

68例第二代抗抑郁药物致抗利尿激素分泌不当综合征文献病例分析

陈洁, 熊建华

温州市人民医院药剂科 (浙江温州 325000)

【摘要】目的 探究第二代抗抑郁药物相关抗利尿激素分泌不当综合征 (SIADH) 的特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索获得第二代抗抑郁药物引起 SIADH 的文献病例, 对患者一般情况、合并疾病、第二代抗抑郁药物种类、联合用药、SIADH 诱导时间、血钠水平、临床表现及转归等进行统计分析。**结果** 筛选出有效文献 60 篇, 病例 68 例, 男女比例 1:2.09, 患者平均年龄 (73.85 ± 13.07) 岁。使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 的病例最多, 半数患者联用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗药、利尿药、质子泵抑制剂等药物。SIADH 的诱导期为 2~180 d, 中位时间为 10 d, 其中 59 例 (86.77%) 在 30 d 内发生; 诊断为 SIADH 时平均血钠为 (116.59 ± 7.57) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 中度低钠血症 10 例, 重度低钠血症 58 例; 临床表现为癫痫发作、恶心、虚弱无力、嗜睡、疼痛、昏迷、跌倒、呕吐等。诊断 SIADH 后停用相关药物, 给予限制液体量、补盐等治疗, 67 例 (98.52%) 患者好转, 平均好转时间为 (6.20 ± 4.87) d。**结论** 临床需重视第二代抗抑郁药物引起的 SIADH, 加强对用药 30 d 内患者的随访, 对出现 SIADH 相关症状患者及时诊断和治疗。

【关键词】 第二代抗抑郁药; 抗利尿激素分泌不当综合征; 药品不良反应; 病例报告

Analysis of 68 cases of second-generation antidepressants-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion reported in the literature

Jie CHEN, Jian-Hua XIONG

Department of Pharmacy, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jie CHEN, Email: cj79chenjie@126.com

【Abstract】Objective To explore the characteristics of second-generation antidepressants-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), so as to provide reference for the clinical safe drug use. **Methods** We searched literatures on the occurrence of SIADH associated with second-generation antidepressants, and the following information of patients including general information, comorbidities, types of second-generation antidepressants, combined drugs, induction time of SIADH, sodium levels, clinical manifestations and outcomes was statistically analyzed. **Results** A total of 68 patients (from 60 articles) were collected, the male-female ratio was 1:2.09 and the average age was (73.85 ± 13.07)

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202302011

通信作者: 陈洁, 硕士, 初级药师, Email: cj79chenjie@126.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

years old. Most cases of SIADH were reported after the use of 5-selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Half of the patients were treated with angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) / angiotensin II receptor blockers (ARB), diuretics, proton pump inhibitors (PPI) and other drugs. The onset time of SIADH was 2-180 days after taking medication, with a median time of 10 days, of which 59 cases (86.77%) developed within 30 days; the average sodium levels in the diagnosis of SIADH was $(116.59 \pm 7.57) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, including 10 cases of moderate hyponatremia and 58 cases of severe hyponatremia; the main SIADH symptoms included seizures, nausea, weakness, drowsiness, pain, coma, fall, vomiting, etc. Antidepressants was discontinued after diagnosis of SIADH, and symptomatic treatment was taken such as fluid restriction and hypertonic saline, 67 patients (98.52%) recovered and the average improvement time was (6.20 ± 4.87) days. **Conclusions** We should pay more attention to second-generation antidepressants-induced SIADH, and strengthen the follow-up for patients within 30 days of medication so as to timely diagnose and treat patients with SIADH-related symptoms.

【Keywords】 Second-generation antidepressants; Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; Adverse drug reactions; Case report

第二代抗抑郁药物包括选择性 5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制药 (SSRIs), 5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制药 (SNRIs) 等, 目前临床中使用较为广泛的有艾司西酞普兰、西酞普兰、度洛西汀、帕罗西汀等。这些药物具有较好的耐受性及安全性, 较第一代抗抑郁药具有更高的临床应用价值, 但其潜在不良反应 (ADR) 如低钠血症 (血钠 $< 135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 风险较高 [OR=3.9, 95%CI (1.2, 13.1)]^[1]。大多数抗精神病药物引起低钠血症的机制被认为是抗利尿激素分泌不当综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)^[2], 其主要特点是血钠 $< 135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血清渗透压 $< 275 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、尿液渗透压 $> 100 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、尿钠 $> 40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血容量正常^[3], 临床表现有时与患者本身疾病状态相似, 容易被忽视。本文收集相关文献病例, 分析第二代抗抑郁药物引起 SIADH 的特点, 为临床安全使用抗抑郁药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以“SIADH”“抗利尿激素分泌不当综合征”“第二代抗抑郁药”“艾司西酞普兰”“西酞普兰”“度洛西汀”“文拉法辛”“帕罗西汀”“舍曲林”“氟西汀”“瑞波西汀”“选择性 5-HT 再摄取抑制剂”“5-HT 与去甲肾上腺素再摄取抑制剂”“选择性 NE 再摄取抑制剂”“特异性 NE

能和 5-HT 能抑制剂”“NA 及 DA 重复摄取抑制剂”等为关键词, 检索 CNKI、WanFang Data、VIP 等国内文献数据库; 以“SIADH”“syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion”“Antidepressant”“Second-Generation Antidepressant”“Citalopram”“Escitalopram”“Duloxetine”“Venlafaxine”“Paroxetine”“Sertraline”“Fluoxetine”“Reboxetine”“Selective Serotonin Reuptake Inhibitors”“SSRIs”“Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitors”“SNRIs”“Norepinephrine Reuptake Inhibitor”“NARIs”“Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants”“NaSSAs”“Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor”“NDRI”等为主题词检索 PubMed 文献数据库。检索时限均为建库至 2022 年 3 月 31 日。

1.2 文献纳排标准

1.2.1 纳入标准

(1) SIADH 诊断明确: 血钠 $< 135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血清渗透压 $< 275 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、尿液渗透压 $> 100 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、尿钠 $> 40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血容量正常^[3]。(2) 第二代抗抑郁药物引起 SIADH 的个案报道、病例系列研究; 病例符合《药品不良反应报告和监测管理办法》^[4]中 ADR 的判断标准且按我国 ADR 关联性评价标准进行评价: ①用药与 ADR 的出现有无合理的时间关系; ②是否符合该药已知的 ADR 类型; ③停药或减量后,

反应是否消失或减轻；④再次使用可疑药品是否再次出现同样反应/事件；⑤反应是否可用联合用药的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释；抗抑郁药物与 SIADH 关联性评价结果为肯定、很可能、可能的病例。

1.2.2 排除标准

重复文献、资料不完全的文献、非中文或英文的文献。

1.3 血钠水平分类

根据《老年患者低钠血症的诊治中国专家建议》^[5]，对血钠水平进行分类：轻度低钠血症（血钠 130~135 mmol·L⁻¹）、中度低钠血症（血钠 125~129 mmol·L⁻¹）、重度低钠血症（血钠 < 125 mmol·L⁻¹）。

1.4 统计学分析

提取病例中患者性别、年龄、原患疾病及合并症，抗抑郁药物品种、用药情况、联合用药，SIADH 诱导期、临床表现、血钠水平、治疗、转归和关联性评价结果等信息，使用 Microsoft Excel 软件整理数据。

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，计数资料以频数和构成比表示。

2 结果

2.1 文献收集

通过关键词检索初步获得文献 175 篇，根据纳排标准筛选后纳入 60 篇，其中英文文献 59 篇，中文文献 1 篇；共提取病例 68 例，其中英文文献报道 66 例，中文报道 2 例。其中 ADR 关联性评价结果很可能 55 例，可能 13 例。

2.2 患者一般情况

2.2.1 性别和年龄分布

68 例患者中男 22 例（32.35%），女 46 例（67.65%）；最小 47 岁，最大 97 岁，平均年龄（73.85 ± 13.07）岁，65 岁以上老年患者 48 例（70.59%）。病例的年龄和性别分布见表 1。

2.2.2 原患疾病及合并症

68 例患者的原患疾病包括抑郁症（63 例）、慢性肌肉骨骼疼痛（4 例）、惊恐障碍（1 例）。68 例患者中 36 例合并高血压，12 例伴有糖尿病，其他合并症包括房颤、冠心病、高脂血症、高尿

酸血症、类风湿性关节炎等疾病。

2.3 抗抑郁药物用药情况及合并用药情况

68 例患者使用的抗抑郁药物主要为 SSRIs 及 SNRIs，其中艾司西酞普兰最多达 21 例（30.88%），见表 2。患者抗抑郁药物的日剂量为：艾司西酞普兰：2.5 mg（1 例）、5 mg（5 例）、10 mg（9 例）、20 mg（2 例）、30 mg（1 例）；西酞普兰：10 mg（2 例）、20 mg（7 例）；度洛西汀：20 mg（4 例）、30 mg（5 例）、40 mg（1 例）、60 mg（3 例）；帕罗西汀：20 mg（7 例）；舍曲林：50 mg（3 例）、200 mg（1 例）；文拉法辛：75 mg（4 例）、150 mg（1 例）；氟西汀：20 mg（1 例）、60 mg（1 例）；瑞波西汀：4 mg（1 例）；9 例未报道用药剂量。68 例患者中有 62 例明确联合使用其他药物，其中联用具有低钠血症风险的药物 34 例 [血管紧张素转化酶抑制药 (ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗药 (ARB) 20 例，氢氯噻嗪类利尿药 7 例，布洛芬、洛索洛芬等非甾体类抗炎药 4 例，质子泵抑制药 (PPI) 3 例]。

表1 患者年龄与性别分布

Table 1. Gender and age distribution of patients

年龄 (岁)	男	女	合计	构成比 (%)
46~55	4	4	8	11.76
56~65	5	7	12	17.65
66~75	3	9	12	17.65
76~85	5	18	23	33.82
86~95	4	7	11	16.18
>95	1	1	2	2.94
合计	22	46	68	100.00

表2 引起SIADH的药物分布

Table 2. The distribution of drugs that induced SIADH

药物名称	药物类别	例数	构成比 (%)
艾司西酞普兰	SSRIs	21	30.88
西酞普兰	SSRIs	9	13.24
度洛西汀	SNRIs	14	20.59
帕罗西汀	SSRIs	9	13.24
舍曲林	SSRIs	5	7.35
文拉法辛	SNRIs	5	7.35
氟西汀	SSRIs	4	5.88
瑞波西汀	NARIs	1	1.47
合计		68	100.00

2.4 抗抑郁药致SIADH的诱导期

68例患者抗抑郁药致SIADH的诱导期为2~180 d,中位数为10 d(5, 21 d),其中59例(86.77%)患者在服用抗抑郁药物30 d内发病,7 d内发病患者比例为42.65%,见表3。度洛西汀中位诱导期最短,为5 d,文拉法辛及舍曲林中位诱导期最长,为28 d,其他药物的中位诱导期:西酞普兰7 d,瑞波西汀7 d,帕罗西汀9 d,氟西汀10 d,艾司西酞普兰11 d。

表3 抗抑郁药致SIADH的诱导期分布情况

Table 3. Induction phase distribution of SIADH induced by antidepressants

诱导期 (d)	例数	构成比 (%)
1~7	29	42.65
8~14	18	26.47
15~30	12	17.65
31~60	5	7.35
>60	4	5.88
合计	68	100.00

2.5 临床表现

68例患者中67例出现临床症状,主要表现为癫痫发作(13例次)、恶心(12例次)、虚弱无力(12例次)、嗜睡(11例次)、疼痛(10例次)、昏迷(8例次)、跌倒(8例次)、呕吐(6例次)、神志不清(5例次)、构音障碍(3例次)、表情淡漠(2例次)等。

2.6 血钠水平

68例患者诊断为SIADH时平均血钠水平为 (116.59 ± 7.57) mmol·L⁻¹,患者血钠水平最低94 mmol·L⁻¹,最高127 mmol·L⁻¹,中位数为118 mmol·L⁻¹;血钠水平116~124 mmol·L⁻¹者居多(33例,56.90%)。68例患者中,中度低钠血症10例,重度低钠血症58例。

2.7 治疗与转归

发生SIADH后的治疗措施主要为停药、限制液体量、口服有限的高渗盐水、等渗盐水、钠盐、普坦类药物治疗等。68例患者中,1例未立刻停药,予缓慢减量治疗;8例治疗用药替换为米氮平,后期血钠水平正常。67例患者经治疗后好转,1例患者4个月后因严重抑郁症死亡。52例患者报告了明确的好转时间,时间范围为2~30 d,平均为 (6.20 ± 4.87) d;其余患者未报告停药后好转时间。

3 讨论

3.1 SIADH与性别、年龄分布

本组资料中68例患者中女性46例(67.65%),女性患者的构成比较高,与一项来自法国国家药物警戒数据库关于SSRIs/SNRIs致低钠血症流行病学调查结果类似^[6],目前多项研究显示女性患者使用抗抑郁药物致SIADH的风险较高^[7-9],原因尚不清楚,可能与不同性别钠代谢的差异有关^[6],也可能由于抗抑郁药物的药动学/药效学存在明显的性别差异^[10],如SSRIs在女性脑皮质表现出较高的5-HT_{1A}受体结合能力,女性西酞普兰血药浓度显著高于男性;度洛西汀主要由CYP1A2代谢,其在女性体内活性低于男性,导致女性体内度洛西汀浓度较高;此外性激素是造成患者抗抑郁药物反应差异的主要因素之一^[11],雌激素是CYP3A4和CYP1A2的底物,可对抗抑郁药代谢产生影响^[10]。

本文结果显示发生SIADH的患者中老年人居多(70.59%),可能与老年患者肾功能减退、抗利尿激素水平升高及联合用药^[10,12]等相关。一项基于老年人群的研究显示,老年患者使用第二代抗抑郁药与未使用相比,30 d内因低钠血症住院的风险增加约5倍^[13]。

3.2 SIADH与药物

本研究发现引起SIADH的第二代抗抑郁药物主要为SSRIs及SNRIs。Nagashima等^[14]对2004—2020年日本药品不良事件报告数据库的数据进行分析,Takeda等^[15]对2004—2020年美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库进行分析,均发现引起低钠血症/SIADH的抗抑郁药物主要为SSRIs及SNRIs。这可能与SSRIs及SNRIs本身的药理机制有关。抗抑郁药致SIADH的机制可能是通过5-HT的作用介导,通过刺激5-HT₂受体和5-HT_{1C}受体诱导抗利尿激素释放^[16]。Degner等^[17]认为抗抑郁药物引起低钠血症可能与药物抑制5-HT再摄取的能力有关。

3.3 SIADH诱导期

本研究发现使用抗抑郁药引起的SIADH诱导期为2~180 d,中位数为10 d(5, 21 d),与Takeda等^[15]的研究结果,抗抑郁药物致SIADH的中位发病时间14 d(5, 88 d)不一致,这可能与长时间服用抗抑郁药物引起SIADH的个案报道

较少有关。既往研究表明,抗抑郁药物与 SIADH 的相关性在治疗开始后的前几周最强,之后逐渐下降^[9],因此在药物治疗早期阶段,有必要对 SIADH 的症状给予足够关注。

3.4 SIADH与血钠水平及临床表现

本研究中,58 例(56.90%)患者发生重度低钠血症,血钠水平 116~124 mmol·L⁻¹者居多。低钠血症的症状与严重程度以及血浆钠浓度的变化速度有关^[18]。血浆钠浓度 125~129 mmol·L⁻¹范围时,可能有厌食、恶心、呕吐和腹部不适等反应。血浆钠浓度降至 115~125 mmol·L⁻¹时,常出现兴奋、定向障碍、幻觉、尿失禁和其他神经系统症状。由于低钠血症可导致颅内压升高,血钠水平低于 115 mmol·L⁻¹可导致危险的神经系统后果,如癫痫发作和昏迷。本研究中 25 例患者血钠水平低于 115 mmol·L⁻¹,其中 11 例患者出现癫痫发作或昏迷,其血钠水平仅有 94~110 mmol·L⁻¹。因此,服用抗抑郁药物后有必要对患者进行日常的血钠监测。

3.5 SIADH与联合用药

本研究发现 68 例患者有 2/3 以上合并有高血压、糖尿病等疾病,34 例患者联用有低钠血症风险药物如 ACEI/ARB、利尿药、PPIs 等。研究显示,SNRIs 与 ACEI/ARB、利尿药、PPIs 等药物同时服用,低钠血症风险较未联用者增加了 16~42 倍,SSRIs 与利尿药或 ACEI 联用,患低钠血症的风险上升 10 倍^[19]。也有证据表明,同时服用多种有潜在 SIADH 风险的药物,可能导致较高的低钠血症患病率,但不影响症状的严重程度^[20]。

3.6 SIADH的治疗

美国医学和精神病学协会关于由精神药物引起的 SIADH 相关低钠血症管理的专家共识^[1]指出,SIADH 治疗原则为去除诱因药物,对症治疗,对于轻至中度低钠血症患者,给以限制液体量、口服补充浓钠等治疗。如患者不能耐受限制液体摄入的治疗,可用普坦类药物^[21]。对于重度低钠血症患者,给予 3% 高渗盐水等治疗^[22]。本组资料中,8 例患者将抗抑郁药替换为米氮平治疗后血钠水平趋于平稳,有文献报道米氮平导致低钠血症非常罕见^[19,23],上述共识也提到米氮平可作为有 SIADH 危险因素患者的替代治疗方案^[1]。

3.7 小结

随着第二代抗抑郁药物的广泛应用,其诱导

的 SIADH 也应引起重视。在开始用药的 30 d 内,服用 SSRIs 及 SNRIs 时,应密切监测患者的电解质水平,特别是对老年、女性、合并服用 ACEI/ARB、利尿药、PPIs 等药物的患者要更加关注。当患者出现恶心、癫痫发作、虚弱无力、嗜睡、疼痛等症状时,应及时评估药物引起 SIADH 的相关性。

参考文献

- 1 Pinkhasov A, Xiong G, Bourgeois JA, et al. Management of SIADH-related hyponatremia due to psychotropic medications – An expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry[J]. *J Psychosom Res*, 2021, 151: 110654. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110654.
- 2 Butterfield DJ, Eaves S, Ott C. Psychotropic-induced hyponatremia[J]. *Current Psychiatry*, 2019, 18(2): 36–42. [http://refhub.elsevier.com/S0022-3999\(21\)00299-3/rf0050](http://refhub.elsevier.com/S0022-3999(21)00299-3/rf0050).
- 3 Peter I. *Practical clinical endocrinology*[M]. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2021: 99–111.
- 4 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第 81 号)[EB/OL]. (2011-05-04) [2022-12-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110504162501325.html>.
- 5 《老年患者低钠血症的诊治中国专家建议》写作组. 老年患者低钠血症的诊治中国专家建议[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(8): 795–804. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-9026.2016.08.001.
- 6 Revol R, Rault C, Polard E, et al. Hyponatremia associated with SSRI/NRSI: Descriptive and comparative epidemiological study of the incidence rates of the notified cases from the data of the French National Pharmacovigilance Database and the French National Health Insurance[J]. *Encephale*, 2018, 44(3): 291–296. DOI: 10.1016/j.encep.2017.09.003.
- 7 Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, et al. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(8): 1801–1807. DOI: 10.1111/bcp.13256.
- 8 Farmand S, Lindh J, Calissendorff J, et al. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia[J]. *Am J Med*, 2018, 131(1): 56–63. DOI:

- 10.1016/j.amjmed.2017.07.025.
- 9 Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, et al. Hyponatremia-inducing drugs[J]. *Front Horm Res*, 2019, 52: 167–177. DOI: 10.1159/000493246.
 - 10 章思亮, 胡琳璘, 邵华, 等. 性别差异对精神药物作用影响的研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(3): 324–331. [Zhang SL, Hu LL, Shao H, et al. Research progress on the influence of sex differences on the action of psychotropic drugs[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2021, 26(3): 324–331.] DOI: 10.12092/j.issn.1009–2501.2021.03.013.
 - 11 苑杰, 姜伟时, 刘颖, 等. 抗抑郁药的药效学性别异质性研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(11): 1443–1447. [Yuan J, Jiang WS, Liu Y, et al. Progress in the study of gender heterogeneity in pharmacodynamics of antidepressants[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2019, 36(11): 1443–1447.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007–7693.2019.11.027.
 - 12 Kounatidis D, Liakopoulou C, Brozou V, et al. Chronic idiopathic hyponatremia in an elderly patient due to inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) syndrome[J]. *Hippokratia*, 2019, 23(1): 42–44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256039/>.
 - 13 Gandhi S, Shariff SZ, Aljaishi A, et al. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: a population-based cohort study of older adults[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(1): 87–96. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.08.020.
 - 14 Nagashima T, Hayakawa T, Akimoto H, et al. Identifying antidepressants less likely to cause hyponatremia: triangulation of retrospective cohort, disproportionality, and pharmacodynamic studies[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(6): 1258–1267. DOI: 10.1002/cpt.2573.
 - 15 Takeda K, Kobayashi C, Nakai T, et al. Analysis of the frequency and onset time of hyponatremia/syndrome of inappropriate antidiuretic hormone induced by antidepressants or antipsychotics[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56 (3): 303–308. DOI: 10.1177/10600280211030270.
 - 16 Mazhar F, Battini V, Pozzi M, et al. Hyponatraemia following antipsychotic treatment: In-silico pharmacodynamics analysis of spontaneous reports from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database and an updated systematic review[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(6): 477–489. DOI: 10.1093/ijnp/pyab005.
 - 17 Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2004, 37(1): S39–45. DOI: 10.1055/s-2004-815509.
 - 18 Mentraști G, Scortichini L, Torniai M, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH): Optimal management[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16: 663–672. DOI: 10.2147/TCRM.S206066.
 - 19 Seifert J, Letmaier M, Greiner T, et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program – an update[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(8): 1249–1264. DOI: 10.1007/s00702-021-02369-1.
 - 20 Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, et al. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(8): 1801–1807. DOI: 10.1111/bcp.13256.
 - 21 Pose-Reino A, Vega I, Jong-Laird AD, et al. Real-world, non-interventional, retrospective study (SAMPLE) of tolvaptan in patients with hyponatraemia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(2): 1055–1067. DOI: 10.1007/s12325-020-01560-2.
 - 22 Chifu I, Gerstl A, Lengenfelder B, et al. Treatment of symptomatic hyponatremia with hypertonic saline: A real-life observational study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(5): 647–655. DOI: 10.1530/EJE-20-1207.
 - 23 Moscona-Nissan Sr A, López-Hernández JC, González-Morales AP. Mirtazapine risk of hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in adult and elderly patients: a systematic review[J]. *Cureus*, 2021, 13(12): e20823. DOI: 10.7759/cureus.20823.

收稿日期: 2022年06月06日 修回日期: 2022年12月07日
 本文编辑: 杨燕 钟巧妮