

## 安全药理学研究中不同QT校正公式在清醒Beagle犬中的比较

王庚莉<sup>1,2</sup>, 曹竹杰<sup>2</sup>, 黄芯玉<sup>1,2</sup>, 王三龙<sup>3\*</sup>, 张素才<sup>1,2\*</sup>

1. 郑州大学 公共卫生学院, 河南 郑州 450066

2. 北京昭衍新药研究中心股份有限公司, 北京 100176

3. 中国食品药品检定研究院 国家药物安全评价监测中心 药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176

**摘要:** 目的 通过比较不同的校正公式来确定适合清醒Beagle犬QT间期校正的公式, 以用于非临床安全药理学研究。方法 用12只已进行遥测植入的Beagle犬(雌、雄各半)连续采集至少24 h的心电图数据, 测量并分析该期间内动物的RR和QT间期, 采用8种校正公式(QTcF、QTcB、QTcHDG、QTcV、QTcFRM、QTcNAK、QTcI、QTcA)计算QTc, 然后对不同校正公式计算的QTc与RR进行线性回归分析, 寻找R值最接近零和P值最大的校正公式, 并进行性别间的差异比较。结果 使用8种校正公式计算的QTc比较显示, QTcA个体校正公式校正的R值为-0.025, P值为0.679; QTcI校正的R值为-0.040, P值为0.501; QTcF校正的R值为0.044, P值为0.461。与其他公式相比QTcA校正公式的R值最接近于零并且P值最高, 表明QTcA计算的QTc受RR的影响程度最小, 且表明QTc与RR 2个变量之间无显著相关性。在雄性Beagle犬中, 通过QTcI个体校正公式校正的R值为0.070, P值为0.401; 其次是QTcA, R值为0.072, P值为0.391; 再者为QTcF, R值为0.118, P值为0.159。在雌性Beagle犬中, 通过QTcF通用校正公式校正的R值为-0.026, P值为0.755; 其次是QTcA, R值为-0.135, P值为0.108。雄性和雌性Beagle犬之间通过与其他公式的R值和P值的比较, 表明QTcA和QTcF校正公式计算的QTc都受RR影响程度较小且表明QTc与RR 2个变量之间无显著相关性。结论 在本机构试验条件下, 使用个体校正公式QTcA更适合校正清醒无束缚条件下Beagle犬的QT间期, 可作为安全药理学研究中的优选方式。

**关键词:** 安全药理学评价; QT校正公式; QTc-RR; 个体校正公式QTcA; Beagle犬

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)09-2075-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.09.015

## Comparison of different QT correction formulas in safety pharmacology studies in conscious Beagle dogs

WANG Gengli<sup>1,2</sup>, CAO Zhujie<sup>2</sup>, HUANG Xinyu<sup>1,2</sup>, WANG Sanlong<sup>3</sup>, ZHANG Sucui<sup>1,2</sup>

1. School of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450066, China

2. JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., Beijing 100176, China

3. National Institutes for Food and Drug Control, National Center of Safety Evaluation of Drug, Beijing Key Laboratory of Non-clinical Safety Evaluation of Drugs, Beijing 100176, China

**Abstract: Objectives** The correction formulas suitable for QT interval correction in conscious Beagle dogs are determined by comparing different correction formulas in non-clinical safety pharmacology study. **Methods** 12 Beagle dogs (half male and half female) with existing telemetry implants are used to continuously collect ECG data for at least 24 hours, and the RR and QT intervals of the animals during the analysis period were measured and analyzed. QTc was calculated using eight correction formulas (QTcF, QTcB, QTcHDG, QTcV, QTcFRM, QTcNAK, QTcI, QTcA), and then linear regression analysis was performed on QTc calculated by different correction formulas and RR, searching for the correction formulas with R value closest to zero and P value maximum, and comparing the differences between genders. **Results** The comparison of QTc calculated using eight correction formulas showed that R value corrected by QTcA individual correction formula is -0.025 and P value is 0.679; R value corrected by QTcI is -0.040 and P value is 0.501; R value corrected by QTcF is 0.044 and P value is 0.461. The R value of the QTcA-corrected

收稿日期: 2024-03-20

第一作者: 王庚莉(1997—), 硕士研究生。E-mail: wanggengli@gs.zzu.edu.cn

\*共同通信作者: 张素才, 男, 副研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: zhangsucui@joinn-lab.com

王三龙, 男, 研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: wangsanlong@nifdc.org.cn

formula is the closest to zero and the  $P$  value is the highest compared to the other formulas, indicating that QTc-calculated QTc was minimally affected by RR and indicating that there are no significant correlation between QTc and RR variables. In male Beagle dogs,  $R$  value by the individual correction formula for QTcI is 0.070,  $P$  value is 0.401; followed by QTcA,  $R$  value is 0.072 and  $P$  value is 0.391; and furthermore,  $R$  value is 0.118 and  $P$  value is 0.159 for QTcF. In female Beagle dogs,  $R$  value by the universal correction formula for QTcF is -0.026,  $P$  value is 0.755; followed by QTcA,  $R$  value is -0.135,  $P$  value is 0.108. Comparison of  $R$  and  $P$  values with other formulas between male and female Beagle dogs indicated that QTcA and QTcF correction formula-calculated QTc were both less affected by RR and indicated no significant correlation between QTc and RR variables. **Conclusion** Under the experimental conditions in our institution, the effect on QT interval in conscious unrestrained Beagle dogs could be accurately corrected using the individual correction formula QTcA which can be used as a preferred method in safety pharmacology study.

**Key words:** safety pharmacology assessment; QT correction formula; QTc-RR; QTcA individual correction formula; Beagle dogs

非临床安全药理学研究是药物研发评价过程中的重要组成部分。心脏毒性是药物研发失败或退市的主要原因,文献报道中因心脏毒性退出市场的药物有 28%<sup>[1]</sup>。人类 ether-a-go-go 相关基因(hERG)编码的快速激活延迟整流钾电流(IKr)是心肌细胞动作电位3期复极化的主要电流成分。药物相关的hERG钾通道抑制能够引起心室延迟复极(长QT间期综合征),并可能引发尖端扭转型室性心动过速(TdP)等致命性心律失常,甚至猝死<sup>[2]</sup>。心电图(ECG)是用于诊断心血管疾病的重要工具,如心肌梗死、心肌病和心律失常等。而心律失常中的尖端扭转型室性心动过速(TdP)的特征是QT间期延长<sup>[3]</sup>。人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)发布了将QT间期延长作为药物诱导心律失常风险生物标志物的建议<sup>[4]</sup>。QT间期是在一个心动周期中从QRS波群开始到T波结束的长度,代表心室去极化和复极化的过程。但是QT间期是高度可变的,必须使用校正方法来控制该可变性。心率(HR)是QT变异性的主要驱动因素,因为它们之间存在反比关系;HR越慢,QT间期越长。正因为如此,QT间期校正(QTc)方法通常集中于控制该关系以减少变异性<sup>[5]</sup>。

校正公式的提出也层出不穷,通用校正公式 Bazett (1920) (QTcB) 和 Fridericia (1920) (QTcF) 是基于大量临床研究数据推导而来的<sup>[6-7]</sup>; Van de Water et al. (1989) (QTcV) 来源于杂种犬<sup>[8]</sup>; Hodges (1983) 和 Framingham Sagie et al. (1992) 提出的线性的方程是为了改善与非线性 QTcB 和 QTcF 公式相关的不准确性<sup>[9-10]</sup>; Nakayama et al. (2020) 是通过修改 QTcB 的方程式,将指数修改为 0.576,开发的新的 QTc 校正公式<sup>[11]</sup>; Kenny J. Watson et al. (2011) 和 Henry Holzgrefe et al. (2014) 提出的个体校正公式都是通过 QT 与 RR 间期拟合计算每只动物的个体校正因子来确定 QTc<sup>[12-13]</sup>,

Henry Holzgrefe et al. (2014) 提出的公式是对 2007 年已提出的公式  $\lg QTc = \lg QT_{\text{raw}} - \beta \times (\lg RR_{\text{raw}} - \lg RR_{\text{ref}})$  的修正<sup>[14]</sup>。

对于非临床研究,ICH S7 B 建议在非临床研究中 使用 QTcB 或 QTcF,对于临床 QT/QTc 研究<sup>[3]</sup>, ICH E14 给出了 QTcB 或 QTcF 或线性或个体校正公式的选择<sup>[15]</sup>。在 2022 年发布的 ICH E14/S7 B Q&A 在“体内研究的最佳实践考虑”中建议在有足够数量的 QT-RR 对和广泛的 RR 值可用的条件下,将个体 HR 校正 QT 作为最佳实践<sup>[16]</sup>。通用 QTc 校正公式广泛用于临床和临床前安全性研究,可能是由于其便捷性,目前国内大多数安全性评价机构在使用 QTcF 或 QTcB,但是个体校正公式的使用较少。然而,QT/RR 关系的可变性并不限于种间差异,因为种内个体间差异也已得到了证实,个体校正方法也随之变得重要<sup>[17]</sup>。由此得出,个体校正公式与通用校正公式在校正 QT 间期时存在一定的差异,本研究将基于心电图数据通过分析比较不同的校正公式来确定清醒 Beagle 犬 QT 间期校正的公式的选择,为非临床安全药理学研究中 QT 间期的准确评估提供参考依据。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

12 只 Beagle 犬,雌雄各半,体质量 5~10 kg,购自北京玛斯生物技术有限公司,本试验使用的 Beagle 犬是目前已经公认的可以作为已用于或拟用于人类的化合物进行安全药理研究的物种,已经过检疫期并且进行过植入手术且已恢复。在普通级动物房进行饲养,温度 18~26 °C,湿度 40%~70%。光照约 12 h 明暗交替。饲料和饮水均符合相应国家标准,动物饲养与管理按照北京昭衍新药研究中心股份有限公司 SOP 执行,同时遵循《实验动物饲养和使用指南第 8 版》和美国农业部动物福利管理条例(Public Law 99-198)。

## 1.2 主要仪器

EMKA PACK 4G 大动物生理信号遥测系统(植入子型号:L\_EPTA\_g4G;数据采集软件:IOX;法国EMKA公司生产)。

## 2 方法

### 2.1 数据采集

植入式遥测连续采集24 h心电图数据,心电指标主要包括HR、RR间期、QT间期等,在检测期间进行临床观察。

### 2.2 QT间期校正公式

本研究使用的校正公式见表1,包括6种通用的和2种个体的校正公式。这些公式以RR间期(RR)表示HR,表示对心电图波形之间周期的度量。

### 2.3 数据统计分析

在OriginPro软件上对每个公式QTc-RR之间的关系进行统计分析,以RR为自变量,QTc为因变量

进行线性回归模型拟合(散点图);比较总体以及性别之间QTc-RR关系的差异(雄性和雌性),分别对每组的QTc-RR进行线性回归模型拟合[斜率、截距、Pearson相关系数( $R$ 值)、 $R^2$ ]。根据连续采集的24 h心电图,间隔20 min取持续1 min的平均QT间期数据,计算QTc。通过评估 $R^2$ 来评定拟合程度,最佳拟合线(趋势线)的倾斜方向表示QTc对RR间期的依赖性强度,并且更接近零的 $R$ 值的直线表示2个变量之间无显著的线性关联。 $P$ 值的评价是显示QTc与RR 2个变量之间的显著性( $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义)。在利用个体校正公式计算QTc时还应注意,基线数据QT-RR进行一元线性回归计算 $\beta$ 值时 $R^2$ 需要满足大于等于0.9,若拟合情况较差可以对数据进行转换或对离散程度大的数据进行异常值检验,扣除异常值之后进行再次拟合。

表1 QT间期的不同校正公式

Table 1 Different correction formulas for QT interval

| 分类     | 名称                             | 校正公式                                      | 命名     |
|--------|--------------------------------|-------------------------------------------|--------|
| 通用校正公式 | Fridericia (1920)              | $QT/RR^{1/3}$                             | QTcF   |
|        | Bazett (1920)                  | $QT/RR^{1/2}$                             | QTcB   |
|        | Hodges (1983)                  | $QT + 0.00175 \times (HR - 60)$           | QTcHDG |
|        | Van de Water et al. (1989)     | $QT - 0.087 \times (RR - 1000)$           | QTcV   |
|        | Framingham Sagie et al. (1992) | $QT + 0.154 \times (1000 - RR)$           | QTcFRM |
|        | Nakayama et al. (2020)         | $QT/RR^{0.576}$                           | QTcNAK |
| 个体校正公式 | Kenny J. Watson et al. (2011)  | $QT = \alpha + IACF \times RR$            | QTcI   |
|        |                                | $QTcI = QT - IACF \times (HR - HR_{ref})$ |        |
|        |                                | $QTcI = QT + IACF \times (RR_{ref} - RR)$ |        |
|        | Henry Holzgrefe et al. (2014)  | $lgQT = \alpha + \beta \times lgRR$       | QTca   |
|        |                                | $QTca = QT / (RR/RR_{ref})^\beta$         |        |

犬的 $RR_{ref}$ 取750 ms; $HR_{ref}$ 取80次·min<sup>-1</sup>[13]; $\beta$ 、IACF(individual animal correction factor)-动物个体校正因子。

$RR_{ref}$  of the dog was set to 750 ms;  $HR_{ref}$  was taken 80 times·min<sup>-1</sup>[13];  $\beta$ , IACF (individual animal correction factor)-animal individual correction factor.

## 3 结果

### 3.1 QTc-RR线性回归关系

图1显示不同校正公式QTc-RR的一系列线性回归的散点图,表2显示不同校正公式QTc-RR线性回归分析中得出的截距、斜率、 $R^2$ 、 $R$ 值和 $P$ 值。使用8种校正公式计算的QTc比较显示,通过QTca个体校正公式校正的 $R$ 值为-0.025, $P$ 值为0.679;其次是QTcI, $R$ 值为-0.040, $P$ 值为0.501;再者为QTcF, $R$ 值为0.044, $P$ 值为0.461。与其他公式相比QTca校正公式的 $R$ 值最接近于零并且 $P$ 值最高,表明QTca计算的QTc受RR的影响程度最小且表明QTc与RR 2个变量之间无显著相关性。

### 3.2 QTc-RR线性回归关系性别差异比较

表3和表4结果显示,在雄性Beagle犬中,通过QTcI个体校正公式校正的 $R$ 值为0.070, $P$ 值为0.401;其次是QTca, $R$ 值为0.072, $P$ 值为0.391;再者为QTcF, $R$ 值为0.118, $P$ 值为0.159。在雌性Beagle犬中,通过QTcF通用校正公式校正的 $R$ 值为-0.026, $P$ 值为0.755;其次是QTca, $R$ 值为-0.135, $P$ 值为0.108。雄性和雌性Beagle犬之间通过与其他公式的 $R$ 值和 $P$ 值的比较,表明QTca和QTcF校正公式计算的QTc都受RR影响程度较小且表明QTc与RR 2个变量之间无显著相关性。

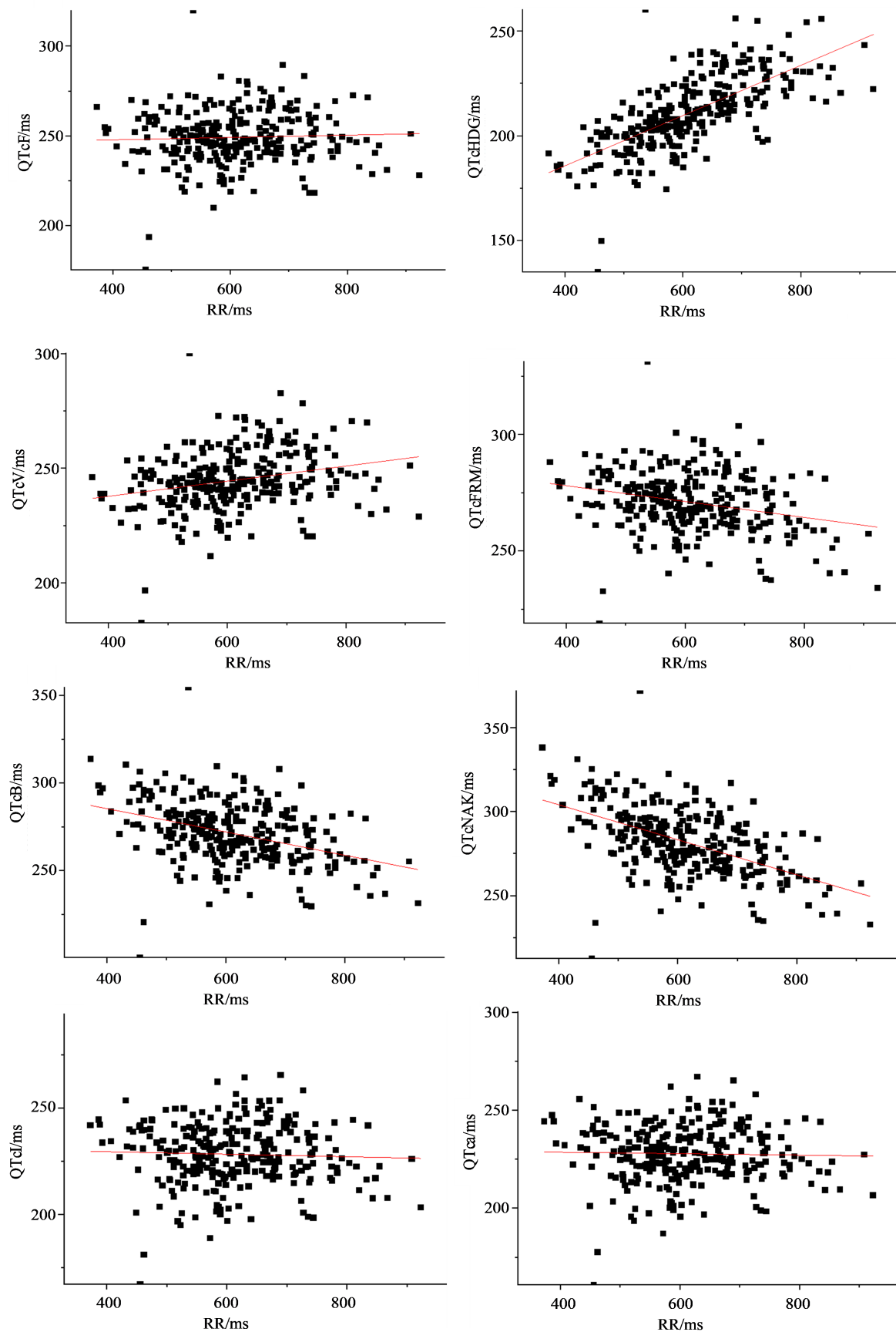


图 1 各个 QTc 校正公式与 RR 的线性回归关系

Fig. 1 Linear regression relationship between each QTc correction formula and RR

表 2 各个 QTc 校正公式与 RR 间期线性回归的相关参数(总体)

Table 2 Parameters associated with linear regression of individual QTc correction formulas to RR interval (overall)

| 相关参数              | QTcF         | QTcHDG       | QTcV         | QTcFRM       |
|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 截距                | 245.40±5.44  | 137.90±4.61  | 224.66±4.60  | 291.66±4.60  |
| 斜率                | 0.006±0.009  | 0.120±0.007  | 0.034±0.007  | -0.034±0.007 |
| $R^2$             | 0.002        | 0.476        | 0.065        | 0.068        |
| Pearson 相关系数(R 值) | 0.044        | 0.670        | 0.254        | -0.261       |
| P 值               | 0.461        | <0.000 1     | <0.000 1     | <0.000 1     |
| 相关参数              | QTcB         | QTcNAK       | QTcI         | QTca         |
| 截距                | 312.11±5.95  | 345.83±6.21  | 231.99±5.46  | 230.17±5.56  |
| 斜率                | -0.067±0.010 | -0.104±0.010 | -0.006±0.009 | -0.004±0.009 |
| $R^2$             | 0.144        | 0.274        | 0.002        | 0.001        |
| Pearson 相关系数(R 值) | -0.380       | -0.524       | -0.040       | -0.025       |
| P 值               | <0.000 1     | <0.000 1     | 0.501        | 0.679        |

表 3 各个 QTc 校正公式与 RR 间期线性回归的相关参数(雄性)

Table 3 Parameters associated with linear regression of individual QTc correction formulas to rr interval (males)

| 相关参数              | QTcF            | QTcHDG          | QTcV            | QTcFRM           |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 截距                | 236.89±8.67     | 130.43±7.38     | 217.18±7.38     | 284.18±7.38      |
| 斜率                | 0.020 0±0.014 1 | 0.131 9±0.012 0 | 0.045 2±0.012 0 | -0.021 8±0.012 0 |
| $R^2$             | 0.014           | 0.457           | 0.090           | 0.022 4          |
| Pearson 相关系数(R 值) | 0.118           | 0.676           | 0.300           | -0.150           |
| P 值               | 0.159           | <0.000 1        | <0.000 1        | 0.073            |
| 相关参数              | QTcB            | QTcNAK          | QTcI            | QTca             |
| 截距                | 302.90±9.44     | 336.25±9.83     | 219.14±8.93     | 218.38±9.1       |
| 斜率                | -0.052 2±0.0155 | -0.089 3±0.0161 | 0.012 3±0.014 6 | 0.012 8±0.014 9  |
| $R^2$             | 0.074           | 0.178           | 0.005           | 0.005            |
| Pearson 相关系数(R 值) | -0.272          | -0.422          | 0.070           | 0.072            |
| P 值               | <0.000 1        | <0.000 1        | 0.401           | 0.391            |

表 4 各个 QTc 校正公式与 RR 间期线性回归的相关参数(雌性)

Table 4 Parameters associated with linear regression of individual QTc correction formulae versus RR interval (females)

| 相关参数         | QTcF         | QTcHDG       | QTcV         | QTcFRM       |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 截距           | 251.85±6.94  | 143.42±5.83  | 230.18±5.83  | 297.18±5.83  |
| 斜率           | -0.003±0.011 | 0.111±0.009  | 0.024±0.009  | -0.043±0.009 |
| $R^2$        | 0.001        | 0.502        | 0.046        | 0.130        |
| Pearson 相关系数 | -0.026       | 0.708        | 0.214        | -0.361       |
| P 值          | 0.755        | <0.0001      | 0.010        | <0.0001      |
| 相关参数         | QTcB         | QTcNAK       | QTcI         | QTca         |
| 截距           | 319.23±7.62  | 353.31±7.97  | 242.99±6.59  | 240.38±6.71  |
| 斜率           | -0.077±0.012 | -0.115±0.013 | -0.021±0.010 | -0.017±0.011 |
| $R^2$        | 0.223        | 0.368        | 0.027        | 0.018        |
| Pearson 相关系数 | -0.472       | -0.607       | -0.164       | -0.135       |
| P 值          | <0.000 1     | <0.000 1     | 0.050        | 0.108        |

4 讨论

ICH M3 建议进行心血管安全药理学研究和重

复给药毒性研究时,最典型的要在犬或非人灵长类(NHP)动物中对新化学实体分子进行研究<sup>[18]</sup>。

Beagle 犬是临床前测试中最常用的非啮齿类物种,并且有些人认为是最适合用于评估心血管系统风险的物种<sup>[19]</sup>。并且心电图一直是确定药物对心脏电生理学影响的金标准。研究发现 HR 和 QT 间期之间存在负相关,强调了使用 QTc 校正公式评估 QT 间期的重要性<sup>[20]</sup>。任何校正公式的最终目的都是校正 QT 间期,以产生独立于 HR 或 RR 间期的 QTc 值,并产生接近于零的 QTc/RR 回归斜率。在临床研究中,QT 间期的测量被认为在许多心脏疾病(如心肌病)的诊断中特别重要,研究人员在数据分析时通常使用 QTc 而不是 QT,是因为 QT 通常受到 HR 的影响。

本研究通过植入遥测清醒比格犬测定心电图参数,比较 8 种不同校正公式产生的 QTc 与 RR 的相关性,分析得出 QTc<sub>a</sub> 更适合校正清醒无束缚条件下 Beagle 犬的 QT 间期。Bazett(1920)(QTc<sub>B</sub>)是非临床评估中最常用的 HR 校正公式,但是在 HR 较快时会过度校正 QT,而在 HR 较慢时会导致 QT 校正不足。Fridericia(1920)(QTc<sub>F</sub>)的公式被认为比 Bazett 的公式更准确,但它也因极端 HR 值的偏倚而受到批判。Van de Water et al. (1989)(QTc<sub>V</sub>)其来源于杂种犬,可有效解决麻醉犬的 QT 间期对 RR 间期的依赖性变化<sup>[21]</sup>。QTc<sub>HDG</sub>、QTc<sub>FRM</sub> 是临床中使用的,不能校正临床前的种属(如非灵长类动物)<sup>[22]</sup>。QTc<sub>NAK</sub> 校正公式是从大型食蟹猴研究中分析得来的<sup>[11]</sup>,本研究发现不适合清醒 Beagle 犬的 QT 间期校正。随着从 Fridericia 等固定校正到研究特定校正,再到个体校正的发展,系统误差会减少,而随机变异性会随着需要估计的额外参数的数量而增加。个体校正公式的准确性是取决于从原始 QT 和 RR 值推导出准确的个体校正因子  $\beta$  值,建议  $\beta$  值的计算是来源于未经处理的动物,然后可以应用于后续的试验阶段<sup>[13]</sup>。本课题组的推荐是,在动物首次给药前,采集 24 h 的心电图参数作为计算个体校正因子的基线数据。

个体校正方法可以有效降低 QTc 的变异性,从而提高 QT 校正的有效性和一致性。QT 校正的可靠性增加有助于更准确的理解药物对 QT 间期的剂量相关性影响,这意味着可以得到更为准确的非临床安全药理学试验结果<sup>[23]</sup>。

现在在行业内也普遍认识到,无论何时采用 HR 校正,基于个体的 QT-RR 关系的速率校正是最合适的,本次结果也验证了这个结论。虽然在实际应用个体校正 QTc 时需要一定的工作量,但是为了

能更准确评估心血管系统尤其是 QT 间期延长的风险,并且随着个体校正公式更加完善,希望个体校正 QTc 会得到广泛的应用,为非临床安全药理学研究特别是 QT 间期延长风险提供更准确的参考依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Nikam V S, Singh D, Takawale R, et al. Zebrafish: An emerging whole-organism screening tool in safety pharmacology [J]. *Indian J Pharmacol*, 2020, 52(6): 505-513.
- [2] Garrido A, Lepailleur A, Mignani S M, et al. hERG toxicity assessment: Useful guidelines for drug design [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 195: 112290.
- [3] Isbister G K. Risk assessment of drug-induced QT prolongation [J]. *Aust Prescr*, 2015, 38(1): 20-24.
- [4] ICH S7B. The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (qt interval prolongation) by human pharmaceuticals [EB/OL]. (2005-03-12) [2024-03-08]. [https://database.ich.org/sites/default/files/S7B\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/S7B_Guideline.pdf)
- [5] Neves L A A, Šarenac O, Gralinski M R. *In vivo Methods in Cardiovascular Safety Pharmacology* [M] // Cham: Springer, 2022.
- [6] Bazett H. An analysis of the time - relations of electrocardiograms [J]. *Heart*, 1920, 7: 353-370.
- [7] Fridericia L S. Die systolendauerim elektrokardiogramm beinor-malen menschen und beiHerzkranken [J] *Acta Med Scandinavica*, 1920, 53(1): 469-486.
- [8] Van de Water A, Verheyen J, Xhonneux R, et al. An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate [J]. *J Pharmacol Methods*, 1989, 22(3): 207-217.
- [9] Hodges M. Bazett's QT correction reviewed: evidence that a linearQT correction for heart rate is better. [J] *Am Coll Cardiol*, 1983, 1: 694.
- [10] Sagie A, Larson M G, Goldberg R J, et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 1992, 70(7): 797-801.
- [11] Nakayama S, Koie H, Kato-Tateishi M, et al. Establishment of a new formula for QT interval correction using a large colony of cynomolgus monkeys [J]. *Exp Anim*, 2020, 69(1): 18-25.
- [12] Watson K J, Gorczyca W P, Umland J, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the effect of Moxifloxacin on QTc prolongation in

- telemetered cynomolgus monkeys [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2011, 63(3): 304-313.
- [13] Holzgrefe H, Ferber G, Champeroux P, et al. Preclinical QT safety assessment: Cross-species comparisons and human translation from an industry consortium [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2014, 69(1): 61-101.
- [14] Holzgrefe H H, Cavero I, Gleason C R, et al. Novel probabilistic method for precisely correcting the QT interval for heart rate in telemetered dogs and cynomolgus monkeys [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2007, 55(2): 159-175.
- [15] ICH E14. The clinical evaluation of qt/qtc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs [EB/OL]. (2005-03-12) [2024-03-08]. [https://database.ich.org/sites/default/files/E14\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Guideline.pdf)
- [16] ICH E14/S7B Q&As. Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential: Questions and Answers. [EB/OL]. (2022-02-21) [2024-03-08]. [https://database.ich.org/sites/default/files/E14-S7B\\_QAs\\_Step4\\_2022\\_0221.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E14-S7B_QAs_Step4_2022_0221.pdf)
- [17] Baumert M, Czippelova B, Porta A, et al. Decoupling of QT interval variability from heart rate variability with ageing [J]. Physiol Meas, 2013, 34(11): 1435-1448.
- [18] ICH M3(R2). Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [EB/OL]. (2009-06-11) [2024-03-08]. [https://database.ich.org/sites/default/files/M3\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf).
- [19] Leishman D J, Beck T W, Dybdal N, et al. Best practice in the conduct of key nonclinical cardiovascular assessments in drug development: Current recommendations from the Safety Pharmacology Society [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2012, 65(3): 93-101.
- [20] Wang Y B, Pan G H, Balch A. Bias and variance evaluation of QT interval correction methods [J]. J Biopharm Stat, 2008, 18(3): 427-450.
- [21] Bhatt L K, Shah C R, Patel R J, et al. Comparison of different QT correction methods for nonclinical safety assessment in ketamine-anesthetized Indian rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) [J]. Toxicol Mech Methods, 2023, 33(6): 490-501.
- [22] Patel S, Bhatt L, Patel R, et al. Identification of appropriate QTc formula in beagle dogs for nonclinical safety assessment [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2017, 89: 118-124.
- [23] Ether N D, Jantre S R, Sharma D B, et al. Improving corrected QT; Why individual correction is not enough [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2022, 113: 107126.

[责任编辑 兰新新]