

· 系统综述 ·

# 氯氮平致精神分裂症患者心律失常的 Meta 分析

陈娅迪<sup>1</sup>, 丁 昱<sup>1</sup>, 李倩倩<sup>1</sup>, 刘晓蕾<sup>2</sup>, 王妮妮<sup>1\*</sup>

(1. 昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明 650033;

2. 昆明医科大学第一附属医院, 云南 昆明 650032

\*通信作者: 王妮妮, E-mail: doctor\_b@whu.edu.cn)

**【摘要】** 背景 氯氮平属于非典型抗精神病药物, 对精神分裂症有较好的治疗效果, 但氯氮平可导致患者出现心律失常。目前, 关于氯氮平致心律失常的类型及其不良反应发生率尚缺乏系统性的研究。目的 通过 Meta 分析探索氯氮平致精神分裂症患者心律失常的类型和发生率, 为临床治疗提供参考。方法 于 2022 年 10 月 31 日, 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网, 收集氯氮平致精神分裂症患者心律失常的相关文献。采用澳大利亚循证卫生保健中心 (JBI) 对纳入文献进行质量评价。采用 Review Manager 5.4 进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 篇文献, 包含 42 490 例服用氯氮平的精神分裂症患者。氯氮平导致心律失常的发生率为 23% (95% CI: 0.16~0.29), 其中, 心动过速发生率为 25% (95% CI: 0.15~0.35), 房性心律失常发生率为 6% (95% CI: -0.02~0.14), 室性心律失常发生率为 7% (95% CI: -0.02~0.16), 传导阻滞发生率为 2% (95% CI: 0~0.04), QTc 延长发生率为 4% (95% CI: -0.04~0.12), T 波改变发生率为 23% (95% CI: 0.16~0.30)。结论 精神分裂症患者服用氯氮平后, 发生心律失常的风险可能增加, 其中心动过速的发生风险最高。

**【关键词】** 氯氮平; 精神分裂症; 心律失常; Meta 分析

开放科学(资源服务)标识码(OSID):  微信扫码二维码  
听独家语音释文  
与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20231211002

## Arrhythmia induced by clozapine in patients with schizophrenia: a Meta-analysis

Chen Yadi<sup>1</sup>, Ding Yu<sup>1</sup>, Li Qianqian<sup>1</sup>, Liu Xiaolei<sup>2</sup>, Wang Weiwei<sup>1\*</sup>

(1. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650033, China;

2. The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

\*Corresponding author: Wang Weiwei, E-mail: doctor\_b@whu.edu.cn)

**【Abstract】** **Background** Clozapine belongs to atypical antipsychotic drugs that has shown significant efficacy in treating schizophrenia. However, clozapine can induce arrhythmias in patients. Currently, there is a lack of systematic research on the types and incidence of clozapine-induced arrhythmias. **Objective** To explore the types and incidence of arrhythmias in patients with schizophrenia induced by clozapine through Meta-analysis, so as to provide references for clinical treatment. **Methods** On October 31, 2022, a search was conducted through PubMed, Embase, Cochrane Library and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) to collect relevant literature on clozapine-induced arrhythmia in patients with schizophrenia. Joanna Briggs Institute (JBI) was used to evaluate the quality of the included literature. Meta-analysis was conducted using Review Manager 5.4. **Results** A total of 12 studies were included, involving 42 490 schizophrenia patients taking clozapine. The incidence of arrhythmias caused by clozapine was 23% (95% CI: 0.16~0.29). Among them, the incidence of tachycardia was 25% (95% CI: 0.15~0.35), atrial arrhythmia was 6% (95% CI: -0.02~0.14), ventricular arrhythmia was 7% (95% CI: -0.02~0.16), conduction block was 2% (95% CI: 0~0.04), QTc prolongation was 4% (95% CI: -0.04~0.12) and T-wave changes was 23% (95% CI: 0.16~0.30). **Conclusion** Schizophrenia patients taking clozapine may increase their risk of developing arrhythmia, with tachycardia being the most prevalent. [Funded by Graduate Innovation Fund of Kunming Medical University (number, 2023S302)]

**【Keywords】** Clozapine; Schizophrenia; Arrhythmias; Meta-analysis

基金项目: 国家自然科学基金(项目名称: 基于树鼩 TRS 模型研究乳酸代谢异常在 CIM 过程中的机制, 项目编号: NO.82360275); 云南省科技厅科技计划项目(项目名称: miRNAs 交叉串话介导 JAK2/STAT3 通路参与 SCU 对抗 I/R 心肌细胞凋亡机制研究, 项目编号: 202301AY070001-020); 云南省教育厅科学研究基金项目(项目名称: NLRP3 在灯盏花素抑制 I/R 所致心肌细胞焦亡过程中的机制研究, 项目编号: 2023Y0640); 昆明医科大学研究生创新基金(项目名称: 氯氮平对 TRS 患者心脏损伤研究, 项目编号: 2023S302)

精神分裂症是一种严重的慢性、致残性精神障碍,影响全球近 1% 的人口。氯氮平作为非典型抗精神病药物,对精神分裂症的治疗效果较好<sup>[1]</sup>。但氯氮平容易导致粒细胞缺乏、代谢综合征、心脏毒性等危及生命的不良反应<sup>[2]</sup>。由于精神分裂症患者的精神症状易与躯体症状相混淆,氯氮平所致心脏毒性的不良反应在早期阶段不易被发现,易进展为恶性心律失常,最终导致患者心源性猝死。目前,氯氮平致心律失常的个案已有报道<sup>[3-5]</sup>,但关于氯氮平致心律失常的类型及发生率尚缺乏系统性的研究。因此,本文通过对氯氮平致精神分裂症患者心律失常的研究进行 Meta 分析,为氯氮平在精神分裂症患者中的应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与检索策略

#### 1.1.1 资料来源

于 2022 年 10 月 31 日,计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网,收集氯氮平致精神分裂症患者心律失常的文献。检索时限为 2000 年 1 月 1 日至 2022 年 10 月 31 日。

#### 1.1.2 检索策略

中文检索词:氯氮平、心律失常、窦性心动过速、窦性心动过缓、房性心率失常、交界性心律失常、室性心律失常、传导阻滞。英文检索词:arrhythmia、sinus bradycardia、sinus tachycardia、atrial arrhythmia、junctional arrhythmia、ventricular arrhythmia、conduction block、clozapine。中文检索式(以中国知网为例):(SU%=(‘心律失常’+‘窦性心动过速’+‘窦性心动过缓’+‘房性心律失常’+‘交界性心律失常’+‘室性心律失常’+‘传导阻滞’))\* (SU%= ‘氯氮平’)。英文检索式(以 PubMed 为例):((arrhythmia) or (sinus bradycardia) or (sinus tachycardia) or (atrial arrhythmia) or (junctional arrhythmia) or (ventricular arrhythmia) or (conduction block)) and (clozapine)。

### 1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象为精神分裂症患者;②横断面研究;③中英文文献;④结局指标为患者接受氯氮平治疗后发生不同类型的心律失常。排除标准:①文献纳入的患者既往有冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压性心脏病、心肌病等心脏病史;②文献为评

论性文章、科学研究摘要、会议摘要等;③数据不明;④动物实验。

### 1.3 文献筛选与数据提取

由两名接受过系统培训的研究者独立筛选文献并提取相关资料,包括第一作者、发表年份、国家、患者年龄、样本量、发生心律失常的人数。由两名研究者对提取的资料进行交叉核对,若存在分歧,咨询第三名研究者。

### 1.4 纳入文献质量评价

采用澳大利亚循证卫生保健中心(Joanna Briggs Institute, JBI)横断面研究评价标准对纳入文献进行质量评价。JBI 共 10 个条目,各条目采用 0~2 分 3 级评分(0 分:不符合要求,1 分:提到但未详细描述,2 分:详细描述)。由两名接受过系统培训的研究者进行文献质量评价。若有分歧,咨询第三名研究者。

### 1.5 统计方法

采用 Review Manager 5.4 进行 Meta 分析。对纳入的文献进行异质性检验, $I^2 < 50\%$  且  $P > 0.1$  时,使用固定效应模型;反之,则使用随机效应模型。使用亚组分析、敏感性分析进一步分析和处理文献间异质性。

## 2 结 果

### 2.1 纳入文献基本情况

检索数据库共获得文献 3 025 篇,通过其他途径获得文献 2 篇。剔除重复文献 287 篇,阅读文献标题与摘要后剔除文献 1 638 篇,阅读全文后剔除文献 1 065 篇,剔除 JBI 评分  $\leq 8$  分的文献 25 篇,最终纳入文献 12 篇。文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入文献基本特征

纳入的 12 篇文献<sup>[6-17]</sup>JBI 评分均  $\geq 9$  分,共包含 42 490 例患者。纳入文献基本特征见表 1。

### 2.3 纳入文献质量评价

纳入的 12 篇文献中,3 篇文献<sup>[6-8]</sup>JBI 评分为 9 分,1 篇文献<sup>[13]</sup>JBI 评分为 11 分,4 篇文献<sup>[9-12]</sup>JBI 评分为 13 分,1 篇文献<sup>[14]</sup>JBI 评分为 14 分,2 篇文献<sup>[15-16]</sup>JBI 评分为 15 分,1 篇文献<sup>[17]</sup>JBI 评分为 16 分。见表 2。

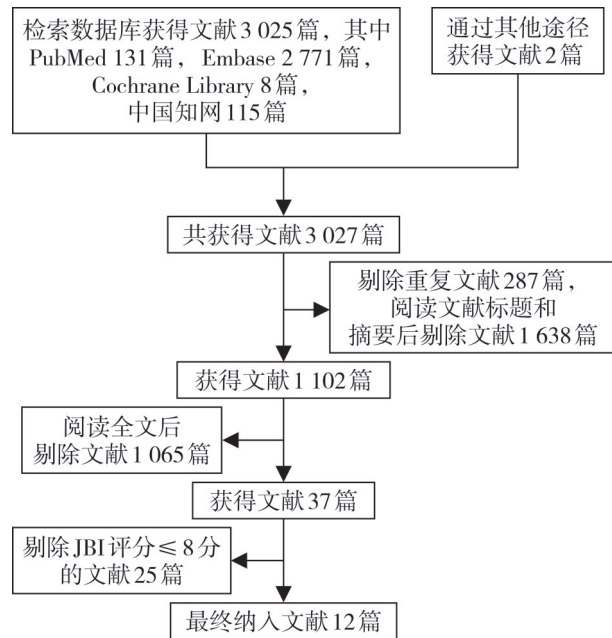


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

## 2.4 Meta 分析结果

12 篇文献<sup>[6-17]</sup>报道了氯氮平可致多种心律失常,各文献间存在异质性( $I^2=99%, P<0.01$ ),故采用随机效应模型。结果显示,心律失常发生率为 23%(95% CI:0.16~0.29)。见图 2。

### 2.4.1 心动过速

8 篇文献<sup>[6,8,10-11,14-17]</sup>报道了氯氮平可致心动过速,各文献间存在异质性( $I^2=99%, P<0.05$ ),故采用随机效应模型。结果显示,心动过速发生率为 25%(95% CI:0.15~0.35)。见图 3。

### 2.4.2 房性心律失常

4 篇文献<sup>[6,8-9,13]</sup>报道了氯氮平可致房性心律失常,各文献间存在异质性( $I^2=90%, P=0.14$ ),故采用随机效应模型。结果显示,房性心律失常发生率为 6%(95% CI:-0.02~0.14)。见图 4。

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic information of the included literature

纳入文献	国家	样本量	患者年龄(岁)	心律失常例数	心律失常类型
赵进和等 <sup>[6]</sup> 2000 年	中国	260	32.3±7.4	162	心动过速、房性心律失常、室性心律失常、传导阻滞、T 波改变
魏宋玲 <sup>[7]</sup> 2004 年	中国	450	28.9	46	-
陈娟 <sup>[8]</sup> 2002 年	中国	165	34.5±9.7	93	心动过速、房性心律失常、传导阻滞、T 波改变
陈婉婷等 <sup>[9]</sup> 2016 年	中国	112	54.2±2.8	16	房性心律失常、室性心律失常、传导阻滞
Joy 等 <sup>[10]</sup> 2017 年	英国	883	43±12	16	心动过速、
Grande 等 <sup>[11]</sup> 2011 年	西班牙	82	31.21±9.59	7	心动过速、QTc 延长
Friedrich 等 <sup>[12]</sup> 2020 年	奥地利、德国、瑞士	34 868	>65	19	QTc 延长
Rohde 等 <sup>[13]</sup> 2018 年	丹麦	3 262	46.3	2	房性心律失常、传导阻滞
Barnes 等 <sup>[14]</sup> 2020 年	英国	1 701	44	477	心动过速
Nilsson 等 <sup>[15]</sup> 2017 年	瑞典	164	46±13	33	心动过速
Martini 等 <sup>[16]</sup> 2021 年	意大利	147	44.63±8.78	93	心动过速
Ucok 等 <sup>[17]</sup> 2019 年	土耳其	396	40.2±13.5	6	心动过速

### 2.4.3 室性心律失常

2 篇文献<sup>[6,9]</sup>报道了氯氮平可致室性心律失常,各文献间存在异质性( $I^2=94%, P=0.15$ ),故采用随机效应模型。结果显示,室性心律失常发生率为 7%(95% CI:-0.02~0.16)。见图 5。

### 2.4.4 传导阻滞

4 篇文献<sup>[6,8-9,13]</sup>报道了氯氮平可致传导阻滞,各文献间存在异质性( $I^2=0%, P<0.05$ ),故采用随机效应模型。结果显示,传导阻滞发生率为 2%(95% CI:0~0.04)。见图 6。

### 2.4.5 QTc 延长

2 篇文献<sup>[11-12]</sup>报道了氯氮平可致 QTc 延长,各文献间存在异质性( $I^2=86%, P=0.38$ ),故采用随机效应模型。结果显示,QTc 延长的发生率为 4%(95% CI:-0.04~0.12)。见图 7。

### 2.4.6 T 波改变

2 篇文献<sup>[6,8]</sup>报道了氯氮平可致 T 波改变,各文献间存在异质性( $I^2=64%, P<0.05$ ),故采用随机效应模型。结果显示,T 波改变的发生率为 23%(95% CI:0.16~0.30)。见图 8。

表 2 纳入文献质量评价  
Table 2 Quality evaluation of included literature

纳入文献	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	JBI评分
赵进和等 <sup>[6]</sup> 2000年	2	0	1	1	1	1	1	0	1	1	9
魏宋玲 <sup>[7]</sup> 2004年	2	0	1	0	2	1	1	0	1	1	9
陈娟 <sup>[8]</sup> 2002年	2	0	1	1	2	1	0	0	1	1	9
陈婉婷等 <sup>[9]</sup> 2016年	2	0	1	2	2	1	0	2	1	2	13
Joy等 <sup>[10]</sup> 2017年	2	0	1	2	2	1	0	2	1	2	13
Grande等 <sup>[11]</sup> 2011年	2	0	1	0	2	1	1	2	2	2	13
Friedrich等 <sup>[12]</sup> 2020年	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	13
Rohde等 <sup>[13]</sup> 2018年	2	0	1	2	1	1	0	2	1	1	11
Barnes等 <sup>[14]</sup> 2020年	1	0	1	2	1	1	2	2	2	2	14
Nilsson等 <sup>[15]</sup> 2017年	2	0	1	2	2	1	2	2	1	2	15
Martini等 <sup>[16]</sup> 2021年	2	0	1	1	2	1	2	2	2	2	15
Ucok等 <sup>[17]</sup> 2019年	1	2	1	2	1	1	2	2	2	2	16

注:Q1,研究目的是否明确,立题依据是否充分;Q2,研究人群如何选择(抽样方法是否随机);Q3,是否清楚描述样本的纳入和排除标准;Q4,是否清晰描述样本特征;Q5,资料收集的工具是否具有信度和效度;Q6,合适资料真实性的措施是否合适;Q7,是否考虑伦理问题;Q8,统计方法是否正确;Q9,对研究结果的陈述是否恰当、准确;Q10,是否清晰阐述研究的价值;JBI,澳大利亚循证卫生保健中心

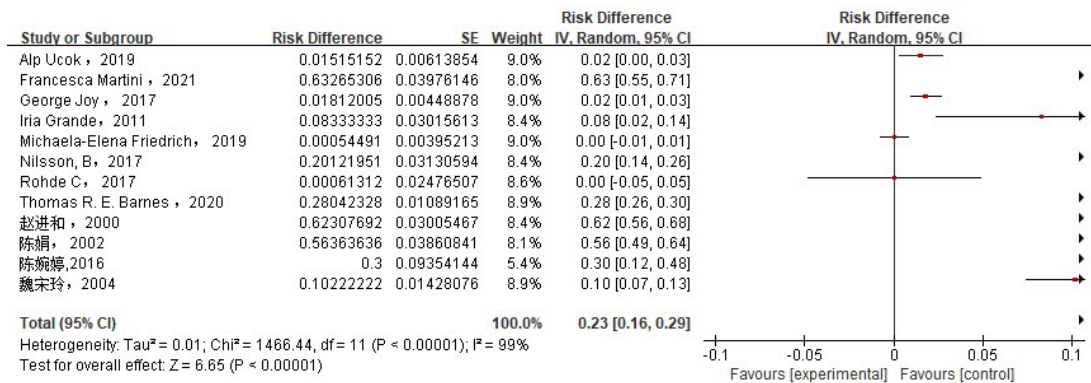


图 2 氯氮平致心律失常的 Meta 分析

Figure 2 Meta-analysis of arrhythmias induced by clozapine

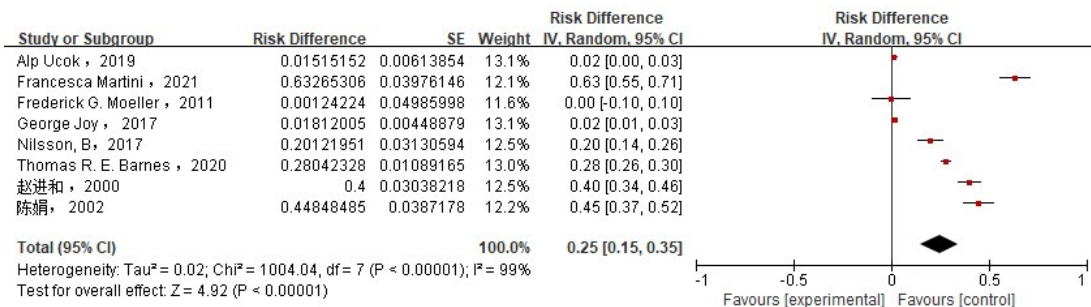


图 3 氯氮平致心动过速的 Meta 分析

Figure 3 Meta-analysis of tachycardia induced by clozapine

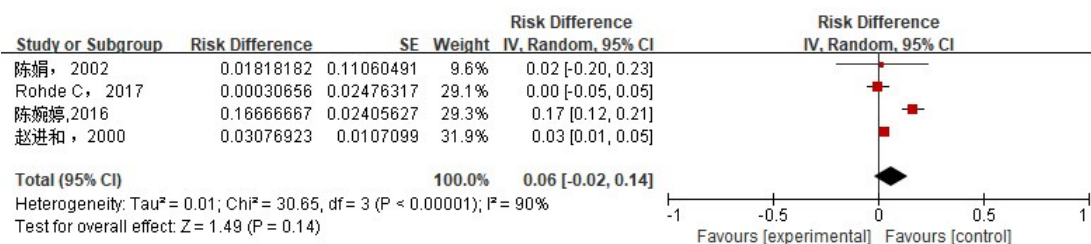


图 4 氯氮平致房性心律失常的 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis of atrial arrhythmia induced by clozapine



2.5 亚组分析

纳入的 12 篇文献<sup>[6-17]</sup>中,涉及性别、年龄、氯氮平服用剂量、氯氮平服用时间四个方面,对以上四个方面分别进行亚组分析。亚组分析结果显示,

男性心律失常发生率高于女性;40 岁及以下患者心律失常发生率高于年龄>40 岁的患者;氯氮平的服用剂量越大发生心律失常的风险越高;短期使用氯氮平比长期使用氯氮平更易发生心律失常。见表 3。

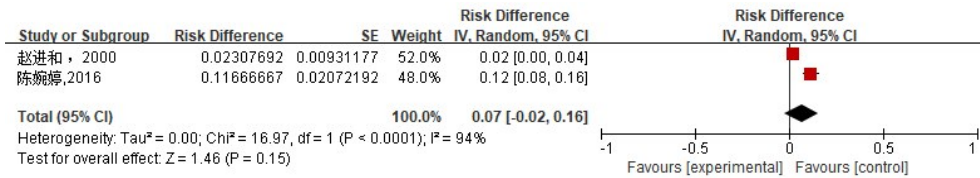


图 5 氯氮平致室性心律失常的 Meta 分析

Figure 5 Meta-analysis of ventricular arrhythmia induced by clozapine

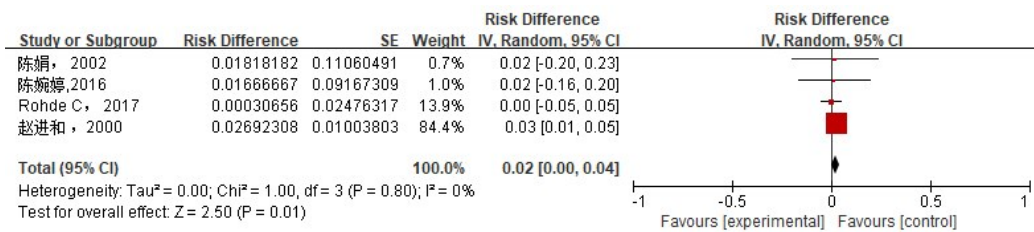


图 6 氯氮平致传导阻滞的 Meta 分析

Figure 6 Meta-analysis of conduction block induced by clozapine



图 7 氯氮平致 QTc 延长的 Meta 分析

Figure 7 Meta-analysis of QTc prolongation induced by clozapine

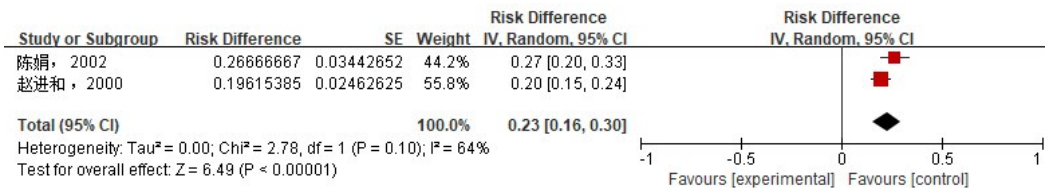


图 8 氯氮平致 T 波改变的 Meta 分析

Figure 8 Meta-analysis of T-wave changes induced by clozapine

表 3 亚组分析

Table 3 Subgroups analysis

组 别	纳入文献数量	心率失常发生率	95% CI	异质性检验		
				I <sup>2</sup>	P	
性别	男性	4 篇 <sup>[7,10,12,16]</sup>	10%	0.03~0.17	98%	<0.05
	女性	4 篇 <sup>[7,10,12,16]</sup>	5%	0.01~0.09	94%	<0.05
年龄	≤40 岁	4 篇 <sup>[6,8-9,11]</sup>	39%	0.10~0.69	98%	<0.05
	>40 岁	6 篇 <sup>[10,13-17]</sup>	19%	0.09~0.29	99%	<0.05
氯氮平服用剂量	≤200 mg/d	2 篇 <sup>[7,12]</sup>	5%	-0.05~0.15	97%	0.32
	>200 mg/d 且 <400 mg/d	6 篇 <sup>[8-9,11,15-17]</sup>	22%	0.07~0.38	98%	<0.05
氯氮平服用时间	≤3 个月	5 篇 <sup>[6-8,9,13]</sup>	19%	0.17~0.21	99%	<0.05
	>3 个月且 <1 年	1 篇 <sup>[11]</sup>	8%	0.02~0.14	99%	<0.05
	≥1 年	6 篇 <sup>[10,14-17]</sup>	5%	0.04~0.06	99%	<0.05

## 2.6 敏感性分析

对纳入文献进行敏感性分析,分别对 12 篇文献依次剔除,剩余文献进行 Meta 分析合并。异质性检验结果均显示,各文献间存在异质性( $I^2=99%$ ,  $P<0.01$ )。

## 3 讨论

本研究结果显示,氯氮平会导致精神分裂症患者心律失常。目前,氯氮平导致心律失常的机制尚不清楚,免疫调节、炎症反应和氧化应激<sup>[18-19]</sup>等机制均可诱发心脏毒性反应,导致患者心律失常。氯氮平可影响心脏自主神经功能,使交感神经亢进、副交感神经功能减退,易导致窦性心动过速、室性心律失常等<sup>[20]</sup>。心律失常与心肌离子通道关系紧密,其中氯氮平与人类 ether-a-go-go 相关基因(human ether-a-go-go-related gene, hERG)编码的钾离子通道密切相关<sup>[21]</sup>,该通道被阻断可导致先天性长 QT 间期综合征、甚至引发致命性尖端扭转性室速<sup>[20]</sup>,增加心源性猝死的发生风险。氯氮平还可抑制心肌细胞膜 ATP 酶系统,导致心肌复极障碍,药物的直接毒性作用也可能导致心肌缺血<sup>[22]</sup>,引发 T 波改变。

本研究结果表明,氯氮平导致心律失常表现为心动过速、心动过缓、房性心律失常、室性心律失常、传导阻滞、QTc 延长、T 波改变。其中,心动过速发生率最高。亚组分析显示:①男性心律失常发生率高于女性(10% vs. 5%),可能与男性吸烟<sup>[18]</sup>、较高的甘油三酯和较低的高密度脂蛋白胆固醇等因素有关<sup>[19]</sup>;②40 岁及以下患者心律失常发生率高于年龄>40 岁的患者(39% vs. 19%),可能与年轻患者更容易情绪激动和精神紧张而导致心动过速有关<sup>[18]</sup>;③氯氮平的服用剂量越大,发生心律失常的风险越高,故大剂量的氯氮平可能有增加心律失常的风险;④短期使用氯氮平比长期使用氯氮平更易发生心律失常,可能与长期使用氯氮平产生药物耐受性有关。

综上所述,精神分裂症患者服用氯氮平后,发生心律失常的风险可能增加,其中心动过速的发生风险最高。本研究局限性:①中文数据库仅检索了中国知网,可能存在文献总量的缺失;②研究虽然进行了亚组分析和敏感性分析处理,但异质性仍较大。在未来的研究中,可扩大数据库检索,纳入使用了 24 小时动态心电图的文献,以便更全面地评估精神分裂症患者的心律失常情况。

## 参考文献

- [1] Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, et al. Unique effects of clozapine: a pharmacological perspective[J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 82: 137-162.
- [2] De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2018, 9(5): 237-256.
- [3] Çam B, Gülseren L, Mete L, et al. Clozapine and olanzapine associated atrial fibrillation: a case report[J]. *Turk Psikiyatri Derg*, 2015, 26(3): 221-226.
- [4] Basu S. Dose-dependent clozapine-induced supraventricular tachycardia[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2016, 18(3): 10.4088/PCC.15l01867.
- [5] 张国芳,侯钢,张心保. 氯氮平的心脏不良反应[J]. *临床精神医学杂志*, 2004, 14(4): 210-212.  
Zhang GF, Hou G, Zhang XB. An analysis of the cardiac side effects associated with clozapine[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004, 14(4): 210-212.
- [6] 赵进和,邱志红. 氯氮平治疗 260 例患者的心电图分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2000, 2(3): 164-166.  
Zhao JH, Qiu ZH. ECG of 260 cases by clozapine treatment[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2000, 2(3): 164-166.
- [7] 魏宋玲. 氯氮平致 U 波异常 46 例[J]. *医药导报*, 2004, 23(5): 350.  
Wei SL. 46 cases of U wave abnormality caused by clozapine[J]. *Herald of Medicine*, 2004, 23(5): 350.
- [8] 陈娟. 氯氮平治疗所致异常心电图的分析[J]. *四川精神卫生*, 2002, 15(3): 185.  
Chen J. Analysis of abnormal electrocardiograms caused by clozapine treatment[J]. *Sichuan Mental Health*, 2002, 15(3): 185.
- [9] 陈婉婷,王进义. 动态心电图检测精神病患者服用氯氮平致心律失常 112 例分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(7): 76.  
Chen WT, Wang JY. Analysis of 112 cases of arrhythmia caused by clozapine in psychiatric patients detected by dynamic electrocardiogram[J]. *China Health Standard Management*, 2016, 7(7): 76.
- [10] Joy G, Whiskey E, Bolstridge M, et al. Hearts and minds: real-life cardiotoxicity with clozapine in psychosis[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(6): 708-712.
- [11] Grande I, Pons A, Baeza I, et al. QTc prolongation: is clozapine safe? Study of 82 cases before and after clozapine treatment[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2011, 26(6): 397-403.
- [12] Friedrich ME, Winkler D, Konstantinidis A, et al. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment: results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23(2): 67-75.
- [13] Rohde C, Polewiartek C, Kragholm K, et al. Adverse cardiac events in out-patients initiating clozapine treatment: a nationwide register-based study[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, 137(1): 47-53.

- [14] Barnes TRE, MacCabe JH, Kane JM, et al. The physical health and side-effect monitoring of patients prescribed clozapine: data from a clinical audit conducted in UK mental health services[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2020, 10: 2045125320937908.
- [15] Nilsson BM, Edström O, Lindström L, et al. Tachycardia in patients treated with clozapine versus antipsychotic long-acting injections [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2017, 32 (4) : 219-224.
- [16] Martini F, Spangaro M, Buonocore M, et al. Clozapine tolerability in treatment resistant schizophrenia: exploring the role of sex[J]. *Psychiatry Res*, 2021, 297: 113698.
- [17] Uçok A, Yağcıoğlu EA, Yıldız M, et al. Reasons for clozapine discontinuation in patients with treatment-resistant schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 275: 149-154.
- [18] Zhang F, Han L, Wang J, et al. Clozapine induced developmental and cardiac toxicity on zebrafish embryos by elevating oxidative stress[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(5): 399-409.
- [19] Ahangari R, Khezri S, Jahedsani A, et al. Ellagic acid alleviates clozapine-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45(4): 1625-1633.
- [20] Refisch A, Komatsuzaki S, Ungelenk M, et al. Analysis of CACNA1C and KCNH2 risk variants on cardiac autonomic function in patients with schizophrenia [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11): 2132.
- [21] Le Marois M, Sanson C, Maizières MA, et al. The atypic antipsychotic clozapine inhibits multiple cardiac ion channels [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(1) : 161-166.
- [22] 颜金标, 连和谈, 王碧艳. 抗精神病药物致心电图异常的影响因素分析[J]. *当代医学*, 2021, 27(35): 6-8.
- Yan JB, Lian HT, Wang BY. Analysis of factors affecting the abnormal electrocardiogram caused by antipsychotics [J]. *Contemporary Medicine*, 2021, 27(35): 6-8.

(收稿日期:2023-12-11)

(本文编辑:吴俊林)