

## 抗精神病药物对QTc间期影响的研究进展

李灏<sup>1</sup>, 钟舒丰<sup>2</sup>, 潘伟<sup>3</sup>, 蒋健昌<sup>1</sup>

(1. 华南理工大学附属第六医院精神心理科, 佛山 528200; 2. 华南理工大学附属第六医院心脏医学中心, 佛山 528200; 3. 佛山市妇幼保健院心血管内科、老年医学科, 佛山 528000)

**摘要** 抗精神病药物治疗是精神分裂症或其他原发精神障碍的一线治疗方式, 然而患者在接受治疗的同时也会面临各种不良反应。绝大多数抗精神病药物对QTc间期均有不同程度的影响, QTc间期延长可能导致恶性心律失常, 发生心源性猝死(SCD)。本文旨在对抗精神病药物与QTc间期的关系、风险性和相关影响因素进行综述, 并强调在使用抗精神病药物过程中对患者动态监测心电图(ECG)的重要性, 以期为临床诊疗提供参考。以“Antipsychotic drug, QTc interval, long QT syndrome, arrhythmia”为检索词在Web of Science、PubMed、SCI-hub数据库中检索2004年1月到2024年6月的文献。回顾性分析抗精神病药物对QTc间期的影响, 总结引起长QTc间期的风险、影响因素等最新研究进展。大量研究表明抗精神病药物会导致QTc间期延长, 增加了室性快速心律失常或尖端扭转型室性心动过速(TdP)的发生风险, 严重者可恶化为致命的心室颤动, 甚至SCD。性别、年龄和电解质紊乱对QTc间期延长均有影响; 不同抗精神病药物对QTc间期的影响不同; 抗精神病药物导致的QTc间期延长也受到遗传基因的影响。精神疾病患者使用抗精神病药物治疗前或药物维持治疗期间, 常规进行ECG检查用以评估QTc间期情况。通过尽早评估、干涉未发生或易发生QTc间期延长的情况, 从而降低药物治疗中心律失常、心源性猝死的发生率。

**关键词** 抗精神病药物; QTc间期; 长QT综合征; 心律失常; 心源性猝死

**中图分类号:** R964 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-9664(2024)04-0065-07

### Research progress on the effect of antipsychotic drugs on QTc interval

LI Hao<sup>1</sup>, ZHONG Shufeng<sup>2</sup>, PAN Wei<sup>3</sup>, JIANG Jianchang<sup>1</sup>

(1. Department of Psychiatry, The Sixth Affiliated Hospital, South China University of Technology, Foshan 528200, China; 2. Heart Medical Center, The Sixth Affiliated Hospital, South China University of Technology, Foshan 528200, China; 3. Cardiology Department, Geriatric Department, Foshan Women and Children Hospital, Foshan 528000, China)

Corresponding author: JIANG Jianchang, Email: 56796931@qq.com; PAN Wei, Email: weipan1977@163.com

精神分裂症是一种慢性、高复发性和高致残性的严重精神障碍, 是全世界成年人中最常见、负担最重、治疗费用最高的精神疾病之一, 给患者家庭及社会造成了沉重的负担<sup>[1]</sup>。研究表明, 精神分裂症患者患心血管疾病的风险更高, 长期使用抗精神病药物是精神分裂症患者的主要治疗方案<sup>[2-3]</sup>。然而, 据报道, 接受抗精神病药物治疗的患者猝死的风险更高<sup>[4]</sup>。抗精神病药物可以导致一系列的心电图(ECG)改变, 其中和临床最密切相关的为QTc间

期延长, 这显著增加了恶性心律失常的风险<sup>[5]</sup>。QTc间期延长是指经心率校正的QT间期延长<sup>[6]</sup>, 被认为是心律失常的潜在标志, QTc间期延长还与室性心动过速和室性颤动<sup>[7]</sup>的风险增加有关。此外, QTc间期与高死亡率之间存在递进相关性, 研究表明, QTc间期延长的患者面临2~3倍的点扭转风险<sup>[8]</sup>, 可能导致患者出现严重的心律失常, 甚至危及生命的心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)<sup>[9]</sup>。一些精神药物的潜在副作用是异常延长校正QTc间期和增加发生扭转型室性心动过速(torsade de pointes, TdP)的风险, 这与SCD有关<sup>[10]</sup>。

近年来抗精神病药物导致的QTc间期延长越来越受到大家的关注, 精神科医生在开具精神科药物处方时, QTc间期延长一直是一个特别要关注的问

DOI:10.3969/j.issn.2095-9664.2024.04.14

基金项目: 佛山市“十四五”医学培育专科项目(FSPY145207)

通讯作者: 蒋健昌, Email: 56796931@qq.com; 潘伟, Email: weipan1977@163.com

题<sup>[11]</sup>,故本文现就抗精神病药物导致QTc间期延长的相关机制、风险性、影响因素加以综述,以期为临床工作者提供如何预防精神分裂症患者服用抗精神病药物后QTc间期延长的建议。

## 1 ECG与QTc间期的校正

心电图是临床上最常用于心血管系统诊断的工具,是诊断心脏传导障碍和心律失常最准确的手段,并且常用于监测处于维持抗精神病药物治疗的患者。平时使用的十二导联心电图可以检测出心肌梗死、心室肥厚、房室传导阻滞和长QT间期<sup>[12]</sup>。在正常的心电图中,都会测量QT间期用以评估与异常QT间期相关的恶性心律失常和猝死风险<sup>[13]</sup>。众所周知,QT间期是指QRS波起点至T波终点的间距(不包含U波),代表着心室去极化和复极化的总和。QT间期的变化在临床心电图诊断中具有重要价值<sup>[14]</sup>,正常状态下,躯体心率对QT间期的数值影响较大,为提高准确性,通过计算心电图上的QT间期与RR间期之间比值得出校正,两种公式计算<sup>[15]</sup>。正常QTc的数值标准在男女之间略有不同,目前制定标准是男性<470 ms,女性<480 ms<sup>[16]</sup>。

## 2 QTc间期延长与TdP、SCD相关

QTc间期延长被认为是心律失常的潜在标志,QTc间期延长还与室性心动过速和室性颤动的风险增加有关<sup>[17]</sup>。此外,QTc间期与高死亡率之间存在递进相关。研究表明,QTc间期延长的患者面临2~3倍的点扭转风险,可能导致患者出现严重的心律失常,甚至危及生命的SCD<sup>[18-19]</sup>。QTc间期延长与心室复极化延迟息息相关,影响心脏复极化最严重的表现之一就是TdP<sup>[20]</sup>。TdP是一种多形性室性的心律失常,表现为QRS波群围绕等电线起伏,每次搏动均与前一次不同<sup>[21-22]</sup>。心电图上的QT间期是一种被广泛用于评估判断尖端扭转型室性心动过速TdP或猝死出现可能性的标志,引起QT间期增加与药物诱导出现的TdP因素相同,能诱导出现TdP的药物都具有共同特征,即阻断hERG通道并延长QTc间期<sup>[23]</sup>。TdP与大多数室性心动过速一样,通常是一种自限性心律失常,但也可以持续存在恶化为室颤从而导致SCD<sup>[24]</sup>。

SCD是一种突发的灾难事件,大多由室性心律失常引起(包括室性心动过速、室颤、VT和VF)<sup>[25]</sup>。SCD的病因也会因年龄而异,35岁以下年轻人多与

心脏离子通道疾病相关,例如长QT综合征(long QT syndrome, LQTS)、Brugada综合征(BrS)、早期复极综合征(ErS)和致心律失常性右室心肌病。而35岁以上人群SCD的出现则与缺血性心血管事件(例如冠心病、急性心肌梗死等)或其他慢性结构性疾病相关性大<sup>[26]</sup>根据对QTc间期与SCD风险之间的关联性研究表明,QTc间期延长与心源性猝死SCD显著相关,对老年群体研究中表明QTc间期延长使SCD出现的风险增加3倍,对合并冠心病患者则提示SCD出现的风险会因QTc间期的延长提高5倍<sup>[27]</sup>。

## 3 抗精神病药物的使用导致QTc间期延长

众所周知,抗精神病药物可导致一系列的心电图改变,其中和临床最密切相关的为QTc间期延长,抗精神病药物导致QTc间期延长会增加心律失常的发生风险。QTc间期延长是长QT综合征的一种表现,当患者出现QTc间期延长时,应仔细评估可能的原因,包括是否存在获得性长QT综合征(acquired long QT syndrome, aLQTS)的危险因素<sup>[28]</sup>。aLQTS最常见的病因是使用了对于QTc间期有影响的药物,如抗精神病药物、抗抑郁药、抗组胺药和促动力药等<sup>[29]</sup>。其中抗精神病药物的作用除针对大脑中枢神经受体外,也会作用在其他系统器官受体<sup>[30]</sup>,从而影响QTc间期。目前在临床上使用的抗精神病药物基本都存在对QTc间期的影响,研究的14种临床使用抗精神病药物当中对QTc间期影响前三位的分别是舍吲啶、氨磺必利、齐拉西酮<sup>[1]</sup>。药物诱导的获得性LQTS是通过阻断心脏钾离子通道延长QT间期,特别是快速延迟整流通道Kv11.1<sup>[31]</sup>;抗精神病药物则通过阻断多种心脏离子通道来调节心脏心室动作电位持续时间,当使用抗精神病药物治疗时,多药联用或者存在上述心源性疾病相关风险因素,可能会导致LQTS出现或加重延长QTc间期<sup>[32]</sup>。绝大部分抗精神病药物是通过肝细胞色素P450酶代谢,根据药物代谢速率分为四种人群,其中不良代谢者(poor metabolizer)且不存在基因缺陷或变异的,LQTS的继发风险较广泛代谢者(EM)、中间代谢者(IM)、和超快速代谢者高(ultrarapid UM)<sup>[33]</sup>。

针对长QT综合征,目前诊疗指南认为 $\beta$ 受体阻滞剂是LQTS治疗的基础。其中还提到接受 $\beta$ 受体阻滞剂治疗患者当中,治疗依从性低下、使用影响QTc间期药物或存在躯体因素同样影响疗效<sup>[34]</sup>。 $\beta$

受体阻滞剂治疗LQTS机制可能是与抑制肾上腺素能作用相关,尤其对LQT1型患者疗效最好<sup>[35]</sup>。不同的 $\beta$ 受体阻滞剂对于不同分型的LQT有不同的疗效,美托洛尔、普萘洛尔、阿替洛尔和纳多洛尔在降低LQTS的风险方面均提示有效,纳多洛尔是唯一显著降低LQT2亚型风险的 $\beta$ 受体阻滞剂<sup>[36]</sup>。 $\beta$ 受体阻滞剂治疗效果对于LQT3却存在性别差异,它能显著降低女性患者的心脏事件,但对于男性患者却无明显效果<sup>[37]</sup>。若患者出现或不能耐受药物治疗的副作用诸如心动过缓、哮喘等,或药物治疗效果欠佳时,植入式心律转复除颤器(ICD)或左心交感神经去神经支配(LCSD)两种方式同样有效<sup>[38-39]</sup>。

根据专家共识,临床上LQTS患者合并其他躯体因素且(或)同时使用影响QT间期药物的情况并不罕见,因此医生需充分评估患者情况,针对患者躯体进行个体化治疗和处理(包括维持电解质平衡、积极治疗躯体疾病、加强营养支持等),虽然 $\beta$ 受体阻滞剂对大多数人有效,但仍然建议避免使用对QT间期有影响的药物,而侵入性治疗(ICD植入、LCSD)仅适用于特殊情况患者,不能用作常规治疗手段<sup>[40]</sup>;根据精神药物使用的方案,目前在使用药物前建议常规进行基线ECG评估,监测患者躯体存在上述危险因素与否,必要时可进行基因筛查。通过用药前躯体检查结果来选择抗精神病药物治疗方案;若患者存在例如电解质紊乱、肝肾功能损害、营养不良、特殊药物使用等情况,则建议需优先解决躯体问题,动态监测ECG、电解质等情况,避免使用具有CYP450酶抑制作用药物,可选择风险较小的药物治疗方案。当QTc间期大于500 ms时,则建议停用抗精神病药物,并向心血管科专家咨询治疗方案<sup>[41]</sup>。

#### 4 抗精神病药物导致QTc间期延长的相关影响因素

QTc间期延长是精神分裂症患者服用抗精神病药物可能出现的并发症之一,可导致恶性心律失常<sup>[11]</sup>。研究表明,服用抗精神病药物的精神分裂症患者QTc间期延长的风险显著升高与性别,年龄,抗精神病药物种类、剂量及用药方法以及一些其他因素有关。

##### 4.1 性别和年龄对QTc间期的影响

性别和年龄对QTc间期延长均有影响,女性患者和老年患者QTc间期延长的风险较高。研究显示,年龄越大,QTc间期延长时间越长<sup>[42]</sup>。随着年龄的增长,QTc间期延长的风险越来越高<sup>[43-44]</sup>。普遍

认为女性也是QTc间期延长的危险因素,女性普遍比男性具有相对较长的QTc间期。女性患者在精神分裂症患者中延长QTc间期的比例也较大<sup>[45]</sup>。一项从40 037名患者收集的心电图数据研究表明,女性的QTc间期时间比男性更长<sup>[46]</sup>,女性QTc间期延长的风险高于男性。这些结果得到了其他已发表研究的支持<sup>[45,47]</sup>。然而,其他研究却报告了相互矛盾的结果,并表明男性可能面临更高的风险<sup>[43,48]</sup>,表明这些性别差异背后的机制很复杂。

众所周知,男性和女性之间存在药代动力学差异,这可能导致不同的风险。例如,一种抗精神病药物的不同代谢率可能导致女性承受更高的风险<sup>[49]</sup>。此外,越来越多的证据表明性激素水平也是一个影响因素。雄激素减少药物对心脏复极的影响,而雌激素促进心律失常<sup>[50]</sup>。男性较高的血清睾酮水平也与较低的QTc间期有关<sup>[51-52]</sup>。因此,尽管两种性别都报告了QTc间期延长风险,但女性值得更密切关注。

除性别外,年龄因素也是影响QTc间期的一个重要因素。多项研究一致认为年龄越大,QTc间期延长的发生率越高;老年人QTc间期时间较长<sup>[45,53]</sup>,因此年龄被认为是QTc间期延长的预测因素<sup>[54]</sup>。一项对103名精神分裂症患者的研究发现,年龄与QTc间期之间存在显著相关性<sup>[55]</sup>。一项对西班牙精神病院的住院患者的研究发现年龄大于或等于50岁的男性患者的平均QTc间期比女性患者更长,而小于50岁的患者的效果相反<sup>[44]</sup>。一项研究评估了美国811名精神科儿科住院患者,结果显示QTc间期延长在青少年中并不常见,也很轻微(1.97%)。考虑到大多数研究都报道了这种关联,Correil学者的研究也证实了年龄与QTc间期延长之间的相关性<sup>[56]</sup>。鉴于大多数研究结果一致,因此建议老年精神分裂症患者应谨慎用药,并应更多地关注QTc间期延长的风险。

##### 4.2 抗精神病药物种类、剂量及用药方法对QTc间期的影响

抗精神病药物对QTc间期的影响已被广泛研究。目前的研究表明氯氮平在剂量依赖性上延长QTc间隔,并被认为是QTc间期延长的预测因素<sup>[42,57]</sup>。Agelink学者的研究发现氯氮平、奥氮平<sup>[48]</sup>和舒汀多尔均能延长QTc间期时间,尤其是舒汀多尔<sup>[1]</sup>。一项比较32种抗精神病药物疗效和耐受性的荟萃分析发现,14种抗精神病药物中有7种可延

长QTc间期,尤其是舍吡啉和氨磺必利<sup>[1]</sup>。虽然多数研究表明抗精神病药物的种类与QTc间期之间存在相关性,但也有研究提出了不同的观点<sup>[58-59]</sup>。Grande报道氯氮平治疗前后18周,QTc间期无明显变化<sup>[60]</sup>。一项临床试验也得出结论,舍吡啉是可耐受的<sup>[61]</sup>。Ozeki研究团队评估了1017例患者心电图的研究表明,第二代抗精神病药物(second-generation antipsychotics, SGAs)对QTc间期无显著影响。结果与最近的荟萃分析结果一致<sup>[62]</sup>。

但正如研究所提到的,这并不意味着精神分裂症患者服用抗精神病药物不会导致QTc显著延长。事实证明,服用SGAs会导致体重增加和血脂异常,从而增加QTc间期延长的风险。抗精神病药物可能会引起心率的增加或减少。这可能会导致不同程度的变化QT间期的长度,从而导致QTb和QTf的差异。一些药物,如胺碘酮,被认为对QTb的影响大于QTf,这强调了在药物治疗过程中加强QTc间期监测的重要性。除药物种类外,与抗精神病药物多药相关的QTc间期延长不良事件报告较高<sup>[45,63]</sup>。

抗精神病药物对QTc间期延长的影响是复杂的。研究表明,一些抗精神病药物如美沙酮类、锂和哌嗪吩硫类药物也可能对这些参数有显著影响<sup>[64]</sup>。未来的研究可以基于特定的抗精神分裂症药物对这些重要参数的影响进行。

### 4.3 一些其他因素对QTc间期的影响

目前很少有研究评估吸烟对QTc间期延长的影响,虽然在这方面的研究很少,但由于吸烟对心血管系统的影响,QTc间期延长的风险应该得到足够的重视。此外,最新研究表明,各种药物滥用可能会加剧精神病状况,包括酒精、可卡因和其他高度成瘾的物质<sup>[65]</sup>。强调在不断变化的社会中,精神分裂症患者广泛使用潜在毒性和成瘾性物质可能导致严重的精神状况,特别是在与遗传、社会心理和环境因素等相互作用时。不同地区QTc间期延长发生率的差异可以从药物滥用程度不同的角度来解释。因此,为避免精神分裂症服用抗精神病药物后QTc间期延长,预防患者滥用药物和促进正确使用药物是至关重要的,而不仅仅局限于吸烟<sup>[50]</sup>。

此外,有研究发现较低水平的HDL有助于较长的QTc间期<sup>[43]</sup>,这已经被多项研究分析证实<sup>[44,66]</sup>。高密度脂蛋白被认为是防止心律失常的保护因素,低水平的高密度脂蛋白与心源性猝死的高风险相关<sup>[67-68]</sup>。一项研究报告了HDL水平与心室复极之

间的关联,表明HDL可能具有抗心律失常作用<sup>[66]</sup>。由此表明低HDL可能是一个潜在的危险因素<sup>[43-44]</sup>。这些结果强调了HDL/LDL对QTc间期延长的可能会有影响。

与心血管疾病相关的疾病也被认为是一个可能的危险因素。根据已发表的研究,QTc间期延长与点扭转有关,这是心源性猝死的一个标志<sup>[16,69]</sup>。

## 5 未来方向

总之,抗精神病药物导致的QTc间期延长,是抗精神病药物的常见不良反应,QTc间期延长会增加心律失常的风险,严重者甚至会发生心脏性猝死。QTc间期延长也是TdP的最佳预测指标。为预防因抗精神病药物使用导致的心血管不良事件,心电图监测是至关重要的,但患者并不可能频繁前往医院做心电图检查,便携式检查设备将治疗期间提供可参考检查数据。随着科技发展,单导联便携式心电图监测问世,与常规ECG比较,该设备已证实对房颤筛查是准确的,但针对QTc间期延长的诊断准确性仍有待提高<sup>[70]</sup>。而包括iWatch或搭载相关APP、平台等便携式智能设备,也同样具有进行ECG检查功能,这为患者日常治疗和生活中提供了方便;虽然这类型检查与常规ECG检查结果相对比虽存在差异,但同样具有一定的参考价值<sup>[71-73]</sup>。这些设备中的人工智能在多种心血管疾病中的可行性得到验证,但设备的信号收集以及筛查评估的准确性仍值得商榷,其中还包括人工智能中数据收集的合法性、个人隐私权利都是一个巨大的挑战<sup>[74]</sup>,不可否认的是这些智能设备的未来是相当广阔的。

## 6 小结

抗精神病药物的使用通过延迟心室复极化会导致QTc间期延长,从而增加了扭转型室性心动过速和心源性猝死的风险。绝大多数抗精神病药物对QTc间期都可能产生影响,其中对QTc间期影响前三位的分别是舍吡啉、氨磺必利、齐拉西酮。患者在使用抗精神病药物治疗前,临床医生需充分评估躯体情况,明确患者在接受治疗前的QTc间期情况以及躯体是否存在影响QTc间期的高危因素,以及根据个体差异选择合适的抗精神病药物治疗方式。精神分裂症高发地区的患者使用抗精神病药物治疗需要更多的关注,女性和老年患者QTc间期延长的风险较高。吸烟、低HDL或高LDL、有心

血管病史的患者可能有不同程度的QTc间期延长。建议这些人群密切监测心电图,以防止QTc间期延长的发生。在今后的研究中,需要更多地关注患者的用药问题,包括抗精神病药物的单一治疗和综合用药,以降低出现长QT综合征风险,避免心源性猝死的情况出现。

#### 参考文献

- [1] Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider - Thoma J. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2020, 18(4): 443-455.
- [2] Druss BG. Can Better Cardiovascular Care Close the Mortality Gap for People With Schizophrenia? [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(12): 1215-1216.
- [3] Lian J, Huang XF, Pai N, et al. Preventing olanzapine-induced weight gain using betahistine: a study in a rat model with chronic olanzapine treatment [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8).
- [4] Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2011, 108(41): 687-693.
- [5] Polcwiartek C, Kragholm K, Hansen SM, et al. Electrocardiogram Characteristics and Their Association With Psychotropic Drugs Among Patients With Schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(2): 354-362.
- [6] Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice [J]. *World J Clin Cases*, 2015, 3(8): 705-720.
- [7] Etchegoyen CV, Keller GA, Mrad S, et al. Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2017, 12(4): 210-222.
- [8] Rijnbeek PR, van Herpen G, Bots ML, et al. Normal values of the electrocardiogram for ages 16-90 years [J]. *J Electrocardiol*, 2014, 47(6): 914-921.
- [9] Nabati M, Dehghan Z, Kalantari B, et al. Corrected QT Interval Prolongations in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome [J]. *J Tehran Heart Cent*, 2018, 13(4): 173-179.
- [10] Volkov VP. Sudden cardiac death and antipsychotic medications: literature review [J]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012, 11(5): 79-82.
- [11] Corponi F, Fabbri C, Boriani G, et al. Corrected QT Interval Prolongation in Psychopharmacological Treatment and Its Modulation by Genetic Variation [J]. *Neuropsychobiology*, 2019, 77(2): 67-72.
- [12] Quan KJ. Palpitation: Extended Electrocardiogram Monitoring: Which Tests to Use and When [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(5): 785-791.
- [13] Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2014, 10(3): 287-294.
- [14] Ardissino M, Patel K, Rayes B, et al. Multiple anthropometric measures and proarrhythmic 12-lead ECG indices: A mendelian randomization study [J]. *PLoS Med*, 2023, 20(8): e1004275.
- [15] Andršová I, Hnatkova K, Šišáková M, et al. Influence of heart rate correction formulas on QTc interval stability [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14269.
- [16] Trinkle KE, Page RL 2nd, Lien H, et al. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(12): 1719-1726.
- [17] Du W, Ge MW, Hu FH, et al. QTc prolongation in patients with schizophrenia taking antipsychotics: Prevalence and risk factors [J]. *J Psychopharmacol*, 2023, 37(10): 971-981.
- [18] Sahranavard T, Soflaei SS, Alimi R, et al. Factors associated with prolonged QTc interval in Iranian population: MASHAD cohort study [J]. *J Electrocardiol*, 2024, 84: 112-122.
- [19] Adabag S, Gravely A, Kattel S, et al. QT prolongation predicts all-cause mortality above and beyond a validated risk score [J]. *J Electrocardiol*, 2024, 83: 1-3.
- [20] Stabenau HF, Shen C, Zimetbaum P, et al. Global electrical heterogeneity associated with drug-induced torsades de pointes [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(1): 57-62.
- [21] Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(3): 420-427.
- [22] Nayyar S, Porta-Sánchez A, Nanthakumar K. Twisting and Turning to Find an Explanation for Torsades de Pointes [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(13): 1577-1579.
- [23] Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(13): 1639-1650.
- [24] Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15(4): 475-495.
- [25] Trayanova NA. Learning for Prevention of Sudden Cardiac

- Death[J]. *Circ Res*, 2021, 128(2):185-187.
- [26] Tfelt - Hansen J, Garcia R, Albert C, et al. Risk stratification of sudden cardiac death: a review [J]. *Europace*, 2023, 25(8):euad203.
- [27] Tikkanen JT, Kentta T, Porthan K, et al. Risk of sudden cardiac death associated with QRS, QTc, and JTc intervals in the general population [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(8):1297-1303.
- [28] Castiglione A, Odening K. QT Interval and Its Prolongation - What Does It Mean? [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020, 145(8):536-542.
- [29] Baracaldo - Santamaría D, Llinás - Caballero K, Corso - Ramirez JM, et al. Genetic and Molecular Aspects of Drug-Induced QT Interval Prolongation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):8090.
- [30] Leung JY, Barr AM, Procyshyn RM, et al. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 135(2):113-122.
- [31] Lin L, Horigome H, Nishigami N, et al. Drug-induced QT-interval prolongation and recurrent torsade de pointes in a child with heterotaxy syndrome and KCNE1 D85 N polymorphism [J]. *J Electrocardiol*, 2012, 45(6): 770-773.
- [32] Edinoff AN, Ellis ED, Nussdorf LM, et al. Antipsychotic Polypharmacy - Related Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Comprehensive Review[J]. *Neurol Int*, 2022, 14(1):294-309.
- [33] Vaiman EE, Shnayder NA, Zhuravlev NM, et al. Genetic Biomarkers of Antipsychotic-Induced Prolongation of the QT Interval in Patients with Schizophrenia [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):15786.
- [34] Davies RA, Ladouceur VB, Green MS, et al. The 2023 Canadian Cardiovascular Society Clinical Practice Update on Management of the Patient With a Prolonged QT Interval [J]. *Can J Cardiol*, 2023, 39(10): 1285-1301.
- [35] Ahn J, Kim HJ, Choi JI, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta - analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10):e0185680.
- [36] Cho Y. Management of Patients with Long QT Syndrome [J]. *Korean Circ J*, 2016, 46(6):747-752.
- [37] Saadeh K, Shivkumar K, Jeevaratnam K. Targeting the  $\beta$ -adrenergic receptor in the clinical management of congenital long QT syndrome[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1474(1): 27-46.
- [38] Dusi V, Pugliese L, De Ferrari GM, et al. Left Cardiac Sympathetic Denervation for Long QT Syndrome: 50 Years' Experience Provides Guidance for Management [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2022, 8(3):281-294.
- [39] Wang M, Peterson DR, Rosero S, et al. Effectiveness of Implantable Cardioverter - Defibrillators to Reduce Mortality in Patients With Long QT Syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(21):2076-2088.
- [40] Kaufman ES, Eckhardt LL, Ackerman MJ, et al. Management of Congenital Long-QT Syndrome: Commentary From the Experts [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2021, 14(7): e009726.
- [41] Swenson RS, Murphy-Ende K. Prolonged QT Interval in Patients Receiving Psychotropic Medications [J]. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*, 2020, 26(4):344-353.
- [42] Yang FD, Wang XQ, Liu XP, et al. Sex difference in QTc prolongation in chronic institutionalized patients with schizophrenia on long - term treatment with typical and atypical antipsychotics [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 216(1):9-16.
- [43] He L, Yu Y, Zhang L, et al. A Real-World Study of Risk Factors for QTc Prolongation in Schizophrenia Patients Receiving Atypical Antipsychotics [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022, 42(1):71-74.
- [44] Ramos-Ríos R, Arrojo-romero M, Paz-silva E, et al. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients [J]. *Schizophr Res*, 2010, 116(1): 35-43.
- [45] Cao H, Zhou Y, Li T, et al. The Prevalence, Risk Factors and Clinical Correlates of QTc Prolongation in Chinese Hospitalized Patients With Chronic Schizophrenia [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:704045.
- [46] Heemskerk C, Pereboom M, van Stralen K, et al. Risk factors for QTc interval prolongation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(2):183-191.
- [47] Elliott A, Mork TJ, Hojlund M, et al. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy [J]. *CNS Spectr*, 2018, 23(4): 278-283.
- [48] Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(2): 401-405.
- [49] Seeman MV. Schizophrenia: women bear a disproportionate toll of antipsychotic side effects [J]. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*, 2010, 16(1): 21-29.
- [50] Du W, Ge MW, Hu FH, et al. QTc prolongation in patients with schizophrenia taking antipsychotics: Prevalence and risk factors [J]. *J Psychopharmacol*, 2023, 37(10):971-981.
- [51] Salem JE, Alexandre J, Bachelot A, et al. Influence of

- steroid hormones on ventricular repolarization [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 167:38-47.
- [52] van Noord C, Dörr M, Sturkenboom MC, et al. The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(1):21-28.
- [53] Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications [J]. *CNS Drugs*, 2007, 21(11):911-936.
- [54] Lin CH, Chen MC, Wang SY, et al. Predictive factors for QTc prolongation in schizophrenic patients taking antipsychotics [J]. *J Formos Med Assoc*, 2004, 103(6):437-441.
- [55] Mackin P, Young AH. QTc interval measurement and metabolic parameters in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a preliminary study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(11):1386-1391.
- [56] Correll CU, Harris J, Figen V, et al. Antipsychotic drug administration does not correlate with prolonged rate-corrected QT interval in children and adolescents: results from a nested case-control study [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2011, 21(4):365-368.
- [57] Kim K, Kim YS, Joo EJ, et al. Clozapine Blood Concentration Predicts Corrected QT-Interval Prolongation in Patients With Psychoses [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022, 42(6):536-543.
- [58] Atmaca M, Yavuzkir M, Mermi O, et al. Effect of sertindole on QTc interval in patients with schizophrenia[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 442(1):1-3.
- [59] Olsen RE, Kroken RA, Bjørhovde S, et al. Influence of different second generation antipsychotics on the QTc interval: A pragmatic study [J]. *World J Psychiatry*, 2016, 6(4):442-448.
- [60] 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.
- [61] Atmaca M, Yavuzkir M, Mermi O, et al. Effect of sertindole on QTc interval in patients with schizophrenia [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 442(1):1-3.
- [62] Neumeier MS, Homan S, Vetter S, et al. Examining Side Effect Variability of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis of Variance[J]. *Schizophr Bull*, 2021, 47(6):1601-1610.
- [63] Kamei H. Polypharmacy Management of Antipsychotics in Patients with Schizophrenia [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(11):1584.
- [64] Acciavatti T, Martinotti G, Corbo M, et al. Psychotropic drugs and ventricular repolarisation: The effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion [J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(4):453-460.
- [65] Martinotti G, De Risio L, Vannini C, et al. Substance-related exogenous psychosis: a postmodern syndrome [J]. *CNS Spectr*, 2021, 26(1):84-91.
- [66] Del Giorno R, Gabutti S, Troiani C, et al. Association Between HDL Cholesterol and QTc Interval: A Population-Based Epidemiological Study [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10):1527.
- [67] Kirchhof P, Fabritz L. High-density lipoprotein shortens the ventricular action potential. A novel explanation for how statins prevent sudden arrhythmic death? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(1):45-47.
- [68] Kunutsor SK, Zaccardi F, Karppi J, et al. Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIH Study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(6):600-608.
- [69] Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications [J]. *Psychosomatics*, 2013, 54(1):1-13.
- [70] Bekker CL, Noordergraaf F, Teerenstra S, et al. Diagnostic accuracy of a single-lead portable ECG device for measuring QTc prolongation [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2020, 25(1):e12683.
- [71] Chokshi S, Tologonova G, Calixte R, et al. Comparison Between QT and Corrected QT Interval Assessment by an Apple Watch With the AccurBeat Platform and by a 12-Lead Electrocardiogram With Manual Annotation: Prospective Observational Study [J]. *JMIR Form Res*, 2022, 6(9):e41241.
- [72] Spaccarotella CAM, Migliarino S, Mongiardo A, et al. Measurement of the QT interval using the Apple Watch [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):10817.
- [73] Bouzid Z, Al-Zaiti SS, Bond R, et al. Remote and wearable ECG devices with diagnostic abilities in adults: A state-of-the-science scoping review [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(7):1192-1201.
- [74] Attia ZI, Harmon DM, Behr ER, et al. Application of artificial intelligence to the electrocardiogram [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(46):4717-4730.

(收稿日期:2024-06-11)

(本文编辑:张翔)