

· 综述 ·

抗精神病药物导致 QTc 间期延长影响因素的研究进展

曹海燕 白凤凤 仇玉莹 虞宝萍 王琰琰 刘楠楠 李洁

300222 天津市安定医院精神卫生研究所(曹海燕、刘楠楠、李洁),精神科(白凤凤、仇玉莹);

300070 天津医科大学研究生院(虞宝萍、王琰琰)

通信作者:李洁, Email: jieli@tjmhc.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.10.013

【摘要】 精神分裂症患者与一般人群相比,心血管疾病死亡风险明显升高,这与抗精神病药物的使用有一定的关系。抗精神病药物导致 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,甚至心脏性猝死(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;单一抗精神病药物治疗和多种抗精神病药物联合治疗对 QTc 间期的影响也不同;抗精神病药物导致的 QTc 间期延长也受到遗传因素的影响,随着药物遗传学的发展,许多与抗精神病药物导致 QT 间期延长的相关基因被鉴定出来。现就抗精神病药物导致 QTc 间期延长影响因素的研究进展予以综述,以期临床诊疗提供参考。

【关键词】 精神分裂症; 抗精神病药; QTc 间期延长; 影响因素; 综述

基金项目: 天津市科技计划项目(17ZXMFSY00070)

Research progress on QTc interval prolongation caused by antipsychotics and its influencing factors

Cao Haiyan, Bai Fengfeng, Qiu Yuying, Yu Baoping, Wang Yanyan, Liu Nannan, Li Jie
Institute of Mental Health, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China (Cao HY, Liu NN, Li J);
Department of Psychiatry, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China (Bai FF, Qiu YY); Graduate
College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (Yu BP, Wang YY)
Corresponding author: Li Jie, Email: jieli@tjmhc.com

【Abstract】 Compared with the general population, the risk of cardiovascular death for schizophrenia patients is significantly higher, which is partly related to the use of antipsychotic drugs. Antipsychotic drugs increase the risk of life-threatening pleomorphic ventricular tachyarrhythmia or torsade de pointes (TdP) by prolonging QTc interval. Severe cases may deteriorate into fatal ventricular fibrillation or even sudden cardiac death (SCD). Gender, age and electrolyte disturbance all have effects on QTc interval prolongation. Different antipsychotic drugs have different effects on QTc interval prolongation. The effects of single antipsychotic therapy and multiple antipsychotic combination therapy on QTc interval were also different. The prolongation of QTc interval caused by antipsychotics is also affected by genetic factors. With the development of pharmacogenetics, many genes related to the prolongation of QTc interval caused by antipsychotics have been identified. This paper reviews the research progress on the influencing factors of QTc interval prolongation caused by antipsychotics, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Schizophrenia; Antipsychotic agents; QTc interval prolongation; Risk factor; Review

Fund program: Tianjin Municipal Science and Technology Bureau(17ZXMFSY00070)

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^[1]。研究认为精神分裂症患者的预期寿命比普通人群减少 10~15 年^[2-3],与

一般人群相比,精神分裂症患者死于心血管疾病的风险明显增加^[2, 4-5]。精神分裂症患者心血管疾病死亡风险增加的原因是多方面的,可能与抗精神病药物的使用有关^[6-7]。众所周知,抗精神病药物可以导致一系列的心电图改变,其中和临床最密切相

关的为 QT 间期延长^[8], 抗精神病药物导致的 QT 间期延长会增加心律失常的发生风险。

心电图上测量的 QT 间期代表心室去极化和复极, 是从 QRS 波开始到 T 波结束所用的时间。QT 间期的变化在临床心电图诊断中具有重要价值, 尤其是 QT 间期延长对预测恶性室性心律失常和心源性猝死具有重要意义, QT 间期延长可导致易感个体出现尖端扭转型室性心动过速(TdP)和(或)室性心动过速形式的严重室性心律失常^[9]。心动过速可能导致心脏性猝死, 到目前为止 QT 间期延长仍然是 TdP 的最佳预测指标^[10]。

由于心率的变化对 QT 间期的影响比较大, 通常使用 Bazett 公式或 Fridericia 公式校正心率对 QT 间期的影响, 得出 QTcB 或 QTcF。Bazett 公式的计算方法为: $QTcB=QT/(RR^{1/2})$, QTcB 在临床应用最为广泛, 使用最多, 在药物耐受性研究中经常被采用^[11]。Fridericia 公式的计算方法为: $QTcF=QT/(RR^{1/3})$, 更适用于心率快的情况下 QTc 间期的计算^[12]。

通常情况下, 成年男性的 QTc 间期为 410 ~ 430 ms, 成年女性 QTc 间期为 420 ~ 430 ms。在以往的研究中, 用于界定异常 QTc 间期的临界值从 420 ms 到 500 ms 不等, 尽管在不同的研究中使用的 QTc 临界值不同^[8, 13-16], 目前 QTc 间期延长通常定义为男性 > 450 ms, 女性 > 470 ms^[17]。2000 年 Reilly 等^[16]提出了 QTc 间期延长的标准为高于正常对照基线两个标准差, 目前这一标准通常在设立正常对照的临床研究中被采用。在药物临床试验中, 正常健康人由于药物治疗导致的平均 QTc 延长 ≥ 5 ms 就必须引起临床的关注。QTc 间期 > 500 ms 与 2 ~ 3 倍的 TdP 发生风险相关^[18], 因此在临床上, 无论是男性患者还是女性患者, 一旦 QTc 间期 > 500 ms 都必须立即停药或者换药^[19]。在患者开始服用抗精神病药物之前和之后监测心电图, 通过识别 QTc 间期延长的患者, 然后停用或更换抗精神病药物, 可能有助于降低心脏性猝死的风险^[10]。

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 延长一直是一个特别要关注的问题。同时 QTc 间期延长也是抗精神病药物退出市场的主要原因, 尽管它们对很多精神分裂症患者是有效的^[20]。现就抗精神病药物导致 QTc 间期延长的常见影响因素及相关基因的相关研究加以综述。

一、社会人口学因素对 QTc 间期延长的影响

目前的大多数研究普遍认为高龄是 QTc 间期

延长的重要危险因素^[13, 15, 21], QTc 间期随着年龄的增加而延长。有研究认为年龄 ≥ 65 岁, 是药物导致 QTc 间期延长的重要危险因素^[21]。而且研究显示抗精神病药物导致的 QTc 间期延长存在性别差异, 女性是精神分裂症患者 QTc 间期延长的重要危险因素, 女性对延长 QTc 间期的药物比男性更加敏感, 女性患者 QTc 间期延长的发生率高于男性患者, 女性患者的 QTc 间期比男性患者长^[13-16, 22]。然而, 也有一些研究认为, QTc 间期延长发生率在性别方面没有差异, 这些研究包括一项丹麦随机、双盲、多中心试验研究^[23]、一项西班牙的研究^[24]和一项流行病学研究^[25]。发生这种情况的原因可能是由于不同研究纳入的患者样本量大小不同、纳入的患者临床特征和人口学特征不同、纳入的人群或者种族不同以及不同的研究纳入的影响因素的不同等。

目前男性和女性在 QTc 间期方面存在差异的机制尚不清楚, 有研究认为可能与雄性激素对 QTc 间期的缩短作用有关^[26]。有研究报道 80% 的出现 QTc 间期延长、多形性室性心动过速/室性心动过速、TdP 和(或)心脏性猝死的精神分裂症患者为女性患者^[22]。有几项研究表明, 女性更容易发生 TdP。例如, 在一项调查研究中发现女性病例占心血管药物相关的 TdP 的 70%^[27]。女性是 TdP 的发生率增加的独立危险因素, 不管是否存在其他危险因素。女性发生 TdP 的易感性可能与女性 QTc 间期较男性大约长 20 ms 有关^[28]。但是 QTc 间期延长在性别方面的差异可能的发生机制并不十分清楚。由于年龄和女性性别都是 QTc 间期延长的危险因素, 在绝经后女性中使用有增加 QTc 间期趋势的药物时应注意监测心电图^[29]。

二、电解质紊乱对 QTc 间期延长的影响

电解质紊乱是药物导致 QTc 间期延长的重要危险因素, 特别是低钾血症, 在临床上受到广泛的关注^[23, 30-31]。心肌细胞膜上的 K^+ 电压门控通道 hERG, 介导延迟整流钾电流, 是心室复极的主要电流成分, 也是影响人类 QTc 间期长短的主要电流成分。获得性 QTc 间期延长的最常见原因就是药物阻滞了 K^+ 电压门控通道 hERG。许多抗精神病药物导致 QTc 间期延长也是因为阻断了 hERG 通道^[20, 32]。hERG 通道对低钾血症特别敏感, 一方面在低钾血症时, hERG 通道通过改变其自身构象, 导致 K^+ 电流减少, 从而导致 QTc 间期延长。同时另一方面, 在低钾血症时, hERG 通道上的药物结合位点更容易与药物结合而导致 hERG 通道的阻滞。例如, 在血

钾正常时比较弱的hERG通道阻断药物,如果在低血钾的环境中,就可能变成强效的hERG通道阻断药物^[30]。因此在使用抗精神病药物时,应及时发现和纠正低钾血症,密切关注心电图QTc间期的变化。

三、不同抗精神病药物对QTc间期延长的影响

不同的抗精神病药物对QTc间期延长的作用不同。目前国外这方面的相关研究比较多,一项Meta分析^[1]汇总了51项关于抗精神病药物导致精神分裂症患者QTc间期延长的研究,共计15467例患者,发现与安慰剂相比,14种抗精神病药物中有7种抗精神病药物与明显的QTc间期延长有关。第二代抗精神病药物中,喹硫平、奥氮平、利培酮、齐拉西酮等与明显的QTc间期延长相关^[1],而第一代抗精神病药物中,氟哌啶醇与显著的QTc间期延长有关^[1],也有研究认为氟哌啶醇与QTc间期延长之间无相关性^[13]。也有研究结果表明第二代抗精神病药物阿立哌唑、奥氮平不会延长QTc间期,建议医生为了避免QTc间期延长,降低室性心动过速的风险,确保患者使用抗精神病药物的长期安全性,推荐使用适合剂量的奥氮平、阿立哌唑^[3]。目前国外的研究大多认为,阿立哌唑对QTc间期的影响最小。一些研究表明阿立哌唑与QTc间期延长无关^[1],但也有其他研究结果表明,与其他大部分抗精神病药物与QTc间期延长风险增加相关不同的是,阿立哌唑可以降低QTc间期延长的风险^[8,13]。也有研究认为阿立哌唑是QTc延长风险最低的药物,无论青少年还是成人,阿立哌唑可以缩短QTc间期,利培酮和齐拉西酮延长QTc间期的风险比较高^[33]。

目前国内的研究表明利培酮、氯氮平、齐拉西酮等药物对QTc间期影响较大,而阿立哌唑对QTc间期影响较小。有一项国内研究显示精神分裂症患者在氯氮平治疗期间QTc间期延长发生率较高^[34]。另外一项研究比较了利培酮和齐拉西酮对精神分裂症患者QTc间期的影响,该研究显示利培酮对QTc间期影响较大,而齐拉西酮对QTc间期影响较小^[35]。还有一项国内研究对利培酮、齐拉西酮、阿立哌唑单一治疗的精神分裂症患者的心电图QTc间期变化进行回顾性研究^[36],该研究显示利培酮组和齐拉西酮组出现QTc间期延长的程度相对阿立哌唑组严重,齐拉西酮组有2例QTc间期延长较为严重,换用阿立哌唑后QTc间期恢复正常,提示阿立哌唑对QTc间期的影响较小。

目前国内外的研究均表明在第二代抗精神病药物中,利培酮、齐拉西酮等抗精神病药物对QTc间

期影响较大,而阿立哌唑对QTc间期影响较小。关于这方面的研究,仍有一些研究结果不一致,需要进一步探索。

四、多种抗精神病药物联合治疗对QTc间期延长的影响

许多研究人员发现,多种抗精神病药物联合治疗也增加了QTc间期延长的风险,并且这一风险是剂量依赖性的^[13,37]。目前已经有很多研究证明,抗精神病药物多药疗法与增加QTc间期延长风险相关^[23,37],一项意大利的关于725例接受抗精神病药物治疗的精神分裂症患者的研究发现,接受抗精神病药物多药治疗的患者QTc间期比接受抗精神病药物单一治疗的患者QTc间期长,抗精神病药物多药治疗与QTc间期延长风险增加相关^[37]。抗精神病药物多药治疗可能会增加累积的等效抗精神病药物剂量。与单一疗法相比,添加第二种抗精神病药物可能会进一步增加QTc间期延长的风险^[23]。

然而也有一些研究结果表明抗精神病药物多药治疗并不增加QTc间期延长的风险。2017年丹麦的一项纳入了65例精神分裂症患者的多中心前瞻性队列研究结果表明,使用两种及以上抗精神病药物联合治疗的患者和使用单一抗精神病药物治疗的患者QTc间期比较,差异没有统计学意义^[14]。2019年的一项日本关于1543例精神分裂症患者的研究表明,两种抗精神病药物不会增加QTc间期延长的风险,建议在第一种或第二种抗精神病药物治疗效果不好的情况下,采取两种抗精神病药物联合治疗^[38]。另有一项系统综述也认为现有的证据未能证明抗精神病药物多药疗法会加重QTc延长,抗精神病药物多药治疗与QTc间期延长之间没有明确的关联^[39]。

因此,对于抗精神病药物多药治疗是否与QTc间期延长风险增加相关,目前尚没有定论。抗精神病药物多药治疗与QTc间期延长的关系值得进一步研究。

五、遗传因素对QTc间期延长的影响

抗精神病药物导致的QTc间期延长还受到遗传易感性的影响^[40]。随着药物遗传学的发展,越来越多的与抗精神病药物诱导的QTc间期延长相关的基因被鉴定出来。这些研究大多采用候选基因的方法。因为精神分裂症患者的主要死亡原因是心血管疾病^[41],过去的大多数研究主要集中在与心脏离子通道、心脏舒张和收缩功能、心脏信号转导和药物药代动力学相关的酶相关的基因上,如KCNH2^[20,32]、CACN1C^[42]、NOS1AP^[20]、KCNE1^[43]、NDRG4^[44]、PLN^[44]、

ABCB1^[20, 45]、ACN9^[43]。在这些基因中, NOS1AP、KCNH2、ABCB1 是最常被重复的基因。NOS1AP 基因编码一氧化氮合酶激活蛋白, 调节一氧化氮合酶, 一氧化氮合酶是一种细胞内钙水平和心肌细胞收缩的调节剂, 在心脏收缩中有重要作用, 一氧化氮合酶可以抑制 L 型钙通道并影响心脏复极和脉冲传播。NOS1AP 是已被确定的与 QTc 间期持续时间密切相关的基因, 并且该基因中的许多变异与抗精神病药诱导的 QTc 延长的风险增加有关^[20]。KCNH2 编码 hERG 通道的 α 亚单位, 介导延迟整流钾电流的快速激活成分, 是心室复极的主要电流成分。据报道, 在一项对 14 例患者采用抗精神病药物治疗的研究中, hERG 阻断估计值与患者的 QTc 增加之间存在显著相关性, 涉及 5 种 I_{Kr} 阻断药物(氟哌啶醇、奥氮平、利培酮、甲硫达嗪和齐拉西酮)^[20, 32]。ABCB1 基因编码一种三磷酸腺苷(ATP) 依赖性药物外排泵, 限制某些亲脂性药物(包括许多精神疾病药物)在大脑中的摄取和积累^[20, 45]。

到目前为止, 只有两项抗精神病药物导致的 QTc 间期延长的全基因组关联研究(GWAS), 分别发现抗精神病药物导致的 QTc 间期延长与 SLC22A23^[46]、CERKL、SLCO3A1、BRUNOL4、NRG3、NUBPL 和 PALLD 基因多态性相关^[47]。由于 GWAS 研究需要非常大的样本量来获得足够的说服力, 候选基因方法使我们能够使用增加的统计效能来进行优先基因的关联研究。然而, 还不确定特定的基因多态性是否介导抗精神病药物导致的 QTc 间期延长。到目前为止, 尚未批准抗精神病药物导致 QTc 间期延长的基因检测用于临床, 此外, 也有许多这方面的研究结果不一致^[21, 42], 可能与不同的研究纳入的患者入组标准不同有关, 也可能与纳入研究的不同种族群体有关。目前关于 QTc 相关基因的研究大多为白种人, 关于亚洲人群的研究比较少, 到目前为止, 只有一项关于 66 例日本精神分裂症患者的研究^[45]和一项关于中国首发精神分裂症患者的研究^[48]。

六、小结

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。目前抗精神病药物导致的 QTc 间期延长发生机制尚不明确, 影响因素复杂。抗精神病药物导致的 QTc 间期延长受性别、年龄、临床特征、抗精神病药物的使用和遗传因素等多种因素的影响, 近年来越来越受到大家

的关注。在使用抗精神病药物的过程中, 要定期复查心电图, 密切监测患者 QTc 间期的变化, 发现异常及时干预, 避免不良事件的发生。探索抗精神病药物导致 QTc 间期延长的影响因素可以为精神分裂症患者的临床诊疗提供参考依据, 降低 QTc 间期延长的发生风险, 让更多的精神分裂症患者从中获益。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献收集及整理为曹海燕、白凤凤、仇玉莹、虞宝萍、王琰琰、刘楠楠, 论文撰写为曹海燕, 论文修订和校对为李洁

参 考 文 献

- [1] Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. 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]. *Lancet*, 2019, 394(10202): 939-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
- [2] Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(4): 295-301. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30078-0.
- [3] Aronow WS, Shamlivan TA. Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(8): 147. DOI: 10.21037/atm.2018.03.17.
- [4] Druss BG. Can Better Cardiovascular Care Close the Mortality Gap for People With Schizophrenia? [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(12): 1215-1216. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2726.
- [5] Cabassa LJ, Manrique Y, Meyreles Q, et al. "Treated me... like I was family": Qualitative Evaluation of a Culturally-Adapted Health Care Manager Intervention for Latinos with Serious Mental Illness and at Risk for Cardiovascular Disease [J]. *Transcult Psychiatry*, 2019, 56(6): 1218-1236. DOI: 10.1177/1363461518808616.
- [6] Friis K, Aaby A, Lasgaard M, et al. Low Health Literacy and Mortality in Individuals with Cardiovascular Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Diabetes, and Mental Illness: A 6-Year Population-Based Follow-Up Study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24): 9399. DOI: 10.3390/ijerph17249399.
- [7] Polcwiartek C, Kragholm K, Schjerning O, et al. Cardiovascular safety of antipsychotics: a clinical overview [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(5): 679-688. DOI: 10.1517/14740338.2016.1161021.
- [8] 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. DOI: 10.1093/schbul/sbz064.
- [9] Antoniou CK, Dilaveris P, Manolakiou P, et al. QT Prolongation and Malignant Arrhythmia: How Serious a Problem? [J]. *Eur Cardiol*, 2017, 12(2): 112-120. DOI: 10.15420/eur.2017.16: 1.
- [10] Manolis TA, Manolis AA, Manolis AS. Cardiovascular Safety of Psychiatric Agents: A Cautionary Tale [J]. *Angiology*, 2019, 70(2): 103-129. DOI: 10.1177/0003319718780145.
- [11] Luo S, Michler K, Johnston P, et al. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs [J]. *J Electrocardiol*, 2004, 37 Suppl: 81-90. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2004.08.030.

- [12] Desai M, Li L, Desta Z, et al. Variability of heart rate correction methods for the QT interval[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 55(6): 511-517. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01791.x.
- [13] Nose M, Bighelli I, Castellazzi M, et al. Prevalence and correlates of QTc prolongation in Italian psychiatric care: cross-sectional multicentre study[J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2016, 25(6): 532-540. DOI: 10.1017/S2045796015000906.
- [14] Elliott A, Mørk TJ, Højlund M, et al. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy[J]. *CNS Spectr*, 2018, 23(4): 278-283. DOI: 10.1017/S1092852917000402.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.schres.2009.09.041.
- [16] Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients[J]. *Lancet*, 2000, 355(9209): 1048-1052. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02035-3.
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.07.022.
- [18] Cohagan B, Brandis D. Torsade de Pointes[M]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2020.
- [19] Becker L, Eisenberg M, Fahrenbruch C, et al. Public locations of cardiac arrest. Implications for public access defibrillation[J]. *Circulation*, 1998, 97(21): 2106-2109. DOI: 10.1161/01.cir.97.21.2106.
- [20] 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. DOI: 10.1159/000493400.
- [21] Spellmann I, Reinhard MA, Veverka D, et al. QTc prolongation in short-term treatment of schizophrenia patients: effects of different antipsychotics and genetic factors[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 268(4): 383-390. DOI: 10.1007/s00406-018-0880-8.
- [22] Lange B, Mueller JK, Leweke FM, et al. How gender affects the pharmacotherapeutic approach to treating psychosis- a systematic review[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(4): 351-362. DOI: 10.1080/14656566.2017.1288722.
- [23] Jensen KG, Gartner S, Correll CU, et al. Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(3): 681-693. DOI: 10.1007/s00213-017-4784-5.
- [24] Palanca-Maresca I, Ruiz-Antorán B, Centeno-Soto G, et al. Prevalence and Risk Factors of Prolonged Corrected QT Interval Among Children and Adolescents Treated With Antipsychotic Medications: A Long-Term Follow-Up in a Real-World Population[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(1): 78-83. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000639.
- [25] 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. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.01.008.
- [26] Van Noord C, Dorr M, Sturkenboom MC, et al. The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(1): 21-28. DOI: 10.1007/s10654-009-9406-z.
- [27] Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death[J]. *Drugs*, 2002, 62(11): 1649-1671. DOI: 10.2165/00003495-200262110-00006.
- [28] Stramba-Badiale M, Spagnolo D, Bosi G, et al. Are gender differences in QTc present at birth? MISNES Investigators. Multicenter Italian Study on Neonatal Electrocardiography and Sudden Infant Death Syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(17): 1277-1278.
- [29] Lange B, Mueller JK, Leweke FM, et al. How gender affects the pharmacotherapeutic approach to treating psychosis - a systematic review[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(4): 351-362. DOI: 10.1080/14656566.2017.1288722.
- [30] Nielsen J, Graff C, Kanters JK, et al. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics[J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(6): 473-490. DOI: 10.2165/11587800-000000000-00000.
- [31] Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation[J]. *Circulation*, 2010, 121(8): 1047-1060. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
- [32] Atalar F, Acuner TT, Cine N, et al. Two four-marker haplotypes on 7q36.1 region indicate that the potassium channel gene *HERG1* (*KCNH2*, *Kv11.1*) is related to schizophrenia: a case control study[J]. *Behav Brain Funct*, 2010, 6: 27. DOI: 10.1186/1744-9081-6-27.
- [33] Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A, et al. Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(1): 25-36. DOI: 10.1016/j.jaac.2014.10.002.
- [34] 吕建宝, 张向阳, 李娟, 等. 氯氮平治疗相关心电图校正 QT 间期延长及其危险因素[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(7): 419-423.
Lyu JB, Zhang XY, Li J. Electrocardiographic corrected QT interval prolongation and its risk factors in patients with clozapine treatment[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2014, 40(7): 419-423.
- [35] 向维肖, 王梅, 杜春秀. 利培酮与齐拉西酮对精神分裂症患者心电图 QT 间期的影响对比[J]. *心电图杂志(电子版)*, 2020, 9(1): 16-17.
- [36] 陈智敏, 温乃义, 侯成业. 3 种抗精神病药对精神分裂症患者心电图 QT 间期影响[J]. *临床精神医学杂志*, 2015, 25(6): 408.
- [37] Barbui C, Bighelli I, Carra 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.
- [38] Hatta K, Hasegawa H, Imai A, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia[J]. *Asian J Psychiatr*, 2019, 40: 82-87. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.02.005.
- [39] Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, et al. Antipsychotic Polypharmacy and Corrected QT Interval: A Systematic

- Review [J]. Can J Psychiatry, 2015, 60(5): 215-222. DOI: 10.1177/070674371506000503.
- [40] Strauss DG, Vicente J, Johannesen L, et al. Common Genetic Variant Risk Score Is Associated With Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes Risk: A Pilot Study [J]. Circulation, 2017, 135(14): 1300-1310. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023980.
- [41] Druss BG. Can Better Cardiovascular Care Close the Mortality Gap for People With Schizophrenia? [J]. JAMA Psychiatry, 2018, 75(12): 1215-1216. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2726.
- [42] Fabbri C, Boriani G, Diemberger I, et al. Electrocardiogram Alterations Associated With Psychotropic Drug Use and CACNA1C Gene Variants in Three Independent Samples [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2017, 120(5): 482-490. DOI: 10.1111/bcpt.12720.
- [43] Weeke P, Mosley JD, Hanna D, et al. Exome sequencing implicates an increased burden of rare potassium channel variants in the risk of drug-induced long QT interval syndrome [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(14): 1430-1437. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.031.
- [44] Watanabe J, Fukui N, Suzuki Y, et al. Effect of GWAS-Identified Genetic Variants on Maximum QT Interval in Patients With Schizophrenia Receiving Antipsychotic Agents: A 24-Hour Holter ECG Study [J]. J Clin Psychopharmacol, 2017, 37(4): 452-455. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000724.
- [45] Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, et al. Effect of risperidone metabolism and P-glycoprotein gene polymorphism on QT interval in patients with schizophrenia [J]. Pharmacogenomics J, 2014, 14(5): 452-456. DOI: 10.1038/tpj.2014.6.
- [46] Aberg K, Adkins DE, Liu Y, et al. Genome-wide association study of antipsychotic-induced QTc interval prolongation [J]. Pharmacogenomics J, 2012, 12(2): 165-172. DOI: 10.1038/tpj.2010.76.
- [47] Volpi S, Heaton C, Mack K, et al. Whole genome association study identifies polymorphisms associated with QT prolongation during iloperidone treatment of schizophrenia [J]. Mol Psychiatry, 2009, 14(11): 1024-1031. DOI: 10.1038/mp.2008.52.
- [48] Cao H, Li S, Gao Y, et al. EPB41L4A and LEP gene polymorphisms are associated with antipsychotic-induced QTc interval prolongation in Han Chinese [J]. Psychiatry Res, 2020, 286: 112851. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112851.

(收稿日期: 2021-05-13)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

欢迎订阅2021年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款:开户行:中国建设银行建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号:23001626251050500949

联系电话:(010)83191160 传真:(010)83191161