

指南与共识

基于 ICH-E14 的体表心电图 QT/QTc 间期测量、药物研究及临床应用的中国专家共识

中国药文化研究会医药科教分会
全国医药技术市场协会远程心脏监护技术专业委员会

[摘要] 本共识介绍了体表心电图 QT 间期和 QTc (QT/QTc 间期) 在临床工作、药物研究两种不同场景下对设备、人员的测量要求, 以及人工和计算机不同的测量方法, QTc 校正公式的适用条件和判别尺度, 以及导致 QT/QTc 间期改变的常见药物种类与机制。

[关键词] 心电图; QT/QTc 间期; 复极化; 抗心律失常药物; 非抗心律失常药物

[中图分类号] R540.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-9354(2024)03-0217-08
DOI: 10.13308/j.issn.2095-9354.2024.03.001

[引用格式] 中国药文化研究会医药科教分会, 全国医药技术市场协会远程心脏监护技术专业委员会. 基于 ICH-E14 的体表心电图 QT/QTc 间期测量、药物研究及临床应用的中国专家共识[J]. 实用心电学杂志, 2024, 33(3): 217-224.

QT 间期是从 QRS 波群的起点到 T 波终点的时间, 代表心室的不应期。QT 间期显著延长易引发尖端扭转型室性心动过速 (torsade de pointes, TdP) 等恶性室性心律失常。许多药物会引起 QT 间期延长, 临床治疗前后都应注重心电图检查, 关注 QT 间期。无论是抗心律失常药物还是非抗心律失常药物, 从药物研发阶段起就要严格规范 QT/QTc 间期的测量, 临床治疗前后也要严密观察影响 QT/QTc 间期的其他因素及其动态变化。

美国、欧盟、日本等已将人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 《E14: 非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价》^[1-2] 作为新药研发必须遵循的指导原则。在我国, 国家药品监督管理局也于 2022 年 8 月 1 日发布公告, 要求自 2023 年 7 月 31 日起, 启动的药物临床研究的相关要求适用《E8(R1): 临床研究的一般考虑》和 ICH-E14^[3]。ICH-E14 指导原则对心电图测量 QT/QTc 间期提出了更高要求。根据我国国情、临床实践及抗心律失常药物和非抗心律失常药物大量使用的具体情况, 中国药文化研究会医药科教分会和全国医药技术市场协会远程心脏监护技术

专业委员会组织专家组讨论并达成共识, 针对 QT 间期测量方法学等方面仍存在的诸多问题进行梳理和总结, 以便于不同场景下的选择应用。

1 QT 间期的测量方法

QT 间期是心室除极和复极时间的总和。引发 QT 间期延长的原因较多, 而诊断 QT 间期延长的前提是 QT 间期的精准测量。

1.1 临床工作中 QT 间期的测量方法

1.1.1 测量 QT 间期优选的导联 对于 12 导联同步心电图仪, QT 间期的测量一般是从最早的 QRS 波起点测量至最晚的 T 波终点, 通常选择 QRS 波起点和 T 波终点明确的导联。如 T 波和 U 波界限清晰, 则首选 V₂—V₄ 导联; 如 T 波与 U 波融合, 则首选 II、aVL、V₅ 导联。窦性心律时至少测量 3 个心搏的 QT 间期, 并取其平均值。

1.1.2 QT 间期起点与终点的确定 QT 间期起点为 QRS 波群的第一个拐点, 终点为 T 波终末部。当 T 波形态正常、下降支陡直时, 取 T 波与基线交汇点作为 T 波终末部。当 T 波形态呈多样改变 (如低平、正负双向、负正双向、双峰、切迹、倒置、T-U 融合

等),可能会导致 T 波终末部位难以确定而无法准确测量 QT 间期^[4],此时可采用阈值法或切线法确定 T 波终末部。① 阈值法:当出现 U 波时,T 波终末部取 T 波与 U 波交界处的最低点;当 T 波呈双峰,且双峰振幅相似时,须测量至 T 波第二峰的终末部;当不易判断是双峰 T 波还是 T-U 融合时,可在 T 波无双峰的导联,如 II、aVL 导联确定 T 波终末部。在基线之上需要鉴别是双峰 T 波还是 T-U 融合,T 波双峰切迹时,其电压常 >2 mm,而 T-U 融合时,其电压常 <2 mm;T 波双峰之间的时限常 <170 ms。② 切线法:从 T 波顶点向下沿 T 波终末支斜率最大处(最陡直处)作切线,其与等电位线的交点作为 T 波终点;T 波呈双峰且其振幅相当时,取 T 波第二峰的最大斜率作切线,其与基线的交点处作为 T 波终点。

1.1.3 特殊情况下 QT 间期的测量 ① 早搏时 QT 间期的测量:在临床工作中,当出现早搏时,RR 间期的变化会影响 QT 间期的测量值。如果心室复极储备减少,可导致 QT 间期异常,甚至出现早搏后巨大 T 波或巨大 U 波。此时测量 QT 间期,除了测量窦性心律下的 QT 间期,还应分别测量早搏及其后心搏的 QT 间期,并计算其变异值。② 心房颤动时 QT 间期的测量:心房颤动时其 RR 间期多变,T 波终末部因受心房颤动波的影响而难以确定,导致 QT 间期的测量相对困难。建议粗略判断 QT 间期,即识别并测量最短和最长的 RR 间期,分别计算 QTc,取二者平均值。③ 完全性束支阻滞时 QT 间期的测量:束支阻滞时 QRS 波群增宽,不能准确反映实际 QT 间期的变化,须进行校正或使用 JT 间期来反映 QT 间期的变化。JT 间期为 QT 间期减去 QRS 波时限,目前 JT 间期尚无统一的正常参考值,有的采用校正的 JT 间期(JTc),其正常值 ≤ 360 ms。建议采用束支阻滞发生时的 QT 间期减去束支阻滞发生前的 QRS 波时限的差值,作为新发束支阻滞时的 QT 间期。④ 起搏器心电图 QT 间期的测量:遇有植入人工心脏起搏器患者,如为 AAI 工作方式起搏器心电图,其 QT 间期测量同窦性心律;如为 DDD、VVI 等工作方式起搏器心电图,其 QT 间期测量起点为心室起搏脉冲、终点为 T 波终末部位。如 T 波终末部位难以确定,则仍采用阈值法或切线法。QT/QTc 间期正常值建议暂参考无起搏器植入患者的数值界定,待完善多中心、大数据对照研究后,再考虑性别、种族、年龄等因素。

1.2 药物研究对 QT 间期测量的要求

1.2.1 QT 间期测量对仪器的要求 药物研究需要

专用的设备,可选用具有数字信号处理功能的先进设备,也可选择对心电数据分析能力强的全自动化仪器,并于使用前完成校准。仪器的相关性能指标必须达到国家标准。

QT 间期往往采用人工测算,但有时可能因不能精确判定 QRS 波群起点及 T 波终点而导致测量误差。此外,手动测算过程中,测算者的疲劳、注意力下降也会引起误差。机器自动测量的优点在于其可重复性高、效率高、成本低。ICH-E14 要求心电图数据库的建立要依靠使用具有数字信号处理功能的先进设备,故机器自动测算也可用于药物研发时 QT 间期的测量。

1.2.2 QT 间期测量对人员的要求 在药物研究中,对 QT 间期测量的操作者要进行统一培训,以保证测量结果的同质性。培训内容包括采集心电图前的皮肤准备、导联放置的正确部位及患者体位(仰卧位)等;同时要求心电数据的测量须由有经验的医师来完成,如为仪器自动测算 QT 间期,必要时也须经过人工校正。对研究时间、治疗方案和受试者标记等信息,心电数据的测量者必须保持盲态,并且同一名受试者的所有心电图记录应由同一工作人员完成。

1.2.3 QT 间期测量对心律和心率的要求 只有在窦性心律稳定的情况下才能保证 QT 间期测量的准确性,在心率不稳定的情况(如显著窦性心律不齐)下只能粗略判断 QT 间期,即识别并测量最短和最长的 RR 间期,分别计算 QTc,并取二者平均值。对药物研究中受试群体 QT 间期的测量,还须避开早搏及其后心搏的 QT 间期,以避免药物研究中个别偏移值对整体 QT 间期平均值的影响。心房颤动时,采用任何方法均不能得出确切的 QTc 值,其测量值仅供参考。

1.2.4 数据测量注意事项 ① 精准测量:药物研发过程中“全面 QT/QTc 研究”的目的,是通过测算 QT/QTc 间期来明确该药物是否对心脏不应期产生影响。通常药物对 QTc 的影响都处于一定的阈值之内,监管机构关注的 QT/QTc 间期阈值大约为 5 ms。阈值如此小,就要求对 QT 间期以及相关 RR 间期进行精准测量。② 多次测量:在测量 QT/QTc 间期时,还要考虑到机体内在的变异性。此变异性可由多种因素引起,如活动水平、体位变化、昼夜节律及进食等。在进行“全面 QT/QTc 研究”时,确定内在变异性至关重要,可通过在基线和研究过程中多次收集心电图数据来尽可能减小内在变异性造成的影响。③ 记录时间点:应在血药峰浓度最高的

时间点附近进行心电图记录。采用不同时间点的 QT 间期值对比来分析 QT 间期的数据,即处理组在每一时间点的 QT 间期值与基线相应时间点的 QT 间期值作对比,得到 QT 间期的差异,再按心率校正得到 QTc。该方法有助于提高 QT 间期测量的准确性。④ 数据提交:由于对最佳校正方法尚存争议,因此药物研发提交数据时应同时提交未校正的 QT 间期和 RR 间期数据,以及采用 Bazett 或 Fridericia 校正方法等校正的 QT 间期数据。

2 不同 QT 间期校正方法

影响 QT 间期的因素很多,如心率、性别、年龄、药物、基因、器质性心脏病及其他病理因素等,故研究时需根据心率、性别、年龄、QRS 波时限进行 QT 间期校正,以减少上述因素对 QT 间期的影响。经校正之后的 QT 间期简称为 QTc。

2.1 按心率校正 QT 间期

QT 间期具有频率适应性^[5-6],随着心率的改变而变化:当心率增快时,QT 间期缩短;当心率减慢时,QT 间期延长,故需对心率进行校正,以确定 QT 间期相对于基线是否延长。不同学者提出了不同的校正公式,每一种校正方法均有其特点。现有的各种公式在心率过快或过慢时校正的数值均有偏差。以下介绍针对心率校正的 QT 间期公式^[7-8]。

2.1.1 指数法 Bazett 公式: $QTc = QT / \sqrt{RR}$, 简称 QTc_B , 由德国人 Bazett 于 1920 年提出。Fridericia 公式: $QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$, 简称 QTc_{Fi} , 由德国人 Fridericia 于 1920 年提出。这两种公式中的 QT 均为心电图上的 QT 间期,RR 为相邻 R 波之间的间期。

2.1.2 线性法 线性法 QT 间期校正方法简称 QTc_L , 有以下三个公式:

Framingham 公式: $QTc = QT + 0.154 \times (1 - RR)$, 简称 QTc_{Fm} 。该公式是 Framingham 心脏研究所在 1929 年提出的,其应用 RR 间期或心率的线性函数、幂函数来校正 QT 间期。

Hodges 公式: $QTc = QT + 0.00175 \times (60/RR - 60)$, 简称 QTc_H 。

Rautaharju 公式: $QTc = QT - 0.185 \times (RR - 1) + k$ (男性 $k = 0.006$ s, 女性 $k = 0$ s), 简称 QTc_R 。该公式可以在比较宽的心率范围内对心率进行校正。

2.1.3 对数法 Ashman 公式: $QTc = QT / \log_{10} [10 \times (RR + 0.07)] \times \log_{10} 10.7$ 。该公式中,随着 RR 值的减小,QTc 值也会减小。

此外,还有学者在实际工作中应用如下公式来

估算 QTc 值: $QTc = 2 \times QT / (1 + RR)$ 。该公式方便、快捷,但尚需进一步的研究证据来验证。

目前最常用的是 Bazett 公式和 Fridericia 公式。Bazett 公式适用于 50~90 次/min 范围心率的校正,当心率接近 60 次/min 时,校正得到的 QTc 值最为准确,心率较快时计算的 QTc 值常偏大,心率较慢时计算的 QTc 值常偏小。故在心率较快时,Bazett 公式可能会由于过度校正导致 QT 间期延长,从而造成假阳性。而 Fridericia 公式在心率较快时得到的 QTc 较 Bazett 公式更为准确,但 Fridericia 公式可能会因校正不足而导致假阴性。目前临床实践和医学文献中常用 Bazett 校正公式。

2.2 按年龄和性别校正 QT 间期

有研究提出了不同性别、年龄的 QT 间期校正公式,但不同研究由于入选人群的特点不同,校正后的数据变动很大,因此,目前尚无统一的校正公式用于对性别和年龄的校正。1992 年 MOSS 等^[9]的研究统计出了应用 Bazett 公式校正后的 QTc 在不同性别和年龄中的差异(表 1)。

表 1 QTc 在不同性别和年龄中的差异 (经 Bazett 公式校正后)

QTc 值/s	儿童(1~15 岁)	男性	女性
正常值	<0.44	<0.43	<0.45
临界值	0.44~0.46	0.43~0.45	0.45~0.46
延长量	>0.46	>0.45	>0.46

引自文献[9]。

2.3 按 QRS 波时限校正 QT 间期

在束支阻滞、非特异性室内阻滞、心室预激、室性异位心律及心室起搏心律等室内除极异常时, QRS 波群的增宽会导致 QT 间期延长。此时不能准确反映实际 QT 间期的变化,需相应地进行校正。

2004 年 RAUTAHARJU 等^[10]提出了心室除极异常时 QRS 时限校正后的 QT 间期计算公式:

$QT_{RR, QRS} = QT - 155 \times (60 / \text{心率} - 1) - 0.93 \times (QRS - 139) + k$, 其中 k 值男性为 -22 ms, 女性为 -34 ms。该方法计算烦琐,实际工作中难以采用。

还有研究提出左束支阻滞时采用以下算法对 QT 间期进行校正: $QTm = JT_{LBBB} + 51.5\% QRS_{LBBB}$ 或 $QTm = QT_{LBBB} - 48.5\% QRS_{LBBB}$, 之后再对 QTm 调整为 QTc^[11]。其中 QTm 为改良的 QT 间期, JT_{LBBB} 为左束支阻滞时的 JT 间期, QT_{LBBB} 为左束支阻滞时的 QT 间期, QRS_{LBBB} 为左束支阻滞时的 QRS 波时限。该校正方法方便、快捷,但尚需大规模临床试验验证。

3 常规心电图 QT/QTc 间期延长的分层及管理

3.1 QTc 的正常参考值

关于 QT/QTc 间期绝对值和相对基线变化的上限值,目前尚未达成共识。MOSS 等^[9]认为 QTc 正常值上限为 1~15 岁人群 <440 ms、成年男性 <430 ms、成年女性 <450 ms;而 QTc 值在 1~15 岁人群 >460 ms、成年男性 >450 ms、成年女性 >460 ms 时称为 QTc 延长。美国心脏协会(AHA)等于 2009 年发布的心电图诊断指南也推荐 QTc 值在成年男性 >450 ms、女性 >460 ms 时为 QTc 延长;无论男性还是女性,QTc <390 ms 为缩短^[12]。该参数是心电图报告中的必备参数。

3.2 QTc 的危急值

QTc >500 ms 为高度异常^[13],提示临床应寻找 QT 间期延长的病因与诱因,有条件者应与诊疗前的基线心电图进行对比。一旦 QTc \geq 550 ms,就要将其作为心电图危急值报警^[14],按照危急值管理流程处理。

3.3 临床药物试验分层分析界值

如果确定的 QTc 绝对值和相对基线变化的上限值偏低,则可使假阳性率升高;而如果确定的上限值过高,则会漏掉一部分高危患者。临床试验中,常将 QTc >500 ms 确定为 QTc 延长。QTc 绝对值和相对基线变化的上限值目前尚无明确的标准,可采取分层分析的方法来处理数据。比如,对于绝对 QTc 延长,可分为 450 ms < QTc \leq 480 ms、480 ms < QTc \leq 500 ms 和 QTc >500 ms 三个层次分析;对于 QTc 相对于基线的变化,可分为相对于基线延长 >30 ms、>60 ms 两个层次来分析。

3.4 动态心电图与常规心电图测量值的关系

动态心电图可以发现发生特殊事件时的 QT/QTc 间期变化,特别是常规心电图难以捕捉的白天或无症状时极少出现的变化。作为对常规心电图局限性的补充,动态心电图可用于临床中个体测量 QT/QTc 间期变化并进行自身比较。但值得注意的是,动态心电图的导联体系及采样频率与常规心电图不同,这些数据不能用于药物研究中与常规心电图数值进行直接比较、汇总和分析、解释。

4 抗心律失常药物对 QT/QTc 间期的影响及推荐建议

随着对抗心律失常药物新的作用机制及适应证的认识不断深入,药物治疗循证医学证据的不断完善,用药的安全性也备受关注。临床上,抗心律

失常药物用药前后都会进行心电图检查,观察 QT 间期的变化,以防 QT 间期延长导致恶性心律失常。药物研究对 QT 间期的测量提出更高的要求,以最大限度地减少可能的风险。目前的研究和临床实践证明,可能引起 QT 间期改变的常见抗心律失常药物包括下列类型^[15]:

4.1 I 类药物

4.1.1 Ia 类药物 这类药物阻滞钠通道开放,与钠通道解离时间中等,阻滞强度中等;抑制快速激活的延迟整流钾电流(I_{Kr}),延长动作电位时程、有效不应期和 QTc。硫酸奎尼丁用于治疗合并 Brugada 综合征、早复极综合征和短 QT 综合征的心律失常或特发性心室颤动^[16]。不良反应有 QTc 延长及 TdP、QRS 波时限延长等。丙吡胺主要用于迷走神经张力增高相关的心房颤动,也可用于梗阻性肥厚型心肌病,可致 QTc 延长和 TdP。

4.1.2 Ib 类药物 这类药物阻滞钠通道开放及失活,与钠通道解离时间短,抑制晚钠电流作用明显,抑制 I_{Na} 作用在心肌缺血等病理情况下增强^[17]。美西律用于室性早搏、室性心动过速的治疗和预防复发。对长 QT 综合征患者,特别是其中的 3 型,可缩短 QTc、抑制心律失常。

4.1.3 Ic 类药物 这类药物阻滞钠通道失活,与钠通道解离时间长,抑制钠通道作用强。普罗帕酮可抑制 I_{Kr} 和 I_{Kur} ,用于治疗多种类型的房性和室性心律失常,对 QT 间期影响小。

4.1.4 Id 类药物 这类药物为选择性晚钠电流抑制剂,可缩短动作电位时程和 QT 间期,降低复极离散度,增大复极储备。雷诺嗪用于治疗慢性心肌缺血,可减少冠心病特别是非 ST 段抬高型心肌梗死合并的室性早搏、短阵室性心动过速和心房颤动,可能会引起 QT 间期轻度延长。

4.2 III 类药物

这类药物通过阻滞钾通道可减少复极期 K^+ 外流,通过延长心房和(或)浦肯野和(或)心室肌细胞动作电位时程和有效不应期,终止或预防室上性和室性心律失常。这一类药物可延长 QTc、增大复极离散度,可能诱发早后除极、促进折返,引发 TdP^[18]。胺碘酮可用于伴有或不伴有器质性心脏病的室上性和室性快速心律失常、血流动力学稳定且无 QTc 延长的单形或多形性室性心动过速的患者,其不良反应可见 QTc 延长,但 TdP 发生率低(0.5%)。决奈达隆用于阵发性或持续性心房颤动转复后维持窦性心律,以及稳定性冠心病合并心房颤动的患者;QTc 延长(QTc \geq 500 ms)发生率为 10.9%,可见

TdP 发生,但发生率低^[19],禁用于 QTc 延长或使用可延长 QT 间期药物的患者。索他洛尔用于心房颤动复律前后以及室性心律失常的治疗,可引起 QTc 延长,TdP 发生率 1%~3%。伊布利特用于心房颤动、心房扑动的急性转复,可引起 QTc 延长,TdP 发生率 2.0%~5.1%。多非利特用于心房颤动、心房扑动复律和维持窦性心律,可导致 QTc 延长,TdP 发生率 0.8%~1.2%。尼非卡兰主要用于治疗危及生命的室性心动过速和心室颤动,还可减慢房室旁路传导,有终止心房颤动的作用,但可能会引起 QTc 延长,TdP 发生率 1.4%~2.4%。

对所有使用上述抗心律失常药物的患者,不仅要观察常规心电图的变化,而且对动态心电图及各种运动负荷心电图等心电相关检查均应进行 QT/QTc 间期的观察与测量。如果发现因心率变化、早搏等引起 RR 间期的改变,并导致 QT/QTc 间期显著变化,应进行 QT/QTc 间期测量并作出诊断报告。此外,尚需关注抗心律失常药物可能引起的其他快速或缓慢心律失常。

5 非抗心律失常药物对 QT/QTc 间期的影响及推荐建议

越来越多的研究表明,非抗心律失常药物可能引起 QTc 延长,有些会引发 TdP,因此对 QTc 的监测越来越受到重视^[20-21]。目前的研究和临床实践证明,可能引起 QT 间期延长的常见非抗心律失常药物包括下列类型:

5.1 抗生素

5.1.1 大环内酯类 阿奇霉素、克拉霉素和红霉素等能引起 QT 间期延长,增加室性快速性心律失常、心脏性猝死以及心血管死亡的风险^[22]。大环内酯类抗生素经肝脏 CYP3A4 代谢,如果合并使用具有相同代谢途径的药物,如特非那定、茶碱、阿司咪唑、环孢菌素、部分他汀类降脂药、咪唑类抗真菌药等,则心血管不良事件发生风险将进一步上升。

5.1.2 喹诺酮类 喹诺酮类药物几乎都能导致 QT 间期延长,能引起 TdP 发生的药物有司帕沙星、莫西沙星、格帕沙星、加替沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星。司帕沙星因可能引发 QT 间期延长及光敏反应,在一些国家已被限制使用^[23]。研究显示,耐多药结核病患者服用喹诺酮类药物后 2~8 个月,有 3% 发生 QTc 延长;在服药 5 个月后,发生 QTc 延长的患者占 66.7%^[24]。

5.1.3 抗真菌类药物 氟康唑、酮康唑和伊曲康唑等抗真菌类药物均能通过抑制 I_{Kr} 通道,引起 QT 间

期延长并导致 TdP。此类药物还会抑制肝脏细胞色素 P450 系统同工酶,应尽量避免同时应用具有相同代谢途径的药物,如特非那定、阿司咪唑、红霉素、硝苯地平、华法林、西沙必利。

5.2 抗精神障碍药

5.2.1 抗精神病药物 抗精神病药物大部分都会引起 QT 间期延长。研究表明,这类药物中致 QT 间期延长发生率最高的是氨磺必利,其次为奥氮平、齐拉西酮、利培酮^[25]。抗精神病药物的联合治疗也会增加 QTc 延长的风险^[26]。

5.2.2 抗抑郁药 治疗剂量内的所有选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物都能延长 QTc,且存在极显著的剂量依赖性。三环类药物引发 QTc 延长更为显著,研究显示西酞普兰导致 QTc 延长的风险显著高于舍曲林、帕罗西汀和氟伏沙明^[27]。可能引起 QTc 延长的抗抑郁药还有阿米替林、马普替林、文拉法辛、丙米嗪等。

5.3 抗组胺药

第一代 H1 抗组胺药苯海拉明、异丙嗪等,有引起 TdP 的报道^[28]。第二代 H1 抗组胺药特非那定、阿司咪唑可能会延长 QT 间期,导致室性心动过速。阿司咪唑经肝脏 CYP3A4 代谢,其与相同代谢途径的抗生素合用,会导致 TdP 的发生率升高。第三代抗组胺药非索非那定的毒性较小。

5.4 胃肠动力类药物

胃肠动力类药物西沙必利有诱发 QT 间期延长、心室颤动及猝死等严重心脏不良反应的报道。FIELD 等^[29]研究多潘立酮在 246 例受试者中的应用,结果显示,其中 QTc ≥ 500 ms 的受试者为 15 例; $450 \text{ ms} < \text{QTc} (\text{男}) < 500 \text{ ms}$, $470 \text{ ms} < \text{QTc} (\text{女}) < 500 \text{ ms}$ 的受试者共 11 例;5 例 QTc 较基线延长 $> 60 \text{ ms}$,61 例 QTc 较基线延长 $\geq 20 \text{ ms}$ 且 $< 60 \text{ ms}$ 。

5.5 抗疟药

卤泛群、氯喹、喷他咪、奎宁等抗疟药均会引起 QT 间期延长,并诱发 TdP,其中卤泛群致心律失常作用最强,可使 QT 间期离散度明显延长。研究表明,新型冠状病毒感染患者服用氯喹和羟基氯喹后,QTc 总体呈延长趋势^[30]。

5.6 抗结核药物

贝达喹啉通过延长钾离子外流时程,造成 QTc 延长。研究显示,77 例耐多药肺结核病患者采用含贝达喹啉的用药方案治疗后,38 例 (49.4%) 发生 QTc 延长;其中 $450 \text{ ms} \leq \text{QTc} < 500 \text{ ms}$ 者 30 例 (39.0%), $\text{QTc} \geq 500 \text{ ms}$ 者 4 例 (5.2%),QTc 较基

线延长 ≥ 60 ms 者 28 例(36.4%)^[31]。

5.7 抗病毒类药物

对抗病毒药物的新近研究显示,一例新型冠状病毒感染患者在接受新型广谱抗病毒药物瑞德西韦治疗后的第 3 天,QTc 延长至 555 ms;停药后 QT 间期开始恢复^[32]。此外,洛匹那韦或利托那韦亦可引起 QT 间期延长^[33]。人类免疫缺陷病毒感染患者在接受高效抗反转录病毒治疗后,与健康人群相比,QTc、QTd 值均明显延长,心率显著加快^[34]。

5.8 镇痛类药物

引发 QTc 延长是美沙酮常见的不良反应,且与用药剂量存在相关性;如伴有其他 TdP 风险因素,则 QTc 延长的发生率更高^[35]。应用美沙酮进行镇痛治疗 ≥ 7 d 后,有 15.38% 的患者发生 QTc 延长,其中 5.98% 显著延长,9.40% 的患者 QTc 延长 > 60 ms^[36]。

5.9 抗肿瘤药物

QT 间期延长是新型抗肿瘤药物的心脏毒性评价指标。紫杉醇可致 QT 间期延长,合并糖尿病的恶性肿瘤患者接受紫杉醇化疗后 QT 间期延长的心电损伤程度更重^[37]。阿霉素、表柔比星、柔红霉素等蒽环类药物也可致 QT 间期延长。使用阿霉素治疗的患者 QTc 平均延长 14 ms;QTc 较基线延长 > 60 ms 者占有所有患者的 11%~14%;在蒽环类药物中出现 QTc > 500 ms 或 QTc 较基线延长 > 60 ms 时须中断治疗,以防严重事件发生^[38]。贝伐珠单抗、舒尼替尼、索拉非尼、帕唑替尼、瑞戈非尼、奥希替尼等血管内皮生长因子抑制剂都会导致内皮损伤、炎症反应、血管重构及 QT 间期延长,进一步使高血压、心力衰竭等疾病的发生风险增加。研究表明,在接受口服靶向抗肿瘤药物治疗的患者中出现了 QTc 延长,其中男性 QTc > 470 ms,女性 QTc > 480 ms,或 QTc 较基线延长 > 20 ms 的发生率 24%;3 例患者出现了 QTc > 500 ms 或较基线延长 > 60 ms 的显著延长^[39]。

5.10 促智类药物

多奈哌齐是一种胆碱酯酶抑制剂,主要用于认知损害和轻中度阿尔茨海默病痴呆症状的治疗。多奈哌齐的应用与 QTc 延长或 TdP 的发生风险之间存在因果关系,在 15 例应用多奈哌齐的患者中,有 10 例出现 QTc 延长、5 例发生 TdP^[40]。大多数情况下,多奈哌齐停用后 QTc 可恢复正常。

6 中药对 QT/QTc 间期的影响及推荐建议

中药及其制剂在国内和国际上的应用已越来越广泛,其安全问题日益受到重视。虽然普遍认为

中药安全无毒,但是其毒性客观存在。乌头、蟾酥、香加皮能导致心律失常;川乌、草乌、附子等中药中的乌头碱通过调节钙通道活性延长动作电位时程,引发心电图 QTc 延长;甘草的主要成分可致钾流失,如果伴随未纠正的低钾血症,或服用其他致 QT 间期延长的药物,会增加心律失常发生的风险。因此,需进一步关注中药所致 QT 间期的变化,并进行循证医学的深入研究。

7 小结

QTc 延长相关的 TdP 常见于以 I_{Kr} 抑制作用为主的 I a、III 类药物。此类药物与可延长 QTc 的其他类药物合用,会使 TdP 的发生率升高,尤其是在患者伴随低钾或存在长 QT 相关基因突变的情况下。I c 类抗心律失常药物与其他非抗心律失常的钠通道阻滞剂三环类抗抑郁和抗癫痫药物合用时,有可能增加钠通道阻滞剂致心律失常风险。非抗心律失常药物也有可能致患者出现 QT 间期延长,严重时可能引发 TdP。对于可延长 QT 间期的药物需密切监测,无论其是否为抗心律失常药物,无论是西药还是中药,研究与治疗期间一定要检查心电图并测量 QT 间期,且须比较用药前后的 QT 间期,以便及时发现异常,保证患者用药安全。

执笔人:曹春歌 王红宇 郝小梅(山西医科大学第二医院)

顾问:王思让(解放军总医院第一医学中心)

专家委员会(按姓氏汉语拼音排序)

蔡卫勋(浙江省人民医院),曹春歌(山西医科大学第二医院),常栋(厦门大学附属心血管病医院),陈元禄(泰达国际心血管病医院),陈元秀(武汉大学人民医院),邓国兰(重庆医科大学第一附属医院),丁春华(航天中心医院),樊晓寒(中国医学科学院阜外医院),范咏梅(湖南省人民医院),冯艳(新疆维吾尔自治区人民医院),耿旭红(河北医科大学第四医院),郭军(暨南大学附属第一医院),韩卫星(安徽医科大学第一附属医院),郝小梅(山西医科大学第二医院),何方田(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),何涛(广西医科大学第一附属医院),黄焰(复旦大学附属华东医院),李春雨(济宁医学院附属医院),李广平(天津医科大学第二医院),李江波(四川大学华西医院),李世锋(郑州大学第二附属医院),李小芳(国药同煤总医院),李则林(浙江省中西医结合医院),李中健(郑州大学第二附属医院),林苏华(厦门大学附属中山医院),刘桂芝(郑州大学第一附属医院),刘鸣(武汉亚洲心脏病医院),刘彤(天津医科大学第二医院),刘霞(上海交通大学附属瑞金医院),刘学义(哈尔滨医科大学附属第五医院),刘元生(北京大学人民医院),龙湘鹏(湘潭市中心医院),卢喜烈(解放军总医院第一医学中心),秦地茂

(成都市第三人民医院), 邵虹(空军军医大学西京医院), 石亚君(解放军总医院第一医学中心), 苏瑞瑛(河北医科大学第三医院), 唐闯(中国医学科学院阜外医院), 王福军(湘西土家族苗族自治州人民医院), 王红宇(山西医科大学第二医院), 王宏治(四川大学华西医院), 王丽华(解放军总医院第六医学中心), 王瑞(内蒙古自治区人民医院), 王新康(福建省立医院), 吴岳平(厦门大学附属中山医院), 徐金义(河南省人民医院), 杨丽红(河南省人民医院), 杨晓云(华中科技大学同济医学院附属同济医院), 尹彦琳(中国医学科学院阜外医院), 张海澄(北京大学人民医院), 张丽娟(厦门大学附属第一医院), 张萍(北京清华长庚医院), 张夏琳(首都医科大学附属北京康复医院), 张永庆(三亚市人民医院/四川大学华西三亚医院), 张兆国(北京清华长庚医院), 郑林林(安徽医科大学第一附属医院), 钟杭美(重庆松山医院), 周青(阳泉市第一人民医院)

参考文献

- [1] U. S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs [EB/OL]. (2005-10-15) [2023-06-11]. <https://www.fda.gov/media/71372/download>.
- [2] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, HHS. International Conference on Harmonisation; Guidance on E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs; availability. Notice [J]. Fed Regist, 2005, 70(202): 61134-61135.
- [3] 国家药品监督管理局, 国家药监局关于适用《E8(R1): 临床研究的一般考虑》和《E14: 非抗心律失常药物致QT/QTc间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2022年第61号) [EB/OL]. (2022-08-12) [2023-06-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20220812151143165.html>.
- [4] GOLDENBERG I, MOSS AJ, ZAREBA W. QT interval: how to measure it and what is "normal" [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006, 17(3): 333-336.
- [5] 严干新. 心室复极的频率适应性 [J]. 临床心电学杂志, 2013, 22(3): 219-222.
- [6] 康甲顺. QT间期变化频率依赖性的研究 [J]. 临床心电学杂志, 2014, 23(1): 40-42.
- [7] VANDENBERK B, VANDAEL E, ROBYNS T, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(6): e003264. DOI: 10.1161/JAHA.116.003264.
- [8] 于杨, 白融, 刘文通, 等. QT间期的测量及校正QTc间期计算公式在不同心率下其值的分布及意义 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2020, 34(1): 55-59.
- [9] MOSS AJ, ROBINSON J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome [J]. Circulation, 1992, 85(Suppl 1): 1140-1144.
- [10] RAUTAHARJU PM, ZHANG ZM, PRINEAS R, et al. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects [J]. Am J Cardiol, 2004, 93(8): 1017-1021.
- [11] BOGOSSIAN H, FROMMEYER G, NINIOS I, et al. New formula for evaluation of the QT interval in patients with left bundle branch block [J]. Heart Rhythm, 2014, 11(12): 2273-2277.
- [12] RAUTAHARJU PM, SURAWICZ B, GETTES LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology [J]. Circulation, 2009, 119(10): e241-e250. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191096.
- [13] ZHU S, WANG J, WANG Y, et al. QTc prolongation during antiviral therapy in two COVID-19 patients [J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(5): 1190-1193.
- [14] 中国心电学会危急值专家工作组. 心电图危急值2017中国专家共识 [J]. 临床心电学杂志, 2017, 26(6): 401-402.
- [15] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 抗心律失常药物临床应用中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 256-269.
- [16] PRIORI SG, WILDE AA, HORIE M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013 [J]. Heart Rhythm, 2013, 10(12): 1932-1963.
- [17] LEI M, WU L, TERRAR DA, et al. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs [J]. Circulation, 2018, 138(17): 1879-1896.
- [18] DAN GA, MARTINEZ-RUBIO A, AGEWALL S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), AsiaPacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy

- (ISCP)[J]. *Europace*, 2018, 20(5): 731-732.
- [19] KAO DP, HIATT WR, KRANTZ MJ. Proarrhythmic potential of dronedarone: emerging evidence from spontaneous adverse event reporting[J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(8): 767-771.
- [20] KHATIB R, SABIR FRN, OMARI C, et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice [J]. *Postgrad Med J*, 2021, 97(1149): 452-458.
- [21] MANGONA E, SANDONATO E, BROTHERS TN, et al. Drug-induced QTc prolongation: what we know and where we are going[J]. *Curr Drug Saf*, 2022, 17(2): 100-113.
- [22] CHENG YJ, NIE XY, CHEN XM, et al. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cariol*, 2015, 66(20): 2173-2184.
- [23] ANDERSSON MI, MACGOWAN AP. Development of the quinolones[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(Suppl 1): 1-11.
- [24] 韩丹, 杨澄清, 彭军, 等. 含左氧氟沙星方案治疗耐药药肺结核致 Q-T/QTc 间期延长临床分析[J]. *医药导报*, 2016, 35(8): 882-885.
- [25] 邵青, 张晓红, 权伟, 等. 抗精神病药物引起的不良反应回顾性分析[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(14): 156-159.
- [26] BARBUI C, BIGHELLI I, CARRÀ G, et al. Antipsychotic dose mediates the association between polypharmacy and corrected QT interval [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148212. DOI: 10.1371/journal.pone.0148212.
- [27] BEACH SR, KOSTIS WJ, CELANO CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation[J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75(5): e441-e449. DOI: 10.4088/JCP.13r08672.
- [28] 刘莹, 殷敏, 程雷. H1 抗组胺药的心脏毒性[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2009, 3(3): 196-202.
- [29] FIELD J, WASILEWSKI M, BHUTA R, et al. Effect of chronic domperidone use on QT interval; a large single center study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(9): 648-652.
- [30] GREWAL S, JANKELSON L, van den BROEK MPH, et al. QTc prolongation risk evaluation in female COVID-19 patients undergoing chloroquine and hydroxychloroquine with/without azithromycin treatment[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 152. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00152.
- [31] 陈艳, 安琪, 林瑞, 等. 77 例耐多药肺结核患者采用含贝达喹啉方案治疗后肝损伤和 QTc 延长的临床分析[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(12): 1886-1891.
- [32] GUPTA AK, PARKER BM, PRIYADARSHI V, et al. Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection[J]. *Cureus*, 2020, 12(10): e11132. DOI: 10.7759/cureus.11132.
- [33] 朱素燕, 刘瑶, 陈春燕, 等. 抗新型冠状病毒药物致 QT 间期延长的文献复习及药学监护[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(5): 560-563.
- [34] 顾驾云, 邹美银. 接受 HAART 治疗的 HIV 感染人群 QTc 间期、QT 离散度变化的研究[J]. *解放军预防医学杂志*, 2016, 34(4): 87-88.
- [35] WALROTH TA, BOYD AN, HESTER AM, et al. Risk factors and prevalence of QTc prolongation in adult burn patients receiving methadone[J]. *J Burn Care Res*, 2020, 41(2): 416-420.
- [36] 陈绮, 黄诚, 林小燕, 等. 美沙酮用于镇痛对 QTc 间期的影响[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2016, 25(4): 351-357.
- [37] 王蕊, 杜晓峰, 罗宙红. 紫杉醇药物化疗对合并糖尿病的恶性肿瘤患者的心电损伤[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(5): 848-849.
- [38] ZAMORANO JL, LANCELLOTTI P, RODRIGUEZ MUÑOZ D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [39] REEVES DJ, RUSSELL M, RAO VU. QTc prolongation risk among patients receiving oral targeted antineoplastic medications: a real-world community-based oncology analysis[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1098333. DOI: 10.3389/fonc.2023.1098333.
- [40] MALONE K, HANCOX JC. QT interval prolongation and *Torsades de pointes* with donepezil, rivastigmine and galantamine [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2020, 11: 2042098620942416. DOI: 10.1177/2042098620942416.

(收稿日期: 2024-05-31)

(本文编辑: 陈海林)