

综合性体外致心律失常风险评估的研究进展

曾芸茜^{1,2}, 赵琪^{1,2}, 杨浩², 程之凯^{1,2}, 侯敏博^{1,2}, 杨淑雯², 汪溪洁^{1,2*}

1. 中国医药工业研究总院有限公司, 上海 201203

2. 上海益诺思生物技术股份有限公司, 上海 201203

摘要: 药源性心脏毒性是药物撤市的主要原因之一。长期以来, 临床前心脏安全性评价主要依赖对人类 *ether-à-go-go* 相关基因 (hERG) 钾电流的抑制性检测, 但该方法存在假阳性与假阴性的局限。为构建更精准的心律失常风险评估体系, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 提出了综合离体致心律失常风险评估 (CiPA) 新范式。近年来, CiPA 各工作组持续优化体系。离子通道工作组通过引入生理温度与标准电压等标准化方案, 弥补了非临床与临床数据不一致性的局限性, 并构建了离子通道数据共享平台; 计算机模拟 (*in-silico*) 工作组在生理温度下模拟心室动作电位, 通过引入多维度输入条件在保持预测准确性的前提下实现更全面的风险评估; 基于细胞来源逐步标准化与成熟化的人源干细胞来源的心肌细胞 (hSC-CMs) 评价体系, 实现了通量与可重复性同步提升; 心电图 (ECG) 工作组致力于开发并验证以 J-Tpeakc 为代表的新型 ECG 生物标志物, 并通过药物浓度-QTc (C-QTc) 研究及人工智能 (AI) 辅助诊断等新兴方法不断优化评估体系。整体而言, CiPA 体系的优化不仅提升了心脏安全性评价的准确性、降低了研发成本, 也为人用药品注册技术要求国际协调理事会 (ICH) 指导原则 E14/S7B Q&A 的发布奠定了实验基础。然而, 实验室间的差异、离子通道评估单一性、缺乏多维多器官交互模拟等因素, 仍是其全面推广应用所面临的重要挑战。未来, 将 CiPA 与 AI、心脏类器官模型相结合, 有望进一步解决上述挑战。

关键词: 综合离体致心律失常风险评估; 心脏毒性; 临床前安全性评价; 离子通道; *in silico*; 人源干细胞来源的心肌细胞

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)07-2536-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.025

Advances and prospects in comprehensive *in vitro* proarrhythmia assay

ZENG Yunqian^{1,2}, ZHAO Qi^{1,2}, YANG Hao², CHENG Zhikai^{1,2}, HOU Minbo^{1,2}, YANG Shuwen², WANG Xijie^{1,2}

1. China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203, China

2. Shanghai Innostar Biotech Co., Ltd., Shanghai 201203, China

Abstract: Drug-induced cardiotoxicity is one of the primary reasons for drug withdrawal from the market. For a long time, preclinical cardiac safety assessment has primarily relied on inhibitory testing of human *ether-à-go-go*-related gene (hERG) potassium currents, however, this method is limited by high rates of false positives and false negatives. To establish a more precise arrhythmia risk assessment system, the US Food and Drug Administration (FDA) spearheaded the development of the comprehensive *in vitro* proarrhythmia assay (CiPA) paradigm. Recent years, CiPA's various working groups have continued to refine the system. By introducing standardisation protocols such as physiological temperatures and standard voltages, the Ion Channel Working Group has addressed the limitations arising from inconsistencies between preclinical and clinical data, and has established an ion channel data-sharing platform. The *In Silico* Working Group simulates ventricular action potentials at physiological temperatures, continuously optimising models and algorithms, and achieves a more comprehensive risk assessment by incorporating multi-dimensional input conditions whilst maintaining predictive accuracy. The evaluation system based on human stem cell-derived cardiomyocytes (hSC-CMs) has demonstrated concurrent improvements in throughput and reproducibility, underpinned by progressively standardised and matured cell sources. The Electrocardiogram Working Group (ECG) is dedicated to developing and validating novel ECG biomarkers, exemplified by J-Tpeakc, whilst continually refining the assessment framework through emerging methodologies such as Concentration-QTc (C-QTc) research and artificial intelligence (AI)-assisted diagnosis. Overall, optimisation of the CiPA system not

收稿日期: 2026-02-05

基金项目: 国家发改委 2024 年支持先进制造业和现代服务业发展专项

作者简介: 曾芸茜, 硕士, 研究方向为心脏毒性。E-mail: yqzeng@innostar.cn

*通信作者: 汪溪洁, 研究员, 研究方向为临床前药物安全性评价。E-mail: xjwang@innostar.cn

only enhances the accuracy of cardiac safety assessment and reduces R&D costs but also lays the experimental foundation for the publication of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidance document E14/S7B Q&A. Nevertheless, factors such as inter-laboratory variability, the limited scope of ion channel assessments, and the lack of multi-dimensional, multi-organ interaction simulations remain significant challenges to their widespread adoption. In the future, combining CiPA with Artificial Intelligence and Cardiac Organoids is expected to help address these challenges.

Key words: comprehensive *in vitro* proarrhythmia assay; cardiotoxicity; preclinical safety assessment; ion channels; *in silico*; human stem cell-derived cardiomyocytes

药源性心脏毒性不仅严重危害人类健康, 由其所引发的药物撤市也给研发机构带来巨大的财力与人力损失, 已成为新药研发领域广泛关注的重要问题。自 1969 年以来, 大量药物因上市后出现不良反应, 被迫撤市或修改说明书, 其中因诱发心血管相关不良反应而采取上述措施的药物达 40 种, 占比达 8.7%, 在所有类别中位居第 2 位^[1-2]。现有的体外心脏毒性评价模型主要有离体动物组织模型和二维细胞系模型。离体心脏组织是心脏安全性评价的重要工具, 但其应用存在通量低、实验周期长、种属差异、对实验技术要求高等显著瓶颈^[3-4]。除离体心脏组织外, 以中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 为代表的二维细胞系, 也是当前体外促心律失常风险评估中广泛使用的模型^[5], 但其非心脏特异性细胞系, 其离子通道表达谱、亚型构成及电生理特性与人心肌细胞存在固有差异, 与人心脏存在显著的生理性差异^[6]。针对以上问题, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2003 年将人类 ether-à-go-go 相关基因 (hERG) 钾电流试验确立为临床前药物心脏毒性检测的新标准^[7], 以期通过这一试验减少相关药物召回事件的发生。2005 年, 人用药品注册技术要求国际协调理事会 (ICH) 发布了《人用药品延迟心室复极化 (QT 间期延长) 潜在作用的非临床评价指导原则》(S7B)^[8], 及《非抗心律失常药物致 QT/QT 间期延长以及潜在致心律失常作用的临床评价指导原则》(E14)^[9]。2014 年, 我国参照 ICH S7B 制定了《药物 QT 间期延长潜在作用非临床研究技术指导原则》。上述指导原则的核心目的是在药物研发早期借助 hERG 试验和动物体内 QT 间期实验, 评估药物是否具有 QT 间期延长风险, 从而预测其致心律失常风险。然而, 这一评估方法存在明显局限。由于 hERG 试验仅检测药物对单一钾离子通道的影响, 其局限性主要体现在 2 方面: 一是假阳性问题, 即部分无心脏毒性的药物 (例如临床长期使用的钙离子拮抗剂维拉帕米等) 可能显示阳性结果, 导致

有潜力的候选药物被错误淘汰, 在一定程度上阻碍新药研发进程; 二是假阴性问题, 即某些具有心脏毒性的药物可能通过评估, 实际却仍具有致心律失常风险, 这也解释了为何 2003 年后仍持续出现因心脏毒性引发的药物召回事件^[10-11]。此外, 动物模型与人类之间的生理差异, 也使得临床前实验结果在推演至人体时存在不确定性。

为优化药物心脏毒性检测方法, FDA 于 2013 年启动了综合性体外致心律失常风险评估 (CiPA) 项目, 致力于构建更为系统、可靠的临床前药物心血管风险评估体系及标准。CiPA 的最终目标是通过修订相关指南, 提升临床前药物心脏安全性筛选的准确性与效率, 并使大多数新药得以免于开展以 QT 间期为核心的人体临床试验, 从而显著降低新药研发的整体成本。近年来, 随着该评估体系在实践中的持续优化与标准化, CiPA 不仅提升了心脏安全性评价的准确性、降低了药物研发成本, 还为 ICH E14/S7B Q&A 的发布提供了理论及数据支持。这一标准的建立与推广, 将使新药的试验与审批过程更安全、更高效, 助力更多安全有效的药物早日上市服务于全球患者。本文将对近年来 CiPA 取得的突破性进展进行综述。

1 CiPA 研究现状

CiPA 包含 4 个核心工作组: (1) 离子通道工作组: 测定药物对与心律失常相关的 7 种关键离子通道的阻断程度, 并将其划分为高、中、低 3 个风险等级; (2) 计算机模拟 (*in silico*) 工作组: 通过人源干细胞来源的心肌细胞 (hSC-CMs) 电生理模型, 将通道阻断数据导入模型以定量评估药物的尖端扭转性室性心动过速 (TdP) 风险; (3) 干细胞工作组: 借助体外 hSC-CMs 模型, 识别可能干扰风险评估的额外电生理效应, 并对计算机模拟结果进行验证; (4) 临床心电图 (ECG) 工作组: 研究新的生物标志物, 以确定与临床前离子通道数据相比, 人类是否存在意外的离子通道效应。

1.1 离子通道工作组

CiPA 体系突破了传统仅针对 hERG 钾离子通道检测的局限,拓展至涵盖 7 种关键心脏离子通道的综合性评价,包括 hERG、Nav1.5、CaV1.2、NaV1.5-Late、Kv4.3、Kir2.1 以及 IKs 通道。通过同步检测药物对这些通道的作用,系统反映药物对心脏复极化过程中多离子通道的综合影响,从而更真实地模拟人体心脏的电生理反应。这种多通道协同评估的策略,有助于显著降低单一通道检测导致的假阳性与假阴性风险,提升心脏安全性预测的全面性和可靠性。

基于膜片钳的离子通道研究,当前 CiPA 离子通道工作组已标准化了手动和全自动膜片钳操作方案^[12]。但多项基于 CiPA 的研究显示,非临床数据与临床观察之间存在不一致现象。例如,氯喹、洛匹那韦及利托那韦所引发的心电图变化提示存在 CaV1.2 与 NaV1.5 通道阻滞作用^[13],而用于指导临床研究的离子通道实验数据却未显示这些药物对上述通道有明显影响。为增强非临床数据在监管决策中的可信度,需明确非临床-临床不一致性的来源,并填补相关代谢物数据缺口。Alvarez 等^[14]进一步研究了氯喹、洛匹那韦、利托那韦及范诺沙林对 hERG、CaV1.2 和 NaV1.5 通道的影响。结果表明,在采用更贴近生理条件的实验方案、并纳入药物活性代谢物作用考量后,离子通道阻滞曲线与药物诱发的心电图变化及早期心律失常表现之间的对应关系被显著优化。

考虑到生理温度等对实验结果的影响,ICH S7B Q&A 草案^[15](2020 年 8 月 27 日版)第 2.1 节中对离子通道研究的最佳实践考量方案进行了说明,包括以下几方面:(1) 阳性对照,即需为每种电流设置阳性对照,且药物浓度范围应覆盖 20%~80%的抑制效果;(2) 实验温度,应在生理温度 37 °C 或接近生理温度 35~37 °C 下进行;(3) 电压控制,在生理温度下,NaV1.5 和 CaV1.2 电流的峰值出现速度极快,因此在开始实验前应先在记录细胞中建立电流-电压关系,例如从 -60 mV 到 40 mV,以 5 mV 为增量,以排除电压逃逸现象。hERG 实验电压方案需每 5 秒重复 1 次,电压“斜坡下降”阶段持续 100 ms,从 40 mV 降至 -80 mV。2024 年,Johnson 等^[16]采用修订后的 CiPA 最佳实践方案,在生理温度下评估了维拉帕米对 hERG 钾通道的抑制效应,测得半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 225 nmol·L⁻¹,

与修订前结果 (252 nmol·L⁻¹) 相近,但实验成功率从 5% 提升至 25%,较原方案提高了 5 倍,更符合生理学研究的成功率要求。此外,Annie 等^[17]通过 7 个离子通道的膜片钳检测评估了氯喹和羟氯喹介导的 QT 延长及 TdP 的风险,成功评估了氯喹和羟氯喹对部分钾、钠和钙电流的抑制作用。

但此前 FDA 也提出了一些担忧,目前尚无开放数据格式来促进离子通道原始数据的共享,为了解决这一问题,2021 年在 CiPA 倡议下,业界、学术界和 FDA 的研究人员组成团队,并由健康与环境科学研究所 (HESI) 协调,制定了 CiPA 开放数据 (COD) 格式草案。为了将现有数据导出为 COD 格式,FDA 分团队还开发了一种基于电子表格的格式—表格化实验数据 (TED) 格式^[18]。

1.2 in silico 工作组

CiPA 体系引入了计算机模拟技术,通过构建心室动作电位的虚拟模型,预测药物在人体内潜在的致心律失常风险。这一方法不仅显著提升了风险评估的准确性,还有助于研究人员更深入地解析药物对心脏电生理的影响机制。

2019 年,Li 等^[19]基于 CiPA 工作组提供的体外离子通道数据,将药物对关键电流 (IKr、INa、INaL、ICaL 等) 的阻滞参数输入计算机系统,选用 O'Hara-Rudy 动态模型 (ORd) 进行优化,开发出 CiPAORdv1.0 模型。该模型考虑了生理温度对离子通道功能的影响,并采用 16 种 CiPA 药物验证其预测性能。结果显示,该模型对药物 TdP 风险的预测具有较高的准确性。既往研究通常提取动作电位复极化 90% 时程 (APD₉₀)、净离子电荷的指标 (qNet) 或内向电流的指标 (qInward) 等单一指标并通过二分类方法将其作为预测致心律失常风险的生物标志物。然而,Logistic 回归等分类方法属于简单的算法,无法完全有效进行风险分类。因此,2021 年 Yoo 等^[20]提出了人工神经网络模型 (ANN),利用 9 个多重输入特征 (包括动作电位形态、钙瞬态形态和电荷特征),以进一步提升药物毒性评估的性能。通过不确定性定量技术,将 28 种药物的膜片钳实验数据补充至 2 000 条。通过将这些数据应用于修改后的 ORD 模型,使用 12 种药物的数据进行训练,并使用剩余 16 种药物的数据进行测试。结果显示评估准确率相较于 2019 年 Li 等^[19]的研究提高了 6.4%。此外,使用单一的计算机模拟功能 (比如以 qNet 作为 TdP 风险评估生物标志物的回归模型) 无

法在整个动作电位 (AP) 中反映与 TdP 相关的全部特性。2022 年, Jeong 等^[21]建立了一种深度卷积神经网络模型 (CNN), 采用 “Adam” 优化算法和类别交叉熵损失函数进行训练, 从而实现了无需使用动态模型即可进行高效药物分类。对 CiPA 药物风险分类结果显示, 高、中、低风险药物的分类准确率分别为 98%、94%、89%, 准确率优于使用 qNet 的传统模型。上述模型依赖于 ORD 模型中单一生物标志物, 且未将 hERG 动态作为单个机器学习模型输入, 在捕捉影响药物诱导 TdP 风险的综合因素复杂性方面存在局限。为弥补这一局限, 2024 年, Fuadah 等^[22]构建了集成机器学习模型, 融合来自 CiPAORDv1.0 模型的计算机生物标志物与 hERG 动态特性, 并成功用于多种药物在高临床暴露下的风险分类, 相较传统单一生物标志物方法更为全面, 并保持高预测准确性, 且在多种临床条件下具有稳健性。2025 年, 研究人员又运用可解释的人工智能 (XAI) 机器学习模型开发了心脏毒性药物智能发现平台 (CUPID)^[23], 旨在预测与 hERG、Nav1.5 和 Cav1.2 通道相关的心脏毒性。该框架使用最新的跨物种实验数据集进行训练, 在五重分层交叉验证分析中, 风险评估准确率达到约 80%。CUPID 提供了早期心脏毒性全面的风险评估, 关键突破在于其可解释性: 预测以清晰的适用领域信息加以注释, 与心脏毒性风险相关的化学亚结构则通过夏普利加性解释 (SHAP) 值突出显示。但此模型目前还处于前期开发验证阶段, 后续应用还需采用阳性药物进行跨实验室验证。

1.3 干细胞工作组

CiPA 干细胞工作组采用 hSC-CMs 作为关键实验模型, 具有更接近人类心脏生理特性的优势, 可提供更为准确和真实的药物电生理效应评估。与传统评价模型相比, hSC-CMs 模型在预测药物心脏毒性方面展现出更高的相关性和可靠性, 有助于提升临床前心脏安全性评估的预测准确性与转化价值。

尽管人诱导多能干细胞来源的心肌细胞 (hiPSC-CM) 应用于致心律失常风险评估具有较大潜力, 但近年来业界对于实验可重复性、细胞成熟度等的担忧也一直存在。2024 年 Guerrelli 等^[24]通过微电极阵列 (MEA) 研究了时间变化、多孔板位置差异等因素对 hiPSC-CM 电生理特征的影响, 发现心脏相关终点的测量结果受细胞培养持续时间影响。提示, 为提高实验可重复性、确保数据解释

一致性, 建立标准化操作流程并详细报告关键实验条件 (如细胞系、培养时间、平衡时间、电刺激参数及原始数据等) 是十分必要的。而传统的 MEA 电极密度较低, 这在一定程度上限制了 MEA 技术的通量, 为解决这一问题, 2024 年, Lee 等^[25]在前期开发的高密度微电极阵列 (HD-MEAs) 基础上开发了 CardioMEA 平台, 可实现在 2 mm×4 mm 的范围内集成 26 400 个电极, 2 个电极间距仅 17.4 μm, 几乎跟单个细胞一样大小, 且可用于高级可视化分析。除了其核心功能外, CardioMEA 还集成了旨在识别患病和健康 hiPSC-CMs 之间关键电生理特征的模块。但此平台目前还在研究阶段, 后续还需大规模验证, 以进一步应用于电生理评估中。基于光学电压传感技术 (VSO) 的心律失常风险评估, 通量方面也存在相对局限, 2020 年, Bedut 等^[26]基于 VSO 开发了 Hamamatsu FDSS 系统, 结果显示使用该高通量系统对 96 孔内 hSC-CMs 的兴奋性、传导速度和晚期复极化阶段的适度电生理紊乱具有更高的检测能力。除此之外, 其团队还进一步优化了成像设备帧率, 这代表着基于多孔光学记录电生理信号的高通量药物筛选在信息丰度上取得了新进展。

研究人员在细胞模型优化方面也在不断努力。为进一步提升心肌细胞成熟度与预测能力, Li 等^[27]将动波与 MEA 相结合, 构建出 hiPSC 衍生的闭环心脏组织模型。该模型可自发启动动波并进行快速起搏, 促进了心肌细胞的结构与功能成熟, 从而改善了 hiPSC-CMs 常见的不成熟表现。在给予奎尼丁和哌莫齐特后, 该系统检测到的心律失常发生率高于传统 hiPSC-CMs 模型, 突出了其在 CiPA 框架中用于药物心脏安全性评价的潜在价值。然而, 仅依赖场电位时程 (FPD) 测量进行电生理评估, 可能无法完全评估药物诱导的心脏毒性全机制, 不同药物可能通过不同机制影响心肌细胞。因此, 结合场电位和收缩力测量的全面评估方法, 对实现准确的毒性评估至关重要。2024 年 Kanade 等^[28]推出的一种集成机械电生理平台解决了这些问题, 该平台可实现同时对心肌细胞的收缩力和场电位的进行实时监测。研究人员通过 6 种作用机制不同的心脏毒性药物展开验证, 结果表明该平台能够成功识别药物作用机制, 并准确评估毒性特征, 包括不抑制钾通道的药物。

除了对单药致心律失常风险展开评估外, 2025 年 1 项基于 hiPSC-CMs 的药物联用研究, 实现了临

床前药物联用致 TdP 风险的评估,结果显示,可比司他(QT 缩短药)和莫西沙星(QT 延长药)联合使用导致相较于对照组和单用莫西沙星组,场电位时程校正值(FPDcF)呈浓度依赖性地缩短,且通过局部胞外动作电位检测到莫西沙星诱导的心律失常在联用后被消除^[29]。

在向 FDA 提交新药临床试验申请(IND)的过程中,hiPSC-CMs 数据曾被作为支持性证据提交,与其他非临床数据共同支撑心脏安全性评估,体现了该类模型在药物研发早期识别潜在风险、指导临床开发策略中的实际应用价值。索磷布韦于 2013 年获批用于治疗慢性丙型肝炎病毒感染,当索磷布韦与抗心律失常药物胺碘酮联合使用时,曾出现严重症状性心动过缓的意外病例报告。后研究人员采用 hiPSC-CMs 进行了机制研究^[30]。结果显示,在 hiPSC-CMs 中,索磷布韦在胺碘酮存在条件下可抑制 L 型钙通道,而在胺碘酮缺失时无此效应^[31],该结果与索磷布韦和胺碘酮对离体豚鼠心脏房室结传导的协同作用一致。

1.4 临床 ECG 工作组

ECG 工作组的核心目标是开发并验证新型 ECG 生物标志物,以捕捉非临床离子通道数据未能预测的人体心脏电生理反应。由于并非所有 hERG 阻断及 QT 间期校正值(QTc)延长的药物均会引发 TdP,因此 QTc 延长不能作为临床上心律失常风险评估的唯一指标。实际风险需通过区分以下 2 种情形进行评估:(1)单纯 hERG 阻断药物(高 TdP 风险)表现为 QTc 延长伴随 J-Tpeakc 延长;(2)平衡型多离子通道阻断药物(低 TdP 风险)虽可能出现 QTc 延长,但 J-Tpeakc 不延长甚至缩短。

平衡型多离子通道阻断药物因同时阻断内向电流,可能不引起明显 QT 间期变化,故 TdP 风险较低,但这一特性也可能增加风险评估的复杂性,影响对药物真实致心律失常潜力的准确判断^[32]。为验证平衡型多通道阻滞剂是否存在心率校正后的 J-Tpeakc 延长现象,CiPA 研究选取平衡型阻滞剂洛匹那韦、多非利特及雷诺嗪开展临床试验,通过对 J-Tpeakc 进行浓度-反应分析,证实基于 QTc 与 J-Tpeakc 的浓度-效应关系,可有效区分以 hERG 阻滞为主的 QT 延长药物与具备平衡性离子通道阻滞特征的药物^[33]。然而,该研究样本量较小(仅 10 例受试者),可能不足以充分表征部分多通道阻滞药物的完整浓度-效应关系。ECG 工作组进一步对 28

种训练药物与 16 种验证药物,在 I 期临床试验中采集的 24 h 连续 12 导联心电图进行分析,结果显示,J-Tpeakc 对多离子通道失衡的检测灵敏度较 Fridericia-QTc 高出 18%,且不受进食或体位变化干扰。基于此,2024 年 10 月发布的联合白皮书已将 J-Tpeakc 列为 CiPA 框架下“推荐用于机制验证的心电图生物标志物”。同年 1 项 CiPA 验证子研究($n=48$)也表明,对于同时抑制 hERG 与晚钠电流(late- I_{Na})的药物代谢物,J-Tpeakc 延长幅度可被“抵消”显示,而 QTc 仍呈现假性延长;这一发现为 ICH S7B Q & A 新增“代谢物心电图评估应采用 J-Tpeakc”的条款提供了实验基础^[14]。尽管如此,相关研究仍存在一定局限性:受预设剂量与固定时间点 ECG 采集的限制,研究可能忽略药物血药浓度动态变化及活性代谢产物的影响,从而在一定程度上限制了 QT 间期评估的全面性。据此,2024 年国家药品监督管理局(NMPA)发布《药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则(征求意见稿)》^[34],阐述了采用药物浓度-QTc(C-QTc)研究替代标准的全面 QT 间期(TQT)研究的相关考虑,以指导创新药 C-QTc 研究高质量和高效率地实施、完成以及评估。

在人工智能(AI)高速发展的当下,2021 年研究人员探索了基于 AI 驱动的 ECG 临床决策支持工具是否能够实现射血分数(EF)的早期诊断。在该试验中,120 个团队被分组随机分配到干预组(AI 干预)或对照组(常规护理)。数据采集从 22 641 名无既往心力衰竭的成人中获得,主要结局为 ECG 90 d 内新诊断 EF 低($\leq 50\%$)。结果显示,试验符合预先设定的主要终点,表明干预措施提高了整体队列中低 EF 的诊断率。总体队列中,两组超声心动图利用率相似。这些结果表明,基于 AI 的 ECG 临床监测可以在常规初级保健环境中实现低 EF 的早期诊断^[35]。

2 CiPA 的机遇与挑战

近年来,CiPA 通过整合多学科技术,实现了对药物心脏安全性评估范式的革新。其核心进展体现在以下 4 个层面:(1)多离子通道系统评估,引入生理温度和标准电压等最佳实践,弥合了非临床与临床数据的差异,并改善了离子通道原始数据的共享与分析效率;(2)in silico 工作组在生理温度下,通过虚拟重建药物对人心室肌细胞动作电位的动态影响,实现致心律失常风险的定量预测与分级,并不断优化模型与算法,通过引入多维度输入条件

实现更全面的风险评估,并保持高预测准确性;(3)基于 hSC-CMs 的评价体系在细胞来源逐步标准化与成熟化的基础上,实验了通量与重复性同步提升;(4)ECG 工作组推动使用以 J-Tpeakc 为代表的新型 ECG 标志物,这类指标对多离子通道失衡具有更高的敏感性,且受食物、体位等混杂因素影响较小,标志着临床心脏安全性评估正从单一的 QT 间期监测,迈向基于电生理机制、更具特异性的生物标志物新阶段。CiPA 也为指导原则的优化提供了实验基础,ICH 于 2022 年通过了 E14/S7B Q&A 的新修订版本^[36],其中就参考了 CiPA 内容,包括引入机制性定量风险指标,标准化体外测试,针对离子通道测试提出了最佳实践建议(包括温度、电压方案等)以提升数据的可重复性与可比较性,对 hSC-CMs 来源、培养条件、记录质量以及灵敏度验证要求进行建议等^[37-38]。

CiPA 从科研成果向监管指南的转化,经历了从学术倡议到监管认可的系统性演进过程。自 2013 年 FDA 牵头启动 CiPA 倡议以来,各工作组通过大规模阳性药物验证、跨实验室验证、标准化实验方案等^[19],逐步构建了致心律失常风险预测框架。2022 年,ICH 发布 E14/S7B Q&A 第一阶段文件,提出“双阴性”非临床场景下的简化评估路径,标志着

CiPA 核心理念和框架正式融入 ICH S7B 和 E14 的修订进程,目前 CiPA 范式已通过 ICH 指南在全球范围内实施^[37]。这一转化历程深刻诠释了“创新-验证-协调”的 3 阶段演进范式:从基础研究的科学假说提出,到多中心验证数据的循证积累,再到国际监管框架的制度化嵌入。未来,CiPA 将不断完善,第二阶段 Q&A 预计将进一步细化对“非双阴性”化合物的评估建议。

尽管 CiPA 的不断优化已然代表了药物心脏安全评估领域的重大进步,但其全面实施仍面临一系列关键挑战(表 1)。在技术层面,不同实验室间细胞系、培养条件与设备的差异导致数据可比性不足,1 项基于 30 种 CiPA 药物的验证结果表明,不同实验室测得的 Cav1.2 通道 IC₅₀ 可能相差数十倍甚至上千倍^[13],导致同一药物在不同实验室被归入完全不同的风险类别,这直接影响风险评估模型在不同实验系统中的通用性与普适性。此外,现有体系仅支持单一离子通道检测,难以充分模拟多离子通道协同调控作用,Mangala 等^[40]揭示了离子通道共表达网络对心脏电稳定性的保护作用,进一步说明单一通道检测难以全面评估致心律失常风险;同时,现有模型缺乏对血管化结构及多器官交互作用的模拟能力,难以真实还原包含血供、免疫浸润

表 1 CiPA 范式局限与潜在解决方案
Table 1 Limitations and challenges of CiPA and potential solutions

类别	具体问题	现状/挑战	潜在解决方案/发展方向
实验室间的差异性	不同实验室间细胞系、培养条件和设备存在差异	实验数据难以直接比较,影响了风险评估模型在不同实验系统中的通用性与普适性	通过 AI 算法量化各实验室数据的相对不确定性,自动识别出与其他实验室存在系统性偏差的异常实验室,并在此基础上构建出多实验室间的共识值 ^[39]
离子通道单一性	仅支持单一离子通道检测	难以充分模拟药物在真实心脏组织中的传导特性、细胞间电耦合等复杂机制,导致对整体致心律失常风险的误判	构建心脏类器官模型,以更精准地模拟心脏内部多离子通道的复杂调控机制
多维、多器官预测能力有限	模型局限于单层细胞	模型主要基于单个心肌细胞,难以模拟包含血管化结构及多器官交互在内的真实体内微环境	构建血管化类器官模型,整合单细胞数据与三维类器官数据,以更真实地还原体内微环境;构建心脏类器官与其他器官共发育模型,并与 AI 深度融合,模拟人体内复杂的多器官交互作用
联合用药	缺乏标准化的药物联用评估框架	当前主要基于单药效应评估,但临床中 70%以上的老年患者同时使用≥5 种药物,这导致 TdP 风险被低估或误判 ^[41]	建立标准化的药物相互作用模型和可量化的联合用药风险评估指标
老龄化生理差异	未纳入年龄特异性参数	离子通道表达随年龄变化,当前 CiPA 模型未纳入年龄特异性参数,可能误判低剂量药物在老年人中的安全性	通过 AI 构建年龄特异性“虚拟人群”模型,纳入年龄相关的离子通道表达谱和动力学参数

及器官间信号交流在内的体内微环境。在应用层面, CiPA 研究主要基于单药效应, 缺乏针对联合用药的标准评估框架, 研究表明, 联合用药会以高度非线性方式改变 APD90 等电生理参数, 最终影响药物风险等级的评定, 如 2 个低风险药物维拉帕米与雷诺嗪联用的风险评定结果则为高风险^[41]。此外, 现有临床验证研究通常将老年群体排除在外, Bourgeois 等^[42]评估了 839 项针对心脏病药物研究中排除老年人的情况, 在这些试验中, 有 53% 的研究明确排除了老年人, 这进一步加剧了非临床预测结果与老年患者实际用药安全之间的“证据断层”^[43]。

在 AI 与生物学深度融合的背景下, 药物安全评估正步入一个挑战与机遇并存的新阶段。针对实验室间差异性问题的, 已有研究提出可通过 AI 量化各实验室数据的相对不确定性, 自动识别出与其他实验室存在系统性偏差的异常实验室, 并在此基础上构建出多实验室间的共识值^[44]。目前, 国内外正积极推动类器官技术的发展。FDA 已明确将逐步取消对单克隆抗体等部分药物开展动物实验, 转而采纳类器官等更为高效、更贴近人体生理特征的“新方法”(NAMs)作为替代策略^[45]。在 FDA 发布的 roadmap^[39]中, 也进一步强调了类器官的应用前景。因此针对现有模型无法完全模拟人体心脏的血管化、多离子通道等特征, 可通过构建血管化心脏类器官模型, 整合单细胞数据与三维类器官数据, 以更真实地模拟体内多离子通道调控机制以及体内微环境^[46]。值得注意的是, 可尝试将构建心脏类器官与其他器官共发育模型, 并与 AI 深度融合, 模拟人体内复杂的多器官交互作用^[47]。此外, 针对老龄化及联合用药等局限性, 一方面可构建年龄特异性的“虚拟人群”模型, 另一方面可建立标准化的药物相互作用模型, 从而形成可量化的风险评估指标。

总而言之, CiPA 标志着心脏安全性评价实现了从经验性、简化性向机制性、系统性的重要转型。该范式通过整合多离子通道电生理分析、计算模型动态模拟、人源心肌细胞实验以及新型 ECG 生物标志物, 构建了一套更具预测力与机制解释力的闭环评估体系, 为降低药物研发损耗、加速安全有效新药上市提供了新的机遇。然而, CiPA 要广泛应用于实践, 仍需持续应对若干核心挑战, 包括实验模型的标准化、数据来源的一致性、药物代谢物影响

的系统评估等。展望未来, CiPA 的发展必将是一个动态演进的过程: 一方面需依赖技术进步, 不断提升各环节的精度与可靠性; 另一方面, 也需要通过监管机构与学术界的协作, 推动其稳健融入全球药物研发与审评体系。唯有如此, CiPA 才能真正成为保障患者心脏安全、促进医药创新的基石性工具。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Onakpoya I J, Heneghan C J, Aronson J K. Post-marketing regulation of medicines withdrawn from the market because of drug-attributed deaths: An analysis of justification [J]. *Drug Saf*, 2017, 40(5): 431-441.
- [2] Clark M. Prediction of clinical risks by analysis of preclinical and clinical adverse events [J]. *J Biomed Inform*, 2015, 54: 167-173.
- [3] Sugiyama A, Goto A, Izumi-Nakaseko H, et al. Drug-induced long QT syndrome: Concept and nonclinical models for predicting the onset of drug-induced torsade de pointes in patients in compliance with International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E14/S7B guidance [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2025, 392(2): 100023.
- [4] Kałużna E, Nadel A, Zimna A, et al. Modeling the human heart *ex vivo*: Current possibilities and strive for future applications [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2022, 16(10): 853-874.
- [5] Bloothoof M, Verbruggen B, Seibertz F, et al. Recording ten-fold larger IKr conductances with automated patch clamping using equimolar Cs⁺ solutions [J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1298340.
- [6] Zhang J, Yuan H K, Yao X Q, et al. Endogenous ion channels expressed in human embryonic kidney (HEK-293) cells [J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2022, 474(7): 665-680.
- [7] Rampe D, Brown A M. A history of the role of the hERG channel in cardiac risk assessment [J]. *J Pharmacol Toxicol Meth*, 2013, 68(1): 13-22.
- [8] ICH. The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (ICH Harmonized Tripartite Guideline S7B) [S/OL]. (2005-05-12) [2026-02-04]. <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>.
- [9] ICH. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (ICH Harmonized Tripartite

- Guideline E14) [S/OL]. (2005-05-12) [2026-02-04]. <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>.
- [10] Zhang S T, Zhou Z F, Gong Q M, et al. Mechanism of block and identification of the verapamil binding domain to HERG potassium channels [J]. *Circ Res*, 1999, 84(9): 989-998.
- [11] 曾芸茜, 赵琪, 杨浩, 等. 综合性离体致心律失常风险评估倡议下基于人源性心肌细胞开展心脏毒性评估的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2025, 34(20): 2172-2179.
- Zeng Y Q, Zhao Q, Yang H, et al. Advances in cardiotoxicity assessment based on hSC-CMs under CiPA [J]. *Chin J New Drugs*, 2025, 34(20): 2172-2179.
- [12] 陈思蓉, 黄芝瑛, 王雪, 等. 综合性离体致心律失常风险评估研究新进展 [J]. *中南药学*, 2019, 17(10): 1729-1733.
- Chen S R, Huang Z Y, Wang X, et al. New progress in comprehensive *in vitro* proarrhythmia assay [J]. *Cent South Pharm*, 2019, 17(10): 1729-1733.
- [13] Crumb W J, Vicente J, Johannesen L, et al. An evaluation of 30 clinical drugs against the comprehensive *in vitro* proarrhythmia assay (CiPA) proposed ion channel panel [J]. *J Pharmacol Toxicol Meth*, 2016, 81: 251-262.
- [14] Alvarez Baron C, Zhao J, Guo D L, et al. Reassessing the conduct of patch clamp cardiac ion channel assays to improve nonclinical data translation to clinical ECG changes and proarrhythmia risk [J]. *Clin Transl Sci*, 2025, 18(12): e70451.
- [15] ICH E14/S7B Implementation Working Group. Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential Questions and Answers. Draft version [S/OL]. (2020) [2026-02-04]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/serarch/serarchTitle>.
- [16] Johnson A A, Trudeau M C. Inhibition of hERG K channels by verapamil at physiological temperature: Implications for the CiPA initiative [J]. *J Pharmacol Toxicol Meth*, 2024, 130: 107562.
- [17] Delaunois A, Abernathy M, Anderson W D, et al. Applying the CiPA approach to evaluate cardiac proarrhythmia risk of some antimalarials used off-label in the first wave of COVID-19 [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(3): 1133-1146.
- [18] FDA. Analysis and Reporting Pipeline for Cardiac Ion Channel Pharmacology Data [C/OL]. Poster presented at the FDA Science Forum. (2021-05-26) [2026-02-04]. <https://www.fda.gov/science-research/fda-science-forum/analysis-and-reporting-pipeline-cardiac-ion-channel-pharmacology-data>.
- [19] Li Z H, Ridder B J, Han X M, et al. Assessment of an *in silico* mechanistic model for proarrhythmia risk prediction under the CiPA initiative [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(2): 466-475.
- [20] Yoo Y, Marcellinus A, Jeong D U, et al. Assessment of drug proarrhythmicity using artificial neural networks with *in silico* deterministic model outputs [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 761691.
- [21] Jeong D U, Danadibrata R Z, Marcellinus A, et al. Validation of *in silico* biomarkers for drug screening through ordinal logistic regression [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1009647.
- [22] Fuadah Y N, Qauli A I, Pramudito M A, et al. A stacking ensemble machine learning model for evaluating cardiac toxicity of drugs based on *in silico* biomarkers [J]. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*, 2024, 13(12): 2159-2170.
- [23] Gambacorta N, Mastrolorito F, Togo M V, et al. CUPID: A free drug discovery platform for the explainable multi-ion channel assessment of cardiotoxicity [J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 290: 117575.
- [24] Guerrelli D, Pressman J, Salameh S, et al. hiPSC-CM electrophysiology: Impact of temporal changes and study parameters on experimental reproducibility [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 327(1): H12-H27.
- [25] Lee J, Duperrex E, El-Battrawy I, et al. CardioMEA: Comprehensive data analysis platform for studying cardiac diseases and drug responses [J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1472126.
- [26] Bedut S, Kettenhofen R, D'Angelo J M. Voltage-sensing optical recording: A method of choice for high-throughput assessment of cardiotropic effects [J]. *J Pharmacol Toxicol Meth*, 2020, 105: 106888.
- [27] Li J J, Hua Y, Liu Y T, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived closed-loop cardiac tissue for drug assessment [J]. *iScience*, 2024, 27(2): 108992.
- [28] Kanade P P, Oyunbaatar N E, Kim J, et al. Cardiotoxicity assessment through a polymer-based cantilever platform: An integrated electro-mechanical screening approach [J]. *Small*, 2024, 20(33): 2311274.
- [29] Geiger R M, Serna C III, Bhardwaj B, et al. Towards human cardiac new approach methodologies (NAMs) to evaluate the combination of repolarization prolonging and shortening drugs: A pilot study [J]. *Front Drug Discov*, 2025, 5: 1679626.
- [30] Lagrutta A, Zeng H Y, Imredy J, et al. Interaction between amiodarone and hepatitis-C virus nucleotide inhibitors in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes and HEK-293 Cav1.2 over-expressing cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 308: 66-76.
- [31] Millard D C, Strock C J, Carlson C B, et al. Identification

- of drug-drug interactions in vitro: A case study evaluating the effects of sofosbuvir and amiodarone on hiPSC-derived cardiomyocytes [J]. *Toxicol Sci*, 2016, 154(1): 174-182.
- [32] Wu Z Y, Zhou P X, He N, et al. Drug-induced torsades de pointes: Disproportionality analysis of the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 966331.
- [33] Vicente J, Zusterzeel R, Johannesen L, et al. Assessment of multi-ion channel block in a phase I randomized study design: Results of the CiPA phase I ECG biomarker validation study [J]. *Clin Pharma And Therapeutics*, 2019, 105(4): 943-953.
- [34] 国家药品监督管理局. 药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则 (征求意见稿) [EB/OL]. (2024-10-25) [2026-02-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4d9e0225cf1cac95b366c56d479d029b>.
National Medical Products Administration. Technical guiding principles for concentration-QTc clinical studies (draft for comment) [EB/OL]. (2024-10-25) [2026-02-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4d9e0225cf1cac95b366c56d479d029b>.
- [35] Yao X X, Rushlow D R, Inselman J W, et al. Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: A pragmatic, randomized clinical trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(5): 815-819.
- [36] ICH. ICH E14/S7B questions and answers: clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential [EB/OL]. Geneva: ICH, (2022-02-21) [2026-02-04]. https://database.ich.org/sites/default/files/E14-S7B_QAs_Step4_2022_0221.pdf.
- [37] Li Z. S7B integrated risk assessment Q&As. ICH E14/S7B Webinar on New Approaches for an Integrated Nonclinical-Clinical QT/Proarrhythmic Risk Assessment [EB/OL] (2020) [2026-02-04]. <https://sbiaevents.com/files2/ICH-Webinar-Oct-2020.zip>.
- [38] Strauss D G, Wu W W, Li Z H, et al. Translational models and tools to reduce clinical trials and improve regulatory decision making for QTc and proarrhythmia risk (ICH E14/S7B updates) [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2): 319-333.
- [39] FDA. Roadmap to reducing animal testing in preclinical safety studies [EB/OL]. (2025-10-24) [2026-02-04]. <https://www.fda.gov/media/186092/download>.
- [40] Ballouz S, Mangala M M, Perry M D, et al. Co-expression of calcium and hERG potassium channels reduces the incidence of proarrhythmic events [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(10): 2216-2227.
- [41] Qauli A I, Marcellinus A, Setiawan M A, et al. In silico assessment on TdP risks of drug combinations under CiPA paradigm [J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 2924.
- [42] Bourgeois F T, Orenstein L, Ballakur S, et al. Exclusion of elderly people from randomized clinical trials of drugs for ischemic heart disease [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(11): 2354-2361.
- [43] van Marum R J. Underrepresentation of the elderly in clinical trials, time for action [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(10): 2014-2016.
- [44] Tutmez B. Relative uncertainty-based Bayesian interlaboratory consensus building [J]. *Sci Total Environ*, 2023, 870: 161977.
- [45] FDA. FDA announces plan to phase out animal testing requirement for monoclonal antibodies and other drugs [EB/OL]. (2025-10-24) [2026-02-04]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-plan-phase-out-animal-testing-requirement-monoclonal-antibodies-and-other-drugs>.
- [46] Lee S G, Kim Y J, Son M Y, et al. Generation of human iPSCs derived heart organoids structurally and functionally similar to heart [J]. *Biomaterials*, 2022, 290: 121860.
- [47] Rockel A F, Brunnbauer T, Wagner N, et al. Tissue-resident macrophages co-develop with myocardial tissue in human induced pluripotent stem cell-derived organoids [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1629988.

[责任编辑 刘东博]