

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

吴圣洁¹, 蒋筱瑾¹, 荆 莉²

(1 浙江大学医学院附属邵逸夫医院药学部, 杭州 310016; 2 南京医科大学附属南京医院, 南京市第一医院药学部, 南京 210006)

[摘要] **目的:** 探究抗精神病药物利培酮治疗精神分裂症相关的静脉血栓栓塞症的发生情况以及临床特点, 为临床合理用药提供参考。**方法:** 介绍临床药师参与的 1 例服用利培酮相关肺血栓栓塞症的严重不良反应病例, 并以利培酮、静脉血栓栓塞症、深静脉血栓形成和肺血栓栓塞症为关键词, 检索维普中文科技期刊数据库、万方数据库以及 PubMed 数据库等多个数据库收录的相关研究报道, 并进行统计分析。**结果:** 共检索到 13 例相关个案报道, 利培酮导致的静脉血栓栓塞症从青年到老年都有报道, 用药剂量 1~6 mg, 不良反应发生时间集中在用药后的 2 个月内 (10/13 例), 临床主要表现为肺血栓栓塞以及下肢静脉血栓形成相关的呼吸系统症状和下肢水肿、疼痛, 严重病例可致晕厥、心肺骤停乃至死亡。**结论:** 临床医师、药师应了解利培酮相关患者肺血栓栓塞症的规律和特点, 权衡利弊、谨慎使用, 并加强凝血功能和下肢静脉超声检查, 必要时完善 CT 肺动脉造影等检查, 以减少不良反应的发生。

[关键词] 精神分裂症; 利培酮; 静脉血栓栓塞症**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)12-1275-06

Risperidone-associated venous thromboembolism in the treatment of schizophrenia: a case report and literature review

WU Sheng-jie¹, JIANG Xiao-jin¹, JING Li²

(1 Department of Pharmacy, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China; 2 Department of Pharmacy, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

[Abstract] **Objective:** To study venous thromboembolism associated with risperidone in the treatment of schizophrenia, so as to provide references for future clinical rational drug use. **Methods:** A case of risperidone-associated pulmonary thromboembolism was presented and the cases of risperidone-associated venous thromboembolism, deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism were collected from Chinese VIP journal database, Wanfang and PubMed database and analyzed. **Results:** A total of 13 cases were retrieved. Risperidone-induced venous thromboembolism has been reported in all age groups, and the dose ranged from 1 to 6 mg. Adverse reactions occurred within 2 months after the medication (10/13 cases), and the clinical manifestations were mainly respiratory symptoms or symptoms related to lower limb venous thromboembolism, such as lower limb edema and pain. Severe cases led to syncope, cardiopulmonary arrest or even death. **Conclusion:** Clinicians and pharmacists should be familiarized with the characteristics of pulmonary thromboembolism associated with risperidone, weigh the advantages and disadvantages, and use it with caution. To reduce the occurrence of adverse reactions, coagulation function monitoring and venous ultrasound examination of lower limbs should be strengthened, and CT pulmonary angiography should be performed if necessary.

[Key words] schizophrenia; risperidone; venous thromboembolism

[作者简介] 吴圣洁, 男, 硕士研究生, 主管药师, 主要从事呼吸与危重症医学科临床药学工作。联系电话: (0571) 87887507, E-mail: wushengjie@zju.edu.cn。

[通讯作者] 荆莉, 女, 副主任药师, 主要从事内分泌代谢科临床药学工作。联系电话: (025) 87726282, E-mail: Lilyj1008@163.com。

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是以各种栓子阻塞肺动脉或其分支为发病原因的一组疾病或临床综合征的总称,包括肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞、肿瘤栓塞等,其中 PTE 为肺栓塞的最常见类型^[1]。下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)是引起 PTE 的主要原因,与 PTE 合称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。在美国 VTE 的发病率为每年 100/100 000 例,约有 25% 的患者在 1 周内死亡,其中 PTE 患者的死亡率显著高于 DVT 患者^[2]。VTE 的危险因素可分为先天性和获得性,前者如遗传性易栓症,后者包括老年、肥胖、手术、恶性肿瘤、雌激素治疗等。进一步研究发现药物可能是导致 VTE 的潜在危险因素,自 1958 年 Grahmann 等^[3]首次报道吩噻嗪类抗精神病药物与 VTE 之间存在相关性之后,越来越多的研究关注抗精神病药物使用与 VTE 之间的相关性,但目前临床研究对于抗精神病药物是否增加 VTE 风险以及增加的程度未能得出一致结论^[4]。

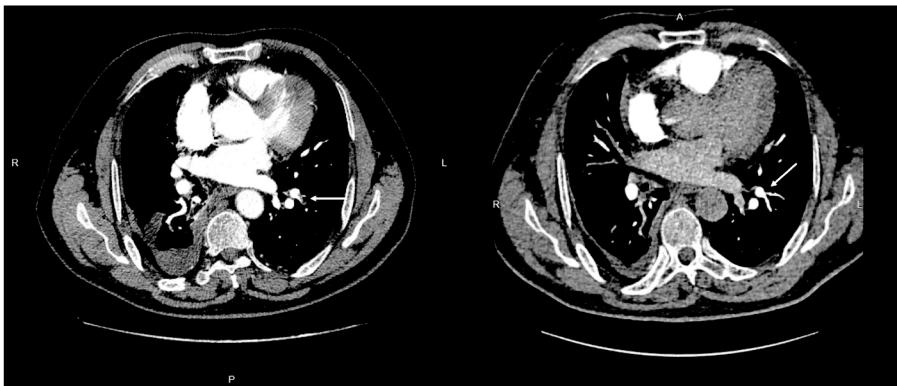
利培酮为第 2 代抗精神病药物,也称为非经典抗精神病药、非传统抗精神病药,与典型抗精神病药相比,非经典抗精神病药物对于精神分裂症的阳性症状和阴性症状都有效,能够明显改善患者的认知功能而不引起或较少引起锥体外系反应,几乎不导致催乳素水平升高等不良反应。由于利培酮导致的 VTE 发生率较低,相关的案例报道、病例对照研究

等相对较少,国内仅有中国台湾地区学者分别研究了中国台湾地区健康保险数据库登记患者和医疗理赔数据库中登记的绝经后妇女使用抗精神病药物与 VTE 风险之间的关系^[5-6],以及胡燕霞等^[7]报道的 1 例利培酮导致 PTE 的病例。本研究通过临床药师参与的 1 例精神分裂症患者使用利培酮后出现 PTE 的治疗经过,并对国内外关于使用利培酮所致 VTE, DVT 以及 PTE 的个案报道、临床研究进行整理和分析,探究利培酮所致上述不良反应的首发症状、用药时长、用药剂量、治疗结局等特点,为临床合理用药提供参考。

资料和方法

1 病例介绍

男性患者,53 岁,因“右侧胸痛半月余,加重 4 d”入院,患者大概半月前无明显诱因出现右侧胸痛,与呼吸相关,无胸闷、气急等不适,当时未予重视,后患者症状反复出现,无缓解,4 d 前患者胸痛症状再发伴加重,夜间右侧卧位时感疼痛明显,深呼吸时疼痛加重,遂来院就诊,血气检查提示: FIO_2 21%, pH 7.409, PaO_2 65.8 mmHg, PaCO_2 41.0 mmHg, P/F 比值 297。肺动脉造影(CTPA)提示两肺部分肺段动脉及部分分支内充盈缺损,提示肺栓塞,请复查。两肺炎性纤维灶,右侧胸腔积液伴邻近肺组织膨胀不全;两侧胸膜增厚,右侧胸膜局部钙化(见图 1)。



左图为患者入院时 CTPA 影像,白色箭头所指可见血栓所致肺动脉分支充盈缺损;右图为患者抗凝治疗后门诊复查时 CTPA 影像,同一层面白色箭头所指处肺动脉分支血流通畅,充盈缺损消失

图 1 患者治疗前后 CTPA 影像

诊断为“肺栓塞,胸腔积液”,入院后予以抗凝、预防性抗感染等对症支持治疗,同时积极完善肺栓塞的病因检查,凝血常规提示:纤维蛋白原 4.97

(2.00 ~ 4.00) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, D-二聚体 0.51(0 ~ 0.50) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。生化检查提示:C-反应蛋白(CRP) 23.7 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($< 6.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),红细胞沉降率(ESR) 26 mm·

h^{-1} ($1 \sim 15 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$), 同型半胱氨酸 $19.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($< 15.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 余未见明显异常。抗凝血酶 III、血浆蛋白 C、蛋白 S 活性测定未见异常, 血栓弹力图检查正常, 肿瘤标志物、甲状腺功能未见异常, 抗核抗体谱、抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、血管炎相关抗体等风湿免疫指标均阴性。双下肢深静脉、髂静脉超声提示静脉血流通畅。心脏超声提示: 轻度三尖瓣、二尖瓣反流。腹部 + 盆腔 CT 提示: 右肝钙化灶, 肝小囊肿。右肝血管瘤可能, 左肝小结节, 良性倾向。胆囊壁稍毛糙。右肾小囊肿。动脉硬化。

患者中年男性, 体重指数 (BMI) $23.7 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 既往无手术病史, 否认吸烟饮酒史, 肿瘤标志物阴性, 风湿免疫相关指标阴性, CTPA、腹腔、盆腔 CT 未发现肿瘤征象。结合患者病史以及相关检查, 患者获得性 VTE 危险因素基本排除, 为进一步排查先天性危险因素, 医生建议患者完善易栓症相关基因检查, 患者同意检测, 结果显示未检出与受检者易栓症相关的致病性变异、疑似致病性变异。但临床药师同时指出, 患者同型半胱氨酸水平较高, 建议完善叶酸代谢最重要的 2 个基因之一亚甲基四氢叶酸还原酶基因型检测 (methylenetetrahydrofolate reductase, *MTHFR*), 患者同意相关检测, 住院期间检测结果未出。临床药师在询问病史中发现患者 5 年前诊断为精神分裂症, 先后予以苯海索、安脑丸、曲唑酮、氯硝西泮、阿戈美拉丁治疗, 1 年前改用喹硫平单药治疗, 后因症状控制不佳于 2 个月前加用利培酮 2 mg , *qd* 治疗至此次入院。临床药师认为利培酮导致患者肺栓塞不能除外, 建议停用利培酮, 改用喹硫平单药治疗, 后请精神卫生科会诊后认为可以改用单药治疗, 建议予以增加喹硫平剂量至 400 mg , *qd* 治疗, 后患者症状平稳, 未诉明显不适, 予以利伐沙班 20 mg , *qd* 带药出院。患者出院 1 个月后随访, 复查

CTPA 提示: 较前次检查原两肺部分肺段动脉及部分分支内栓塞明显好转。两肺炎症及右侧胸腔积液好转 (见图 1)。心超超声提示: 轻度三尖瓣、二尖瓣反流。患者 *MTHFR* 基因型检测提示: *MTHFR* (*C677T*) 基因型为 *C/T*, 增加风险。建议继续抗凝治疗, 3 个月后门门诊复诊。

2 文献来源

以“利培酮”、“静脉血栓栓塞症 (VTE)”、“深静脉血栓形成 (DVT)”和“肺血栓栓塞症 (PTE)”为关键词, 检索近 20 年的维普中文科技期刊数据库、万方数据库以及 PubMed 数据库收录的相关病例报道, 收集到与利培酮用药相关的 VTE, DVT, PTE 相关文献 15 篇, 其中个案报道 8 篇 (共 13 例), 临床研究 7 篇, 其年度分布见表 1。

表 1 利培酮相关 VTE, DVT, PTE 文献年度分布^[5-19]

年度	个案报道/篇	病例/例	临床研究/篇
2000—2010	3	4	2
2011—2020	3	7	5
2021 至今	2	2	0
合计	8	13	7

以上述 13 例个案报道作为分析依据, 自行建立数据库, 记录文献信息、年龄、性别、用法用量、用药时长、合并用药、临床表现、转归等进行分类、统计分析。

结 果

1 性别与年龄分布

在 13 例病例中, 男性 6 例, 女性 7 例; 年龄最大的为 87 岁女性患者, 最小的为 24 岁女性患者。具体见表 2。

表 2 利培酮相关 VTE, DVT, PTE 个案报道临床资料汇总^[7-14]

年龄 / 岁	性别	诊断	起病前用药剂量, 用药时长	合并用药	临床表现	治疗结局
78	女	精神疾病	$4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 7 年	艾司唑仑 $1 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$	头晕、晕厥	好转
40	男	精神分裂症	$6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 6 周	米氮平 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$	左腿疼痛, 呼吸困难	好转
25	男	分裂情感障碍	$3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 3 周	帕罗西汀 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 丙戊酸 $2000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 奥氮平 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$	胸痛、咳嗽、咯血、气短	好转
40+	男	偏执型精神分裂症	$2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 4 d	苯海索 $2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$	右腓肠肌疼痛, 行走不能, 膝关节以下水肿	—
81	女	精神运动性兴奋	$1 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 2 d	—	低血压性晕厥	好转

年龄 / 岁	性别	诊断	起病前用药剂量, 用药时长	合并用药	临床表现	治疗结局
84	女	精神运动性兴奋	2 mg·d ⁻¹ , —	—	突发呼吸困难、晕厥	好转
87	女	抑郁	1 mg·d ⁻¹ , 1 周	氟西汀 20 mg·d ⁻¹ , 劳拉西泮 2.5 mg·d ⁻¹	突发呼吸困难后晕厥	好转
61	男	抑郁	4 mg·d ⁻¹ , 3 年	劳拉西泮 2.5 mg·d ⁻¹	3~4 周前出现全身不适, 后表现为无力、呼吸困难, 下肢水肿	并发肺动脉高压
64	男	精神分裂症	6 mg·d ⁻¹ , 40 d	溴哌醇 18 mg·d ⁻¹	心肺骤停	死亡
48	男	精神分裂症	2 mg·d ⁻¹ , 6 d	—	突发呼吸困难、晕厥	好转
65	女	躁狂、精神错乱	4 mg·d ⁻¹ , 4 周	碳酸锂 900 mg·d ⁻¹ 丙戊酸 1 000 mg·d ⁻¹ , 劳拉西泮 2 mg·d ⁻¹	气短、用力后容易疲劳	好转
38	女	双向情感障碍抑郁发作	4 mg·d ⁻¹ , 2 周	比哌立登 2 mg·d ⁻¹	右下肢水肿	死亡
24	女	精神病性障碍	6 mg·d ⁻¹ , 2 个月	比哌立登 4 mg·d ⁻¹	右下肢疼痛、水肿	好转

2 利培酮用法用量以及合并用药

本研究统计发现, 13 例个案报道中每日使用剂量均在说明书推荐剂量之间, 为 1~6 mg, 各剂量基本均有导致 VTE 的案例报道, 其中 2 例 1 mg, 3 例为 2 mg, 1 例为 3 mg, 2 例为 4 mg, 3 例为 6 mg, 未出现超出说明书规定的极量使用情况, 具体见表 2。

尽管单一用药原则是治疗精神疾病的重要原则, 但是当经过 2 种及以上结构不同的抗精神病物治疗无效或疗效不佳时, 患者往往需要联合用药, 13 例个案报道中, 除 3 例个案报道中未提及合并用药情况, 其余 10 例均不同程度联合使用其他抗精神病药物, 具体见表 2。

3 发生时间

13 例服用利培酮导致 VTE 的不良反报道中, 1 例未提及出现 VTE 相关临床症状的时间, 其余 12 例相关临床症状出现时间跨度较大, 最快的为用药后 2 d, 最慢为连续用药 7 年后。绝大部分 (10/13 例) 临床症状出现时间在用药后的 2 个月内, 其中 5 例在用药后 1~2 周内发生 VTE, 具体见表 2。

4 不良反应的临床表现、体征以及辅助检查

本研究统计的 13 例个案报道中, 利培酮导致药物不良反应的临床表现主要为 PTE 相关的呼吸系统症状, 可表现为胸痛、咳嗽、咯血、气短、呼吸困难, 严重的可致晕厥、心肺骤停; 当发生 DVT 时, 可表现为下肢水肿、疼痛、行走不能等。而辅助检验检查中凝血常规可见 D-二聚体不同程度升高、肺部影像学检查、双下肢静脉超声检查往往可见血栓栓塞, 部分案例报道中未提及上述检查。

5 不良反应的治疗及预后

13 例个案报道中, 9 例在停用利培酮、换用其他类型抗精神病药物以及抗凝治疗后症状好转, 随访期间未再次发生 PTE 或 DVT; 1 例在更换抗精神病治疗方案以及抗凝治疗后出现肺动脉高压; 2 例患者死亡, 其中 1 例死于心肺骤停, 另 1 例未提及死亡原因; 1 例患者在案例报道中未提及预后情况, 具体见表 2。

讨 论

PTE 为肺栓塞最常见的类型, 是来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所导致的以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床和病理生理特征的疾病。引起 PTE 的血栓主要来源于 DVT, 两者合称为 VTE。近年来国内 VTE 的诊断例数迅速增加, 来自国内 60 家大型医院的统计资料显示, 住院患者中 PTE 的比例从 1997 年的 0.26‰ 上升到 2008 年的 1.45‰。尽管如此, 由于 PTE 的症状缺乏特异性, 确诊需特殊的检查技术, 故 PTE 的检出率偏低, 临床上仍存在较严重的漏诊和误诊现象, 因此对于 PTE 仍需要给予充分关注^[1]。

本研究中报道的 1 例应用利培酮相关的 PTE 病例中, 患者因右侧胸痛不适来院就诊, CTPA 提示两肺部分肺段动脉及部分分支内充盈缺损, 提示肺栓塞。下肢深静脉超声检查未见 DVT 征象, 凝血常规提示纤维蛋白原升高, D-二聚体轻微升高, 诊断 PTE 基本明确, 患者入院后予以低分子肝素对症抗凝治疗, 同时积极筛查患者 VTE 常见危险因素。患者 53 岁 (>40 岁, 是一项独立危险因素^[20]), BMI 未提示超重, 否认吸烟饮酒史、否认近期手术史, 抗

精神病药物使用后否认出现活动受限。入院后查抗磷脂抗体等风湿免疫指标阴性,肿瘤标志物阴性,腹部、盆腔 CT 未见明显占位。外送易栓症相关基因检测未检出致病性变异、疑似致病性变异。患者入院生化检查提示同型半胱氨酸水平较高,临床药师建议完善亚甲基四氢叶酸还原酶基因型检测,结果提示基因型为 C/T。研究表明 C/T、T/T 基因型人群摄入的叶酸在体内的代谢途径受阻,导致凝血倾向增高,发生静脉血栓的风险相应增高(患者 VTE 的另一项危险因素)。临床药师追问病史发现患者基础疾病有精神分裂症病史 5 年,长期服用多种抗精神病药物,近 1 年服用喹硫平单药治疗,2 个月前因药物疗效不佳,加用利培酮治疗。

在药物相关的 VTE 中,口服避孕药物可引起血液高凝状态,已被公认为是引起 VTE 的危险因素之一^[20]。近年来多项临床研究发现抗精神病药物不同程度增加 VTE 风险^[5-6,15-19],但其机制仍未阐明。目前认为精神疾病本身和抗精神病药物可能均参与其中,既往研究发现可能与以下机制有关:抗精神病药物导致的镇静可能引起患者活动受限,而精神分裂症的阴性症状也可导致患者社交回避、活动受限、制动,引起血液循环淤滞;抗精神病药物,尤其是非典型抗精神病药物常见不良反应为体重增加,体外研究发现肥胖以及代谢综合征通过炎症反应增加血小板活性,加强凝血活性(体内研究却发现了相互矛盾的结果);抗精神病药物使用后出现的抗磷脂抗体滴度增加、狼疮抗凝物滴度增加、高泌乳素血症也可能与 VTE 相关^[24]。

在本研究报道的案例中,患者目前服用的喹硫平和利培酮与 VTE 之间存在相关性,为此我们使用诺氏(Naranjo's)评估量表评估药物与不良反应之间的相关性^[21],得分均为 4 分,提示可能有关(我院暂不能检测喹硫平和利培酮的血药浓度,建议患者外送检测,患者家属拒绝)。由于目前关于喹硫平是否增加 VTE 风险在各个临床研究之间结论并不一致,Allenet 等^[15]研究发现喹硫平不增加 VTE 风险(OR = 0.97,95% CI:0.91 ~ 1.04),而 Parker 等^[18]研究结果表明喹硫平增加 VTE 风险(OR = 2.81,95% CI:1.75 ~ 4.50),系统评价结果提示喹硫平增加 VTE 风险,但差异没有统计学意义(OR = 1.669,95% CI:0.878 ~ 3.174)^[22]。而利培酮与 VTE 相关性比较明确,系统评价结果提示其增加 VTE 风险(OR = 1.620,95% CI:1.155 ~ 2.272)^[22],同时 Cha-

pelle 等^[23]报道的 Meta 分析结果表明,近 3 个月的抗精神病药物暴露导致 VTE 的风险最高(OR = 1.85,95% CI:1.37 ~ 2.50)。因此,我们首先考虑患者 PTE 与利培酮的相关性较大,建议停用利培酮,改为喹硫平单药治疗。患者出院 1 个月后复查 CTPA 提示肺栓塞较前好转(详见图 1),3 个月后患者未再次前来随诊,电话随访患者,未诉明显不适,精神分裂症症状控制良好。因此,患者 PTE 首先考虑与服用利培酮相关。

由于利培酮相关的 VTE 发生率较低,故我们检索近 20 年的相关个案报道仅有 13 例,临床研究仅有 7 个,同时国内相关研究报道较少,仅有台湾学者报道的 2 个基于台湾医疗数据库的回顾性研究以及上海交通大学附属第六医院呼吸科报道的 1 例利培酮相关的 PTE^[5-7]。因此,我们在对 1 例我院利培酮相关的 PTE 进行报道,同时汇总相关临床研究、个案报道仍有意义。从表 2 中我们发现,利培酮相关的 VTE 在各个年龄段均有报道,用药剂量在说明书推荐使用的 1~6 mg 剂量范围内,出现 VTE 的不良反应该几乎均有报道(5 mg 剂量未见报道),而 Liu 等^[24]发表的系统评价亚组分析结果显示高剂量抗精神病药物组(OR = 1.86,95% CI:1.12 ~ 3.09)和低剂量组(OR = 1.45,95% CI:1.11 ~ 1.90)均增加 VTE 风险。

13 例不良反应的发生时间大多集中在用药后的 2 个月内(10/13 例),短的可在用药 1 周内出现(3/13 例),临床主要表现为 PTE 相关的胸痛、咳嗽、咯血、气短、呼吸困难,严重的可致晕厥、心肺骤停;当发生 DVT 时,可表现为下肢水肿、疼痛、行走不能等,个案报道中(包括我们报道的案例)发生 PTE 的患者大多不伴有 DVT。患者 VTE 若能及时发现,及时抗凝治疗,一般预后较好,但也有导致死亡的案例报道(见表 2 预后部分)。

需要注意的是,目前抗精神病药物相关的 VTE 临床研究主要为回顾性病例对照研究,通过匹配,将诸如年龄、性别、吸烟状态、精神疾病种类、药物剂量、用药时间等因素在组间保持一致,但是否将常见的 VTE 危险因素均进行了匹配或排除在研究之外,部分研究未提及,仅 Ishiguro 等^[16]的研究方案中提及入组患者为没有主要 VTE 危险因素的患者,即便如此,诸如我们报道的案例中患者检测的亚甲基四氢叶酸还原酶基因型以及遗传性易栓症相关基因等先天性危险因素是否除外,文章中并未提及。既往

系统评价、Meta 分析研究了不同抗精神病药物(高/低剂量、高/低强度、经典/非经典)、近期用药、精神疾病类型等与 PTE 和 VTE 之间的相关性,得出了有统计学意义的结论,但由于入组的研究大多为回顾性研究,各研究之间的异质性较高,诸如入组人群存在异质性,对于当前用药定义的不一致导致抗精神病药物暴露时间存在异质性以及病例对照研究中对于不服用抗精神病药物患者之间的不一致,导致各队列研究结果解释不同,也会造成异质性^[22,24],因此对于这些结论的解读仍需谨慎。

综上所述,当需要处方抗精神病药物时,需评估患者发生 VTE 的风险,权衡利弊,谨慎参考既往各类研究报道结论,选择发生 VTE 风险较低又有利于控制精神疾病症状的药物。对于 VTE 的风险评估可以参考 Maly 等^[25]构建的主要面向精神病患者的 VTE 风险评估量表,其将服用抗精神病药物作为一个危险因素予以赋分。当患者开具抗精神病药物后,密切关注患者的凝血指标变化、呼吸系统、心血管系统症状体征以及双下肢水肿、疼痛情况,必要时予以完善下肢静脉超声、CTPA 检查。由于利培酮等抗精神病药物多为居家口服用药,医生和临床药师需要切实地做好患者随访和用药教育工作,如果出现上述症状,尽快复诊只要发现及时,预后大多良好^[26]。最后,本文仅对个案报道和临床研究进行了回顾分析,而利培酮等抗精神病药物与 VTE 之间的相关性,仍需进一步研究,包括基础研究和临床研究,同时也需要更多国内的相关研究证据,为临床用药决策提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] LETMAIER M, GROHMANN R, KREN C, et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: Results of a drug surveillance programme [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2017, 19(3):175-186.
- [3] GRAHMANN H, SUCHENWIRTH R. Thrombosis hazard in chlorpromazine and reserpine therapy of endogenous psychoses [J]. *Nervenarzt*, 1959, 30(5): 224-225.
- [4] DUNN NR, PEARCE GL, SHAKIR SA. Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England[J]. *J Psychopharmacol*, 2000, 14(4): 406-408.
- [5] WANG MT, LIU JT, HUANG YW, et al. Use of antipsychotics and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women. A population-based nested case-control study[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(6): 1209-1219.
- [6] WU CS, LIN CC, CHANG CM, et al. Antipsychotic treatment

and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year nationwide registry study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(9): 918-924.

- [7] 胡燕霞,柳毅,殷少军,等. 老年精神疾病患者抗精神病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.
- [8] ZINK M, KNOPF U, ARGIRIOU S, et al. A case of pulmonary thromboembolism and rhabdomyolysis during therapy with mirtazapine and risperidone [J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(5): 835.
- [9] BORRAS L, EYTAN A, DE TIMARY P, et al. Pulmonary thromboembolism associated with olanzapine and risperidone[J]. *J Emerg Med*, 2008, 35(2): 159-161.
- [10] KONNAKAPARAMBIL RAMAKRISHNAN K, GEORGE M. Deep vein thrombosis on the fourth day of risperidone therapy[J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(3): e239569.
- [11] GALLERANI M, IMBERTI D, MARI E, et al. Risperidone and pulmonary embolism: a harmful association? Case series and review of the literature [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2012, 24(6): 361-368.
- [12] YOSHITO K, KAZUI S, TOMONORI N, et al. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines [J]. *Circ J*, 2003, 67(12): 1494-1497.
- [13] MAESTRI TJ, KOENIG J, MASUDA C, et al. Venous thromboembolism following initiation of atypical antipsychotics in two geriatric patients[J]. *Ment Health Clin*, 2017, 7(2):51-55.
- [14] SHEIKHMOONESI F, BAHARI SARAVI SF. Deep venous thrombosis and atypical antipsychotics: three cases report[J]. *Daru*, 2012, 20(1): 71-72.
- [15] ALLENET B, SCHMIDLIN S, GENTY C, et al. Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism [J]. *Pharmacoeconom Drug Saf*, 2012, 21(1): 42-48.
- [16] ISHIGURO C, WANG X, LI L, et al. Antipsychotic drugs and risk of idiopathic venous thromboembolism: a nested case-control study using the CPRD [J]. *Pharmacoeconom Drug Saf*, 2014, 23(11): 1168-1175.
- [17] LIPEROTI R, PEDONE C, LAPANE KL, et al. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(22): 2677-2682.
- [18] PARKER C, COUPLAND C, HIPPLISLEY-COX J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study [J]. *BMJ*, 2010, 341: 4245-4254.
- [19] LETMAIER M, GROHMANN R, KREN C, et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: results of a drug surveillance programme [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19(3): 175-186.
- [20] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 第9版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [21] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
- [22] DAI LQ, ZUO QN, CHEN FY, et al. The association and influencing factors between antipsychotics exposure and the risk of VTE and PE: a systematic review and meta-analysis [J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(9): 930-942.
- [23] CHAPPELLE C, QUENET S, DELAVENNE X, et al. Antipsychotics: a real or confounding risk factor for venous thromboembolism? [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2013, 46(1): 36-37.
- [24] LIU YZ, XU J, FANG K, et al. Current antipsychotic agent use and risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2021, 11: 1-23.
- [25] MALÝ R, MASOPUST J, HOSÁK L, et al. Assessment of risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2008, 62(1): 3-8.
- [26] 高永双,梁灵君,曾环思,等. 广东省精神科利培酮治疗药物监测室间质量评价分析[J]. 今日药学,2022,32(1): 64-67.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-10-07