

## · 综 述 ·

## 曲唑酮的不良反应认识进展

孙振晓<sup>1\*\*</sup>, 孙宇新<sup>2</sup>, 于相芬<sup>1</sup>

(1. 山东省临沂市精神卫生中心精神科, 山东 临沂 276005; 2 山东大学医学院 2013 级, 济南 250012)

【关键词】 曲唑酮; 不良反应

doi:10.15900/j.cnki.zylf1995.2017.03.016

曲唑酮是一种 5-羟色胺(5-HT)回收抑制剂,可应用于睡眠障碍、抑郁障碍、焦虑障碍、痴呆等疾病的治疗<sup>[1]</sup>。随着其在临床的广泛应用,对其不良反应的认识也不断深入,现综述如下。

## 1 过敏反应

已有数例曲唑酮致药疹的报道<sup>[2-3]</sup>。张朝洁等<sup>[4]</sup>报道 1 例 61 岁的女性冠心病伴抑郁障碍患者,应用曲唑酮 50mg/d 治疗,2 天后双大腿内侧出现灼热、瘙痒、肿胀感,局部可见对称性手掌大小的红斑,边界不清,无隆起,压之不褪色,立即停用曲唑酮,并应用抗过敏药物,3 天后消失。再次用药后又出现,停药及对症处理后消失。Ford 等报道 1 例 63 岁女性难治性抑郁症患者应用曲唑酮治疗后出现多形性红斑型药疹,主要累及四肢远端部分及手和足及手掌和足底,停药及对症治疗后消失<sup>[5]</sup>。

## 2 过量

Gamble 等对 88 例曲唑酮过量者进行分析,发现可为单一药物或联合其他药物过量,其中 73 例恢复,6 例出现并发症,9 例死亡,死亡者均为合并其他药物或酒精<sup>[6]</sup>。Henry 等分析了 22 例单独急性曲唑酮过量者的临床表现,最常见的嗜睡(11 例)、共济失调(5 例)、恶性呕吐(4 例)、口干(2 例),2 例患者昏迷,经支持治疗恢复<sup>[7]</sup>。已有曲唑酮过量致 QT 间期延长<sup>[8-10]</sup>、嗜酸性粒细胞性肺炎及呼吸衰竭<sup>[11]</sup>、低钠血症及癫痫发作<sup>[12]</sup>的报道。Wittebole 等报道 1 例曲唑酮及氟西汀过量出现持续性低血压<sup>[13]</sup>。Chung 等报道 1 例 30 岁女性患者服用大量曲唑酮后出现尖端扭转性室速,经电

除颤及静脉应用硫酸镁后恢复正常心律<sup>[14]</sup>。de Meester 等报道 1 例 40 岁过量服用曲唑酮自杀死亡的患者出现致命性心律失常,尖端扭转性室速及完全性房室传导阻滞,入院时血曲唑酮浓度为 25.4ug/ml,出现多脏器功能衰竭,在入住急诊科 24 小时内死亡<sup>[15]</sup>。

## 3 眼部不良反应

残迹为新近看到物体的影像持续存在或再现。Hughes 等报道 3 例抑郁症患者应用曲唑酮治疗后出现残迹,且为剂量依赖性的,在减量或停药后消失<sup>[16]</sup>。

## 4 心脏不良反应

已有曲唑酮致室性心动过速<sup>[17-19]</sup>、快速房颤<sup>[20]</sup>、房室传导阻滞<sup>[21-22]</sup>及心动过缓<sup>[23-24]</sup>等的病例报道。

## 5 外周性水肿

Barnett 等报道 10 例抑郁症患者应用曲唑酮后出现外周性水肿及体重增加,在曲唑酮减量或停用后很快缓解,并提示是剂量依赖性的<sup>[25]</sup>。

## 6 肝脏不良反应

曲唑酮所致肝脏毒性可表现为慢性损害,也可表现为急性肝细胞性及胆汁淤积性肝损害。Fernandes 等报道 1 例曲唑酮致可逆性肝损害,该例发生于用药 18 月后,且患者在应用皮质激素期间<sup>[26]</sup>。Rettman 等<sup>[27]</sup>报道 1 例 46 岁男性 HIV 阳性患者,既往有药物滥用及丙型肝炎病史,应用 HIV 药物控制较好,因可卡因戒断入院,应用标准脱毒程序,美沙酮 50mg/d,可乐定 0.1mg,每日 2 次 4 天,曲唑酮 200mg/d 4 天,在入院后第 5 天实验

作者简介:孙振晓(1969.02-),男,汉族,本科学历,学士学位,主任医师,研究方向:临床精神医学。

\*\* 通讯作者:孙振晓,E-mail:szx.ywk@163.com

室检查显示急性胆汁淤积性肝炎 停用曲唑酮及可乐定, 其他药物未变, 在停用曲唑酮及可乐定 10 天后肝功能改善。Beck 等报道曲唑酮致慢性活动性肝炎 1 例<sup>[28]</sup>。

Longstreth 等报道曲唑酮致肝毒性及白甲 1 例<sup>[29]</sup>。

Detry 等报道曲唑酮与文拉法辛联用致暴发性肝功能衰竭 1 例<sup>[30]</sup>。系 48 岁女性患者, 既往无肝病史, 应用文拉法辛及曲唑酮治疗 4 个月后, 出现暴发性肝功能衰竭, 接受肝脏移植, 患者完全康复, 随访 5 年无异常。

Hull 等报道曲唑酮与抗精神病药物联用致致命性肝坏死 1 例<sup>[31]</sup>。系 72 岁女性, 因急性精神病性抑郁入院, 给予 atenolol 100mg 每日、三氟拉嗪 2mg, 每日 2 次、曲唑酮 200mg 每晚 锂盐 400mg 每日治疗。既往无肝病史, 入院时肝功能检查正常。10 周后, 血丙氨酸转氨酶升至 107U/L (正常 <50U/L), 11 周后, 应用甲硫哒嗪 25mg, 每日 3 次替换三氟拉嗪。换用 9 周后患者出现黄疸, 诊断药物性肝炎, 停用所有药物, 患者出现肝性脑病, 尽管积极处理 在出现黄疸 54 天后死亡。尸检肝脏病理检查: 急性肝坏死伴胆汁淤积, 中度慢性炎症浸润, 主要出现在汇管区。

## 7 泌尿生殖系统不良反应

### 7.1 排尿困难

刘鹏飞<sup>[32]</sup>报道 1 例 28 岁的男性精神分裂症患者, 应用阿立哌唑治疗, 剂量由 5mg/d 渐增至 20mg/d, 未出现排尿困难, 因出现焦虑, 加用曲唑酮 50mg, 每日 2 次, 出现轻度排尿困难症状, 剂量增至 100mg, 每日 2 次, 排尿困难症状明显, 停用曲唑酮, 加用六味地黄丸 8 粒, 每日 2 次, 7 天后症状消失。

### 7.2 对性功能影响

#### 7.2.1 阴茎异常勃起及阴蒂勃起

男性患者服用曲唑酮引起阴茎异常勃起的发生率为 1/6000<sup>[1]</sup>。Warner 等对曲唑酮与阴茎异常勃起的关系分析发现, 阴茎异常勃起常在应用曲唑酮治疗的前 28 天出现, 曲唑酮剂量多在 150mg/d 或以下, 任何年龄组均可发生<sup>[33]</sup>。Pescatori 等报道 1 例女性患者应用曲唑酮后出现痛性阴蒂勃起, 持续 24 小时<sup>[34]</sup>。

#### 7.2.2 性欲增强

在男女性患者均有曲唑酮致性欲增强的报道<sup>[35,36]</sup>。Purcell 等报道 1 例绝经后妇女服用曲唑酮致自发性性高潮<sup>[37]</sup>。

#### 7.2.3 射精抑制

Kaufman 等报道 1 例男性精神障碍患者应用氟西汀、双丙戊酸盐、拉莫三嗪、曲唑酮及氯硝西泮治疗出

现射精抑制, 根据用药史提示是曲唑酮所致, 停用曲唑酮 48 小时内, 射精抑制恢复<sup>[38]</sup>。

## 8 内分泌系统不良反应

Arslan 等报道曲唑酮致乳溢 1 例, 系抑郁障碍患者在应用西酞普兰(40mg/d)治疗 6 周, 为了强化疗效, 加用曲唑酮(100mg/d)2 周后出现乳溢, 停用曲唑酮后消失<sup>[39]</sup>。

## 9 神经系统不良反应

### 9.1 肌阵挛

Darko 等报道曲唑酮致肌阵挛 1 例<sup>[40]</sup>。系 39 岁男性 HIV 感染合并抑郁障碍患者, 因并发肺结核及间质性浆细胞肺炎入院。入院前患者使用曲唑酮每晚 50mg 治疗抑郁障碍 2 个月, 因发热寒颤、疲乏 2 周入院, 在入院时患者存在手震颤, 静止时消失。入院后 4 天, 曲唑酮增至 100mg, 并加用氟西汀 20mg, 3 天后其焦虑加重及手震颤恶化。停用曲唑酮及氟西汀 7 天后震颤消失。

### 9.2 舞蹈样动作

McNeill 报道曲唑酮致舞蹈样动作 1 例<sup>[41]</sup>。该患者系 78 岁女性, 因失眠应用曲唑酮 50mg、氯美噻唑 384mg 每晚一次服用, 3 天后四肢出现广泛的、对称性舞蹈样动作、不自主扮鬼脸及伸舌动作, 急入院。该患者 73 岁时曾因冠心病做冠状动脉搭桥术及二尖瓣修补术, 15 岁时患风湿热出现 Sydenham 舞蹈症。有低血钠史 2 年(125~130mmol/L)。无神经系统疾病家族史。未服用其他引起运动障碍的药物。体格检查及神经系统检查除 MMSE 21/30 外余无异常。血常规、脑 CT 及胸片、腹部 CT 正常肝肾功能甲状腺及甲状旁腺激素水平正常、血沉、抗“O”及抗核抗体正常, 血钠无新的变化, 血浆渗透压正常。应用地西泮 5mg 控制舞蹈样动作, 异常运动在停用曲唑酮及地西泮 6 天后缓解。住院 12 天出院, 未再出现舞蹈样动作。

### 9.3 癫痫发作

已有曲唑酮致全身性癫痫及复杂部分性癫痫发作的病例报道<sup>[42-43]</sup>。

### 9.4 锥体外系反应

曲唑酮代谢物 m- 氯苯哌嗪抗 5-HT<sub>2A</sub> 受体, 理论上可抵消曲唑酮拟 5-HT 能引起的锥体外系反应, 但若曲唑酮代谢较慢 曲唑酮浓度较 m- 氯苯哌嗪浓度高, 则阻断 5-HT 回收比阻断 5-HT<sub>2A</sub> 受体占优势, 其结果是激动 5-HT<sub>2</sub> 受体, 抑制多巴胺(DA)释放, 引起锥体外系反应<sup>[1]</sup>。已有数例曲唑酮导致急性肌张力障碍的

报道<sup>[44-46]</sup>。Fukunishi 等报道 1 例伴有抑郁障碍的血液透析患者应用曲唑酮治疗,抑郁症状消失,但出现类帕金森氏征,停用曲唑酮 1 周内缓解<sup>[47]</sup>。Patterson 等报道 1 例 43 岁男性脑外伤患者在应用曲唑酮及氟西汀 1 周后出现言语功能障碍,包括构语障碍及言语阻滞,可能是锥体外系反应的表现<sup>[48]</sup>。Demuth 等报道 1 例 65 岁女性双相障碍伴发心血管疾病患者应用锂盐维持治疗,在加用大剂量曲唑酮治疗急性抑郁发作后出现运动障碍,曲唑酮减少剂量后不自主运动很快消失<sup>[49]</sup>。Lin 等报道曲唑酮致迟发性肌张力障碍 1 例<sup>[50]</sup>。

## 10 5-HT 综合征

5-HT 能药物过度激动脑干和脊索的 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2</sub> 和 5-HT<sub>3</sub> 受体,引起 5-HT 综合征,表现为精神状态和行为的改变,运动系统功能改变,植物神经功能紊乱等症状<sup>[1]</sup>。Rao 报道单用曲唑酮致 5-HT 综合征 1 例<sup>[51]</sup>。但多数报道为合并用药。已有曲唑酮合并氟西汀<sup>[52]</sup>,曲马多、安非他酮、曲唑酮合并羟考酮<sup>[53]</sup>,曲唑酮合并坦度螺酮<sup>[54]</sup>,曲唑酮合并文拉法辛<sup>[55]</sup>,曲唑酮合并奈法唑酮<sup>[56]</sup>,曲唑酮、阿米替林合并锂盐<sup>[57]</sup>,曲唑酮合并帕罗西汀<sup>[58]</sup>,曲唑酮合并丁螺环酮<sup>[59]</sup>,曲唑酮合并阿米替林<sup>[60]</sup>等引起 5-HT 综合征的报道。

## 11 精神方面不良反应

### 11.1 意识障碍

Lennkh 等报道 3 例抑郁障碍患者应用曲唑酮导致谵妄 2 例既往存在器质性脑损害 1 例有甲状腺功能障碍,在应用曲唑酮后出现幻觉、精神运动性激越及认知改变,停用曲唑酮后立即恢复<sup>[61]</sup>。

Damlouji 等报道 3 例伴有抑郁障碍的贪食症患者应用曲唑酮后出现谵妄<sup>[62]</sup>。Galluzzi 等报道曲唑酮致昏迷 1 例<sup>[63]</sup>。该例为一名 80 岁 Alzheimer 病患者,无躯体疾病及血管性危险因素,已应用溴西汀 3.5mg,多奈哌齐 5mg 睡前,维生素 E 600mg,每日 2 次治疗 3 个月,患者症状无改善。因肢体出现淤血点停用维生素 E,加用银杏叶提取物(Egb761)80mg,每日 2 次。为更好地控制行为障碍,将溴西汀换为曲唑酮 20mg,每日 2 次,第 3 天下午 18:00 出现步态不稳及困倦,19:00 照顾者试图拍打患者面部叫醒她,未能成功。测血压:120/55mmHg,Glasgow 昏迷量表评分 6/15,急送附近医院,给予氟马西尼 1mg 静脉注射后即刻清醒。清点家中药品,患者按医嘱服药。停用曲唑酮及 Egb761,继续应用溴西汀 2 个月后随访患者认知功能、行为障碍无改善。

### 11.2 听幻觉

Shiotsuki 等报道 1 例 26 岁女性抑郁障碍患者,自 18 岁患病时开始曾应用米那普仑、米安舍林、帕罗西汀和氟伏沙明等多种药物治疗,均因不能耐受不良反应而不依从治疗。数年来一直应用氟硝西泮、溴替唑仑、左美丙嗪治疗。在抑郁发作期间,从未出现听幻觉。2013 年 1 月患者在晚上服用氟硝西泮(2mg/d)、溴替唑仑(0.25mg/d)、左美丙嗪(15mg/d)后出现白天嗜睡,将治疗药物改为氟硝西泮(2mg/d)、溴替唑仑(0.25mg/d)、左美丙嗪(5mg/d)及曲唑酮(50mg/d)每晚服用,2013 年 2 月将曲唑酮减为 25mg/d,其他药物剂量不变。2013 年 4 月患者出现听幻觉,在家中听到其弟弟、其祖母及其离婚父亲的声音,他们都不与患者住在一起,听幻觉在晚上出现。对布南瑟林及帕利哌酮无效,对利培酮部分有效。停用曲唑酮后,患者听幻觉戏剧性消失。停用利培酮后亦未再出现<sup>[64]</sup>。

### 11.3 躁狂

已有 6 例双相抑郁或单相抑郁患者服用曲唑酮后出现轻躁狂或躁狂症状,停用后缓解<sup>[65-67]</sup>。

### 11.4 其他

Mizoguchi 等报道低剂量曲唑酮致瓦解性精神病 1 例<sup>[68]</sup>。Lacy 等报道曲唑酮联用舍曲林后出现分离症状<sup>[69]</sup>。

### 12 其他

尚有曲唑酮致粒细胞缺乏<sup>[70]</sup>、白细胞分裂性脉管炎<sup>[71]</sup>、晕厥<sup>[72]</sup>及严重头痛<sup>[73]</sup>的报道。

曲唑酮的上述不良反应应引起临床医师的高度重视,严格掌握药物治疗的适应证和禁忌证,用药期间要严密观察药物不良反应,及时发现,及时处理,确保用药安全。

## 【参考文献】

- [1] 喻东山,葛茂宏.精神科合理用药手册[M].2版.南京:江苏科学技术出版社,2011:237-247.
- [2] Liu PY,Tzeng NS. Low-dose trazodone-related drug eruption[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci,2010,22(3):352u.e29-352.e30.
- [3] Cohen LE. Drug eruption secondary to trazodone: a recently introduced antidepressant[J]. J Am Acad Dermatol,1984,10(2 Pt 1):303-305.
- [4] 张朝洁,张朝晖.口服美舒郁致皮疹 1 例[J].中国新药杂志,2000,9(11):800.
- [5] Ford HE,Jenike MA. Erythema multiforme associated with trazodone therapy: case report[J]. J Clin Psychiatry,1985,46(7):294-295.
- [6] Gamble DE,Peterson LG. Trazodone overdose: four years of experience from voluntary reports[J]. J Clin Psychiatry,1986,47(11):544-546.

- [7] Henry JA, Ali CJ, Caldwell R, et al. Acute trazodone poisoning: clinical signs and plasma concentrations[J]. *Psychopathology*, 1984, 17 Suppl 2:77-81.
- [8] Service JA, Waring WS. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2008, 46(1):71-73.
- [9] Dattilo PB, Nordin C. Prolonged QT associated with an overdose of trazodone[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(8):1309-1310.
- [10] Levenson JL. Prolonged QT interval after trazodone overdose[J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(6):969-970.
- [11] Salerno SM, Strong JS, Roth BJ, et al. Eosinophilic pneumonia and respiratory failure associated with a trazodone overdose[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(6 Pt 1):2170-2172.
- [12] Balestrieri G, Cerudelli B, Ciaccio S, et al. Hyponatraemia and seizure due to overdose of trazodone[J]. *BMJ*, 1992, 304(6828):686.
- [13] Wittebole X, Hantson P, Wallemacq P. Prolonged hypotension due to deliberate trazodone overdose in the presence of fluoxetine[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2007, 19(3):201-202.
- [14] Chung KJ, Wang YC, Liu BM, et al. Management of ventricular dysrhythmia secondary to trazodone overdose[J]. *J Emerg Med*, 2008, 35(2):171-174.
- [15] de Meester A, Carbutti G, Gabriel L, et al. Fatal overdose with trazodone: case report and literature review[J]. *Acta Clin Belg*, 2001, 56(4):258-261.
- [16] Hughes MS, Lessell S. Trazodone-induced palinopsia[J]. *Arch Ophthalmol*, 1990, 108(3):399-400.
- [17] Aronson MD, Hafez H. A case of trazodone-induced ventricular tachycardia[J]. *J Clin Psychiatry*, 1986, 47(7):388-389.
- [18] Vitullo RN, Wharton JM, Allen NB, et al. Trazodone-related exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia[J]. *Chest*, 1990, 98(1):247-248.
- [19] Aronson MD, Hafez H. A case of trazodone-induced ventricular tachycardia[J]. *J Clin Psychiatry*, 1986, 47(7):388-389.
- [20] White WB, Wong SH. Rapid atrial fibrillation associated with trazodone hydrochloride[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1985, 42(4):424.
- [21] Rausch JL, Pavlinac DM, Newman PE. Complete heart block following a single dose of trazodone[J]. *Am J Psychiatry*, 1984, 141(11):1472-1473.
- [22] 李庆丽. 曲唑酮致房室传导阻滞 1 例 [J]. *山东精神医学*, 2002, 15(4):209.
- [23] Dubot P, Racle JP, Brenez M, et al. Bradycardia following the intake of trazodone[J]. *Cah Anesthesiol*, 1986, 34(2):141.
- [24] 李征. 曲唑酮和可乐定致心动过缓 [J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(1):61.
- [25] Barnett J, Frances A, Kocsis J, et al. Peripheral edema associated with trazodone: a report of ten cases[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1985, 5(3):161-164.
- [26] Fernandes NF, Martin RR, Schenker S. Trazodone-induced hepatotoxicity: a case report with comments on drug-induced hepatotoxicity[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(2):532-535.
- [27] Rettman KS, McClintock C. Hepatotoxicity after short-term trazodone therapy[J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(12):1559-1561.
- [28] Beck PL, Bridges RJ, Demetrick DJ, et al. Chronic active hepatitis associated with trazodone therapy[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(10):791-792.
- [29] Longstreth GF, Hershman J. Trazodone-induced hepatotoxicity and leukonychia[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1985, 13(1):149-150.
- [30] Detry O, Delwaide J, De Roover A, et al. Fulminant hepatic failure induced by venlafaxine and trazodone therapy: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(8):3435-3436.
- [31] Hull M, Jones R, Bendall M. Fatal hepatic necrosis associated with trazodone and neuroleptic drugs[J]. *BMJ*, 1994, 309(6951):378.
- [32] 刘鹏飞. 曲唑酮致排尿困难一例 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2012, 18(2):114.
- [33] Warner MD, Peabody CA, Whiteford HA, et al. Trazodone and priapism[J]. *J Clin Psychiatry*, 1987, 48(6):244-245.
- [34] Pescatori ES, Engelman JC, Davis G, et al. Priapism of the clitoris: a case report following trazodone use[J]. *J Urol*, 1993, 149(6):1557-1559.
- [35] Sullivan G. Increased libido in three men treated with trazodone[J]. *J Clin Psychiatry*, 1988, 49(5):202-203.
- [36] Gartrell N. Increased libido in women receiving trazodone[J]. *Am J Psychiatry*, 1986, 143(6):781-782.
- [37] Purcell P, Ghurye R. Trazodone and spontaneous orgasms in an elderly postmenopausal woman: a case report[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1995, 15(4):293-295.
- [38] Kaufman KR, Marin H, Menza M. Trazodone and ejaculatory inhibition[J]. *J Sex Marital Ther*, 2007, 33(3):225-230.
- [39] Arslan FC, Uysal EK, Ozkorumak E, et al. Trazodone induced galactorrhea: a case report[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2015, 37(4):373.e1-2.
- [40] Darko W, Guharoy R, Rose F, et al. Myoclonus secondary to the concurrent use of trazodone and fluoxetine[J]. *Vet Hum Toxicol*, 2001, 43(4):214-215.
- [41] McNeill A. Chorea induced by low-dose trazodone[J]. *Eur Neurol*, 2006, 55(2):101-102.
- [42] Klein M, Kaminsky P, Duc M. Generalized epilepsy induced by trazodone[J]. *Therapie*, 1993, 48(2):160.
- [43] Tasini M. Complex partial seizures in a patient receiving trazodone[J]. *J Clin Psychiatry*, 1986, 47(6):318-319.
- [44] Sotto Mayor J, Pacheco AP, Esperan A S, et al. Trazodone in the elderly: risk of extrapyramidal acute events[J]. *BMJ Case Rep*. 2015 Jul 14; 2015. pii: bcr2015210726.
- [45] Tesler-Mabe CS. Acute dystonic reaction with trazodone[J]. *Can J Psychiatry*, 1998, 43(10):1053.
- [46] Lewis CF, DeQuardo JR, Tandon R. Dystonia associated with trazodone and sertraline[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1997, 17(1):64-65.
- [47] Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, et al. A hemodialysis patient with trazodone-induced parkinsonism[J]. *Nephron*, 2002, 90(2):222-223.
- [48] Patterson DE, Braverman SE, Belandres PV. Speech dysfunction due to trazodone-fluoxetine combination in traumatic brain injury[J]. *Brain*

Inj,1997,11(4):287-291.

[49] Demuth GW,Breslow RE,Drescher J. The elicitation of a movement disorder by trazodone: case report[J]. J Clin Psychiatry , 1985 , 46(12):535-536.

[50] Lin CC,Lin PY, Lee Y, et al. Tardive dystonia and tardive sensory syndrome related to trazodone: a case report[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2008,32(6):1609-1610.

[51] Rao R. Serotonergic syndrome with trazodone[J]. Hosp Med, 1998,59(1):79.

[52] George TP,Godleski LS. Possible serotonin syndrome with trazodone addition to fluoxetine[J]. Biol Psychiatry,1996, 39(5): 384-385.

[53] Falls BA,Gurrera RJ. Serotonin syndrome in a patient on tramadol, bupropion, trazodone, and oxycodone[J]. Psychosomatics,2014,55(3): 305-309.

[54] Kaneda Y,Ohmori T,Okabe H. Possible mild serotonin syndrome related to co-prescription of tandospirone and trazodone[J]. Gen Hosp Psychiatry,2001,23(2):98-101.

[55] McCue RE,Joseph M. Venlafaxine- and trazodone- induced serotonin syndrome[J]. Am J Psychiatry,2001,158(12):2088-2089.

[56] Margolese HC,Chouinard G. Serotonin syndrome from addition of low-dose trazodone to nefazodone[J]. Am J Psychiatry,2000, 157(6): 1022.

[57] Nisijima K,Shimizu M,Abe T, et al. A case of serotonin syndrome induced by concomitant treatment with low-dose trazodone and amitriptyline and lithium[J]. Int Clin Psychopharmacol,1996, 11(4): 289-290.

[58] Reeves RR,Bullen JA. Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone[J]. Psychosomatics, 1995,36(2):159-160.

[59] Goldberg RJ,Huk M. Serotonin syndrome from trazodone and buspirone[J]. Psychosomatics,1992,33(2):235-236.

[60] 贺佳丽. 曲唑酮与阿米替林合用引起5-羟色胺综合征1例[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2000,26(4):233.

[61] Lennkh C,Fischer P,K ü fferle B, et al. Occurrence of trazodone-induced delirium[J]. Int Clin Psychopharmacol, 1998 , 13(5):225-228.

[62] Damlouji NF,Ferguson JM. Trazodone-induced delirium in bulimic patients[J]. Am J Psychiatry,1984,141(3):434-435.

[63] Galluzzi S,Zanetti O,Binetti G, et al. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba[J]. J Neuro Neurosurg Psychiatry,2000,68(5):679-680.

[64] Shiotsuki I,Terao T,Ishii N, et al. Auditory hallucinations induced by trazodone[J]. BMJ Case Rep.2014 Apr 3;2014. pii: bcr2014203865.

[65] Jabeen S,Fisher CJ. Trazodone-induced transient hypomanic symptoms and their management[J]. Br J Psychiatry,1991, 158: 275-278.

[66] Knobler HY,Itzhaky S,Emanuel D, et al. Trazodone-induced mania[J]. Br J Psychiatry,1986,149:787-789.

[67] Warren M,Bick PA. Two case reports of trazodone-induced mania[J]. Am J Psychiatry,1984,141(9):1103-1104.

[68] Mizoguchi Y,Monji A. Low-dose-trazodone-induced disorganized type psychosis[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci,2005, 17(2): 253-254.

[69] Lacy T,Mathis M. Dissociative symptoms from combined treatment with sertraline and trazodone[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci,2003,15(2):241-242.

[70] Van der Klauw MM,Janssen JC,Stricker BH. Agranulocytosis probably induced by trazodone[J]. Am J Psychiatry,1993, 150(10): 1563-1564.

[71] Mann SC,Walker MM,Messenger GG, et al. Leukocytoclastic vasculitis secondary to trazodone treatment[J]. J Am Acad Dermatol,1984,10(4):669-670.

[72] Nambudiri DE,Mirchandani IC,Young RC. Two more cases of trazodone-related syncope in the elderly[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol,1989,2(4):225.

[73] Chen HC,Tsai SJ. Trazodone-induced severe headache[J]. Psychiatry Clin Neurosci,2011,65(7):681-682.

( 收稿日期 : 2017-01-12 ; 修回日期 : 2017-02-20 )

