

氯氮平所致心肌炎的研究进展

李倩倩,冯茜,陈继宗,郑鑫,王妮妮

(昆明医科大学第二附属医院,昆明 650000)

摘要 氯氮平(CLZ)作为独特而有效的非典型抗精神病药物,在精神分裂症的临床治疗中取得了良好的效果,但其心脏毒性引起了临床医生的关注。CLZ所致心肌炎(CIM)是CLZ使用过程中一种罕见但严重的心血管不良事件,目前发病机制不明。精神分裂症患者存在的认知障碍,使得早期心脏损害难以察觉,情况更加复杂。因此,本文将通过对CIM的临床表现、辅助检查特点、危险因素、可能的发病机制进行综述,为临床医生对CIM的临床诊断、监测和治疗提供线索。

关键词 氯氮平;氯氮平所致心肌炎;诊断;发病机制;危险因素

中图分类号:R542.2 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)08-1213-07

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.016

Research progress of clozapine-induced myocarditis

LI Qianqian, FENG Qian, CHEN Jizong, ZHENG Xin, WANG Weiwei. (The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China)

Abstract Clozapine (CLZ), as a unique and effective atypical antipsychotic drug, has achieved good results in the treatment of schizophrenia, but its cardiotoxicity has attracted the attention of clinicians. Clozapine-induced myocarditis (CIM) is a rare but serious cardiovascular adverse event during the use of clozapine, the pathogenesis of which is unknown. The picture is further complicated by considering that people with schizophrenia may have cognitive impairments that make early heart damage difficult to detect. Therefore, this review summarizes the clinical manifestations, auxiliary examination characteristics, risk factors and possible pathogenesis of CIM, providing clues for doctors to diagnose, monitor and treat the CIM.

Keywords clozapine; clozapine-induced myocarditis; diagnosis; pathogenesis; risk factors

精神分裂症是一组异质性严重的神经精神疾病,影响着全球近1%的人口^[1]。难治性精神分裂症(treatment-resistant schizophrenia, TRS)更是带来了巨大的社会和经济负担。抗精神病药物是其主要治疗手段,但并非所有的精神分裂症患者对这些药物的治疗都有反应。氯氮平(clozapine, CLZ)目前被证实是治疗 TRS 的标准药物之一^[2],可以有效治疗精神分裂症的阳性症状、阴性症状、情绪症状和认知障碍,其药物相关的锥体外系不良反应却不明显。CLZ 的独特作用之一表现在可以明显降低精神分裂症患者的自杀倾向^[3],并且可以限制精神病患者对于酒精、大麻等物质的使用及依赖^[4]。目前

普遍认为CLZ通过诱导患者血浆、脑脊液中去甲肾上腺素水平增加来发挥作用^[5-6],且明显强于其他抗精神病药物。同时,CLZ结合多巴胺D₂受体后解离较快,作用短暂,这可以极大减轻CLZ治疗过程中所产生的锥体外系副作用^[7]。这样的去甲肾上腺素能和多巴胺能作用的“平衡”,是CLZ发挥作用的原因之一。尽管已有许多其他非典型抗精神病药物被开发出来,但是它们都没有达到CLZ的疗效水平。

CLZ 的使用受到副作用的限制,尤其是对血液、代谢和心脏的影响。CLZ 临床使用过程中观察到的副作用主要包括粒细胞缺乏、中毒性巨结肠、

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82360275);云南省科技厅科技计划项目(No. 202301AY070001-020);

昆明医科大学研究生教育创新基金资助项目(No. 2024S102)

[通信作者] 王妮妮, E-mail: 66466914@qq.com

[收稿日期] 2024-08-12

癫痫发作、痴呆相关精神障碍患者的死亡率上升,以及体重增加、高血糖、高脂血症风险增加等。其中需要定期监测的严重不良反应之一是心脏毒性^[8]。CLZ所致心肌炎(clozapine-induced myocarditis, CIM)是CLZ使用过程中一种较为罕见但严重的心血管不良事件,病理学上被定义为CLZ给药引起的心肌炎症。CIM通常发生在CLZ给药后的第1个月,一般不超过42 d,也有研究显示发生在给药后的12周内^[9-10]。不同地区对CIM发病率的报道不一,在0.007%~8.5%之间^[10-12],国际上报告的CIM频率一般不超过0.1%,但澳大利亚报告的发病率比其他国家高出10倍^[13],这样的高发病率很大程度上归功于其更为完善和系统的药物监测方案。这一现象可能提示医疗监测体系在识别药物不良反应中起到关键作用,这也为全球药物安全监管提供了宝贵的参考。此外,既往报道指出CIM的病死率估计范围为21%~64%,而普通人群心肌炎的病死率不超过9%^[12]。再加上CIM在早期难以被发现和诊断,这须引起临床医生的高度关注。因此,本篇综述希望为CIM预防和治疗提供更为精准和有效的策略。

1 临床表现

CIM可导致一系列结果,从轻微的胸部不适到心律失常,甚至出现心源性休克和死亡。常见的症状包括心动过速(心率>100次/min)、呼吸短促、恶心、头晕、流感样症状、胃肠道症状,有时仅有胸痛、胸闷不适^[14]。在一项对76例有特定症状或无症状的CIM病例统计报告中,42%的病例呈现出了呼吸短促的显著症状,紧随其后的是胸痛,影响了37%的患者,相比之下,流感样症状与咳嗽的占比分别为18%和17%,表明这些症状虽存在但非主导^[12]。然而,在另一项针对CIM患者的专项监测中,胸痛则是为最普遍的症状,覆盖了研究群体的78%,凸显了其在CIM诊断中的重要性^[15]。值得注意的是,CIM的临床表现还包括一系列非特异性的体征,如发热和低血压,甚至仅出现肺部湿啰音、心脏杂音及心包摩擦音等,这些体征在多种疾病中均可能出现,增加了诊断的复杂性,并且由于缺乏特异性,往往容易被忽视或误诊,进而可能延误治疗,导致病情恶化,产生更为严重的健康后果。因此,对于

CIM的早期识别与准确诊断显得尤为重要。

2 辅助检查

2.1 心电图(electrocardiogram, ECG) 在长期服用CLZ的患者群体中,部分个体的ECG结果可能完全无异常,而另一部分则可能展现出多种ECG异常,包括心动过速、T波倒置、QT间期延长,极端情况下还可能触发尖端扭转型室性心动过速,其中窦性心动过速是相对更为常见的ECG变化^[12]。值得注意的是,年轻患者的ECG有时会出现类似急性心肌梗死的图形变化,然而,进一步的有创冠状动脉造影检查往往揭示出血管状况正常,这提示了这些ECG异常并非真正反映冠状动脉疾病。尽管ECG异常在CLZ使用者中较为普遍,但其特异性较低,即不能单一依据ECG变化来确诊心肌炎。鉴于此,尽管ECG作为心脏健康状况常规监测的一部分仍被保留在心脏治疗方案的诊断标准中,但现行的指南并不推荐单独使用ECG作为诊断心肌炎的依据^[16]。

2.2 经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE) 目前TTE是诊断CIM以及所有心肌炎最常用的方法,其结果通常表现为局部或整体左心室或双心室收缩功能障碍、心肌壁厚正常和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低^[9]。但是LVEF指数有局限性,它反映的是相对容积,易受前后负荷的影响,并不能早期发现心功能损害。超声二维斑点追踪技术是近年来发展起来的一种评价早期心功能障碍的新技术。先前一项对服用抗精神病药物患者的心脏超声评估研究揭示,长期服用非典型抗精神病药物的患者的左室结构和LVEF没有明显变化时,超声二维斑点追踪技术即可以检测到左室舒张压和长轴收缩功能指标的下降^[17]。鉴于此,未来探索中,将超声二维斑点追踪技术纳入为监测和识别早期心脏功能损害的辅助工具之一,具有广阔的应用前景和重要的临床意义。

2.3 心脏核磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, CMRI) 相对于TTE,CMRI具有更高的灵敏度和特异性,被认为是确诊疑似炎症性心肌疾病的一线方法^[18]。CMRI通过评估心室重构和

功能、心肌炎症(水肿和坏死)和心肌纤维化^[19],来判断疾病活动性和严重程度及其预后价值。CMRI的表现与超声心动图相似,但它在心肌组织内瘢痕和水肿(炎症)成像方面具有优势^[12,20]。在条件允许的情况下,它应该始终与TTE一起进行检查,但由于检查成本较高,通常推荐在TTE结果正常,但肌钙蛋白水平和症状提示心肌炎的情况下进行。

2.4 生物标志物 与其他非典型抗精神病药物相比,口服CLZ治疗的患者心肌酶异常概率显著增加,其中肌钙蛋白尤其敏感^[21-22]。当患者出现胸痛和(或)呼吸困难的新症状并伴有肌钙蛋白水平升高时,应高度考虑心肌炎。有研究者对典型CIM病例进行评估后,建议同时随访肌钙蛋白和C反应蛋白(CRP)水平来提高CIM监测的敏感性^[23]。其他非特异性炎症标志物也可能发生改变,包括乳酸脱氢酶(LDH)升高和白介素(IL)-6和IL-1 β 水平降低等^[21,24]。但有研究数据表明,在开始使用CLZ时,非特异性炎症反应是常见的,这种炎症性的“CLZ暴”并不一定预示心肌炎^[9]。此外,有动物研究显示,在CLZ处理的动物模型中可观察到心肌组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛(MDA)、NO、髓过氧化物酶等水平升高,谷胱甘肽(GSH)水平和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-px)活性下降^[25]。然而,目前针对人心肌组织的直接检验尚属缺失,这极大地限制了我们对人类心肌在类似药物暴露下反应机制的理解。在此背景下,当前医学界公认的、特异性相对较高的心肌损伤生物学指标——肌钙蛋白及CRP,尽管在诊断中占据一席之地,但其局限性亦不容忽视。这些指标易受到多种非心肌特异性因素的干扰,如其他类型的炎症、药物副作用及肺部疾病等,从而削弱了其在特定情境下的诊断特异度,未能完全满足临床对于精准诊断的迫切需求。因此,深入探索并发现更为特异、敏感的心肌损伤生物学指标,成为了当前医学研究的重要方向之一。这不仅有助于我们更准确地评估药物、疾病等因素对心肌的潜在影响,还能为心肌疾病的早期诊断、治疗策略的优化及预后评估提供更为坚实的科学依据。

2.5 心肌活检(endomyocardial biopsy, EBM)

EMB是心肌炎的金标准诊断工具。由于材料和病变部位之间的差异以及显著的侵袭性,诊断率较低,使得EMB很少应用于临床诊断^[26]。因此,

EBM在精神分裂症患者中的使用必须仔细考虑,需要平衡获益与潜在的风险。但是在暴发性心肌炎这类高度致命的病例中,如出现心源性休克、二度房室传导阻滞或更高、持续性或症状性室性心动过速的患者,EMB仍然是一种很有价值的诊断工具。

3 危险因素

3.1 一般危险因素 在一般人群中,CIM的常见潜在危险因素包括年龄、性别、体质量指数、种族、吸烟、心血管疾病等。其中年龄是研究较多的危险因素,多项对CIM危险因素的研究均评估年龄是CIM的潜在危险因素^[27-28],也有数据表明,CLZ剂量增加是心肌炎的主要危险因素^[29]。然而,令人意外的是,新西兰的一项队列研究表明,CIM与吸烟、饮酒和肥胖等潜在危险因素并无显著相关性^[30]。这样的研究结果可能受限于纳入研究的病例数量偏少,因此,有必要进一步扩大研究的病例规模,以更全面地评估CLZ治疗与CIM之间的关联。不过目前在临床实践中,针对使用CLZ的高龄患者,我们仍必须保持高度警觉,密切关注CIM的发生风险,特别是对于那些同时存在长期吸烟史、过量饮酒史、心血管病史等CIM危险因素的患者,更应强化监测措施,确保早期发现、及时干预,以保障患者的治疗安全与心脏健康。

3.2 遗传因素 既往已有关于CLZ诱导的粒细胞缺乏症的遗传学研究,表明CLZ所致粒细胞缺乏症可能是一种具有复杂遗传结构的可遗传性状^[31]。同样的,人们已经研究了部分与CIM相关的基因,并获得了许多有希望的发现。有研究通过全基因组关联研究和人类白细胞抗原分析,确定HLA I类等位基因HLA-C*07:01和HLA II类等位基因HLA-DMB*01:01与心肌炎发生率升高相关^[28]。同时在病例组和对照组之间虽然没有单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNPs)达到与全基因组差异的显著性,但其中具有最低P值的SNPs是位于染色体19p13.3上的rs74675399,该基因之前已被报道称与心力衰竭的全基因组有关联^[32]。另一项关于CIM的基于罕见变异基因负荷分析研究中,则确定了15个基因(*MLLT6*、*CADPS*、*TACC2*、*L3MB*、

TL 4、*NPY*、*SLC25 A21* 等)与 CIM 名义上相关^[33]。尽管上述遗传研究尚未跨越人类遗传学中通常采用的严格统计显著性阈值,但它仍为探索 CIM 的遗传基础贡献了一系列候选位点。这些发现揭示了 CIM 风险可能根植于一个复杂的遗传网络之中,而非单一基因的简单作用。然而,值得注意的是,这些初步成果需要通过未来更大规模、独立进行的重复实验来进一步验证和巩固,以确保其可靠性和普遍性。

3.3 剂量与滴定 CLZ 的累积剂量和快速滴定是心肌炎的重要危险因素。此前一项研究将 CLZ 剂量作为连续变量以 250 mg 为增量进行评估时,发现剂量越高, CIM 的发生率越高^[34],同时,在另外一项病例对照研究中也发现 CIM 与快速滴定显著相关^[35],但是目前并无 CLZ 快速滴定的标准定义。因为不同地区及种族的 CLZ 代谢水平的显著差异^[36],通用的滴定策略无法普遍适用于所有接受 CLZ 治疗的患者。鉴于此,当前推荐依据患者个体的代谢特性来制定个性化滴定方案,这要求对患者体内的 CLZ 血药浓度及 CRP 进行持续监测,监测周期至少为 4 周。然而,此举无疑增加了临床医生的管理负担,并伴随较高的医疗成本,这在面对大量患者的临床实践中显得尤为棘手,难以全面严格执行。因此,一个可行的策略是优先考虑为那些存在较多风险因素的患者制定个性化的滴定方案,以在保证治疗效果的同时,尽量平衡资源分配与管理效率。

3.4 药物相关效应 目前公认同时服用丙戊酸钠(valproate, VPA)会引起 CIM 的发生率增加^[29,37]。也有研究发现选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)与心肌炎发病率增加相关^[38]。尽管其具体机制尚未完全阐明,但我们可以合理推测 CLZ 可能与其他药物存在潜在的药代动力学相互作用。值得注意的是, CIM 的病例也见于未接受丙戊酸钠或 SSRIs 治疗的患者中,这提示了除这些药物外,还可能不存在其他未知因素或药物影响。因此,为了更全面地了解 CLZ 的安全性及相互作用,有必要在更广泛的患者群体中,进一步评估 CLZ 与多种药物的联合使用效果。同时,对于正在服用 CLZ 的患者,鉴于潜在的相互作用风险,建议谨慎评估与 VPA、SSRIs 等药物的合用情况。若确实需要联合用药,应严格监测患者的

症状、体征及相关生理指标,以便及时发现并处理任何可能的不良反应。总之,临床实践中应充分重视 CLZ 的药物相互作用问题,确保患者用药安全。

4 发病机制

4.1 炎症和氧化应激 心脏是一种对氧化应激较为敏感的器官。既往研究发现, CLZ 可增加氧化应激、削弱抗氧化防御、上调炎症细胞因子,从而实现心脏毒性作用^[39-40]。在使用 CLZ 的离体心肌细胞和线粒体中可观察到活性氧(reactive oxygen species, ROS)的形成、GSH 的消耗、溶酶体和线粒体的损伤、线粒体功能障碍和肿胀^[41],并且长期使用 CLZ 引起的循环儿茶酚胺升高会进一步导致心肌缺血和 ROS 的产生^[40]。此外,在 CIM 动物模型中可以观察到不同炎症因子的增加,包括 8-OHdG、caspase-3 和 NF- κ B p65 等^[38]。上述结果均表明, CIM 的发病机制与炎症因子的激活以及氧化应激状态的加剧存在着紧密的关联性。这一发现为深入探索 CIM 的病理生理过程提供了新的视角,并强调了调控炎症反应和减轻氧化应激在治疗 CIM 中的潜在重要性。

4.2 免疫反应 CIM 可能是一种免疫介导的反应,但其机制尚未完全阐明。研究指出 CLZ 及其代谢产物可能作为抗原诱导特异性免疫反应,这些药物分子或其代谢产物在体内可能与心肌细胞的表面抗原结合,形成药物-抗原复合物,被机体的免疫系统识别从而引发免疫反应^[42]。CLZ 也可能通过改变心肌细胞的表面抗原或通过直接损伤心肌细胞来引发自身免疫反应。目前多数研究则认为, CIM 是由于滴定速度过快而引起的 IgE 介导的 I 型超敏反应^[43]。并且通过肌内膜活检发现了心肌组织内的嗜酸性包涵体^[11],以及外周嗜酸性粒细胞增多的现象。这足以推断出 CIM 是免疫反应的结果,当然未来需要大量的临床、实验室研究数据支持。

5 小结与展望

CLZ 的心脏毒性作用不应被忽视,特别是 CIM。 CIM 发病机制复杂,涉及多种因素和机制的相互作用。目前, CIM 的诊断仍具有挑战性。在公认的心脏病学实践中, CIM 的诊断依赖于 ECG、

TTE、CMRI、生化测试、EBM 以及临床和调查数据。目前明确的金标准是EBM,但EBM具有显著侵入性,极少数患者会进行该项检查。根据最新的Lake Louise 诊断标准,CMRI 可通过T2加权成像和晚期钆增强(LGE)来诊断CIM。不过,目前滥用药及不恰当停药现象仍然存在,未来建立严格统一的临床诊断标准是必要的。

此外,CIM 暂时没有统一的监测方案。既往研究提出CIM的监测方案为每周评估一次肌钙蛋白、CRP 和基线TTE,每隔一天评估一次生命体征,每天评估一次疾病症状,若CRP 或肌钙蛋白升高超过所述阈值,则应寻求心内科诊断意见,评估是否需停止CLZ 治疗^[44]。也有研究建议对其他炎症生物标志物,如B型利钠肽(BNP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等进行评价^[45],但由于其对心肌炎的特异性较低,这不是常规接受的策略。因此,寻找有效、简便的监测指标是研究重点。目前血清乳酸水平是研究热点,一些研究表明中枢神经系统功能异常导致乳酸水平升高,而乳酸水平升高与心脏病发作患者的预后和死亡率呈正相关关系^[46]。乳酸含量的增加是否可以成为CIM 的一个预测因子呢?未来将开展大量的研究来确定乳酸是否在预测CIM 和建立监测方案中发挥作用。

参考文献:

- [1] REGIER D A. The de facto US mental and addictive disorders service system: epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services [J]. Archives of general psychiatry, 1993, 50(2): 85.
- [2] DE LEON J, RUAN C J, SCHORETSANITIS G, et al. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology[J]. Psychotherapy and psychosomatics, 2020, 89(4): 200-214.
- [3] PATCHAN K M, RICHARDSON C, VYAS G, et al. The risk of suicide after clozapine discontinuation: cause for concern[J]. Annals of clinical psychiatry: official journal of the American academy of clinical psychiatrists, 2015, 27(4): 253-256.
- [4] KHOKHAR J Y, HENRICKS A M, SULLIVAN E D K, et al. Unique effects of clozapine: A pharmacological perspective[J]. Advances in pharmacology, 2018, 82: 137-162.
- [5] GREEN A I, ALAM M Y, SOBIERAJ J T, et al. Clozapine response and plasma catecholamines and their metabolites [J]. Psychiatry research, 1993, 46(2): 139-149.
- [6] BREIER A, BUCHANAN R W, WALTRIP R W, et al. The effect of clozapine on plasma norepinephrine: Relationship to clinical efficacy[J]. Neuropsychopharmacology: official publication of the American college of neuropsychopharmacology, 1994, 10(1): 1-7.
- [7] SEEMAN P. Clozapine, a fast-off- D2 antipsychotic[J]. ACS chemical neuroscience, 2014, 5(1): 24-29.
- [8] KILIAN J G, KERR K, LAWRENCE C, et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine[J]. Lancet, 1999, 354(9193): 1841-1845.
- [9] SEGEV A, IQBAL E, MCDONAGH T A, et al. Clozapine-induced myocarditis: Electronic health register analysis of incidence, timing, clinical markers and diagnostic accuracy[J]. The British journal of psychiatry, 2021, 219(6): 644-651.
- [10] SAVVATIS K, MOHIDDIN S A. Clozapine-induced myocarditis: "psychoanalysing" drug-induced myocarditis[J]. International journal of cardiology, 2018, 259: 130-131.
- [11] SISKIND D, SIDHU A, CROSS J, et al. Systematic review and meta-analysis of rates of clozapine-associated myocarditis and cardiomyopathy[J]. Australian and New Zealand journal of psychiatry, 2020, 54(5): 467-481.
- [12] BELLISSIMA B L, TINGLE M D, CICOVIĆ A, et al. A systematic review of clozapine-induced myocarditis[J]. International journal of cardiology, 2018, 259: 122-129.
- [13] CURTO M, GIRARDI N, LIONETTO L, et al. Systematic review of clozapine cardiotoxicity[J]. Current psychiatry reports, 2016, 18(7): 68.
- [14] TAN L H, SUETANI S, CLARK S, et al. Late onset myocarditis with clozapine use[J]. Australian and New Zealand journal of psychiatry, 2015, 49(3): 295.
- [15] NACHMANI MAJOR N, DAWSON BPHARM HONS J L, CLARK S R. Implementation and outcomes of a clozapine-associated myocarditis screening program in a region of south australia-lessons learned[J]. Journal of clinical psychopharmacology, 2020, 40(3): 250-258.
- [16] RONALDSON K J, FITZGERALD P B, TAYLOR A J, et al. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls[J]. Australian and New Zealand journal of psychiatry, 2011, 45(6): 458-465.

- [17] 谢锐君. 超声评估非典型抗精神病药物对精神分裂症患者左心结构与功能的影响[D]. 广州: 广州医科大学, 2021.
- [18] CAOPELLI F, CABRERO J B, GALEA N, et al. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) and positron emission tomography (PET) imaging in the diagnosis and follow-up of patients with acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy : A review paper with practical recommendations on behalf of the european society of cardiovascular radiology (ESCR) [J]. The international journal of cardiovascular imaging, 2023, 39(11): 2221-2235.
- [19] AQUARO G D, GHEBRU HABTEMICAEL Y, CAMASTRA G, et al. Prognostic value of repeating cardiac magnetic resonance in patients with acute myocarditis[J]. Journal of the American college of cardiology, 2019, 74(20): 2439-2448.
- [20] BAUER W R. Cardiac MRI today[J].Deutsche medizinische wochenschrift (1946), 2021, 146(5): 344-350.
- [21] 陈 瑶. 阿立哌唑和氯氮平治疗精神分裂症时心脏安全性和对炎症因子的影响[J]. 慢性病学杂志, 2022, 23(9): 1293-1296.
- [22] 张泽花, 郑玉华, 沈秀梅, 等. 三种药物对精神分裂症患者心肌酶及心电图异常率的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(4): 615-617.
- [23] BALABAN Ö D, PARSANOĞLU Z, ARIKAN Ö, et al. Should C-reactive protein and troponin be monitored for early diagnosis of clozapine induced myocarditis? An assessment within the framework of two cases[J]. Turk psikiyatri dergisi=turkish journal of psychiatry, 2021, 32(1): 56-60.
- [24] RONALDSON K J, FITZGERALD P B, MCNEIL J J. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction[J]. Acta psychiatrica scandinavica, 2015, 132(4): 231-240.
- [25] ABDEL-WAHAB B A, METWALLY M E. Clozapine-induced cardiotoxicity: Role of oxidative stress, tumour necrosis factor alpha and NF- κ B[J]. Cardiovascular toxicology, 2015, 15(4): 355-365.
- [26] NIKOLIĆ-KOKIĆ A, TATALOVIĆ N, NESTOROV J, et al. Clozapine, ziprasidone, and sertindole-induced morphological changes in the rat heart and their relationship to antioxidant enzymes function[J]. Journal of toxicology and environmental health. Part A, 2018, 81(17): 844-853.
- [27] ANIL YAĞCIÖĞLU A E, ERTUĞRUL A, KARAKAŞLI A A, et al. A comparative study of detection of myocarditis induced by clozapine: with and without cardiac monitoring[J]. Psychiatry research, 2019, 279: 90-97.
- [28] LACAZE P, RONALDSON K J, ZHANG E J, et al. Genetic associations with clozapine-induced myocarditis in patients with schizophrenia[J]. Translational psychiatry, 2020, 10(1): 37.
- [29] VICKERS M, RAMINENI V, MALACOVA E, et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta psychiatrica scandinavica, 2022, 145(5): 442-455.
- [30] BELLISSIMA B L, VARA A, HELSBY N, et al. Incidence and investigation of potential risk-factors for clozapine-associated myocarditis and cardiomyopathy in a new zealand cohort[J]. Psychiatry research, 2021, 299: 113873.
- [31] DE WITH S A. J, PULIT S L, STAAL W G, et al. More than 25 years of genetic studies of clozapine-induced agranulocytosis[J]. Pharmacogenomics journal, 2017, 17(4): 304-311.
- [32] SMITH N L, FELIX J F, MORRISON A C, et al. Association of genome-wide variation with the risk of incident heart failure in adults of european and african ancestry: A prospective meta-analysis from the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) consortium[J]. Circulation cardiovascular genetics, 2010, 3(3): 256-266.
- [33] NARANG A, LACAZE P, RONALDSON K J, et al. Whole-genome sequencing analysis of clozapine-induced myocarditis[J]. Pharmacogenomics journal, 2022, 22(3): 173-179.
- [34] RONALDSON K J, FITZGERALD P B, TAYLOR A J, et al. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: A case-control study[J]. Schizophrenia research, 2012, 141(2-3): 173-178.
- [35] RONALDSON K J, FITZGERALD P B, TAYLOR A J, et al. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: A case-control study[J]. Schizophrenia research, 2012, 141(2-3): 173-178.
- [36] DE LEON J, SCHORETSANITIS G, SMITH R L, et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels[J]. Pharmacopsychiatry, 2022, 55(2): 73-86.

- [37] FUKUYAMA K, OKUBO R, MURATA M, et al. Activation of astroglial connexin is involved in concentration-dependent double-edged sword clinical action of clozapine [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 414.
- [38] YOUSSEF D L, NARAYANAN P, GILL N. Incidence and risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy at a regional mental health service in Australia[J]. *Australasian psychiatry: bulletin of royal Australian and New Zealand college of psychiatrists*, 2016, 24(2): 176-180.
- [39] ZHANG F, HAN L, WANG J, et al. Clozapine induced developmental and cardiac toxicity on zebrafish embryos by elevating oxidative stress[J]. *Cardiovascular toxicology*, 2021, 21(5): 399-409.
- [40] ABDEL-WAHAB B A, SALEM S Y, MOHAMMED H M, et al. The role of vimentin, connexin-43 proteins, and oxidative stress in the protective effect of propranolol against clozapine-induced myocarditis and apoptosis in rats[J]. *European journal of pharmacology*, 2021, 890: 173645.
- [41] HAFEZ A A, JAMALI Z, KHEZRI S, et al. Thymoquinone reduces mitochondrial damage and death of cardiomyocytes induced by clozapine[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2021, 394(8): 1675-1684.
- [42] DATTA T, SOLOMON A J. Clozapine-induced myocarditis[J]. *Oxford medical case reports*, 2018, 2018(1): omx080.
- [43] DE LEON J. Reflections on the complex history of the concept of clozapine-induced inflammation during titration[J]. *Psychiatria danubina*, 2022, 34(3): 411-421.
- [44] QUBAD M, BITTNER R A. Second to none: Rationale, timing, and clinical management of clozapine use in schizophrenia[J]. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 2023, 13: 20451253231158152.
- [45] SACEY B K, MOORE T A, CUPPLES N L, et al. Clozapine-induced myocarditis: two case reports and review of clinical presentation and recognition[J]. *The mental health clinician*, 2018, 8(6): 303-308.
- [46] FAN M, YANG K, WANG X, et al. Lactate promotes endothelial-to-mesenchymal transition via Snail1 lactylation after myocardial infarction[J]. *Science advances*, 2023, 9(5): eadc9465.

本文引用格式:

李倩倩,冯茜,陈继宗,等.氯氮平所致心肌炎的研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(8): 1213-1219. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.016

LI Q Q, FENG Q, CHEN J Z, et al. Research progress of clozapine-induced myocarditis [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(8): 1213-1219. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.016