

真实世界中氯丙嗪超适应证用药合理性分析

闫奕龙^{1,2}, 王召健^{1,2}, 郭姗姗¹, 赵志刚¹, 李 草¹, 霍记平¹

1. 首都医科大学附属北京天坛医院药学部 (北京 100070)

2. 首都医科大学药学院临床药理学系 (北京 100070)

【摘要】目的 基于循证医学评价氯丙嗪超适应证用药合理性, 为促进临床合理用药提供参考。**方法** 抽取 2017—2019 年《医院处方分析合作项目》中门诊患者使用氯丙嗪的处方, 以药品说明书为依据, 判断是否为超适应证用药, 结合联合用药方案, 并依照循证医学证据, 综合评价其合理性。**结果** 共分析氯丙嗪处方 9 620 张, 其中超适应证处方 4 388 张, 超适应证用药发生率为 45.61%, 联合用药处方中超适应证用药率为 20.45%。超适应证主要包括支气管等呼吸道疾病、精神障碍、精神发育迟缓、癫痫、双相情感障碍等。**结论** 氯丙嗪超适应证用药普遍, 部分存在合理性, 但仍有用药风险, 医疗机构应规范其超适应证用药管理, 促进氯丙嗪的临床合理应用。

【关键词】 氯丙嗪; 超适应证用药; 联合用药; 真实世界

Rationality analysis of off-label use of chlorpromazine in real world

Yi-Long YAN^{1,2}, Zhao-Jian WANG^{1,2}, Shan-Shan GUO¹, Zhi-Gang ZHAO¹, Cao LI¹, Ji-Ping HUO¹

1. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China

2. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Ji-Ping HUO, Email: gaoshan-523@163.com; Cao LI, Email: livenlife@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the rationality of off-label use of chlorpromazine through evidence-based medicine, so as to provide evidence for promoting clinical rational drug use. **Methods** The prescriptions of chlorpromazine used in outpatient of hospital prescription cooperative program in 2017-2019 were pooled to determine whether it was off-indication based on the drug instructions, and to evaluate its rationality according to evidence-based evidence and poly-pharmacy. **Results** A total of 9 620 prescriptions of chlorpromazine were analyzed, including 4 388 off-label prescriptions, the incidence of off-label drug use was 45.61%, and the rate of off-label drug use was 20.45% in poly-pharmacy. Off-indications mainly include bronchial and other respiratory diseases, mental disorders, mental retardation, epilepsy, bipolar disorder etc. **Conclusion** The off-label use of chlorpromazine is common, part of

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202301002

基金项目: 北京市医院管理中心扬帆计划 (ZYLX201827), 北京天坛医院苗圃工程 (2020MP07), 中国药学会医院药学专委会科研项目 (CPA-Z05-ZC-2022-002)

通信作者: 霍记平, 博士, 副主任药师, Email: gaoshan-523@163.com

李草, 博士, 副主任药师, Email: livenlife@163.com

them are reasonable, but there are still drug risks. Medical institutions should standardize the management of off-label use and promote the rational clinical use of chlorpromazine.

【Keywords】 Chlorpromazine; Off-label drug use; Poly-pharmacy; Real-world

精神疾病的终身患病率较高，对其发病机制的研究愈发深入，同时，抗精神病药物的研究也在飞速发展。20 世纪 50 年代初氯丙嗪的发现彻底改变了精神分裂症的临床治疗，推动了精神药理学的发展^[1]。同时，基于氯丙嗪多样的药理作用，其广泛应用于呃逆、躁狂等适应证，但超说明书用药情况也很普遍。超说明书用药，又称“药品未注册用法”、药品拓展性应用，一般是指临床治疗中药品使用的适应证、适应人群、给药剂量、疗程或给药途径等不在药品监督管理部门批准的说明书范围内^[2]。我国法律已明确临床用药依据不只是药品说明书，2021 年 8 月 20 日通过的《中华人民共和国医师法》首次将超说明书用药写入法规：“在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下，医师取得患者明确知情同意后，可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗”^[3]。实践中，超说明书用药可能是因为医生自身用药不规范，也可能是因为药品说明书更新滞后或药品说明书不符合临床治疗实际。本文基于循证医学探讨氯丙嗪超适应证用药的合理性，旨在规范临床用药，为患者最适宜的临床用药方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据来源于中国药学会医院药学专业委员会《医院处方分析合作项目》^[4]数据库中收集的全国九城市样本医院 2017—2019 年的门诊处方信息。《医院处方分析合作项目》采用简单随机抽样方法，每个季度随机抽取 10 个工作日的门诊

处方，从中选择使用氯丙嗪的处方。纳入标准：①处方时间为 2017 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日；②门诊处方；③处方药物中包含氯丙嗪。排除标准：①重复的处方；②缺乏年龄、诊断信息不全的处方。整理处方中患者性别、年龄、科室、原始诊断、联合用药等信息作为样本数据。因本文为回顾性研究，且为描述性统计，不是前瞻性研究，故按照一般原则，未进行样本量估算。

1.2 方法

以国家药品监督管理局（NMPA）批准的氯丙嗪最新版本药品说明书为依据，从适应证角度判断超说明书用药，对同一处方或医嘱中存在的多个适应证均作出超适应证判断。根据国际疾病分类第 10 版（ICD-10）将所有原始诊断进行编码，再根据编码将常见适应证进行分类。以美国食品药品监督管理局（FDA）批准的药品说明书、Micromedex 数据库、Up To Date 临床顾问，以及 PubMed、Web of Science 和 CNKI 等中英文文献数据库中的相关文献作为循证证据，并采用 Micromedex 的 Thomson 分级（表 1）评定循证证据等级^[5]，对 2017—2019 年氯丙嗪的超适应证用药进行合理性评价。根据分级标准推荐等级，将不低于 IIb 的超适应证视为合理。

2 结果

2.1 样本抽取结果

收集北京、上海、广州、成都、杭州、沈阳、哈尔滨、天津、郑州 9 个城市的 68 家样本医院 2017—2019 年门诊处方信息，其中北京 4 家、上海 12 家、广州 11 家、成都 7 家、杭州 11 家、

表1 Micromedex的Thomson分级

Table 1. Thomson grading of Micromedex

有效性等级	推荐等级	证据等级
I 治疗有效	I 推荐	A 随机对照试验的荟萃分析；多中心、设计良好、大规模的随机临床试验
IIa 证据支持有效	IIa 大多数情况下推荐	B 结论冲突的随机对照试验的荟萃分析；小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验；非随机研究
IIIb 有效性具有争议	IIIb 在某些情况下推荐	C 专家意见或共识；个案报道或系列案例
III 治疗无效	III 不推荐使用	D 没有证据

沈阳7家、哈尔滨6家、天津4家、郑州6家。

2.2 患者基本情况

共纳入门诊处方9 620张,患者基本情况见表2。其中女性患者占比44.4%,男性患者占比55.6%。超适应证用药处方共4 388张,其中女性

表2 患者基本情况[n (%)]

Table 2. Basic characteristics of patients [n(%)]

变量	处方总数	超适应证处方
性别		
男	5 348	2 529 (47.3)
女	4 272	1 859 (43.5)
年龄(岁)		
1~11	2 580	2 580 (100.0)
12~17	86	76 (88.4)
18~65	4 801	1 089 (22.7)
>65	1 858	427 (23.0)
科室		
精神心理科	5 865	935 (15.9)
其他科室	3 755	3 453 (92.0)
联合用药		
单用氯丙嗪	4 715	3 385 (71.8)
2药联用	3 235	657 (20.3)
3药联用	1 264	256 (20.3)
≥4药联用	406	90 (22.2)

占比43.5%,男性占比47.3%。可见使用氯丙嗪的患者及其超适应证用药男性比例较高。

将患者年龄分为1~11岁、12~17岁、18~65岁、>65岁四个年龄段,其中18~65岁患者使用氯丙嗪最普遍,占比49.9%。四个年龄段中超适应证使用氯丙嗪的情况以1~11岁的青少年最为突出,全部为超适应证用药。

精神心理科处方的比例最高(61.0%),说明氯丙嗪主要应用于精神心理科,与其主要适应证——精神分裂症一致,氯丙嗪在非精神心理科的超适应证用药更为普遍,占比92.0%。

单独使用氯丙嗪的处方共4 715例(49.0%),两种药物联用的处方共3 235例(33.6%),三种药物联用的处方共1 264例(13.1%),四种及以上药物联用的处方共406例(4.2%)。氯丙嗪单独使用的情况较普遍,两种药物联用比例最高,联合用药种类越多,比例越低,但单独使用氯丙嗪的超适应证用药情况相应增加,占比71.8%。

2.3 超适应证用药情况

符合说明书适应证的诊断处方共5 232张,占比54.4%。使用最普遍的适应证为精神分裂症。超适应证使用氯丙嗪的数据统计见表3,超适应证中,推荐等级不低于IIb的包括精神障碍、精

表3 不同超适应证用药情况[n (%)]

Table 3. Off-label use of different indication [n(%)]

诊断	处方数 (%)	Thomson分级			合理性	证据来源
		有效性等级	推荐等级	证据等级		
支气管等呼吸道疾病 ^b (J06,J40,J04,J21)	2 264 (23.5)	IIa	III	C	否	部分病因存在小规模随机对照试验
精神障碍 ^a (F99,F09,F06,F43)	154 (1.6)	I	IIb	B	是	Micromedex
精神发育迟缓 ^a (F70,F71,F72,F78,F79)	154 (1.6)	I	IIb	B	是	Micromedex
双相情感障碍 ^a (F31)	153 (1.6)	I	IIb	B	是	FDA说明书、Micromedex
癫痫 ^b (G40)	152 (1.6)	IIb	III	B	否	联合用药试验、结论冲突
抑郁 ^b (F32)	109 (1.1)	IIb	III	C	否	小规模试验、结论冲突
精神病 ^a (F23,F25,F29)	96 (1.0)	I	IIb	B	是	Micromedex
运动障碍 ^b (G24)	87 (0.9)	IIb	III	C	否	小规模试验、结论冲突
自闭症 ^b (F84)	82 (0.9)	IIb	III	C	否	双盲试验的对照药
焦虑 ^b (F41)	75 (0.8)	IIa	III	B	否	随机对照试验
食管等消化道疾病 ^a (K21,K29,K52,K92)	73 (0.8)	I	IIb	B	是	Micromedex
睡眠障碍 ^b (G47)	60 (0.6)	I	III	B	否	前瞻性研究
应激障碍 ^b (F43)	56 (0.6)	IIb	III	C	否	间接试验

注:^a该超适应证用药Thomson分级通过查询Micromedex数据库得到;^b该超适应证用药Thomson分级通过相关文献和循证证据评价

神发育迟缓、双相情感障碍、精神病、食管等消化道疾病，视为合理使用，该类处方共 630 张，占比 6.5%，提示合理性较低。完全无循证证据的超适应证处方共 464 张，占比 4.8%。

2.4 联合用药超适应证情况

超适应证联合用药处方共 1 003 张，占联合用药处方的 20.4%。氯丙嗪常见联合用药及适应

证见表 4。其中两种药物联用情况数量最多，共 657 张，占超适应证联合用药处方的 65.5%；三种药物联用处方为 256 张，占比 25.5%；四种及以上药物联用处方为 90 张，占比 9.0%。其中三种及以上药物联用种类较多，同种联合用药方式例数较少，甚至仅为单次使用，表中未一一列出，因此“其他”项占比较大。

表4 联合用药超适应证分析[n(%)]

Table 4. Analysis of off-label use of poly-pharmacy [n(%)]

联用方式	处方数	联合药物	处方数 (%)	常见超适应证
2药联用	657	利培酮+氯丙嗪	106 (16.1)	精神障碍，精神发育迟缓，自闭症
		奥氮平+氯丙嗪	85 (12.9)	精神病，精神发育迟缓，焦虑障碍
		氯氮平+氯丙嗪	73 (11.1)	精神发育迟缓，精神障碍
		碳酸锂+氯丙嗪	46 (7.0)	双相情感障碍
		喹硫平+氯丙嗪	41 (6.2)	双相情感障碍，抑郁
		其他	306 (46.7)	精神障碍，精神发育迟缓，双相情感障碍，癫痫，抑郁，发热
3药联用	256	利培酮+氯丙嗪+石杉碱甲	22 (8.6)	自闭症
		甲氯芬酯+利培酮+氯丙嗪	10 (3.9)	自闭症
		艾司唑仑+氯丙嗪+氯氮平	8 (3.1)	精神发育迟缓
		氯丙嗪+佐匹克隆+唑吡坦	8 (3.1)	应激障碍
		艾司唑仑+奥氮平+氯丙嗪	7 (2.7)	焦虑障碍，抑郁
		氟伏沙明+利培酮+氯丙嗪	7 (2.7)	癫痫
		奥氮平+利培酮+氯丙嗪	7 (2.7)	癫痫
		其他	187 (73.2)	精神障碍，双相情感障碍，癫痫，抑郁，焦虑状态
≥4药联用	90	甲氯芬酯+利培酮+氯丙嗪+石杉碱甲	9 (10.0)	自闭症
		氟伏沙明+利培酮+氯丙嗪+石杉碱甲	7 (7.8)	自闭症
		奥氮平+氟伏沙明+利培酮+氯丙嗪	5 (5.6)	情绪障碍
		其他	69 (76.6)	精神障碍，抑郁，焦虑状态，双相情感障碍

3 讨论

本文所研究的氯丙嗪数据是来自全国性的大样本数据，样本量较大，代表性相对较强，从患者基本情况、不同超适应证用药情况和联合用药超适应证情况三个角度进行分析；采用 ICD-10 编码将适应证进行分类，简洁清晰，增加了分类的准确性；采用 Micromedex 的 Thomson 分级评定循证证据等级，该分级在有效性等级、推荐等级、证据等级三方面对证据进行评价，相比于仅对证据进行 A、B、C、D 的分级，Thomson 分级更有针对性地用于评价药品的有效性，在超适应证用药评价中得到更多医院的认同^[6]。

3.1 患者基本情况

氯丙嗪在男性患者中使用频率高于女性，但超适应证使用比例无明显差异。18 岁以下青少年使用氯丙嗪的数量接近总数的 1/3，但 97% 的处方均为超适应证用药；18 岁以上成人使用氯丙嗪的数量较多，可能与该年龄段承受的社会压力有关，导致该年龄段的精神问题更加严重，且超适应证用药比例较低，可见氯丙嗪应用于成人时更符合药品说明书标准，青少年使用氯丙嗪时须严格控制适应证，以免出现严重后果。氯丙嗪作为典型的抗精神病药，广泛地应用于精神心理科，超适应证用药比例为 15.9%，而用于其他科室时，92.0% 均为超适应证用药。氯丙嗪主要应用于精

精神分裂症的治疗,其他科室使用时,可能仅有呃逆等适应证符合说明书用药,数量较少,因此超适应证使用更普遍。氯丙嗪单独使用的处方接近一半,但超适应证用药比例为71.8%,相反,联合用药的超适应证比例低,可能由于采用联合用药方案的患者病情较重,且本身患有精神分裂相关疾病的概率更大。

3.2 合理超适应证分析

NMPA规定氯丙嗪适应证为兴奋躁动、幻觉妄想、思维障碍及行为紊乱等阳性症状,用于精神分裂症、躁狂症或其他精神病性障碍;同时具有止呕作用,用于各种原因所致的呕吐或顽固性呃逆。

双相情感障碍是一种严重的情绪障碍,在分子遗传学等领域已经开始揭示这种疾病的一些复杂性,其诊断和管理方式也发生了实质性变化^[7]。美国FDA已批准氯丙嗪用于治疗双相情感障碍。在本研究中,双相情感障碍的超适应证用药占比为1.6%,随机对照试验已证实氯丙嗪在治疗双相情感障碍方面可以发挥重要作用,在某些情况下推荐使用。一项8周的随机对照试验结果显示,氯丙嗪在治疗双相情感障碍方面与奥氮平具有相似的安全性和有效性^[8]。已知体外氯丙嗪具有5-羟色胺拮抗作用,虽缺乏体内证据,但其受体结合特性类似于第二代抗精神病药物,推断氯丙嗪在体内可能具有同样作用,这意味其具有稳定情绪的特性^[9],应用氯丙嗪治疗双相情感障碍的原因可能也是基于此。

治疗食管等消化道疾病的处方在本研究中出现较为普遍,超适应证用药占比0.8%,推断有以下两个原因:氯丙嗪可引起短暂的胃酸分泌抑制作用,从而改善消化道症状^[10]。此外,消化道疾病常表现出恶心呕吐的症状,随机对照试验表明氯丙嗪对恶心呕吐有明显的抑制作用^[11]。但消化道疾病种类较多,应根据患者具体症状作出判断,若存在明显的恶心呕吐现象,应用氯丙嗪的有效性等级较高,可考虑在必要时使用。

本研究中精神障碍、精神病、精神发育迟缓三种疾病表述范围过大,可能涵盖多种症状,但因处方数据中未明确表明疾病状态,在本文中均视为超适应证用药。但其中可能包含精神分裂症或躁狂等说明书内的适应证,且这三种疾病出现兴奋躁动、幻觉妄想、思维障碍及行为紊乱等说

明书内阳性症状的可能性较大,因此将其视为存在合理性。

3.3 不合理超适应证分析

本研究数据表明呼吸道疾病超适应证用药是最普遍的情况,占比23.5%。氯丙嗪广泛用于呼吸道疾病推测有两方面原因:研究表明,氯丙嗪具有抗中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)和抗重症急性呼吸综合征病毒(SARS-COV-1)的作用^[12],有间接证据表明氯丙嗪可能具有抗病毒特性^[13]。由此推断,氯丙嗪用于呼吸道疾病可能基于其抗病毒活性;此外,氯丙嗪别名“冬眠灵”,可抑制体温调节中枢,降低基础代谢。研究表明,氯丙嗪能有效且剂量相关地减少棕色脂肪组织产热和尾动脉血管收缩,从而减少情绪性高热^[14]。且氯丙嗪具有血管扩张和抑制寒战的能力,被证明在降温方面作用显著^[15]。由于呼吸道感染常可引起发热,因此推断研究数据中大量与呼吸道疾病相关的处方中使用氯丙嗪可能为了达到降温的目的。有小规模的随机对照试验证实氯丙嗪的抗病毒和降温作用,但氯丙嗪广泛用于呼吸道疾病的原因和有效性尚不能完全确定,且呼吸道疾病所涵盖疾病种类较多,证据等级存在差异,因此在大多数情况下不推荐使用氯丙嗪治疗呼吸道疾病。

癫痫是由多种病因引起的慢性脑部疾患,以脑部神经元过度放电所致的突然、反复和短暂的中枢神经系统功能失常为特征^[16]。本研究中共152例治疗癫痫的处方,试验表明,氯丙嗪与L-谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒联用对于改善癫痫患者症状有较好的疗效^[17]。但也有证据表明,氯丙嗪可增加癫痫样发作或癫痫样发作的易感性^[18]。因此,氯丙嗪对于癫痫患者的疗效存在争议,不推荐作为治疗癫痫的常用药物且风险可能较大。

有研究指出氯丙嗪对于抑郁症状具有一定疗效^[19],在本研究中超适应证用药占比1.1%。也有研究表示,氯丙嗪可以引起中枢神经系统抑郁、低血压和瞳孔缩小等毒性反应^[20]。用于治疗抑郁症状的有效性等级和证据等级较弱,不推荐使用。

运动障碍疾病,又称锥体外系疾病,在本研究中超适应证用药处方共87例。研究表明,氯丙嗪可以有效治疗肌张力障碍,但可能会带来全身无力的不良反应^[21]。也有调查显示,接受氯丙嗪治疗的患者中迟发性运动障碍的患病率为

30%^[22]。可见氯丙嗪对于运动障碍的作用是双重的，且氯丙嗪导致迟发性运动障碍的证据更为充分，锥体外系疾病常为抗精神病药物的典型不良反应，不推荐使用氯丙嗪治疗运动障碍。

自闭症被定义为患者对现实生活失去兴趣并转向精神病世界的一种状态。文献报道，采用双盲试验设计，量表显示舒必利在减少自闭症症状方面优于氯丙嗪，氯丙嗪对自闭症症状仅有微弱的影响，且未被批准用于自闭症的治疗，仅作为对照药进行试验^[23]。在本研究中超适应证用药占比 0.9%，可能存在一定作用但疗效不确切^[23]，且证据较少，等级较低，应避免使用。

氯丙嗪治疗焦虑的处方在本研究中占 0.8%。一项前瞻性的随机双盲试验表明，哌嗪、异丙嗪和氯丙嗪联合用于急诊手术前焦虑儿童的镇静治疗，撤除氯丙嗪将会导致疗效显著降低^[24]。氯丙嗪对于缓解焦虑和紧张具有一定疗效，尤其是在手术之前，证据等级较强为 B 级，但同时使用氯丙嗪的过程中会出现酒精中毒和协调障碍等不良反应^[25]。氯丙嗪用于治疗焦虑时应谨慎使用，避免不良反应带来的损伤。

氯丙嗪治疗睡眠障碍的处方占 0.6%。一项为期 1 周的前瞻性观察研究显示具有睡眠障碍的患者使用氯丙嗪后总睡眠时间增加，睡眠中醒来次数减少，对睡眠的满意度和入睡困难改善。但仍可发生一些不良事件，停药后均有所改善^[26]。证据等级为 B 级，在可接受的不良反应范围内，氯丙嗪治疗睡眠障碍具有较明显的疗效。

氯丙嗪治疗应激障碍的处方较少，仅 56 例。有间接研究表明氯丙嗪对于应激障碍具有一定治疗作用^[27]，但证据并不充分，没有直接证据证实氯丙嗪对于应激障碍的疗效较好，不推荐使用。

3.4 超适应证联合用药情况

超适应证联合用药统计结果显示，最常出现的超适应证种类多为精神障碍、精神发育迟缓和自闭症等。原因可能由于精神障碍等疾病所涵盖症状较多，联合用药可覆盖更多适应证；或由于自闭症等疾病单独使用氯丙嗪治疗效果不佳，联合用药可改善疾病转归。联合用药使用次数最多的方案是利培酮 + 氯丙嗪，占超适应证处方中联合用药总数的 10.6%。利培酮同样是抗精神病药物，但其属于非典型抗精神病药，对于阴性症状的改善明显强于氯丙嗪。两种药物联用可以扩大

适应证范围，应用于更广泛的精神障碍阳性和阴性症状，弥补氯丙嗪适应证的局限性。同时应注意，两种以上同一种类的抗精神病药物联用可能增加重复用药的风险，在临床使用中应注意规避。此外，除了抗精神病药物之间的联合使用，还有部分不同类别之间药物联用的情况，如氯丙嗪与抗抑郁药帕罗西汀联用，与镇静催眠药艾司唑仑的联用，与抗阿尔茨海默病药物石杉碱甲联用，在一定程度上扩大了疾病谱，但应注意药物相互作用的问题，尽量降低药品不良反应风险。随着联用药物数量增加，联合种类随之增加，导致每种联用方案例数均较少，甚至多种联用方案仅单独出现一次，因此，部分药物联合使用的合理性有待考察。

3.5 文献收集和证据等级评价

本文针对真实世界中氯丙嗪超适应证用药合理性进行分析，研究中处方数据存在一定局限性，对于某些诊断的表述缺乏规范性，可能影响证据等级的评价。此外，在文献收集过程中发现多数文献的年限较为久远，随着技术的进步和更加深入地探究，文献中部分试验结论的准确性有待考察；近几年相关研究较少，关于本研究的现存证据不足，对于判断氯丙嗪治疗某种适应证的有效性和证据等级评价存在一定困难；且本研究仅纳入了中英文两个语种，可能存在某些以其他语种发表的试验证据未被检索到的情况，也会对证据等级评价产生影响。在文献阅读的过程中发现，存在不同试验的部分结论相矛盾的情况，对于判断适应证的有效性可能存在干扰，揭示诸如此类的矛盾，促进临床合理用药也是本文的初衷。

3.6 小结

由于药品上市前临床研究的局限性、说明书的滞后性及精神科用药特殊性等因素的影响，氯丙嗪的超适应证用药在临床实践中不可避免且应用较为普遍^[28]，在性别、年龄、科室、联合用药等方面超适应证用药情况存在一定差别，针对该情况，应进行严格的超适应证用药审批，对于审核通过的药品，在征得患者知情同意后方可使用，临床药师应监测超适应证用药所致药品不良事件，继续关注后续用药情况。医疗机构也应制定与医疗行为相适应的超适应证用药管理规定，规范超适应证用药行为，减少和避免用药不当引起的纠纷^[29]。经过循证医学评价发现，氯丙嗪的

部分超适应证用药存在一定合理性,但比例较低,且可能出现未知的不良反应,数据中未涉及对于用药结果的追踪,不能准确评估氯丙嗪的疗效和安全性。因此,关于氯丙嗪的超适应证用药需谨慎,存在较大风险,应引起重视。

参考文献

- Boyd-Kimball D, Gonczy K, Lewis B, et al. Classics in chemical neuroscience: chlorpromazine[J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10(1): 79–88. DOI: 10.1021/acscemneuro.8b00258.
- 郭姗姗, 史卫忠, 李草, 等. A型肉毒毒素超说明书用药分析与循证评价[J]. 中南药学, 2020, 18(8): 1396–1401. [Guo SS, Shi WZ, Li C, et al. Evidence-based evaluation of off-label use of botulinum toxin type A[J]. Central South Pharmacy, 2020, 18(8): 1396–1401.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.08.023.
- 伍俊妍, 邱凯锋, 曾英彤, 等. 广东省药学会超说明书用药规范管理工作成果写入《医师法》[J]. 今日药学, 2021, 31(12): 886–888. [Wu JY, Qiu KF, Zeng YT, et al. Achievement of off-label drug use management by the Guangdong Pharmaceutical Association written into the China Physicians Law[J]. Pharmacy Today, 2021, 31(12): 886–888.] DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2021.12.002.
- 张沫, 周洋, 石秀锦, 等. 2015–2020年我国96家医院口服抗凝药物使用情况分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(8): 44–49. [Zhang M, Zhou Y, Shi XF, et al. Utilization analysis of oral anticoagulant drugs in 96 hospitals from 2015 to 2020[J]. Clinical Medication Journal, 2022, 20(8): 44–49.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.009.
- 杨敏, 劳海燕, 曾英彤. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 436–438. [Yang M, Lao HY, Zeng YT. Expert consensus on drug use management beyond drug instructions in medical institutions[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2017, 34 (3):436–438.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.031.
- 薛朝军, 靳会欣, 安静, 等. 对某院超说明书用药申请进行循证医学分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(14): 1554–1557. [Xue CJ, Jin HX, An J, et al. Evidence-based medical analysis for the application of off-label drug use in a hospital[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2018, 38(14): 1554–1557.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2018.14.25.
- Smith DJ, Whitham EA, Ghaemi SN. Bipolar disorder[J]. Handb Clin Neurol, 2012, 106: 251–263. DOI: 10.1016/B978-0-444-52002-9.00015-2.
- Conus P, Berk M, Cotton SM, et al. Olanzapine or chlorpromazine plus lithium in first episode psychotic mania: an 8-week randomised controlled trial[J]. Eur Psychiatry, 2015, 30(8): 975–982. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2015.09.009.
- Modak T, Kumar S, Pal A, et al. Chlorpromazine as prophylaxis for bipolar disorder with treatment and electroconvulsivetherapy-refractory mania: old horse, new trick[J]. Indian J Psychol Med, 2017, 39(4): 539–541. DOI: 10.4103/0253-7176.211759.
- Amure BO, Ginsburg M. Effects of chlorpromazine and bromolysergic acid diethylamide on gastric secretion of acid induced by histamine in rats[J]. Brit J Pharmacol, 1964, 22(3): 520–526. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1964.tb01706.x.
- Stuart-Harris R, Buckman R, Starke I, et al. Chlorpromazine, placebo and droperidol in the treatment of nausea and vomiting associated with cisplatin therapy[J]. Postgrad Med J, 1983, 59(694): 500–503. DOI: 10.1136/pgmj.59.694.500.
- Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of middle east respiratory syndrome coronavirus infection[J]. Antimicrob Agents Ch, 2014, 58(8): 4885–4893. DOI: 10.1128/AAC.03036-14.
- Stip E. Psychiatry and COVID-19: the role of chlorpromazine[J]. Can J Psychiatry, 2020, 65(10): 739–740. DOI: 10.1177/0706743720934997.
- Blessing WW, Blessing EM, Mohammed M, et al. Clozapine, chlorpromazine and risperidone dose-dependently reduce emotional hyperthermia, a biological marker of salience[J]. Psychopharmacology (Berl), 2017, 234(21): 3259–3269. DOI: 10.1007/s00213-017-4710-x.
- Dundee JW, Mesham PR, Scott WE. Chlorpromazine and the production of hypothermia[J]. Anesthesia, 1954, 9(4): 296–302. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1954.tb01927.x.
- 常琳, 王小姗. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161–

164. [Chang L, Wang XS. Progress in epidemiological investigation of epilepsy in China[J]. *Journal of International Neurology and Neurosurgery*, 2012, 39(2): 161–164.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/gwyx-sjbxsjwkxfc201202014>.
- 17 Rettig JH. Chlorpromazine and meprobamate in the control of convulsive epilepsy in mentally deficient patients[J]. *J Nerv Ment Dis*, 1956, 124(6): 607–611. DOI: 10.1097/00005053-195612000-00008.
- 18 Fabisch W. The effect of chlorpromazine on the electroencephalogram of epileptic patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1957, 20(3): 185–190. DOI: 10.1136/jnnp.20.3.185.
- 19 Barsa JA, Kline NS. Depression treated with chlorpromazine and promethazine[J]. *Am J Psychiatry*, 1957, 113(8): 744–745. DOI: 10.1176/ajp.113.8.744.
- 20 Isbister GK, Balit CR, Kilham HA. Antipsychotic poisoning in young children: a systematic review[J]. *Drug Safety*, 2005, 28(11): 1029–1044. DOI: 10.2165/00002018-200528110-00004.
- 21 Tatlow W, Fisher C, Dobkin A. The clinical effects of chlorpromazine on dyskinesia[J]. *Can Med Assoc J*, 1954, 71(4): 380–381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13199744/>.
- 22 Canoso RT, Romero JA, Yunis EJ. Immunogenetic markers in chlorpromazine-induced tardive dyskinesia[J]. *J Neuroimmunol*, 1986, 12(3): 247–252. DOI: 10.1016/s0165-5728(86)80008-x.
- 23 Alfredsson G, Härnryd C, Wiesel FA. Effects of sulpiride and chlorpromazine on autistic and positive psychotic symptoms in schizophrenic patients—relationship to drug concentrations[J]. *Psychopharmacology*, 1985, 85(1): 8–13. DOI: 10.1007/BF00427315.
- 24 Terndrup TE, Dire DJ, Madden CM, et al. Comparison of intramuscular meperidine and promethazine with and without chlorpromazine: a randomized, prospective, double-blind trial[J]. *Ann Emerg Med*, 1993, 22: 206–211. DOI: 10.1016/s0196-0644(05)80204-5.
- 25 Yamamoto J, Kline FM, Burgoyne RW. The treatment of severe anxiety in outpatients: a controlled study comparing chlordiazepoxide and chlorpromazine[J]. *Psychosomatics*, 1973, 14(1): 46–51. DOI: 10.1016/S0033-3182(73)71374-8.
- 26 Fujii R, Hasuo H, Sakuma H, et al. The efficacy and safety of intravenous chlorpromazine treatment for sleep disturbance in patients with incurable cancer, with oral administration difficulty: a 1-week, prospective observational study[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8): 8547–8556. DOI: 10.21037/apm-21-948.
- 27 Reiss F. Psoriasis and stress[J]. *Dermatology*, 1956, 113(2): 71–78. DOI: 10.1159/000256166.
- 28 杨燕, 何文富, 肖林. 精神专科医院奥氮平超说明书用药门诊处方调查分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(6): 86–88. [Yang Y, He WF, Xiao L. Investigation and analysis of off-label usage of olanzapine prescriptions for out-patients in psychiatric hospital Department of pharmacy[J]. *Clinical Medication Journal*, 2018, 16(6): 86–88.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.021.
- 29 王颖, 谭湘潭, 司徒冰. 我院超说明书用药的分级管理研究 [J]. *中国药房*, 2017, 28(10): 1306–1310. [Wang Y, Tan XP, Situ B. Study on the classification management of off-label drug use in our hospital[J]. *China Pharmacy*, 2017, 28(10): 1306–1310.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.03.

收稿日期: 2022 年 08 月 25 日 修回日期: 2022 年 10 月 21 日