稿日期:2022-06-27 修回日期:2022-12-19)
(编辑:胡晓霖)