

氯氮平所致心肌炎的研究进展

陈娅迪 王妮妮

【摘要】第二代非典型抗精神病药物氯氮平对精神分裂症具有显著疗效，尤其是难治性精神分裂症。在使用氯氮平治疗的患者中，可能会出现心肌炎等心脏毒性反应。目前，关于氯氮平相关性心肌炎的流行病学特征、诊断标准、病理机制以及治疗策略，尚未形成统一的共识。本文旨在综述氯氮平治疗精神分裂症诱发心肌炎的研究进展，为氯氮平的临床应用提供更为科学的指导。

【关键词】氯氮平；心肌炎

【中图分类号】R749.053 【文献标识码】A 【文章编号】1673-2952(2026)01-0012-04

经世界卫生组织数据统计，精神分裂症（Schizophrenia, SCH）是十大致残疾病之一，其中难治性精神分裂症（Treatment-resistant schizophrenia, TRS）约占精神分裂症患者总数的三分之一。对于TRS患者而言，氯氮平是目前治疗精神分裂症的首选药物^[1]。其药理作用是阻断脑内5-羟色胺受体、多巴胺受体以及 α 受体，并具有抗胆碱和抗组胺等多重作用。其在精神分裂症的阳性及阴性症状方面显示出显著的疗效，因此在临床上得到了广泛的应用^[2]。

世界卫生组织的药物警戒数据库VigiBase的资料显示，一些接受氯氮平治疗的精神分裂症（SCH）患者可能会出现如下不良反应：肺炎、心脏骤停、粒细胞减少症、心肌炎、便秘、心律失常、癫痫发作和晕厥^[3]。目前，与服用氯氮平相关的心肌炎（Clozapine-associated myocarditis, CAM）^[4]的研究尚不明确。因此，本文旨在深入探讨CAM的流行病学、诊断标准、发病机制以及治疗方法，以期为氯氮平的合理使用提供指导和帮助。

一、流行病学

CAM通常会急性发作，尤其在氯氮平治疗初期^[5]，尽管CAM的发生较为罕见，但它已成为氯氮平相关死亡的第四大原因，死亡率介于10%至30%之间^[6]。不同国家或不同地区对氯氮平的使用和监测标准差异可能导致CAM的发生率存在显著差异^[7]。例如，2020年的一项关于CAM的荟萃分析显示澳大利亚CAM发病率为2%，而其他15个国家的

CAM发病率仅为0.3%^[8]。

二、诊断

目前，对于CAM的诊断尚无统一标准。大多数情况下，诊断是基于临床表现与辅助检查结果的综合评估。临床表现可能包括以下一种或多种症状：发热、心率加快、呼吸急促、血压偏低以及心脏杂音异常。辅助检查可能涉及以下一种或多种指标的异常：C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）水平升高、白细胞（包括嗜酸性粒细胞）计数增加、红细胞沉降率（Erythrocyte sedimentation rate, ESR）加快、肌酸激酶（Creatine kinase, CK）水平升高、肌酸激酶同工酶（Creatine kinase isoenzymes, CK-MB）水平升高、肌钙蛋白I和T水平升高、B型利钠肽（Brain natriuretic peptide, BNP）水平升高、心电图异常、胸部X光片异常、超声心动图异常、心脏MRI异常或心肌活检（包括尸检）^[9]。

在临床实践中，对于接受氯氮平治疗的患者，若心电图显示心肌梗死样ST-T改变或心肌损伤标志物显著升高至正常值的数倍，应考虑进行冠脉造影以排除心肌梗死等急性心血管事件。然而，冠状动脉造影通常显示正常。因此，对于心肌损伤标志物、心电图和心脏超声等检查，需要动态地监测。肌钙蛋白具有高敏感性和特异性，当肌钙蛋白I/T水平超过正常上限的两倍时，它是一个高度敏感的诊断心肌炎的标志物^[10]。如果肌钙蛋白水平持续升高，这表明心肌损伤持续存在并可能加重，预后可能不佳。C反应蛋白（CRP）也具有极佳的诊断价值，尽管它

【基金项目】昆明医科大学研究生创新基金项目（编号：2023S302）。

【作者工作单位】玉溪市中山医院（玉溪，652500）。

【第一作者简介】陈娅迪（1997.02-），女，云南玉溪人，硕士，住院医师，研究方向：心血管疾病及其边缘学科。

【通讯作者】王妮妮（Email: doctor_b@whu.edu.cn）。

缺乏特异性^[11]。心电图可能表现为正常，即使多数情况下显示窦性心动过速仍不具备特定的诊断意义。因此，在条件允许的情况下，应考虑进行24小时动态心电图检查。心肌细胞活检被认为是诊断心肌炎的金标准，但其属于侵入性操作可能会导致心律失常和心脏损伤等风险，通常不作为常规检查。目前，超声心动图和心脏磁共振成像（Cardiac magnetic resonance imaging, MRI）被认为是辅助诊断中最佳的非侵入性成像技术。心脏超声对于轻症患者或疾病早期可能显示正常。然而，慢性心肌炎可能导致心肌病，表现为左心室（Left ventricular, LV）结构异常^[12]。MRI对心肌炎的无创诊断敏感性为84%，特异性为74%，准确率为79%，对于急性心肌炎，MRI可显示细胞水肿和晚期钆强化^[13]。然而，临床医生可能无法及时获得这些检查。心脏MRI检查耗时较长，需要患者的合作和保持静止，鉴于TRS患者的特殊性，实施该检查可能较为困难。因此，通常需要通过监测患者症状并结合相关辅助检查来诊断心肌炎，对于心肌炎的诊断，我们仍然需要更灵敏的检验指标或检查手段。

三、鉴别诊断

未定期监测使用氯氮平患者的心脏情况，可能会缺失CAM的发病率和死亡率的统计。在氯氮平滴定期间，部分患者可能会出现心肌炎，但这些患者可能没有明显的心脏症状，或者症状和体征不具特异性。此外，在诊断过程中，心肌炎可能难与病毒性、自身免疫性或中毒性心肌炎等其他类型的心肌炎相鉴别。有时，心肌炎具有自限性，这可能存在漏诊的情况发生。

四、发病机制

1 分子机制

目前对CAM的具体机制尚不完全清楚，但现有研究普遍认同其分子机制涉及多个方面，具体包括：1) 免疫调节和炎症反应，这包括免疫球蛋白E (IgE, Immunoglobulin E) 介导的I型超敏反应，其可表现为嗜酸性粒细胞增多和炎症因子的释放。例如，血清CK-MB和乳酸脱氢酶 (Lactate dehydrogenase, LDH) 水平的升高，以及心脏肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、一氧化氮 (Nitric oxide, NO)、髓过氧化物酶、8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxy-deoxyguanosine, 8-OHdG)、caspase-3蛋白酶和NF- κ B信号通路等水平升高^[14]；2) 儿茶酚胺能的激活^[15]；3) 氧自由基的诱导和氧化应激的产生；4) 心

肌细胞坏死途径的激活，这包括细胞凋亡、冠状动脉缺血，内皮细胞损伤产生NO和去甲肾上腺素诱导血管收缩，还有心脏肥大细胞释放的其他因子；5) 氯氮平还可能损害细胞代谢相关的酶，例如丙酮酸激酶、线粒体苹果酸脱氢酶，以及其他蛋白质，包括 α 烯醇化酶、磷酸丙糖异构酶和切片蛋白^[16]。

2 药代动力学

药物的作用和副作用与其药代动力学密切相关。氯氮平的代谢主要依赖于细胞色素P450 1A2 (CYP1A2)，其受多种因素的影响，包括年龄、遗传、种族、性别、吸烟、肥胖以及感染^[17]。1) 在亚洲人群中，氯氮平的代谢速率大约是白种人的50%，亚洲患者平均每日所需要150~300 mg的氯氮平剂量，而白种人通常需要300~600 mg^[18]。然而，由于氯氮平的稳态血药浓度参考范围较窄 (350~600 ng/mL)，超出此范围可能导致毒性反应和不良事件。此外，氯氮平的代谢遵循线性动力学 (即剂量与血药浓度之间存在线性关系)，氯氮平血药浓度的累积与CAM的发生有关^[19]，并且快速滴定法更易引发心肌炎^[20]。2) 其他药物的使用也可能影响氯氮平的药代动力学。一项氯氮平诱导心肌炎的meta分析表明，在氯氮平治疗期间，联合使用丙戊酸钠可能会增加CAM的风险 ($k=6$, $n=903$, OR 3.58, 95% CI 1.81~7.06)，但在联合使用喹硫平、锂或选择性5-羟色胺再摄取抑制剂时CAM风险未明显增加^[5]。

在某些地区，例如在日本精神分裂症患者中，氯氮平起始期间同时使用丙戊酸钠可对氯氮平诱导的炎症有影响^[21]。因此，在使用氯氮平治疗期间，诱发CAM可能是由多种因素共同作用的结果。在评估治疗方案时，必须综合考虑所有相关因素，并且个体化地使用氯氮平治疗是至关重要的。

五、治疗

(1) 在氯氮平的使用期间，缓慢滴定和个体化用药是预防CAM的关键^[22]。(2) β 受体阻滞剂，例如比索洛尔、美托洛尔、普萘洛尔，具备抗交感神经和抗儿茶酚胺的特征。这些药物能够通过拮抗氯氮平诱导的氧化应激和炎症反应，以及阻止细胞凋亡，从而保护心肌蛋白如间隙连接蛋白43 (Recombinant connexin 43, CX43)^[23]，维持心肌细胞的内环境稳态。(3) 血管紧张素转化酶抑制剂，如卡托普利，具有抗氧化特性，能够降低氯氮平治疗期间促炎因子的产生 (如CK-MB和LDH)，并且能够减弱氯氮平对氧化应激、NO、血清与心脏8-OHdG水平的影响，阻

止心肌细胞 DNA 损伤。(4) 血管紧张素受体阻滞剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂以及盐皮质激素受体拮抗剂在治疗心肌炎、心力衰竭等心脏疾病方面显示出不可替代的作用,对于预防 CAM 可能也具有保护作用,但这一点仍需进一步的临床研究来证实。

对于部分 TRS 患者,氯氮平可能是唯一有效的治疗选择,它能够显著减轻 TRS 患者的阳性或阴性症状。研究显示,在缓慢滴定情况下,CAM 患者仍可成功地再次使用氯氮平^[24]。此外,氯氮平诱发的心肌炎有时是暂时性的。既往文献报道了两例 TRS 患者,在接受氯氮平治疗期间出现了暂时性的 CAM 症状,通过联合使用 β 受体阻滞剂,患者仍可以继续使用氯氮平,而心肌炎症状最终自行缓解^[25]。在成功激发 CAM 的案例中,当患者再次尝试使用氯氮平时,给予低剂量 β 的阻断剂,其 LVEF 较前有所下降。这可能暗示 β 阻滞剂的使用有助于预防 CAM 的发生,并确保 CAM 可以再次成功地使用氯氮平^[26]。

CAM “再激发”的成功率约为 60%^[27],这凸显了在 CAM 后重新尝试的重要性。然而,迄今为止,尚无官方指南或共识提供关于 CAM 再激发的具体指导。目前,以下情况被认为是在 CAM 后考虑再次给药的情况:(1) 对其他抗精神病药物反应有限的患者;(2) 患有心脏病的患者;(3) 采用缓慢的滴定方案(例如,增加 12.5 mg/w);(4) 定期监测患者心脏症状及心脏检验指标,至少包括常规监测肌钙蛋白、CRP、心电图。尽管心电图与 CRP 对于 CAM 可能是非特异性的,但在排除其他因素(如吸烟、感染、肥胖等)的影响后,它们是值得参考的。

在氯氮平治疗无效或患者无法耐受的情况下,治疗 TRS 患者的选择变得较为有限。在某些情况下,医生会建议患者家属考虑电休克疗法(Electroconvulsive therapy, ECT)。尽管 ECT 是一种对难治性抑郁症和某些精神障碍有效且风险较低的治疗方法,但它尚未得到广泛应用。根据 2013 年英国皇家精神科医学院发布的指南,对于那些对氯氮平无反应或无法耐受氯氮平的 TRS 患者,ECT 是一个可行的治疗选择^[28]。对于 CAM 患者,无论是否合并心脏病,ECT 已被证明是有效且安全的^[29]。然而,目前关于 CAM 患者接受 ECT 治疗的研究相对较少,需要更多的临床研究来进一步验证。此外,可能的联合治疗方案,如 ECT 与药物治疗相结合,对于 CAM 患者可能具有更好的治疗效果,无论是针对躯体疾病还是精神疾病。

然而,在考虑 CAM 再激发时,所有病人的医生和亲属都必须权衡潜在的风险与益处。若患者有暴发性心肌炎、严重的左心室功能障碍和/或在左室功能障碍的情况下血流动力学不稳定,则不建议再次使用氯氮平。

六、结论

氯氮平可致心肌炎,目前诊断 CAM 主要依赖于临床症状以及心肌肌钙蛋白 I、CRP、心脏超声等检查的综合评估。鉴于 SCH 患者群体的特殊性,仍需进一步研究更为灵敏和便捷的检验方法来识别心肌炎,以防止出现失代偿性心脏病变,并降低心脏猝死的风险。在严密监测上述指标的情况下,即便出现 CAM 仍可继续或重新开始使用氯氮平。因此 ECT 结合药物治疗可能是治疗 CAM 的一个可行性选择,但这一方案尚需大量临床研究来验证。

参考文献

- [1] Quiles C, Taillard J, Lopez R, et al. Clozapine and objective assessment of hypersomnolence in patients with schizophrenia: a systematic review [J]. *J Sleep Res*, 2025, 34 (3): e14360.
- [2] Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, et al. Unique effects of clozapine: a pharmacological perspective [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 82: 137-162.
- [3] Baptista T, Motuca M, Serrano A, et al. An expert review of clozapine in Latin American countries: Use, monitoring, and pharmacovigilance [J]. *Schizophr Res*, 2024, 268: 60-65.
- [4] Zhong YX, Li ZP, Tao JY, et al. Drug-induced myocarditis: a real-world pharmacovigilance study using the FDA adverse event reporting system database [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2026, 25 (1): 123-130.
- [5] Vickers M, Ramineni V, Malacova E, et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2022, 145 (5): 442-455.
- [6] de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. Correction: 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): e1.
- [7] Tirupati S, Arachchi MK. High rates of myocarditis with clozapine in the Hunter region of Australia [J]. *Schizophr Res*, 2024, 264: 543-548.
- [8] Siskind D, Sidhu A, Cross J, et al. Systematic review and meta-analysis of rates of clozapine-associated myocarditis and cardiomyopathy [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2020, 54

- (5): 467-481.
- [9] Bellissima BL, Tingle MD, Cicović A, et al. A systematic review of clozapine-induced myocarditis [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 259: 122-129.
- [10] 王童, 明秀芬. 高敏心肌肌钙蛋白升高的临床意义 [J]. *中国实用医药*, 2024, 19 (4): 173-176.
- [11] de Leon J. Can slow personalized titration using C-reactive protein monitoring decrease the high rates and mortality of clozapine-associated myocarditis seen in some countries? a call for research [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2024, 44 (3): 212-219.
- [12] Patel RK, Moore AM, Piper S, et al. Clozapine and cardiotoxicity - A guide for psychiatrists written by cardiologists [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 282: 112491.
- [13] Brazile T, Barakat AF, Bukhari S, et al. A 25-year-old man with refractory schizophrenia and clozapine-induced myocarditis diagnosed by non-invasive cardiovascular magnetic resonance [J]. *Am J Case Rep*, 2021, 22: e930103.
- [14] Abdel-Wahab BA, Metwally ME. Clozapine-induced cardiotoxicity: role of oxidative stress, tumour necrosis factor alpha and NF- κ B [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 15 (4): 355-365.
- [15] Wang JF, Min JY, Hampton TG, et al. Clozapine-induced myocarditis: role of catecholamines in a murine model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 592 (1/2/3): 123-127.
- [16] Rabkin SW, Tang JKK. Clozapine-induced myocarditis: pathophysiologic mechanisms and implications for therapeutic approaches [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16 (1): 60-70.
- [17] Kikuchi Y, Kurosawa M, Sakata M, et al. Effects of titration speed, gender, obesity and concomitant medications on the risk and onset time of clozapine-associated fever among Japanese patients with schizophrenia: retrospective review of charts from 21 hospitals [J]. *Br J Psychiatry*, 2024, 225 (5): 492-498.
- [18] de Leon J, Rajkumar AP, Kaithi AR, et al. Do Asian patients require only half of the clozapine dose prescribed for caucasians? a critical overview [J]. *Indian J Psychol Med*, 2020, 42 (1): 4-10.
- [19] Skokou M, Karavia EA, Drakou Z, et al. Adverse drug reactions in relation to clozapine plasma levels: a systematic review [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15 (7): 817.
- [20] Kikuchi Y, Onodera B, Komatsu H, et al. High frequency of clozapine-associated myocarditis and troponin elevation: Need for slower titration prospective studies [J]. *Ment Health Clin*, 2024, 14 (5): 302-303.
- [21] Kikuchi Y, Komatsu H, Otsuka Y, et al. Effect of concomitant use of valproic acid during clozapine initiation on clozapine-induced inflammation among Japanese patients with schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2024, 334: 115810.
- [22] de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, et al. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology [J]. *Psychother Psychosom*, 2020, 89 (4): 200-214.
- [23] Abdel-Wahab BA, Salem SY, Mohammed HM, 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]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 890: 173645.
- [24] Bowers P, Rosenkrantz B, Palanci J, et al. A slow, cautious, and successful clozapine rechallenge after myocarditis [J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2022, 24 (2). DOI: 10.4088/PCC.21cr02976.
- [25] Klein N, Barnett L, Guirgis H, et al. Transient clozapine-induced myocarditis without discontinuation of medication: a series of 2 patients [J]. *J Psychiatr Pract*, 2022, 28 (2): 170-175.
- [26] Griffin JM, Woznica E, Gilotra NA, et al. Clozapine-associated myocarditis: a protocol for monitoring upon clozapine initiation and recommendations for how to conduct a clozapine rechallenge [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2021, 41 (2): 180-185.
- [27] Qubad M, Dupont G, Hahn M, et al. When, why and how to re-challenge clozapine in schizophrenia following myocarditis [J]. *CNS Drugs*, 2024, 38 (9): 671-696.
- [28] Grover S, Sahoo S, Rabha A, et al. ECT in schizophrenia: a review of the evidence [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2019, 31 (3): 115-127.
- [29] Park N, Panzone J. Safety and efficacy of electroconvulsive therapy in clozapine-induced myocarditis [J]. *J ECT*, 2023, 39 (3): e5-e6.

(收稿日期: 2024年6月18日)