与治疗专家共识(2017 年版)第一部分 评估篇[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(12):881-892.
[11] 乐琳,李哲,郭钢花,等.不同头位吞咽不同黏度液体食物对健康成人舌骨上肌群表面肌电的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(12):1078-1083.
[12] JO S Y, HWANG J W, PYUN S B. Relationship between cognitive function and dysphagia after stroke[J]. Ann Rehabil Med, 2017, 41(4): 564-572.
[13] 司徒功瑶,孙洁,张莉,等.重复经颅磁刺激应用于脑卒中后认知并摄食障碍患者的疗效观察[J].中国康复,2023,38(11):649-653.
[14] EBRAHIMIAN DEHAGHANI S, YADEGARI F, ASGARI A, et al. The mediator effect of cognition on the relationship between brain lesion location and dysphagia in patients with stroke: Applying a structural equation model[J]. J Oral Rehabil, 2019, 46(1): 33-39.
[15] 王杰,杨诚,卫小梅,等.前额叶在老年人吞咽中作用的任务态功能磁共振研究[J].中华物理医学与康复杂志,2020,42(12):1091-1096.
[16] OLIVER J H, HOLLIS J H. Virtual reality as a tool to study the influence of the eating environment on eating behavior: A feasibility study[J]. Foods, 2021, 10(1): 89.
[17] SO B P, LAI D K, CHEUNG D S, et al. Virtual reality-based immersive rehabilitation for cognitive- and behavioral-impairment-related eating disorders: A VREHAB framework scoping review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(10): 5821.
[18] 崔雪莲,张一,刘永成,等.脑卒中患者的吞咽功能与认知功能的相关性研究[J].中国伤残医学,2022,30(21):25-28.
[19] JACOBY M, AVERBUCH S, SACHER Y, et al. Effectiveness of executive functions training within a virtual supermarket for adults with traumatic brain injury: A pilot study[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2013, 21(2): 182-190.
[20] VECCHIATO G, TIERI G, JELIC A, et al. Electroencephalographic correlates of sensorimotor integration and embodiment during the appreciation of virtual architectural environments[J]. Front Psychol, 2015, 6: 1944.

收稿日期:2024-10-30
(本文编辑:孙海儿)

抗精神病药与精神疾病患者肺栓塞发生的影响

沈健,刘超平

【关键词】 精神疾病;肺栓塞;氯氮平;利培酮
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.01.023
【中图分类号】 R749　【文献标志码】 A　【文章编号】 1671-0800(2025)01-0083-04

随着现代社会节奏加快和生活压力增大,精神疾病的发病率逐年上升,已成为影响人们身心健康的重要疾病之一[1]。抗精神病药物作为治疗精神疾病的一线药物,其疗效已被广泛认可。然而,近年有关抗精神病药物可能增加肺栓塞发生风险的研究逐渐引起医学界的关注[2-3]。肺栓塞是一种严重的呼吸系统疾病,具有起病紧急、致残率高、致死率高等特点,其症状复杂多样,部分患者可发展为慢性血栓栓塞性肺动脉高压,导致右心功能不全和心力衰竭,对患者生活质量和生命安全构成严重威胁[4]。因此,探究抗精神病药物与精神疾病患者肺栓塞之间的关系,对于优化精神疾病患者的治疗方案、预防肺栓塞的发生具有重要临床意义。基于此,本研究探讨抗精神病药对精神疾病患者肺栓塞发生的影响,以期为临床制定合理的用药指导、降低肺栓塞发生率提供依据,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性收集湖州市第三人民医院 2020 年 1 月至 2023 年 12 月收治的 12 038 例精神疾病患者的临床资料。纳入标准:(1)经症状评估、精神检查、心理测试等检查确诊为精神疾病;(2)年龄≥18 岁;(3)有明确抗精神病药物使用史;(4)病历资料完整。排除标准:(1)合并影响精神及认知的神经系统疾病,如脑肿瘤、脑出血等;(2)使用可能影响凝血功能的其他药物,如避孕药、非甾体抗炎药等;(3)遗传性凝血障碍;(4)妊娠及哺乳期女性;(5)有酗酒或药物滥用史;(6)有既往血栓形成病史。本研究获得湖州市第三人民医院医学伦理委员会批准,患者及家属均知情同意。

1.2　方法

1.2.1　肺栓塞评估　参照《肺血栓栓塞症诊治与预

作者单位:313000 浙江省湖州,湖州市第三人民医院
通信作者:沈健,Email:489297952@qq.com

防指南》[5]制定的相关标准，超声心动图发现右心室后负荷过重征象，如右心室扩大，右心室游离壁运动减低，室间隔平直，三尖瓣反流速度增快，三尖瓣收缩期位移减低，同时结合呼吸困难、胸痛、咯血等典型临床表现，即可诊断为肺栓塞。根据是否发生肺栓塞将患者分为肺栓塞组和非肺栓塞组。

1.2.2　基线资料调查　查阅医院电子病历档案，获取患者性别、年龄、精神疾病类型、使用抗精神病药物种类、肥胖（体质量指数＞ 27.9 kg/m^2 可判定为肥胖[6]）、生活习惯（吸烟史、饮酒史）、既往史（高血压、糖尿病、心脏病、血脂异常）、血浆 D-二聚体及纤维蛋白原等资料。

1.3　统计方法　采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差表示，组间比较用独立样本 t 检验；计数资料以例数和百分率表示，组间比较用 χ^2 检验；影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　抗精神病药使用情况　12 038 例精神疾病患者共使用了 15 种抗精神病药，使用频率前三位的药物依次是奥氮平、劳拉西泮和喹硫平。其中双相情感障碍患者使用频率前三位的药物依次为奥氮平、喹硫平和劳拉西泮；焦虑障碍患者使用频率前三位的药物依次为劳拉西泮、舍曲林、度洛西汀；抑郁症患者使用频率前三位的药物依次为劳拉西泮、奥氮平和度洛西汀；精神分裂症患者使用频率前三位的药物依次为利培酮、氯氮平和喹硫平；器质性精神障碍患者使用频率前三位的药物依次为奥氮平、喹硫平和劳拉西泮；阿尔茨海默病患者使用频率前三位的药物依次为喹硫平、奥氮平和氯氮平，见表 1。

2.2　肺栓塞组与非肺栓塞组基线资料比较　12 038 例精神疾病患者中共发生肺栓塞 100 例，发生率 0.83%。肺栓塞组肥胖、心脏病史占比高于非肺栓塞组（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.3　肺栓塞组与非肺栓塞组抗精神病药使用情况　肺栓塞组使用氯氮平、利培酮和奥氮平使用率均高于非肺栓塞组（均 $P < 0.05$），见表 3。

2.4　精神疾病患者发生肺栓塞的多因素 Logistic 回归分析　使用氯氮平、利培酮、奥氮平，肥胖，心脏病史是精神疾病患者肺栓塞发生的危险因素（均 $P < 0.05$），见表 4。

3　讨论

抗精神病药物是治疗精神疾病的基石，在改善患者症状和生活质量方面发挥着重要作用。然而，抗精神病药物会影响血液凝固和血管功能，导致血栓形成风险增加。一项 Meta 分析显示，有抗精神病药物暴露史的患者静脉血栓栓塞症发生风险是无暴露者的 1.5 倍，不论是第一代还是第二代抗精神病药物，均会增加静脉血栓栓塞症的发生风险[7]。肺栓塞是由各种栓子阻塞肺动脉及其分支的一组疾病的总

表 1　12 038 例精神疾病患者抗精神病药使用情况　例（%）

抗精神病药	双相情感障碍（n=1 926）	焦虑障碍（n=3 320）	抑郁症（n=3 076）	精神分裂症（n=2 217）	器质性精神障碍（n=685）	阿尔茨海默病（n=814）	合计（n=12 038）
氯氮平	385（19.99）	264（7.95）	0	424（19.12）	30（4.38）	125（15.36）	1 228（10.20）
利培酮	220（11.42）	220（6.63）	165（5.36）	642（28.96）	64（9.34）	110（13.51）	1 421（11.80）
奥氮平	670（34.79）	226（6.81）	664（21.59）	263（11.86）	302（44.09）	224（27.52）	2 349（19.51）
喹硫平	478（24.82）	330（9.94）	178（5.79）	370（16.69）	254（37.08）	320（39.31）	1 930（16.03）
阿立哌唑	146（7.58）	125（3.77）	133（4.32）	202（9.11）	46（6.72）	0	652（5.42）
氨磺必利	0	0	0	182（8.21）	0	0	182（1.51）
劳拉西泮	429（22.27）	752（22.65）	838（27.24）	132（5.95）	125（18.25）	65（7.99）	2 341（19.45）
氯硝西泮	102（5.30）	102（3.07）	292（9.49）	165（7.44）	62（9.05）	0	723（6.00）
度洛西汀	0	525（15.81）	502（16.32）	0	0	72（8.85）	1 099（9.13）
帕罗西汀	0	372（11.20）	287（9.33）	0	0	62（7.62）	721（5.99）
文拉法辛	0	260（7.83）	202（6.57）	176（7.94）	0	0	638（5.30）
舍曲林	72（3.74）	654（19.70）	142（4.62）	10（0.45）	0	58（7.13）	936（7.78）
坦度螺酮	85（4.41）	272（8.19）	164（5.33）	0	0	0	521（4.33）
哌罗匹隆	0	0	85（2.76）	79（3.56）	27（3.94）	52（6.39）	243（2.02）
布南色林	0	0	80（2.60）	89（4.01）	0	0	169（1.40）

表 2　肺栓塞组与非肺栓塞组精神疾病患者基线资料比较

项目		肺栓塞组（n=100）	非肺栓塞组（n=11 938）	χ^2（t）值	P 值
性别[例（%）]	男	25（25.00）	3 582（30.01）	1.18	＞0.05
	女	75（75.00）	8 356（69.99）		
年龄[例（%）]	≥60 岁	82（82.00）	9 366（78.46）	0.74	＞0.05
	＜60 岁	18（18.00）	2 572（21.54）		
精神疾病类型[例（%）]	双相情感障碍	18（18.00）	1 908（15.98）	1.81	＞0.05
	焦虑障碍	26（26.00）	3 294（27.59）		
	抑郁症	22（22.00）	3 054（25.58）		
	精神分裂症	20（20.00）	2 197（18.40）		
	器质性精神障碍	5（5.00）	680（5.70）		
	阿尔茨海默病	9（9.00）	805（6.74）		
肥胖[例（%）]	是	52（52.00）	2 626（22.00）	51.61	＜0.05
	否	48（48.00）	9 312（78.00）		
生活习惯[例（%）]	吸烟史	22（22.00）	1 856（15.55）	3.14	＞0.05
	饮酒史	20（20.00）	2 038（17.07）	0.60	＞0.05
既往史[例（%）]	高血压史	28（28.00）	3 025（25.34）	0.37	＞0.05
	糖尿病史	24（24.00）	2 802（23.47）	0.02	＞0.05
	心脏病史	38（38.00）	2 206（18.48）	24.92	＜0.05
	血脂异常史	22（22.00）	2 426（20.32）	0.17	＞0.05
血浆 D-二聚体（mg/L）		0.52±0.16	0.50±0.11	（1.80）	＞0.05
纤维蛋白原（g/L）		3.83±0.20	3.80±0.17	（1.76）	＞0.05

表 3　肺栓塞组与非肺栓塞组精神疾病患者抗精神病药使用情况比较　例（%）

抗精神病药	肺栓塞组（n=100）	非肺栓塞组（n=11 938）	χ^2 值	P 值
氯氮平	38（38.00）	1 190（9.97）	85.07	＜0.05
利培酮	26（26.00）	1 395（11.69）	19.58	＜0.05
奥氮平	36（36.00）	2 313（19.38）	17.45	＜0.05
喹硫平	18（18.00）	1 912（16.02）	0.29	＞0.05
阿立哌唑	8（8.00）	644（5.39）	1.31	＞0.05
氨磺必利	4（4.00）	178（1.49）	2.68	＞0.05
劳拉西泮	22（22.00）	2 319（19.43）	0.42	＞0.05
氯硝西泮	8（8.00）	715（5.99）	0.71	＞0.05
度洛西汀	8（8.00）	1 091（9.14）	0.16	＞0.05
帕罗西汀	7（7.00）	714（5.98）	0.18	＞0.05
文拉法辛	6（6.00）	632（5.29）	0.10	＞0.05
舍曲林	8（8.00）	928（7.77）	0.01	＞0.05
坦度螺酮	5（5.00）	516（4.32）	0.01	＞0.05
哌罗匹隆	3（3.00）	240（2.01）	0.12	＞0.05
布南色林	2（2.00）	167（1.40）	0.01	＞0.05

表 4　精神疾病患者发生肺栓塞的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE	Waldχ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
氯氮平	1.711	0.208	67.50	＜0.05	5.536	3.680～8.326
利培酮	0.977	0.230	18.06	＜0.05	2.655	1.693～4.166
奥氮平	0.850	0.210	16.46	＜0.05	2.341	1.552～3.530
肥胖	1.346	0.201	44.66	＜0.05	3.842	2.589～5.701
心脏病史	0.995	0.207	23.00	＜0.05	2.704	1.801～4.060

称，可导致肺循环障碍，严重时甚至引发心肌缺血和心源性休克，危及患者的生命安全[8]。但目前关于抗精神病药物是否与肺栓塞有关尚未明确。

本研究结果显示，肺栓塞组使用氯氮平、利培酮和奥氮平使用率均高于非肺栓塞组（均 P＜0.05）。氯氮平引起肺栓塞原因：一方面，氯氮平可促进脑腺垂体分泌催乳素，诱发高催乳素血症；而催乳素作为血小板的激动剂，可导致血液流速降低，逐渐形成血

液的高凝状态，从而诱发肺栓塞[9]。另一方面，氯氮平的镇静催眠作用可导致患者长时间久坐不动，降低静脉内血液流速，引起静脉淤血，从而间接促使肺栓塞的发生[10]。有研究发现，氯氮平使用者平均增重 7 ～ 11 kg[11]。而体质量过高会增加下肢静脉压力，导致血流速度减慢，形成瘀滞，从而增加血栓形成风险，成为肺栓塞发病的重要诱因。且体质量增加还可能引起雌激素水平升高，干扰体内凝血机制，影响凝血和抗凝系统平衡，从而增加肺栓塞的发生风险[12]。利培酮引起肺栓塞的机制主要有以下两点：（1）利培酮可增加血液黏稠度，降低血液流动性，诱发血栓，为肺栓塞的形成提供条件[13]。（2）利培酮与其他抗精神药物一样，会引起体质量增加的问题，影响患者体内激素水平和凝血机制，促进肺栓塞的发生[14]。奥氮平增加肺栓塞发病风险的原因在于，其在发挥治疗作用的同时会影响同型半胱氨酸代谢途径，引发高同型半胱氨酸血症，从而损伤血管内皮细胞功能，加速动脉和静脉血栓形成，增加肺栓塞的发生风险[15]。此外，奥氮平拮抗 H1 受体引起的镇静作用会导致患者活动减少，引起血流速度减慢，诱发血栓形成，间接促进肺栓塞的发生[16]。因此，精神疾病患者使用氯氮平、利培酮和奥氮平均会增加肺栓塞的发生风险。

随着年龄的增长，肺栓塞发生风险也随之上升，特别是 40 岁以上人群，每增龄 10 岁肺栓塞发生风险将增加 1 倍[17-18]。然而，本研究中≥60 岁与＜ 60 岁患者肺栓塞的发生率差异无统计学意义。这可能是因为本研究纳入患者的年龄主要集中在 60 岁左右，在这个年龄段内，肺栓塞的风险增长相对平缓。

综上所述，抗精神病药与精神疾病患者肺栓塞的发生有关，尤其氯氮平、利培酮和奥氮平的使用可增加肺栓塞的发生风险。但本研究采用回顾性研究，在收集资料时可能会受回忆偏倚的影响，仍需更多的前瞻性试验来证实抗精神病药物与肺栓塞之间的具体关系，以获得更加准确的研究结果。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 刘益亮,李晓玲,谢国军,等.广东某医院重性精神疾病住院患者疾病构成变化[J].中国病案,2022,23(7):69-72.
[2] 胡燕霞,柳毅,殷少军,等.老年精神疾病患者抗精神药物治疗中发生肺栓塞 7 例[J].中华急诊医学杂志,2021,30(12):1494-1497.
[3] 王竞,周文犁,朱志先,等.精神药物相关死亡病例的调查与评价[J].药学服务与研究,2021,21(5):351-354.
[4] 陈贤坤,郑哲,赵聪聪,等.肺血栓栓塞的临床和病理特征:89 例回顾性分析[J].中国法医学杂志,2022,37(1):88-90.
[5] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组.肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J].中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.
[6] JENSEN M D, RYAN D H, APOVIAN C M, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25 Pt B): 2985-3023.
[7] 陈洪,冯健.抗精神病药物暴露与静脉血栓栓塞症及肺栓塞风险关系的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2017,17(2):162-171.
[8] BLITZER R R, EISENSTEIN S. Venous thromboembolism and pulmonary embolism: Strategies for prevention and management[J]. Surg Clin North Am, 2021, 101(5): 925-938.
[9] DITRICHé G, GENDRON N, PHILIPPE A, et al. Gonadotropins as novel active partners in vascular diseases: Insight from angiogenic properties and thrombotic potential of endothelial colony-forming cells[J]. J Thromb Haemost, 2022, 20(1): 230-237.
[10] 江依勇,孙李啃,蔡溢.氯氮平在诱发难治性精神分裂患者肺栓塞的研究进展[J].国际精神病学杂志,2021,48(4):604-606.
[11] GARRIGA M, MALLORQUI A, BERNAD S, et al. Antipsychotic-associated weight gain and clinical improvement under clozapine treatment[J]. J Clin Psychopharmacol, 2022, 42(1): 75-80.
[12] ROBBINS-WELTY G A, COATS S, TUCK A N, et al. Pulmonary embolism during a retrial of low-dose clozapine[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2022, 20(3): 578-580.
[13] 吴圣洁,蒋筱瑾,荆莉.利培酮治疗精神分裂症相关静脉血栓栓塞症 1 例及文献回顾[J].中国新药杂志,2023,32(12):1275-1280.
[14] LIN Y C, CHEN C W, CHEN B L, et al. A case report of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after long-term use of risperidone and paliperidone[J]. Acta Cardiol Sin, 2020, 36(5): 514-516.
[15] 陈小影,刘畅,郑存庆,等.利培酮联合奥氮平治疗精神分裂症的效果及其对患者血清同型半胱氨酸、脂蛋白 a 的影响[J].解放军药学学报,2022,35(4):336-339.
[16] 陈跃光,顾俊,胡伟,等.导管吸栓联合静脉溶栓成功救治奥氮平致肺栓塞一例[J].介入放射学杂志,2011,20(12):938-939.
[17] 卢祥婷,李娅,王忠平,等.云南省高海拔地区急性肺栓塞患者的临床特征分析[J].中华心血管病杂志,2022,50(1):36-42.
[18] 吴济强,雷丰丰,王红娟,等.单纯性肺栓塞的临床特点和发病危险因素[J].山东医药,2022,62(33):71-74.

收稿日期：2024-08-23
（本文编辑：孙海儿）