



2016EHRA/ESC 立场声明：体表心电图 QT 间期变异测量、生理基础和临床价值

Mathias Baumert¹, Alberto Porta^{2,3}, Marc A. Vos⁴, Marek Malik^{5*}, Jean-Philippe Couderec⁶, Pablo Laguna⁷, Gianfranco Piccirillo⁸, Godfrey L. Smith⁹, Larisa G. Tereshchenko¹⁰, and Paul G.A. Volders¹¹

1、电气与电子工程学院，阿得雷德大学，阿得雷德，SA，澳大利亚；2、意大利，米兰，米兰大学医学院生物医学科学系；3、意大利，米兰，圣多纳托，IRCCS Policlinico，心胸血管麻醉与重症监护室；4、荷兰，乌得勒支，乌得勒支大学医学中心，医学生理学教研室，心肺科；5、英国，伦敦 SW36LY，Dovehouse 街，皇家学院，伦敦大学和美国国家心肺研究所，圣保罗心脏电生理室；6、美国，纽约，罗切斯特，罗切斯特大学医学中心，心脏研究后续方案；7、西班牙，萨拉戈萨，萨拉戈萨大学和 CIBER-BBN；8、意大利，罗马，罗马萨皮恩扎大学，麻醉、老年、呼吸、神经、心血管科学系；9、英国，格拉斯哥，格拉斯哥大学，心血管和医学科学研究所；10、美国，俄勒冈，波特兰，骑士心血管病研究所，俄勒冈健康与科学大学；11、荷兰，马斯特里赫特，马斯特里赫特大学医学中心，马斯特里赫特心血管病研究所，心内科。

2015 年 11 月 4 日收稿，2015 年 11 月 5 日修订后接受。

摘要：本共识讨论体表心电图每搏心率 QT 间期变异性的电现象。此文覆盖了测量规则、生理基础和 QTV 临床价值。技术问题包括 QT 间期测量和 QTV 与心率变化之间的关系。QTV 前沿研究包括 QTV 生理学的理解、对 QTV 与神经活动直接监测之间的联系进行系统评估、依赖其它生理指标变异性的 QTV 模型、QTV 和一般 T 波形态变化间的区别，以及 QTV 在指导治疗方面的实用性评估。QTV 增大似乎是心律失常和心血管死亡事件的危险标志，但关于它是单独用于指导治疗，还是与其它危险因素共同指导治疗的的问题还有待商榷。QT 间期变异性可能具有交感神经紧张活动的非侵入性评估方面的作用。

关键词：心电图，QT 间期变异性，复极化，心率变异性，交感神经活动，自主神经系统

背景

2014 年欧洲心脏节律协会(EHRA)与欧洲心脏病协会(ESC)心肌细胞电生理工作组共同任命本文作者团队一起对主题为每搏心率 QT 间期变异性(QTV)进行综述，以期提供有关体表心电图 QT 间期变异测量、生理基础背景和临床应用价值等方面的共识。此外，有关主题的评述部分，以斜体字突出显示。体表心电图 RR 间期检测显示了自发的心率变化，通常称为心率(HR)变异性(HRV)，与窦房结的自律性相关¹。QT 间期也显示自发心率

波动，这反映了心室去极化和复极化中微妙的时段变化。这些被称为 QTV，通常与 HRV 同时进行监测。一般来说，在正常静息心率稳定的条件下，与小于 5 毫秒的标准偏差相比(图 1)²，QTV 是小的(比 HRV 小 2-3 个幅度)。即使一些关系中，与在复极时间内 T 波幅度³和形态⁴的相邻心率变化相比，QTV 不同于这种 T 波变异性或交替性，与之相比，假设心室除极更加稳定，那么 QTV 被理解为用于测量心室复极时间的变异性。

*Corresponding author and Chair of the Writing Committee.Fax:+44 20 8660 6031.E-mail address:marek.malik@btinternet.com

Published on behalf of the European Society of Cardiology.All rights reserved.&The Author 2016.For permissions please email:journals.permissions@oup.com.

方法

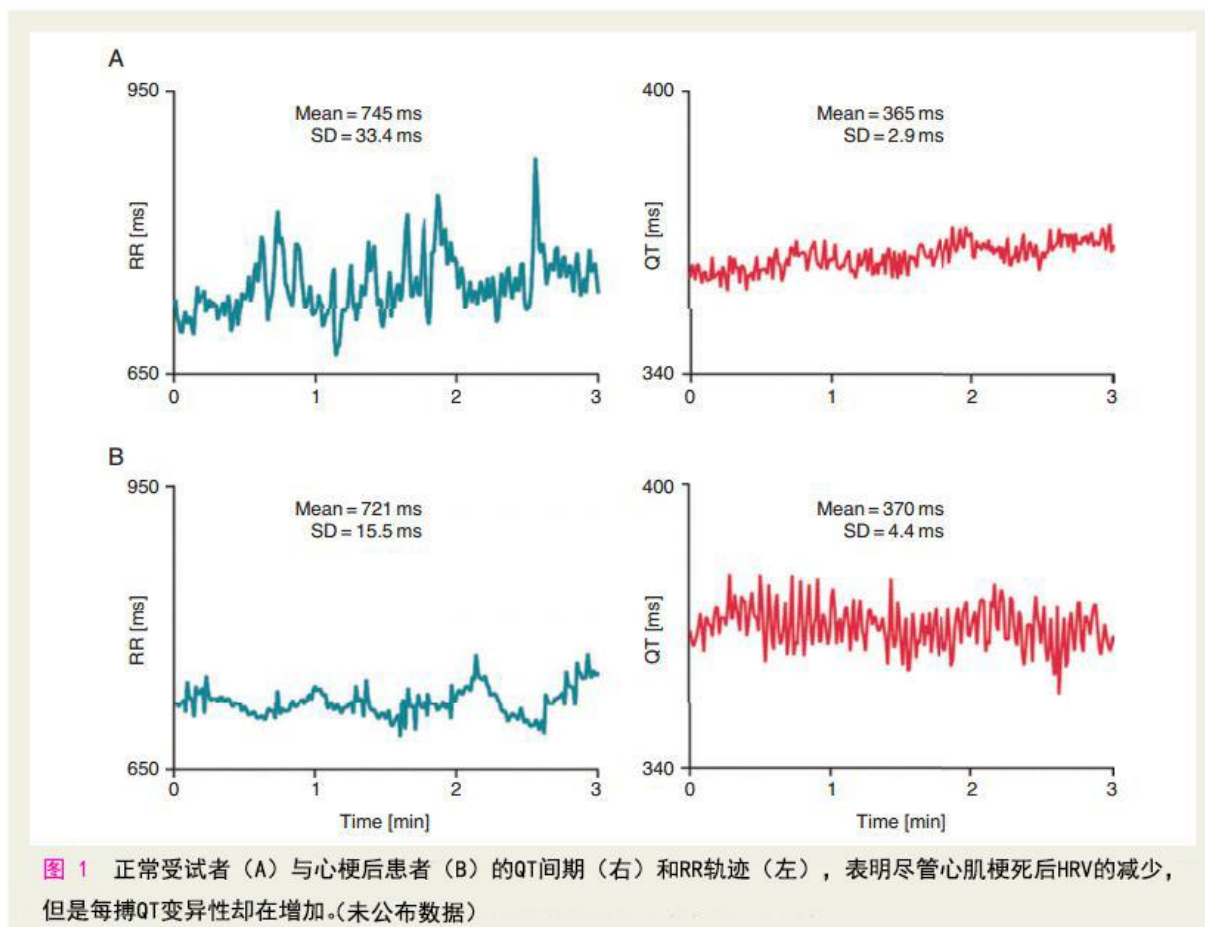
测量原理

QT 间期测量

正常情况下，可被高分辨率 ECG 记录到的相邻 QT 间期的变化非常小。精确的判断 T 波终点（T wave end, T_{end} ）是非常具有挑战性。绝大多数商用心

电图机利用切线和阈值检测法来测量 QT 间期平均值、心率校正的 QT 间期和 QT 间期的动态变化⁵。

虽然这些方法过去常用于 QT 变异度(QTV)分析⁶⁻¹⁰，但其准确性似乎不高，因此应考虑应用其他方法来测量 QT 间期¹¹。



专用 QTV 测量技术将全部或部分心电图波形与使用者自定义或计算机自动化定义的一个或数个模板进行配对分析。既然特定 ECG 导联的 T_{end} 不一定能够反映真实的复极化结束情况，因此，需要考虑应用标准 ECG 来获取特定导联 QT 间期以外的相关信息。

鉴于对 QTV 的所有考虑，我们也应该认识到 QT 间期的测量不需要利用 T 波自身的信息。代表复极变异性的相邻 T 波形态变化也应纳入复极变异性的分析中。然而，这篇文章只涉及到 QTV，没有提到更多用来说明 T 波形态及其相关变化意义的文献。

最常用的方法是将每个心动周期延长或缩短的 ST-T 段与使用者定义的 ST-T 段模板进行匹配比较，可以得到相对于模板的 ST-T 段时间变化¹²。假定 QRS 间期是恒定不变的，当然了，由于存在激动序列相关的频率依赖性变化，这并不总是完全精确。考虑到原发性复极变异和由于激动序列调整所致的继发性复极变异，用于模板匹配的指标变异可能被错误地解读。还推荐使用与模板 T 波降支时间进行比较及进行相邻 Q 波起始时间的探测方法¹³。最近，推荐使用基于全部 QT 间期二维曲化的配对法¹⁴。平均基准部分是备选的基础模板配对方法。操作者选择的模板持续时间对测量重复结果影响极小¹⁶，而且有报道显示操作员之间以及内部操作者的变异性极低¹⁷。自动模板生成可改善 QTV 的重复性。

推荐运用功能强大的（半）自动化 QTV 模版配对分析技术¹⁸。

心电图导联和 T 波振幅

不同导联 QT 间期变异性是不一样的，这反映了心肌局部复极信号的异质性、受呼吸的影响或其他原因导致的干扰（例如肌电位）¹⁹。通过对常规 12 导联心电图进行短程 QTV 分析显示导联间的差异较大²⁰。来源于动态心电图短程 QTV 分析显示侧壁和膈面/前壁导联间的差异极大²¹。电生理研究显示 I、AVF 和 V2 导联的 QTV 差异不明显或中度相关²²。与 X 和 Y 导联相比，Z 导联 RT_{peak} 的测量与深呼吸所致的心电轴运动相关²³。T 波的振幅影响 QTV(图 2)。高 T 波导联和高信噪比通常会减少 QTV^{2,20}。反之，低平的 T 波会导致 T 波终点的不确定性，变异性会增加。有些研究显示（并非所有的研究²⁴）QTV 与 T 波的振幅呈负相关^{18,20}。

使用简单的测量方法一定要小心。例如，即使看起来形态一致，T 波振幅的波动会导致 T 波降支时间的变化，最终会影响切线法确定 T 波的终点。T 波终点的变化与复极变化无关。

多导联心电图占主导地位的奇异值分解组成部分可用于 QTV 分析²⁵。测量不同导联 QTV 差别可以获得空间复极异质性的信息²²。不同导联 QTV 差别反应出心室复极局部病理性差异¹⁹。

通过对不同研究的比较，如果使用单一导联分析 QTV，常采用 II 导联²。此外，还可以选择较高 T 波的导联进行分析。有报道显示 QTV 与 T 波的振幅和噪音强度有关。多导联的 QTV 分析还需要进一步的调查。

对单一导联 QTV 研究的解释需要反映该导联最早去极和最迟复极在该导联轴上的投影。信息中没有包含沿着电轴最早去极和最迟复极化的组织的部位。

RT_{peak} 和 QT_{end} 测量

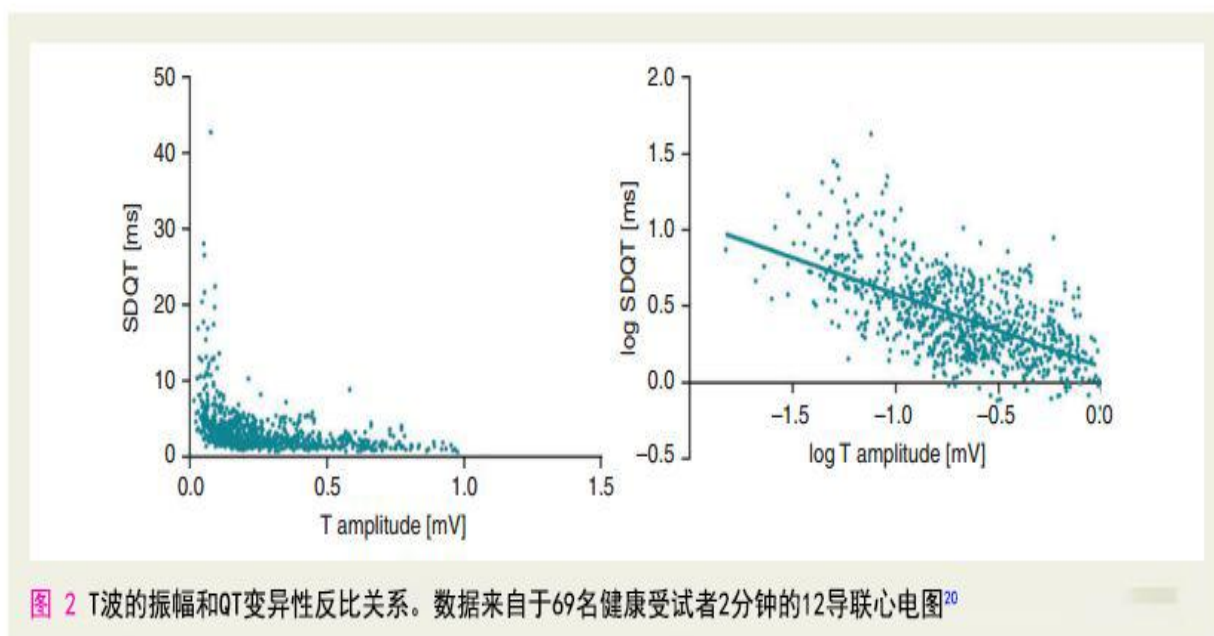
早期的研究以及应用动态心电图研究常用 RT_{peak} 间期来测量复极的变异性²⁶⁻³⁰，因为与 RT_{end} 计算方法比较，这种方法相对容易且受宽频噪音影响小。比较 RT_{peak} 和 RT_{end} 的变异性显示 HRV 主要对 T 波早期变化的部分有影响²³。正常人群 QT_{peak} 变异性与 QT_{end} 变异性明显相关，但在心脏疾患的病人中这种相关的程度降低³¹。与 RT_{end} 相比，RT_{peak} 间期对周期性噪音更敏感²³。

不同导联，T_{peak} 是有差异的，而且受心轴运动的影响。T 波降支包含有许多心肌复极异质性的信息，所以 QTV 的分析应该包含对 T_{peak}-T_{end} 间期的分析。

QT 间期和 QT 变异度的率校正

大部分 QTV 的研究并没有考虑进行心率矫正，而有些研究仅介绍了 QT 间期对以前 RR 间期的依赖性或者在频域评估 QT-RR 耦合²⁶⁻²⁸，以及使用通用率矫正公式³²。更多的最新方法解释了 QT 对其前面的 RR 间期的依赖性³³ 以及其他的影响因素（如呼吸的影响）³⁴。既然 QT-RR 关系在不同个体间存在差异，那么通用的矫正公式可能会有问题。同时考虑滞后效应，个体特异性校正公式被提出来用于测量 QT 变异度，但由于从频率驱动的干扰中分离

出 QTV 的技术受到挑战，因此依旧缺乏 QTV 的分析框架^{35,36}。最直接的解决方法是研究固定 HR 时的 QTV。因为心脏起搏是不可行的，有些技术在生理条件下能够取得心率的相对稳定和限制心动周期依赖的 QT 变化³⁷。除非迟滞合并，基于心脏周期图像读出模式的策略并未考虑到相邻 QT-RR 动态关系（例如，QT-RR 关系有赖于 RR 既往的变化）和仅提供 QT-RR 关系的静态估测³⁸。联合图像读出以及瞬时 QT 变化的方法正处于评估之中³⁹。



只有同时报道非心率矫正的 QTV 和 HR（除了常用的 QTV-HRV 比值）以及在稳定心率情况下研究 QTV，才能有彻底和独立的验证方法将 QTV 从 HR 中分离出来。

QT 间期变异性指标

表 1 总结了常用的 QTV 测量方法。大多数作者报到的是 QT 标准差（standard deviation，SDQT）或者是 QTV 差异（variance of QTV，QTvar）^{8,13}。有些研究也报道应用 QT 间期平均值的平方进行的

QT 间期变异以及基于 Poincare' plot 的短程变异性^{40,41}。也会计算 QTV 与 HRV 的比值，而 QTV 指数（QT variability index，QTVi）更为常见些（表 1）^{12,39,42-47}。

新近推荐使用基于 $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ 间期计算 QTVi。其他的 QTV/HRV 包括 QT 标准差以及 RR 间期。短程 QT 变异性与短程 RR 变异性比值由 Poincare' plots 来评估⁴¹。尽管这些指标的基本原理相同，但是比值却不同，使不同研究间的横向比较显得困难。

表1 每搏QT间期变异性的常用变量

Variable	Units	Description
QT variability		
SDQT	ms	Standard deviation of QT intervals; $SDQT = \sqrt{\frac{1}{N} \sum (QT_n - QT_{mean})^2}$
QTVN	du	Normalized QT interval variance; $QTVN = \frac{SDQT^2}{QT_{mean}^2}$
STVQT	ms	Short-term QT interval variability; $STVQT = \sum \frac{ QT_{n+1} - QT_n }{N\sqrt{2}}$
LTVQT	ms	Long-term QT interval variability; $STVQT = \sum \frac{ QT_{n+1} - QT_{n-2} - 2QT_{mean} }{N\sqrt{2}}$
QT variability normalized to HRV		
QTVi	du	QT variability index; $QTVi = \log \frac{QTVN}{HRVN}$ or $QTVi = \log \frac{QTVN}{RRVN}$
VR	du	Variability ratio; $VR = \frac{STVQT}{STVRR}$
Frequency domain markers of QTV and QT-RR variability interactions		
QTV_{LF}	ms^2	Power of QTV assessed in LF band (from 0.04 to 0.15 Hz)
QTV_{HF}	ms^2	Power of QTV assessed in HF band (from 0.15 to 0.5 Hz)
$ H_{qt-rr} $	du	Transfer function gain from RRV to QTV; $ H_{qt-rr}(f) = \frac{ C_{qt-rr}(f) }{S_{rr}(f)}$
ϕ_{qt-rr}	rad	Cross-spectrum phase from RRV to QTV; $\phi_{qt-rr}(f) = \text{phase of } C_{qt-rr}(f)$
$K_{(qt-rr)^2}$	du	Squared coherence between RRV and QTV; $\frac{K_{(qt-rr)^2}(f) = C_{qt-rr}(f) ^2}{S_{rr}(f)S_{qt}(f)}$
Time domain QTV decomposition		
RR-related QTV	ms^2	QTV linearly related to RRV
RR-unrelated QTV	ms^2	QTV linearly independent of RRV
Normalized RR-related QTV	du	Percentage of QTV linearly related to RRV
Normalized RR-unrelated QTV	du	Percentage of QTV linearly independent of RRV

du, dimensionless units; LF, low frequency; HF, high frequency; N, number of beats; HRvar, variance of HR time series; RRvar, variance of RR time series; HRVN = HRvar/HR²_{mean}; RRVN = RRvar/RR²_{mean}; RRV, RR interval variability; S_{rr}, RRV power density spectrum; S_{qt}, QTV power density spectrum; C_{qt-rr}, cross-spectral power density between QTV and RRV.

重要的是，QTV 和 HRV 之间的一般比例关系的生理证据是缺乏的。而不是将真正的 QTV 从 HRV 的影响中分离出来，这些比值是与 QTV 和 HRV 部分相关的综合测量指标。

QTV 频域分析发现振荡与呼吸频率和特劳伯-赫林-买耶波相关（图 3）²⁶⁻²⁸。平方一致性量化 QT-RR 偶联作为频率函数^{12,26,29,49,50}证实在低频和高频间存在显著相关性（图 4）。因此，QTV 中的低频和高频节律至少在一定程度上反应了 QT 率的调整^{26,27,29}。传递函数分析 HRV 作为输入，然后利用 QTV 作为输出估计增益和相位的 QT-RR 关系作为频率的函数(图 4)。

更多复杂的方法，如多元线性模型和部分流程分解能量化由变量驱动的 QTV（例如由 HRV 或呼吸驱动的 QTV）。表 5 显示了这个分解的一个例子。（也见于附录 A）。最近非线性动力系统和信息理论已经用于测量 QTV（附录 B）。

现在需要能明确 QTV 指数冗余性的对比研究。如果使用综合式测量，应该报道 QTV 和 HRV，包括多变量分析 QTV 和 HRV 在实际病例中所占的比例。鉴于 QT-HR 关系的复杂性和非线性关系，慎重考虑 QTV-HRV 的简单线性关系。迄今为止，频域参数还未得到充分的证实，还需要在临床中得到进一步的证实。

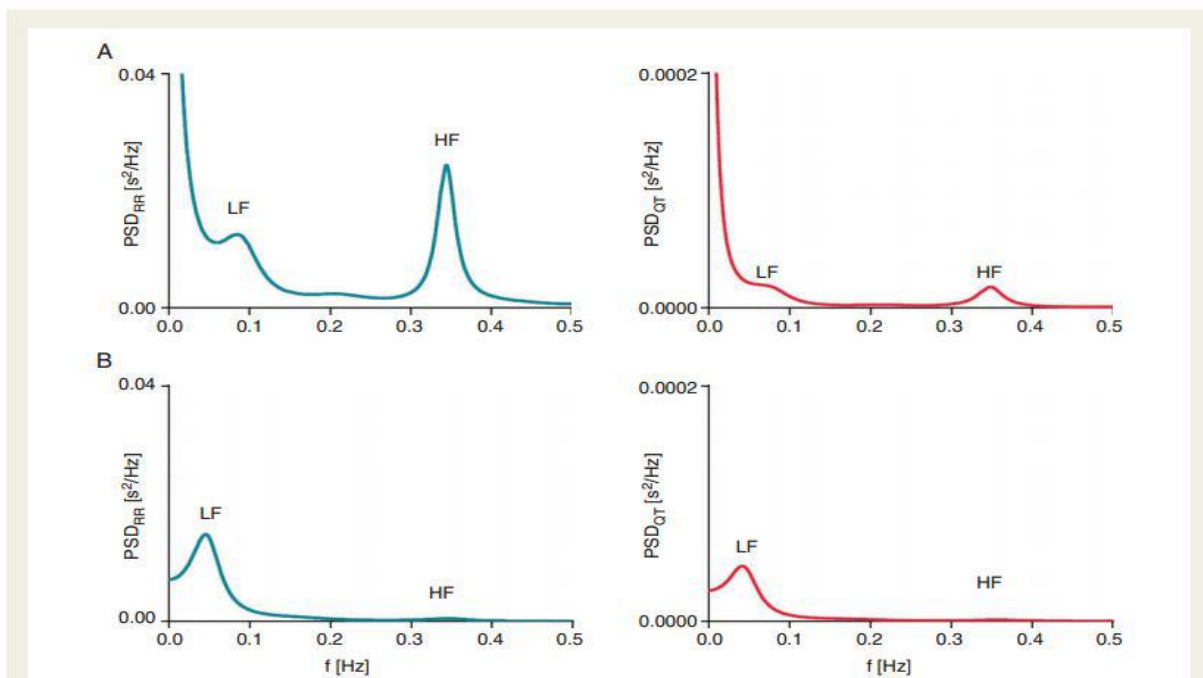


图3 在休息状态下的仰卧位 (A)，在90度直立倾斜 (B)，RR (左) 和QT系列 (右) 的功率谱密度 (PSD) (未公布数据)。

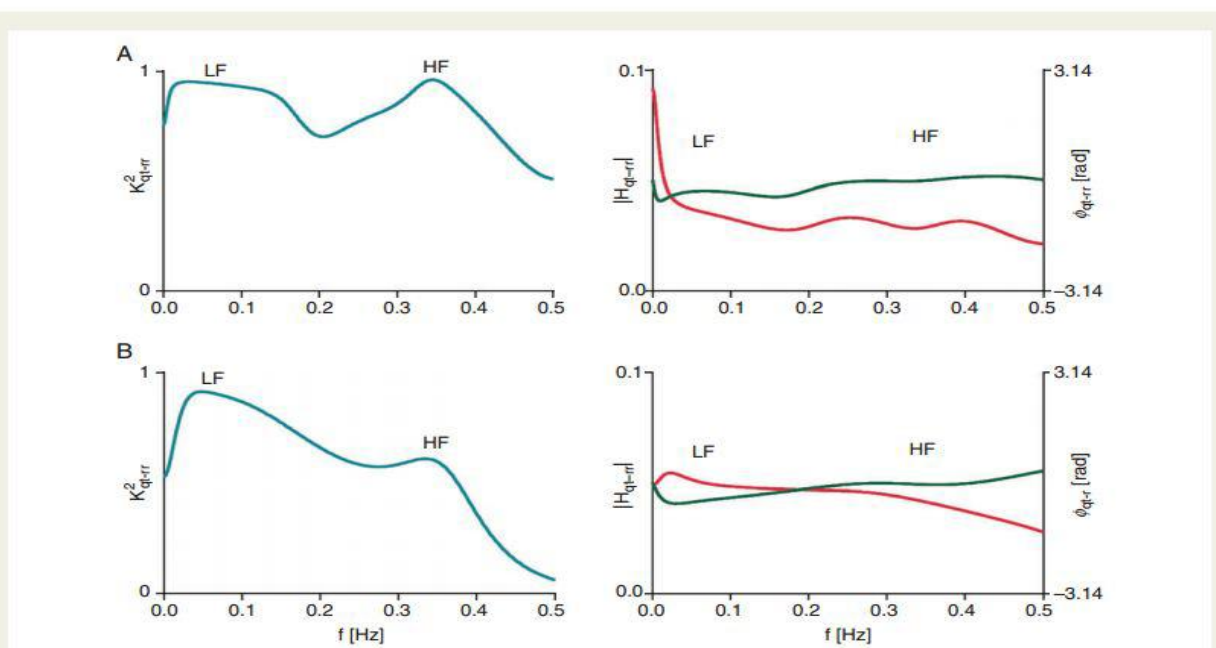
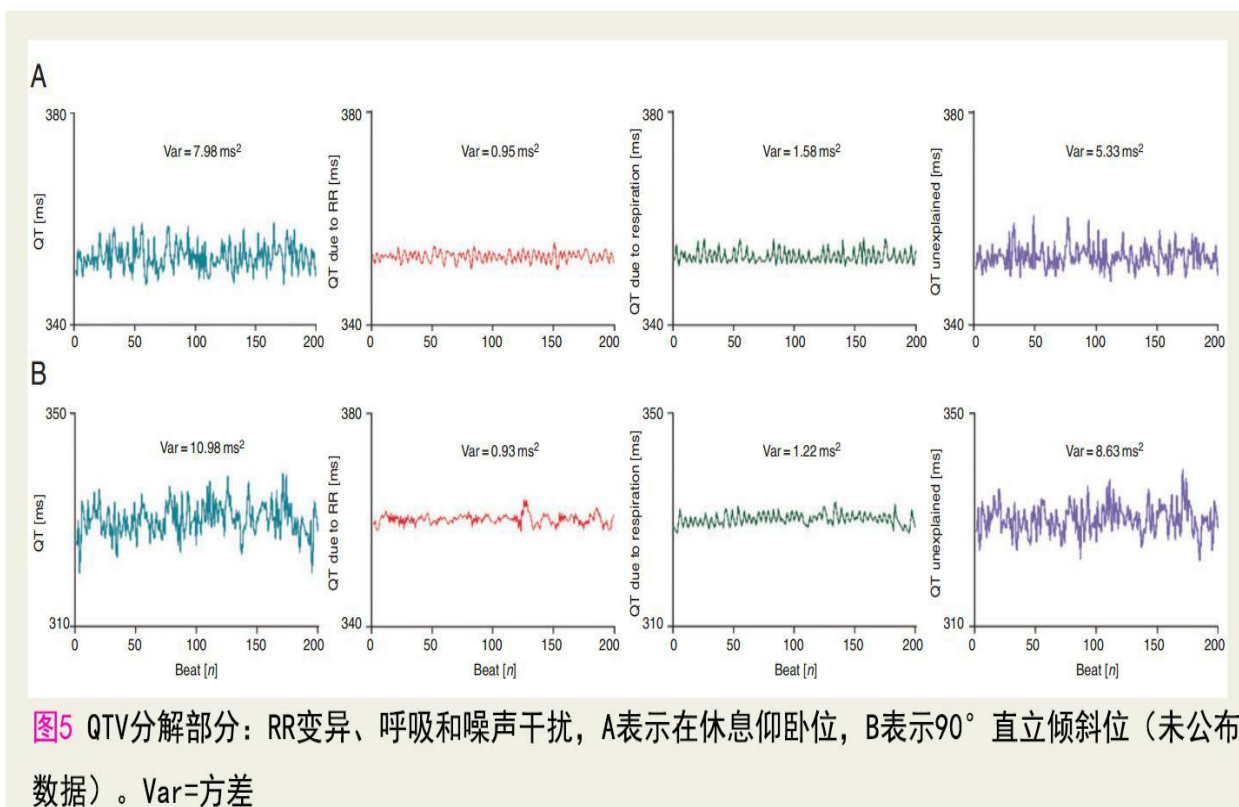


图4 左图：RR和QT系列之间的平方相干函数，右图：从RR变异性到QTV传递函数的增益 (红线) 和相位 (绿色线)。最上面一行 (A) 显示了在休息仰卧位的结果，底排 (B) 显示了在90° 直立状态下的结果(未公布数据)。



再现性研究

与HRV比较，短程QTV随机跨24小时心电图测量具有较好的再现性，其变异系数为0.22²²。不同时间从24小时心电图中进行QTV分析显示SDQT的变异系数是0.14⁸；健康人的QTV_i的变异系数是0.18，终末期肾病患者¹⁷的变异系数是0.40。健康人的短程心电图逐月和逐年的QTV_i分析其变异系数分别是0.08和0.09⁵¹。卧位和坐位短程心电图比较变异系数是0.12⁵¹。由于QTV受自主神经功能的影响，在长时间记录中，自主状态下，时间迁移对重复性有不利的影响⁵²。STVQT的重复性优于QTvar.⁵³。

只有少量的关于QTV再现性研究可被利用。因此需要更多的集中研究。

QT间期变异性的标记的技术方面影响

ECG采集要求

在QTV研究中心电采集和预处理尚未实现标准化。滤波和数字化的影响需要深入调查。采样率的系统比较显示，500赫兹是足够的，而200赫兹及其以下可能人为地增加QTC值⁵⁴。数字噪声和模拟理论调查研究也表明，对于QTV测量，500赫兹是足够的采样率⁵⁵。可推荐0.05 Hz的高通截止频率。使用较高的高通截止频率，例如减少基线漂移，如果不能影响到T_{end}测量，可能显著扭曲T形态。足够的精细的增益分辨率可以避免对数字化T波的“楼梯”效应。需要调查低T波振幅的上QTV效果和建立最小增益分辨率（与T波振幅）的研究。

记录时间

大多数QTV研究都使用短期心电图，特别是256-512s或256-512次，采用推荐短期HRV分析的时间框架¹。QT-RR滞后可能会引入瞬态变化。因此，在基于看似静止心率下推断短期QTV的平稳性

时，谨慎是必要的。为了解决这个问题，离散时间序列去趋势已被提出¹²。检测昼夜或昼夜周期等更长时间的 QT 间变异性也已报道。然而，在大多数情况下，记录被分为相对短的无噪声的片段而分别进行分析^{7,8,10,56,57,58}。较长的记录经常被用于非线性分析⁵⁹。

关于 QTV 分析的指导性时间框架的选择方面的数据较少。需要系统的调查。

心电伪影的影响

与传统的 QT 间期的测量技术相比，模板匹配技术能够更好地处理宽带噪声干扰¹⁸。然而，对与模板持续时间有相似间隔的低频噪声干扰，他们是敏感的²。基线漂移可能进一步增加 QTV 测量时的噪声干扰^{2,18,23}，但它的影响在很大程度上取决于它的去除方法。由于呼吸性心脏轴运动引起的心电图振幅调制和空间旋转是另一个测量噪声干扰来源²³。当轴运动时，它对 QTV 的影响被报道是虽然很小的¹⁸，但有意义⁶⁰。QTV 分析至少需要 15dB 的信噪比⁶¹。

定量程序应专门用来评估和降低心电图伪影对 QTV 计算的影响。

除非一个研究本质决定不同的条件，在心电图的测量记录中，QTV 调查应包括（但不一定限于）是仰卧位置，以使得不同的报告可以进行比较。

异位搏动

异位搏动被排除在规则心室传导下复极不稳定性研究²²。由于室性早搏本身可以触发室速/室颤（VT/VF），因此包含异位搏动的整个 QTV 评估已被提出⁶²。近日，室性早搏前后 QTV 被发现可用于

预测慢性心力衰竭（CHF）和增加 VT/VF 风险的非持续性 VT⁶³。后异位 QT 模式可能与压力反射回应有关系。

异位和随后心律搏动应从 QTV 评估排除。异位和随后的节拍应排除 QTV 评估。异位早搏 QT 响应可以单独分析，并值得进一步调查研究。

技术推荐

QT 间期变异性（无 HR 校正）应在稳定的 HR 下测量，使用 0.500 Hz 高分辨率心电图记录的 II 导联的或最高 T 波导联的整个 QT 间期。需要研究比较（i）可用 QTV 测量算法和标准的一致性，（ii）再现性，和（iii）记录持续时间。

QT 间期变异的生理基础

QT 间期与心率的关系

静息状态下，HRV 是 QTV 的一个主要生理性原因⁶⁵。QT 间期通过动作电位时程(action potential duration, APD) 与周期长度呈细胞依赖性而与心率相关⁶⁶。QT 间期对于 RR 间期变化的反应包括快速及缓慢两个过程^{67,68,69,70}，从而导致显著的滞后效应⁷¹。图 6 所示 QT 间期随心脏起搏心率的变化和残留的 QTV。QT 间期与 HR 之间的关系遵循个体特异性和良好重复性的曲线关系⁷²。诸如直立体位变化的基本的生理动作揭示 QT 间期随 HR 变化具有加速/减速依赖的滞后现象⁷³。心脏的起搏顺序也会影响 QT-RR 间的关系⁷⁴。虽然 QT-RR 关系对于 QTV 是非常重要的，自发条件下 QT 对于 RR 的动态反应大部分仍然是未知的。

无论在静止还是非静止 HR 条件下，人们仍需进一步研究 QT-HR 关系对于 QTV 的影响。直到人

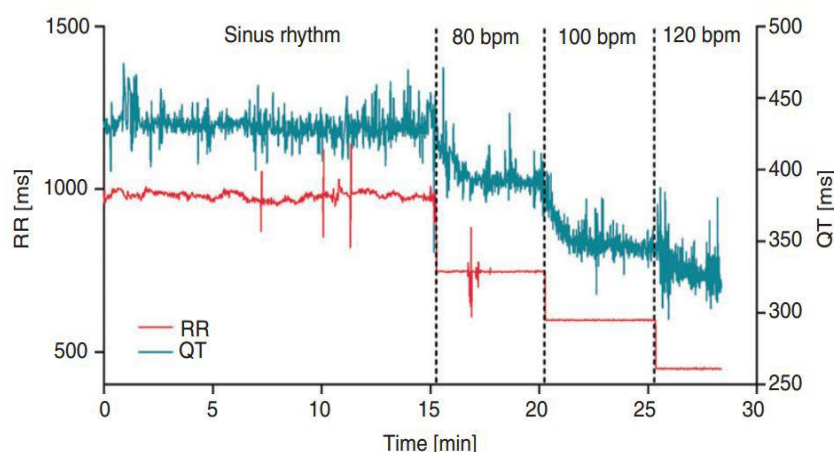


图6 在自发窦性心律和以不同的速率在右心房起搏的病人RR（红色）和QT间期（绿色）的例子，说明在RR间期变异性缺失的情况下QT间期和残余QT间期变异性的速率适配（未公布数据）。

们对 HR 变化的影响有更深的认识之前，QTV 应该在稳定的 HR 状态下被评估。

细胞机制

在一个恒定的 RR 间隔内的 QT 时长变化是由整个左心室复极的心跳逐搏动态变异性(BVR)而引起的。两个因素可能会在逐搏动态的基础上改变复极：(i)心室激活模式及/或传导速度的变化；(ii)心室 APD 的变化。迄今为止，人们的研究方向主要集中于心脏复极化时的形态及时程潜在变化基础上的那些机制，正如来自心室表面/心内膜的单相动作电位记录以及来自跨壁心室楔形组织块的跨膜记录和来自单个分离的心肌细胞微电极记录所证明的那样

75,76,77,78,79。

APD 是由电压和时间依赖性的离子电流的大小和时程来决定的。主要的外向电流是由通过特异性通道类型流出的 K^+ 离子触发的，快速及缓慢激活延迟整流钾离子通道(IKr 和 IKs)、瞬时外向电流(Ito)以及内向整流钾离子通道(IK1)。内向电流，特别是晚钠电流 (INaLate) 和钙电流(ICa, L)，也决定了

APD。除此之外，还有经细胞内 Ca^{2+} 离子调节的离子电流，包括 Ca^{2+} 激活的 Cl^- 离子电流(ICl,Ca), ICa,L 和 Na^+/Ca^{2+} 交换体(NCX)，都可以使细胞内 Ca^{2+} 浓度逐搏改变，进而促进 BVR 的发生。心肌代谢状态也会间接通过代谢产物控制的离子通道快速地影响 APD，如 ATP 敏感性钾通道 (KATP) 或者通过细胞外环境，如由组织灌注引起的 K^+ 和 H^+ 浓度变化。虽然不稳定的组织灌注特点可能有助于 BVR，但是这还未被实验证实。

这种情况进一步被直接、快速地 APD 调节复杂化，这种调节是通过一种缩短的心室舒张间期限制内向电流的再激活和外向电流的失活，进而来缩短 APD 的进程。这种关系的形状及斜率会显著影响 APD 的稳定性。如果舒张间期和下一次 APD 之间的关系有一个缓缓地斜率，在恢复稳态前，舒张间期的细微变化，仅能引起 APD 的瞬时改变。从理论上说，关系 1 中的斜率的存在，才导致了持续逐搏 APD 的变化。然而，由此产生的模式是稳定的 APD 交替⁸⁰；因此，APD 单相依赖舒张间期不能单独解

释 BVR。然而，已经有人报道过更加复杂的(如双相或三相)关系⁸¹，预测 APD 和 RR 间期的复杂关系可有助于 BVR 的分析。最近的一项关于在犬心室心肌细胞中 APD，APD 交替和 BVR 关系的研究⁷⁷发现 APD 交替和 BVR 与之前认为的频率依赖及它们之间相关的机制变化不一样，这意味着 BVR 与交替脉的联系具有直接的离子机制。在缓慢起搏频率中，钾离子电流 I_{Ks} 可以稳定 BVR，尽管 APD 有微小的变化。 β -肾上腺素激活的 I_{Ks} 拯救了过度复极导致的不稳定和早期后除极的形成。这些数据也表明，在特定条件下，APD 和 BVR 是有可能分离的，如使用 I_{Ks} 阻滞剂与 β -肾上腺素的刺激（不论有无细胞内 Ca^{2+} 缓冲）。心室舒张期内肌浆网内的 Ca^{2+} 的自发性释放可以通过减少 ICa,L 的失活时间来影响随后的 APD，从而导致更长的 APD⁷⁶。人们认为 Ca^{2+} 的自发性释放事件是一种逐搏基础上的多变的过程。因此在单个心肌细胞水平上，肌浆网 Ca^{2+} 超载条件下，舒张期 Ca^{2+} 自发性释放的多变过程为 BVR 提供了机制⁷⁶。然而，这种机制是否可以用于多细胞水平上还不清晰，因为合体细胞的电偶联作用，单个细胞的影响是微不足道的⁷⁶。理论上说，舒张期 Ca^{2+} 释放具有在时间及空间上的随机性，因此对心室 APD 影响将降至最小，而且很难用于解释 BVR 的产生。另一方面，人们已经证实，单细胞的自发性 Ca^{2+} 释放可以触发毗邻细胞 Ca^{2+} 的释放⁸²。所以，在肌浆网钙超载的条件下，心肌的重要区域可能会经历同步舒张期 Ca^{2+} 自发性释放波⁸³，并因此延长随后搏动的 APD。这仍需要实验来证实。细胞内 Ca^{2+} 和 BVR 的关联被进一步在生物体内的实验证据所支持，实验表明增强交感神经活性可以提

高细胞内 Ca^{2+} 水平，并与 QTV 的增加相关。在长 QT1 综合征的犬的体内试验模型中⁸⁴，左心室单向 APD 的 QTV 和 BVR 的增加恰好发生在尖端扭转型室性心动过速之前。这种不稳定的复极总是伴随着相当大幅度的收缩后收缩，这也意味着 Ca^{2+} 的作用和/或机械诱发所导致心律失常的发生。离体的心脏工作表明局部 β -肾上腺素受体活性可以引起不连续区域的足够 Ca^{2+} 超载，从而可以触发心室异位搏动⁷⁹。

虽然细胞基质仍未被完全理解，现有证据表明肌浆网随机 Ca^{2+} 释放可能是 BVR 和之后 QTV 的细胞机制。更普遍的是，人们认识到虽然单个心肌细胞 BVR 并不是生物体 QTV 的唯一助力者，但要想在整体器官水平上认识 BVR，深刻洞察 BVR 的离子机制是很重要的。

随机离子通道特性

当阻滞了 ICa,L 和 I_{to} 时，单个心肌细胞显示固有逐搏 APD 时长的变异性成比例增加⁸⁵。人们已经证实， I_{Ks} 门控通道的随机波动性能可引起分离细胞中的显著逐搏 APD 变异性⁸⁶。 I_{Na} 、 ICa,L 及 I_{Kr} 电流的随机门控也与 APD 变异性有关^{87,88}。然而，在组织内，细胞内电紧张相互作用减弱了随机门控通道的影响。减少负极储备和缝隙连接去耦合可能增加随机离子门控通道。

我们需要进一步的实验证据及计算机模拟来探索随机离子门控通道对于体表 ECG 的 QTV 的影响。

自主神经系统

自主神经系统在细胞、组织、器官水平影响心脏复极变异性。在 I_{Ks} 阻滞期间， β -肾上腺素刺激可以增加犬心肌细胞的细胞复极化变异性⁷⁷。APD

中的跨壁差异可以影响 T 波形态⁹⁰，也可能通过激活β-肾上腺素改变其形态⁹¹。这也适用于其他心肌内梯度。β-肾上腺素受体的异质性分布，交感神经树枝状分布和心脏交感神经调控的偏侧性，都可能有助于高交感神经活性期间的心室空间 APD 异质性⁶⁶。迷走神经活性可能直接通过 Ach 活化的 K⁺ 电流⁹⁴，或间接通过增加对交感神经突触前按突触后的对抗效应来改变心室 APD⁹⁵。

在多数研究中，人们发现男性体位刺激可以增加 QTV 和 QTVi 的多方面措施^{16,49,54,96,97}，但并不是在所有研究中都如此⁹⁸。研究结论的不一致主要是由于年龄相关的 QTVi 增加⁹⁷。相似的，低氧诱发的交感神经兴奋可增加 QTVi 和 QTVN⁹⁹。心房起搏下的精神压力测试¹⁰⁰，面试压力和运动¹⁰¹时进行的 QTV 能谱分析全都表明在交感神经激活时，LF 震荡增强。QT 变异性在运行时也有所增强^{102,103,104}，然而 QTVN 却表现出不一致的增加¹⁰³。咖啡因引起的交感神经激活导致 REM 睡眠中更高的 QTVi¹⁰⁵。药理上的β-肾上腺受体激活始终增加 QTV，然而β-肾上腺阻滞剂对于静息时的 QTV 没有影响^{98,106}，但是它在心脏结构正常的患者中心房起搏时减少 QTV⁹。动态 RT 峰值分析表明β-肾上腺素阻滞剂后变异性有所下降²⁶。药理上的α1-肾上腺素受体激活并不影响 QTVi 或 QTVN⁹⁹。与直接测量心脏交感神经活性相比，测试时 QTV 与心脏去甲肾上腺素溢出无关¹⁰⁸。同样，QTVi 与运动时的皮肤电活动活性有关，但与静息时的无关¹⁰²。在健康犬中，QTVi 与心脏交感神经活性无关¹⁰⁹。这些均表明，在健康人中，QTV 的增加是交感神经激活所致。静息时，交感神经对心脏的刺激并不足以引起 QTV。

应该鼓励去调查健康个体中的交感神经活性的绝对水平(张力)与 QTV 之间的关系，进一步确认 QTV 的变化是否能量化直接作用于心脏全部交感神经活性。评估 QTV 的临床方案应该包括直立位刺激。同步记录体表 ECG 和心脏腔内的电描记图可能会阐释 QTV 与交感神经分布异质性相关的比例。在病理性心脏基质中，交感神经活性与 QTV 的关系仍需被进一步研究。

呼吸作用

呼吸可能通过呼吸性窦性心律不齐影响 QTV¹¹⁰，心室心肌细胞的 APD 调整¹¹¹，机械-电对于心室负荷变化的反馈¹¹²和通过由于心脏电轴旋转而导致的单导联中的测量伪差⁶⁰。呼吸作用也可影响 T 波振幅，从而可能影响 QT 间期测量的简单法则。

大多数针对呼吸对于复极变异性影响的研究通过 RT_{peak} 间期来实现，这对 QTV 而言可能并不适用。在窦性心律下，对有着正常左室结构的窦性心律患者中 RT_{peak} 变异性的能谱分析表明 QTV 中的 HF 震荡直接与 HRV 相关，因为在固定心房起搏期间和自主神经阻滞期间，没有观察到呼吸对 QTV 的直接影响³⁰。固定心房起搏的另一项变异性研究表明与呼吸相关的微小改变是与心电轴旋转有关的²⁷，与使用空间导出的呼吸-代偿导联的 QTV 评价一致⁶⁰。在不同梯度的自主呼吸直立倾斜实验中，发现了呼吸对 QTV 是一种独立于体位变化、与 HR 无关的、小而直接的影响^{23,34}。数据表明与 HR 不相关而与呼吸相关的 RT_{peak} 变异性是微不足道的。

与 CHF 患者或自由呼吸相比较，在卧位和站立位时正常受试者在以不同频率进行有节奏的呼吸

时，QT 变异性没有明显的差别^{16,97}。然而，与有自由呼吸相比，正常受试者中在有节律的呼吸作用下可以观察到 RR - RTpeak 序列的 HF 波段的强度增加^{7,29}。

如果考虑到基础时间段测量标准的话，推荐在自主呼吸时测量 QT 间期变异性。对于频域分析而言，有节奏的呼吸更好。导出 ECG 导联对于心电轴旋转的补偿需要进一步研究。

正常受试者中影响 QT 间期变异性的其他因素

生理节奏（昼夜）影响

在正常受试者中，QTV 在夜间比白天更低^{8,10,26,113,114,115}，这支持 QTV 与心脏自主神经功能的关系^{116,117}。夜间低噪音的录音和更低的 HR 也会在其中起作用。

年龄

数据显示，对于 QTV 的年龄依赖性是不确定的。研究发现在青年人和老年中，动态 ECG^{91,94} 和中短期 ECG 获得的 SDQT²⁰ 并不存在显著性差异，然而，在其他实验发现 QTV 有的增加¹¹⁸ 或者会减少⁹⁸。动态 ECG 中获得的 QT 变异在成人和儿童中是没有明显差异的¹¹⁹，然而在短期 QT 变化中，发现在儿童中 QT 变异是增加的⁵⁶，但是在不同年龄段的儿童之间却是相似的¹²⁰。大多数^{97,118,120,121,122} 而不是所有研究⁵⁶ 表明 QTV/HRV 比例随着年龄增加而增加，这主要是反映了因为众所周知的年龄相关 HRV 的减低。

性别

动态和运动前 ECG 研究表明，除一例⁴⁸ 外，绝对 QTV 都没有性别差异^{59,115,121}。两项另外报告显

示在女性中 VR 增加¹²¹ 且 QT-RR 有动态改变⁵⁹。在女性的一些导联中，12 导联 ECG 中特殊导联短期 SDQT 有更高的 QTV²⁰。纳入超过 100 个受试者短程 ECG 的更大规模的研究表明，女性的 SDQT，QTVN 和 QTVi 都是升高的^{52,123}。因此，有一些证据表明性别具有一小部分影响，也许可以部分地解释为自主神经调节作用的不同¹²⁴。

药物

仅在单一实验中存在药物影响。正常受试者中，在匹莫林（多巴胺能的）作用下，动态 ECG 的 QT 变异指数是增加的，但是在氟西汀（选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂）作用下的却没有改变¹²⁵。育亨宾减低 QTVi，而可乐定却无作用¹²⁶。雌激素替代治疗并不影响 QTV 的测量¹²⁷。输注索他洛尔增加 QTVi^{128,129}，但心得安及胺碘酮对其没有影响^{98,128}。西柚¹²⁸，西地那非¹³⁰，七氟醚使 QTVi 增加，后者在儿童中也是如此¹³¹。

QTc 持续时间

鲜有研究调查 QTc 和 QTV 之间的关系。正常人中的 QT 的短期变化与 QTc（采用 Bazett 公式）无关¹³²。相似地，QTVi 与 QT 时程无关¹³³。在正常人中，RMSDQT 与 QTc 无关（采用 Bazett 和 Fridericia 公式）¹³⁴。24 小时 ECG 测量得出的 SDQT 只与 QTc 中度相关⁸。因此，QTV 和 QTc 之间的实质性相关是不可能的，尽管具有少量数据，而且通用的率校正公式可能也会提供一些不可靠的结果。

在 QTV 研究过程中，昼夜节律，年龄和性别均应该被列为考虑因素。药物的影响研究尚少，需要重点调查。QTV 与 QTc 之间的关系需要进一步研究。

QT 间期变异性评价的临床价值

一般特征

QT 间期变异性在各种不同的临床情况中已经进行了广泛的研究（图 7）。基于分别包含 1954 例正常成年人的 45 项临床研究和包含 1190 例正常成年人的 23 项临床研究的 meta 分析，结果表明静息 QTVi（QT 变异指数）和 SDQT（QT 标准差）的平均值分别是 21.6 和 3.3ms，而在婴幼儿及儿童中可能略微升高。大量研究证实，原发性缺血性心脏病的患者（1850 例）有较大的 QTVi 值和 20.6ms 的加权平均值。一项来源于 404 例患者的 SDQT 也表现类似的趋势，其加权平均值是 7.3ms。自其他心脏病患者的收集的数据表明 QTVi 和 SDQT 值有增加但不明显。长 QT 综合征患者的 QT 间期变异指数接近正常人群的上限值，尽管这在先证者和无症状携带者之间存在差异。精神疾病患者的 QT 间期变异指数与正常值有很大的重叠区间，然而，有研究表明在糖尿病和自主神经疾病的病人中，QT 间期变异指数跨度很大。

QT 间期变异性的正常值需要对已有研究的进一步 meta 分析以及结合心电图大数据库的分析结果来确立。

临床人群的 QT 间期变异性

心脏病患者

QT 变异指数可以作为心电图筛查冠心病（coronary artery disease, CAD）、左心室肥厚和（或）左心室收缩功能障碍的指标。

冠心病、心肌梗死和缺血性心肌病 SDQT 在既往无心肌梗死的冠心病中明显增大²⁴。动态心电图显示，在急性缺血时 QTVN 和 QTVi 均明显升高¹³⁷，而在诱导的缺血时，QTV 独立于 HRV 的变化¹³⁸。在急性 ST 段抬高期间，肌钙蛋白 T 阳性与升高的 SDQT 有关¹³⁹。

近期心肌梗死患者的 12 导联心电图有 6 个导联均出现 SDQT 增加¹⁴⁰。心肌梗死部位对应导联的 QT 变异指数与左心室功能不全指标相关¹⁹。RR 间期非依赖性的 QTV 成分增加¹⁴¹，而且 RT_{end} 复合波也是增加的¹⁴²。同时，在左心室功能不全的患者中 RT_{end} 复合波增加更显著。在植入型心律转复除颤器（implanted cardioverter defibrillator, ICD）、冠心病、缺血性心肌病（ischaemic cardiomyopathy, ICM）相关的 CHF 患者中，QTVi 与左心室射血分数呈负相关^{48,105,143,144}。与左心室射血分数>40%的心肌梗死患者和冠心病患者相比较，心肌梗死后左心室射血分数降低的患者 RT_{end} 时间序列高频变异性增加，尽管其与高频心率变异性权重相匹配，但是支持其与呼吸调节静脉回流、左心室充盈以及电机械偶联的改变等有关⁵⁰。在 CHF 患者中，年龄似乎对 QTVi 的影响不明显，但是可能在 CHF 发展过程中被其他因素所掩盖了。

心肌梗死后口服 β 受体阻滞剂的患者较未服用 β 受体阻滞剂的患者动态心电图 SDQT 更小，而且与相同心率的正常人的 SDQT 值相似¹¹⁴。对于 ICM 相关的 CHF 患者，进行一年的 β 受体阻滞剂治疗可以明显减少 QTVi¹⁴⁵。ICM 相关的 CHF 患者，硫酸镁也可以减少 QTVi，而且血清镁离子的浓度变化与 QTVi 成明显的负相关¹⁴⁶。索他洛尔和西柚有

增加 ICM 相关的 CHF 患者 QTVi 的趋势,而胺碘酮却对 QTVi 没有影响¹²⁸。在 ICM 相关的 CHF 患者中,阿托伐他汀治疗可以减少 SDQT¹⁴⁷。在中度 ICM 相关的 CHF 患者中,西地那非可以增加 QTVi¹²⁹。在失代偿的 CHF 患者中,大部分是由于冠心病所致,钙离子增敏剂左西孟旦虽然增加了非持续性室速的发生率,但并不增加动态 SDQT¹⁴⁸。在原发性 ICM 相关的 CHF 患者中,伊布利特在窦性心律是不影响心脏的 QTVi,但是在随机心房起搏的时候可以增加 QTVi¹⁴⁹。

在心脏疾病患者中,急性自主神经刺激与 QTV 的变化之间的关系并不很明确。在 CHF 患者中,QTVi 是增加的,但是其对直立倾斜试验的反应受损^{97,150},而且短期 β 受体阻滞应用对 QTV 没有影响¹⁰⁶。在陈旧性心肌梗死患者中,愤怒回忆测试并不影响正在服用 β 受体阻滞剂患者的 QTVi¹⁴⁴。然而,在实验诱导的犬心衰模型中,QTVi 增加与高交感神经活性相关,反映自主神经的昼夜节律变化¹⁵¹。在 CHF 患者中,QTVi 和 QTVN 呈昼夜节律变化,而且 QTVN 与血清钾离子浓度呈负相关¹⁵²。在植入 ICD 和既往有冠心病病史的患者中,运动增加 QTVi¹⁰⁴。

冠状动脉旁路移植术似乎在早期明显使 QTVi 增加¹⁵³,而后使其减少¹⁵⁴。类似地,心脏外科手术后,SDQT 也是增加的¹³⁵。在结构性心脏病和心脏再同步化治疗的患者中,电重构的逆转与 QTVN 的减少有关,反之亦然¹⁵⁵。STVQT 在接受康复计划治疗的的心脏疾病患者中是减少的¹⁵⁶。

高血压和左心室肥厚 在夜间血压增高的非杓型高血压¹⁵⁷、高血压前期¹⁵⁸以及高血压状态时¹⁵⁸⁻¹⁶⁰,QTVi 是增加的。QTVi 与收缩压成正相关¹⁵⁸,

与夜间血压下降呈负相关¹⁵⁷。类似地,QTVN 与静息收缩压和心脏去甲肾上腺素溢出呈正相关¹⁶⁰。在高血压患者中,心肌肥厚的程度与 QTVi 呈正相关¹⁵⁹。在肾移植患者中,SDQT 与左室质量呈正相关¹⁶¹。在正常的成年人中,QTVi 与心输出量呈正相关,如心搏指数和加速度指数¹⁶²。

肥厚型心肌病和强直型进行性肌营养不良 在 β -肌凝蛋白重链突变所致的肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)患者中,QTVi 随着心肌的肥厚增加而增加,反之亦然¹⁶³。动态心电图中的 SDQT 在 HCM 中也是增加的¹⁶⁴。难以用心率变异性解释的 QTV 部分可以用来筛查 HCM 患者¹⁶⁵。此外,在强直型进行性肌营养不良 1 型患者中,QTVi 也是增加的¹⁶⁶。在原发性、非缺血性心肌病中,QTVi 与左室射血分数不相关¹²,但是与心脏磁共振延迟钆增强相关,而且是疾病严重性与心律失常风险的标志之一¹⁶⁷。

长 QT 间期综合征 在混合不同突变类型的长 QT 间期综合征患者的队列研究中,许多研究证实,长 QT 间期综合征能够增加 QTV^{132-134,168,169},提示 QTV 与复极储备的减少相关。长 QT 间期综合征 2 型(和 3 型)突变的队列研究也证实长 QT 间期综合征增加 QTVi^{133,168}、QT 间期差异的平方根¹³⁴和 STVQT¹⁶⁸。对于长 QT 间期综合征 1 型而言,QTV 变化并不显著;中间的 STVQT 增加¹⁶⁸,而 QTVi 并没有发现有差异¹³⁴。在长 QT 间期综合征 1 型患者中,QTV 水平似乎与心律失常风险相关¹⁷⁰。长 QT 间期综合征 1 型患者的 QTV 可能仅仅在给予交感神经刺激后明显增加¹⁷¹。QTV 的检测与基线 QTc

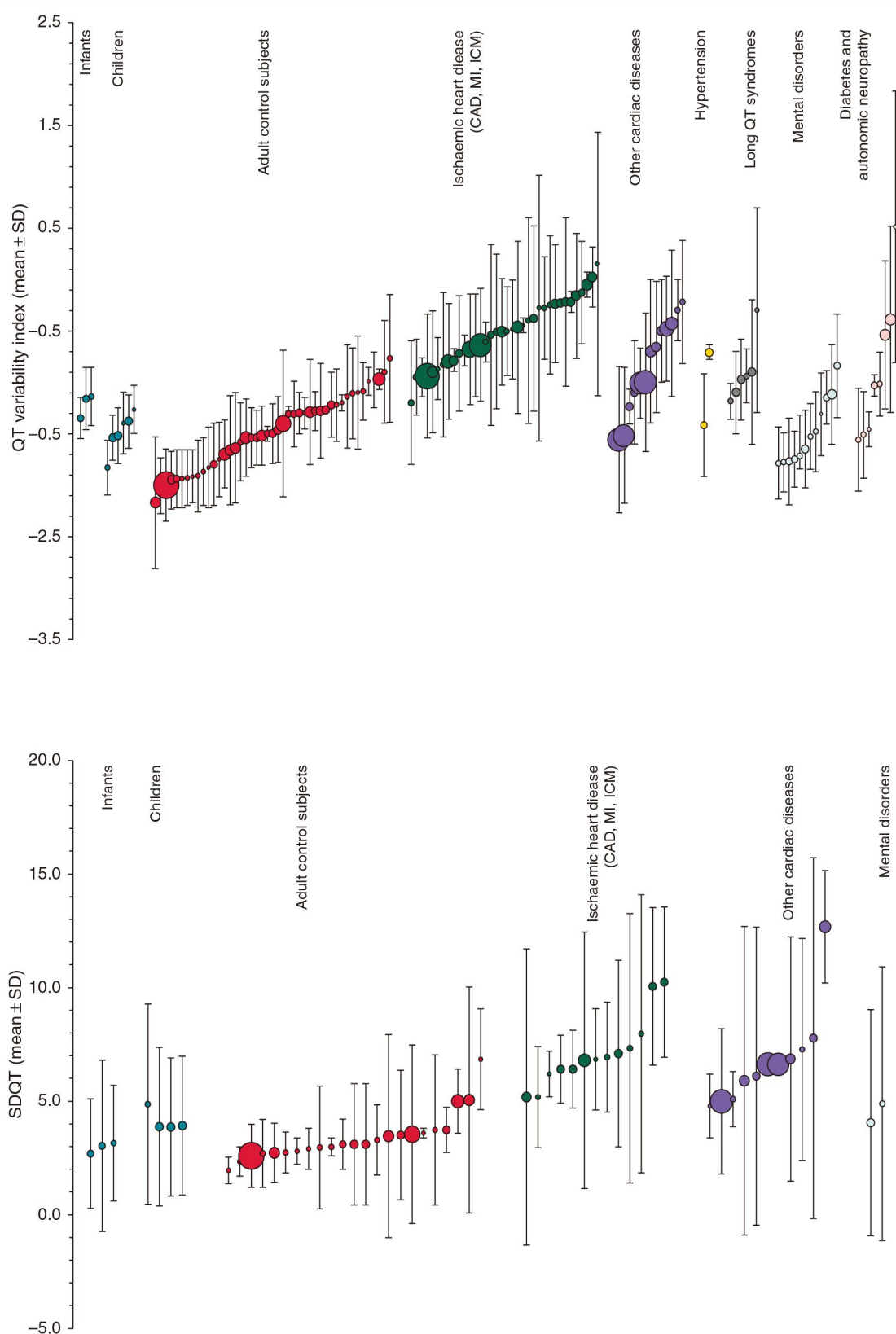


图7 QTVI (top) 和SDQT (bottom) 的报告值。表现平均值和标准偏差的数据。圆的大小表示样本大小。（两项研究是由于报告在QT间期的提取条理性差异导致非常小SDQT值）^{50, 135}。

间期^{133,134}、交感神经刺激后¹⁷¹以及非校正的 QT 间期^{132,168}之间呈弱相关。在药物诱导的长 QT 综合征患者中，在没有观察到 QT 间期明显延长的情况下，记录到的尖端扭转型心动过速与增加的 STVQT 相关¹⁷²。**其他心脏情况** 对于阵发性心房颤动而言，房颤发作时的 VR 较窦性心律时减少¹⁷³。QTVi 而不是 QTvar 在家族性地中海热导致的淀粉性变性中增加¹⁷⁴。在 Brugada 综合征中，钠通道阻滞剂可以进一步升高右胸导联的 SDQT¹⁷⁵。QTVi 在儿童急性川崎病中也是增加的，而且与体温和 C 反应蛋白相关¹⁷⁶。减肥手术可以减少病态肥胖个体的 QTVi¹⁷⁷。

对于心脏疾病患者而言，临床相关的信息可能来源于 QTV，尽管存在信噪比和测量困难等缺点。收集不同病理条件下心脏疾病患者的 QTV 数据，将有助于探讨临床标志物、临床终点和潜在的机制之间的关系。

在大样本数据中，可测量的 QRS 变异性存在与否，应该进行研究以便鉴别 QTV 是原发还是继发的。

非心脏疾病

精神疾病 短期 QTVi 在惊恐障碍中增加已经多次被报道^{54,126,178,179}。在儿童焦虑症患者中，QTVi 和 QTvar 也是增加的¹⁸⁰。这些改变可能是交感神经系统的变化导致的。 $\alpha 2$ 肾上腺素能拮抗剂育亨宾可以增加焦虑和 QTVi，同时 $\alpha 2$ 肾上腺素能激动剂可乐定可以减少惊恐障碍的 QTVi¹²⁶。与正常人群相比较，惊恐障碍的患者 QTVi 对异丙肾上腺素所致的 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 受体激动的反应更显著¹⁷⁹。然而，静息心脏去甲肾上腺素溢出和 QTVi 之间没有观察到明显的相关性¹⁰⁸。三环类抗抑郁药物去甲替林治疗惊

恐障碍时可以增加 QTVi，然而，选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂对 QTVi 没有影响^{108,181}。动态心电图分析显示惊恐障碍患者 QTVi 增加主要在夜间¹¹³。QTVi 和 QTVN 在重度抑郁症患者中也是增加的^{54,182}。短期使用 5 羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂进行抗抑郁治疗也有增加 QTVi 的趋势¹⁸²。焦虑和抑郁评分与 QTVi 之间的相关性却是不明确的；正相关⁵⁴、负相关¹⁰⁸以及不相关¹⁸²在重度抑郁症和惊恐障碍中均有报道。在正常人群中，QTVi 与焦虑评分之间的相关性有报道⁹⁸。在近期心肌梗死患者中，抑郁与增加的 QTVi 相关，但与 QTVN 无关¹⁸³。

在未服用抗精神病药物的精神症状首次发作的精神病中，也可以观察到 QTVi 增加¹⁸⁴。QTVi 和 QTVN 在急性精神分裂症患者中是增加的，而且 QTVi 与幻觉和妄想的严重程度相关¹⁸⁵。在无症状的一级亲属中，也观察到 QTVi 增加¹⁸⁶。服用抗精神病药物奥氮平治疗并不能使 QTVi 恢复正常¹⁸⁷。

有报道显示，在神经性厌食症患者中，QTVi 的增加与血清钾相关¹⁸⁸。在治疗神经性厌食后，恢复体重和正常的电解质可以使 QTVi 正常¹⁸⁹。

QTVi 在酗酒者酒精撤退早期仍然增加，但是当真正戒酒后恢复正常¹⁹⁰。可卡因呈现一种剂量依赖性地增加 QTVi¹⁹¹。

糖尿病，自主神经病，脊髓损伤和肾衰竭 在 2 型糖尿病中，增加的 QTVi 与心脏自主神经病的程度相关，心脏交感神经去分布在直立激活时与 QTVN 相关¹⁹³。在慢性肾功能不全中，糖尿病与增加的 QTVi 相关联¹⁹⁴。然而，在扩张型心肌病中，糖尿病与非糖尿病人之间的 QTVN 无明显差异¹⁹⁵。在家族性植物神经失调综合征中，关于 QTVi 的报

道并不一致：有增加的²⁵，有没有变化的¹⁹⁶，还有减少的¹⁹⁷；同时，与心率变异性无关的 QTV，有报道称是增加^{25,197}或不变的¹⁹⁶。对于 T5 胸椎以上脊髓损伤的患者，QTVi 是增加的，同时，其中一项研究显示 T_{峰-末}变异性也是增加的¹⁹⁸，另一项研究显示 QTVN 没有变化¹⁹⁹。在脊髓损伤的男性患者中，性腺功能减退症与 QTVi 增加相关²⁰⁰，给予睾酮替代治疗后，QTVi 减少²⁰⁰，并呈现一致性地减少²⁰¹。

非心脏病病人 QTV 的改变可能与自主神经和中枢神经系统的影响有关。在研究 QTV 调节通路时，应该同时研究 QTV 是否可能被看作一个常用的体现自主神经生理和病理变化的标志物。

可能的临床价值

QTV 反复被提倡用于指导植入型心律转复除颤器的治疗。关于包含危险比的危险分层研究总结在表 2 中。MADIT II 研究中，分析预先收集的短期心电图显示，QTVi 和 QTVN 都可以在一定程度上预测室速或室颤的发生⁴⁴。性别特异性分析显示，心内 QTVi 和 QTVN 对于男性而不是女性有预测价值，而且一致性的减少是具有预测价值的⁴⁷。在包括结构性心脏病、左室功能不全及装有植入 ICD 患者的大型研究中，结果表明 QTVi 和 VR 对室速或室颤有预测价值^{41,202}。在使用 III 类抗心律失常药物的患者中，QTVi 更高，但是这些患者在调整了药物所致作用后，都携带着独立的危险因素²⁰⁸。然而，一个小型研究显示，在植入 ICD 的结构性心脏病患者中，那些经历室速或室颤的患者并没有显著的心内 QTV 增加²⁰⁹。在进行腔内电生理检查的患者中，增加的 QTVi 可以预测室速和心脏性猝死的发生⁴²。

在有室速或室颤病史并接受电生理检查的患者中，QTVi 并不具备预测主要由室速而不是室颤引起的 ICD 的放电²¹⁰。在接受植入 ICD 预防心脏性猝死的患者中，动态心电图中的增加 SDQT 与主要心律失常事件有关²⁰⁷。

对纳入的纽约心功能分级 II-III 级的患者的 MUSIC 研究进行回顾性分析发现，QTVi 对于心血管疾病死亡率有预测价值，但对于心源性猝死没有预测价值⁴⁶。然而，在纽约心功能分级 II-III 级、左室射血分数小于 40% 的扩张型心肌病患者中，QTVi 增加可以预测心脏性猝死的发生¹⁹⁵。GISSI-HF 试验研究了一组不同源的患者（均是纽约心功能分级 II-IV 级、左室射血分数大于 35% 的 CHF 患者），结果表明动态心电图中的 QTVi 可以预测全因和心血管病死亡率²⁰³。前瞻性分析无症状性、由缺血性心肌病引起的 CHF 患者，结果显示 QTVi 有预测心脏性猝死和总死亡率的价值，但 QTVN 没有⁴⁵。有研究发现，在非缺血性 CHF 和室速病史的患者中，STVQT 增加⁴⁰。在左室射血分数减低的且植入 ICD 的患者中，已经死亡或经历过 ICD 放电事件的患者的 QT 间期会变得更加复杂²⁰⁴。观察急性心肌梗死患者的动态心电图可以发现 QTV 可以预测死亡率^{205,206}。在陈旧性心肌梗死患者中，记录到发生过室速或室颤的患者，其 QTVi 是增加的⁴³。

在器质性心脏病中，既往有室速发作史的患者 QTVi 与没有室速发作史患者相比较，没有明显的差异²¹¹。动态心电图中的 RT 间期波谱可以预测 HCM 心脏性猝死发生²¹²。

表2 在风险预测的基础上QTV指标的临床研究的风险比

	Study population	N	Follow-up (event rate)	Variables	Endpoint	HR (95% CI)
Tereshchenko et al. ²⁰²	Structural heart disease, ICD (EF 33 ± 12%)	298	16 ± 8 months 17.4%	Highest QTVi quartile (≥0.114)	ICD shock for VT/VF	4.18 (1.40–12.46)
Dobson et al. ²⁰³ GISSI-HF	CHF, NYHA II–IV 180 patients EF ≤ 35% 88 patients EF > 35%	268	47 months (median) Total mortality 20% CV death 16%	QTVi (continuous) Highest QTVi quartile (more than –0.84)	Total mortality CV death	4.4 (1.91–10.1) 4 (1.8–8.8) 2 (1.1–3.6) 2.1 (1.1–3.8)
Haigney et al. ⁴⁴ MADIT II	History of MI and EF ≤ 30%	463	21 ± 12 months 22.4%	Highest QTVi quartile (more than –0.52) Highest QTVN quartile (>0.257)	ICD shock for VT/VF ICD shock for VT/VF	1.8 (1.09–2.95) 2.18 (1.34–3.55)
Piccinillo et al. ⁴⁵	CHF due to post-ischaemic CM, 35 < EF < 40 (37 ± 1%) NYHA I	396	60 months total mortality 11% SCD 6%	>80th QTVi percentile (more than or equal to –0.47) QTVi (continuous) >80th QTVN percentile (≥0.24) QTVN (continuous)	Total mortality SCD Total mortality SCD Total mortality SCD	2.4 (1.2–4.9) 4.6 (1.5–13.4) 2.6 (1.3–5.2) 2.9 (1.3–6.5) 1.5 (0.4–5.3) (n.s.) 0.4 (0.07–1.8) (n.s.) 0.1 (0.0–1.8) (n.s.) 0.8 (1.0–14) (n.s.)
Perkiomaki et al. ²⁰⁴	Consecutive patients with decreased LV function and ICD	47	26 ± 8 months 17% death 34% ICD shock/death	0.1 of ApEn of RT _{peak}	ICD shock/ death	3.36 (1.28–8.83)
Segerson et al. ²⁰⁵	Acute MI, EF 47 ± 9%	678	63 months (mean) 19.7%	RT _{peak} : DI scatter standard error	Death/documentated ventr. arrhythmia	2.5 (1.4–4.0)
Jensen et al. ²⁰⁴	Acute MI (EF 48 [24,60])	311	36 months 22.5%	0.1 of SDQT/SDNN	Total mortality	1.9 (1.5–2.4)
Sredniawa et al. ²⁰⁷	ICD patients implanted according to ESC guidelines	155	22 ± 12 months 11% major arrhythmic cardiac event	SDQT 1 ms increase in Holter ECG	Major arrhythmic cardiac event	1.08 (1.05–1.08)
Tereshchenko et al. ⁴⁶ MUSIC	CHF with ischaemic or non-ischaemic CM NYHA II–III 279 patients EF ≤ 35% 254 patients EF > 35%	533	44 months (median) 23.5% Total mortality 3.8% non-cardiac death 9.9% non-sudden CD 9.8% SCD	Highest QTVi quartile (more than –1.19) QTVN	CV death Non-cardiac death Non-sudden CD SCD CV death Non-cardiac death Non-sudden CD SCD	1.67 (1.14–2.47) n.s. 2.91 (1.69–5.01) n.s. n.s. n.s. n.s. n.s.
Oosterhoff et al. ⁴¹ (Data set from Tereshchenko et al. ²⁰²)	Structural heart disease, ICD	233	26 ± 15 months 21%	Highest quartile STV ratio (>0.88) +highest QTVi quartile (>0.14)	ICD shock for VT/VF or SCD	1.8 (1.0–3.4) 2.4 (1.3–4.3)
Vrtovec et al. ¹⁹⁵	DCM, NYHA II–III, EF < 40%	132	12 months 6% CHF death 7.6% SCD	Highest QTVi quartile (no numbers)	CHF death SCD	1.06 (1.03–1.41) 1.07 (1.02–1.42)

HR, hazard ratio of multivariate models; EF, ejection fraction; NYHA, New York Heart Association class; SCD, sudden cardiac death; CHF, chronic heart failure; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; DCM, dilated cardiomyopathy.

在不明原因性心脏骤停的幸存者中，在静息和肾上腺素刺激时测量的 QTVi 和一致性与心脏性猝死受害者的一级亲属并没有显著的不同²¹³。

尽管有证据显示 QTV 与死亡相关，但个体化的室速或室颤的短期或长期风险预测因子因传统的检测手段而面临挑战^{214,215}。在急性心肌梗死患者中，结合 RR 和 QT 间期动态变化的复杂分析似乎可以检测心脏复极的不稳定性，进而预测恶性心律失常的发生²¹⁶。

在不同的人群中，QTV 作为多元变量危险分层的一部分，其预测价值仍需要大量的前瞻性研究来进一步证实。

未来展望

注意事项

而对于 QTV 测量专用的计算机程序是容易得到，对于当前 QTV 测量水平标准化是不够的。数据采集的要求，最小信号噪声水平，录像时间，预处理方式，心率和伪差抑制技术需要进一步调查。一个关于先进的能够处理非线性和瞬态信号工具程序申请，需要进一步完善 QTV 的重现性和更加深入的描述 QTV。此外，系统研究应该探讨 QTV 和 T 波形态变化（整个 T 波）以及超出 T 波末端信号之间的联系。

生理因素

目前尚无对 QTV 的生理基础的足够的研究。相对于振幅而言，QTV 随 HR 的变化而变化，而有关 HR 变化性还需要进一步观察。以围绕研究实验和电

生理研究的个体特异性 QT-RR 曲率的 QT 动态研究可提供额外的洞察力。虽然有证据表明 QTV 可能对高度活动状态下交感神经室流出道的量化相对变化有用，但仍有待确定 QTV 指数是否可以用来推断正常受试者的交感神经活动绝对值，或 QTV 变化幅度是否仅仅与交感神经活动有关。未来的调查应区分源于窦房结还是心室的神经调节的不同，研究如何有助于 HRV 和 QTV 之间耦合/去耦的规律。细胞 APD 多变性和体表 QTV 之间的关系也需要进一步的研究。

临床应用

对更多 QTV 增加的病理生理学知之甚少，尽管降低复极储备，导致更多可变调节反应发挥作用。在心脏病患者中，自主神经功能障碍和 QTV 之间的关系没有很好地建立。QTV 的主要临床作用可能在于对 SCD 危险分层。尽管一些研究已经证实 QTV 的独立预测值，大多数证据是根据回顾性资料分析。需要前瞻性研究来证明 QTV 的实用性。在 QTV 成为决策的不可分割的组成部分之前，临界值或风险比需要被确定。临床危险标记的建立可以组合起来，以增加的可预测性。先进的测量方式如复合多叶 QTV 评估或对室性早搏的反应可促进临床应用效用。

资金

M.B.从澳大利亚研究理事会（DP110102049 和 DP0663345）获得了奖学金和研究经费。M.V.收到再搜索补助：TrigTreat 和 EU-CERT 是欧盟和 CTMM（COHFAR）的 FP7 项目；其中五个学年 CEN-TRES 和美敦力公司合作的荷兰举措。M.M.从英国心脏基金会收到的研究补助金 PG/12/77/29857 和

PG/13/54/30358。L.T.来自美国国立卫生研究院（NHLBI R01HL118277），从美敦力公司，波士顿科学和圣裘德为研究者发起的研究获得了资金。P.G.A.V.由荷兰科学研究组织（ZonMw91710365）的一个 VIDI 资助。

利益冲突：无。

附录 A：线性时不变 QT 间期变异性模型

线性时不变模型是应用于基于去除均值后的原 QT 系列的衍生 QT 系列。当目的是光谱分析，QT 系列通常被建模为一个自回归过程^{27,34,61}，即当前 QT 值被描述为常系数加噪声项的加权以前的 QT 值的总和，代表不可预测的 QT 动力学（NQT）和白色过程部分：

$$qt(i) = \tilde{A}_{qt-qt}(z) \cdot qt(i) + n_{qt}(i),$$

其中， $\tilde{A}_{qt-qt}(z) = a_{1,qt-qt} \cdot z^{-1} + \dots + a_{n,qt-qt} \cdot z^{-n}$ 是一个全零的多项式阶数， n 和 z^{-1} 表示在 z 域一步法延迟算子。然后可以得到如下的功率密度谱：

$$PSD_{qt}(f) = T \lambda_{qt}^2 \left| \frac{1}{1 - \tilde{A}_{qt-qt}(z)} \right|_{z=e^{2\pi i f T}}^2,$$

其中 T 是平均心脏周期， λ_{qt}^2 是零均值白噪声 n_{qt} 的方差。基于傅立叶反式对功率谱密度评估的非参数方法也已被特意用在第一个开拓性的研究上²⁶。

和其他生理影响——诸如呼吸（RESP）的直接作用³⁴。例如：

$$qt(i) = \tilde{A}_{qt-qt}(z) \cdot qt(i) + B_{qt-rr}(z) \cdot rr(i) + B_{qt-resp}(z) \cdot resp(i) + \epsilon_{qt}(i),$$

其中 $B_{qt-rr}(z) = b_{0,qt-rr} + b_{1,qt-rr} \cdot z^{-1} + \dots + b_{n,qt-rr} \cdot z^{-n}$ 计算当前和以前的 RR 值对 QT 间期的作用，以及

$B_{qt-resp}(z)=b_{0,qt-resp}+b_{1,qt-resp}\cdot z^{-1}+\dots+b_{n,qt-resp}\cdot z^{-n}$ 计算当前和过去的呼吸样本对 QT 和 ϵ_{qt} 的影响，是影响 QT 动态的干扰。

基于所述 QT-RR 交叉谱， $C_{qt-rr}(f)$ 的模型结构和 rr 和 qt 系列的功率谱， $S_{qt}(f)$ 和 $S_{rr}(f)$ 中可被估算和相干函数也可以被计算，如

$$K_{qt-rr}^2(f) = \frac{|C_{qt-rr}(f)|^2}{S_{qt}(f) \cdot S_{rr}(f)}$$

和传递函数为:

$$H_{qt-rr}(f) = \frac{C_{qt-rr}(f)}{S_{rr}(f)}$$

更简单的模型结构，如白色残差的二元线性模型和非参数技术也被使用。例如：RR 和 QT 系列， $S_{qt}(f)$ 和 $S_{rr}(f)$ 功率谱、QT 和 RR 系列间的相干函数， $K^2_{qt-rr}(f)$ ，以及传递函数的模， $|H_{qt-rr}(f)|$ ，在图 3 和图 4 所示。

虽然这些建模方法可以用来估计 QT-RR 传递函数和相干函数，由于外源性来源，他们已被提出的主要目的分解 QTV 变异性为部分贡献（图 5）。因此，这种多元线性模型的方法分离出独立于 RR 的和量化真正 QTV 的 QTV 部分^{28,29,34}。QTV 的剩余方差不计算在这些模型中，暗示在 QTV 中与 RR 相比的其他因素^{34,61}。原因不明的 PTV 也取依 QT 间期的近似值而定。与 RT_{end} 相比，通过 RT_{peak} 的 QT 间期近似值导致更小的部分 QTV 独立 RR 变异与趋势²³。整体 RT_{peak} 方差也比 RT_{end} 小²³。QTV，RR 变化无关的部分主要发生在极低的频率范围，而低频和高频振荡主要是由 RR 驱动²⁹。在其他因素中，RR 无关 QTV 的一部分取决于自主的状态³⁴，同时也对 QT-RR 耦合强度进行调节⁴⁹。由于与 RR 变化无关的 QTV 的分数显示分级倾斜梯度增加（图

5），它可能是受交感神经控制³⁴。在分级倾斜（图 4）中 QTV 和 RR 变异间呼吸速率解偶联也被观察。这可以通过在呼吸性窦性心律失常由于 QTV 迷走神经退出和/或逐渐复杂的呼吸效应对 QTV 的影响⁴⁹。

多元线性模型，估算传递函数表明自主神经活动调节的 QT-RR 耦合的增益和相位²⁹。分级直立倾斜增加了 LF 带的增益和增加相位延迟（图 4），而控制呼吸增加在 HF 频带的增益和衰减相位延迟²⁹。与用更传统方法获得的增益估计相比，基于多元线性模型和外源性计算的 QT-RR 增益函数较少受到干扰的影响²⁹。

自主波形形态变化可解释 QTV 动力学的线性模型的不足之处及其与心率变化的关系²¹⁷，由于日益非线性 QT-RR 关系，潜在心脏病理学，或存在响应具有不同时间常数 RR 变化，线性耦合减少。例如，在心肌梗死后患者中，部分对 HRV 依赖的 QTV 降低²¹⁸。在一些研究中，线性相关性是非线性变换来解释可能的非线性关系⁷⁰。

附录 B：非线性 QT 间期变异性分析

线性模型可能不足以描述心动周期与 QT 间期之间的相互影响。尽管专门设计的针对心率校正的静态测量技术在 QT 间期方面捕获了缓慢趋势，但是低估了心跳间的波动。另一方面，在过去，该技术一般常用于模仿心跳间变异率（就像前面提到的自回归模型），近似的高频和低频振荡密切，但可能无法捕捉缓慢的趋势，采用快速和缓慢的 QT 速

率适配分别估计的线性模型，接近正常人在休息和运动时达到的 QT 变异率近似值。

源自非线性系统及信息理论的几项技术已被用于捕获非线性 QT 间期变异率的动力学。多尺度熵和趋势波动分析显示了 QT 间期和 RR 间期在心跳动力学方面显著的差异。我们发现样品和近似熵在 QT 间期高于 RR 间期的时间序列。QT 间期时间序列缺乏尺度不变性，而这在 RR 间期却很典型。此外，点关联维数在 QT 间期时间序列高于 RR 间期。最大 Lyapunov 指数和嵌入维数也被用来量化 QTV 的复杂性。交叉条件熵衡量了 QT 间期变化带给 RR 间期的信息量（即由 QT 间期带来的真正信息），及联合符号动力学在其他技术中的作用，该技术已经提出捕获了 QT-RR 间期关系的非线性特征。最近，提出将递归定量和多重分析作为进一步探索 QT 间期动力学的工具。

参考文献

- 1.Task-Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93: 1043 – 65.
- 2.Avbelj V, Trobec R, Gersak B. Beat-to-beat repolarisation variability in body surface electrocardiograms. *Med Biol Eng Comput* 2003;41:556 – 60.
- 3.Couderc JP, Zareba W, McNitt S, Maison-Blanche P, Moss AJ. Repolarization variability in the risk stratification of MADIT II patients. *Europace* 2007;9:717 – 23.
- 4.Verrier RL, Klingenstein T, Malik M, El-Sherif N, Exner DV, Hohnloser SH et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Non-invasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1309 – 24.
- 5.Xue Q, Reddy S. Algorithms for computerized QT analysis. *J Electrocardiol* 1998; 30(Suppl):181 – 6.
- 6.Sarma JS, Singh N, Schoenbaum MP, Venkataraman K, Singh BN. Circadian and power spectral changes of RR and QT intervals during treatment of patients with angina pectoris with nadolol providing evidence for differential autonomic modulation of heart rate and ventricular repolarization. *Am J Cardiol* 1994;74: 131 – 6.
- 7.Speranza G, Nollo G, Ravelli F, Antolini R. Beat-to-beat measurement and analysis of the R-T interval in 24 h ECG Holter recordings. *Med Biol Eng Comput* 1993;31: 487 – 94.
- 8.Jensen BT, Larroude CE, Rasmussen LP, Holstein-Rathlou NH, Hojgaard MV, Agner E et al. Beat-to-beat QT dynamics in healthy subjects. *Ann Noninvasive Elec-trocardiol* 2004;9:3 – 11.
- 9.Mine T, Shimizu H, Hiromoto K, Furukawa Y, Kanemori T, Nakamura H et al. Beat-to-beat QT interval variability is primarily affected by the autonomic nervous system. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13:228 – 33.
10. Kostis WJ, Belina JC. Differences in beat-to-beat variability of the QT interval between day and night. *Angiology* 2000;51:905 – 11.
11. Moody GB, Koch H, Steinhoff U. The physionet/computers in cardiology challenge 2006:QT interval measurement. *Comput Cardiol Valencia: IEEE* 2006; 33: 313 – 6.
12. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:1557 – 65.
13. Starc V, Schlegel TT. Real-time multichannel system for beat-to-beat QT interval variability. *J Electrocardiol* 2006;39:358 – 67.
14. Schmidt M, Baumert M, Porta A, Malberg H, Zaunseder S. Two-dimensional warping for one-dimensional signals—Conceptual Framework

- and Application to ECG Processing. *IEEE Trans Signal Process* 2014;62:5577 – 88.
15. Ritsema van Eck HJ. Fiducial segment averaging to improve cardiac time interval estimates. *J Electrocardiol* 2002;35(Suppl):89 – 93.
 16. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Kay J, Igel G. Effect of posture and iso-proterenol on beat-to-beat heart rate and QT variability. *Neuropsychobiology* 2000;41:113 – 23.
 17. Gao SA, Johansson M, Hammaren A, Nordberg M, Friberg P. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity and temporal QT variability in end-stage renal disease and healthy subjects. *Clin Auton Res* 2005;15:21 – 8.
 18. Baumert M, Starc V, Porta A. Conventional QT variability measurement vs. template matching techniques: comparison of performance using simulated and real ECG. *PLoS One* 2012;7:e41920.
 19. Hiromoto K, Shimizu H, Mine T, Masuyama T, Ohyanagi M. Correlation between beat-to-beat QT interval variability and impaired left ventricular function in patients with previous myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 11:299 – 305.
 20. Hasan MA, Abbott D, Baumert M. Relation between beat-to-beat QT interval variability and T-wave amplitude in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17:195 – 203.
 21. Yeragani VK, Tancer ME, Glitz D, Uhde T, Desai N. Significant difference in beat-to-beat QT interval variability among different leads. *Heart Dis* 2002;4: 344 – 8.
 22. Berger RD. QT variability. *J Electrocardiol* 2003;36(Suppl):83 – 7.
 23. Porta A, Baselli G, Lombardi F, Cerutti S, Antolini R, Del Greco M et al. Performance assessment of standard algorithms for dynamic R-T interval measurement: comparison between R-Tapex and R-T(end) approach. *Med Biol Eng Comput* 1998;36:35 – 42.
 24. Vrtovec B, Starc V, Starc R. Beat-to-beat QT interval variability in coronary patients. *J Electrocardiol* 2000;33:119 – 25.
 25. Solaimanzadeh I, Schlegel TT, Feiveson AH, Greco EC, DePalma JL, Starc V et al. Advanced electrocardiographic predictors of mortality in familial dysautonomia. *Auton Neurosci* 2008;144:76 – 82.
 26. Merri M, Alberti M, Moss AJ. Dynamic analysis of ventricular repolarization duration from 24 h Holter recordings. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993;40:1219 – 25.
 27. Lombardi F, Sandrone G, Porta A, Torzillo D, Terranova G, Baselli G et al. Spectral analysis of short term R-Tapex interval variability during sinus rhythm and fixed atrial rate. *Eur Heart J* 1996;17:769 – 78.
 28. Lombardi F, Colombo A, Porta A, Baselli G, Cerutti S, Fiorentini C. Assessment of the coupling between R-Tapex and RR interval as an index of temporal dispersion of ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2396 – 400.
 29. Porta A, Baselli G, Caiani E, Malliani A, Lombardi F, Cerutti S. Quantifying electro-cardiogram RT-RR variability interactions. *Med Biol Eng Comput* 1998;36:27 – 34.
 30. Emori T, Ohe T. Evaluation of direct respiratory modulation of the QT interval variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:842 – 8.
 31. Yeragani VK, Berger R, Desai N, Bar KJ, Chokka P, Tancer M. Relationship between beat-to-beat variability of RT-peak and RT-end intervals in normal controls, patients with anxiety, and patients with cardiovascular disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;12:203 – 9.
 32. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993;72:17B – 22B.
 33. Malik M, Farbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 2002;87:220 – 8.
 34. Porta A, Tobaldini E, Gneccchi-Ruscione T, Montano N. RT variability unrelated to heart period and respiration progressively increases during graded head-up tilt.

- Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010;298:H1406 – 14.
35. Pueyo E, Smetana P, Laguna P, Malik M. Estimation of the QT-RR hysteresis lag. *J Electrocardiol* 2003;36(Suppl):187 – 90.
36. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, van Gelderen EM. QT-RR curvatures in healthy subjects: sex differences and covariates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:H1798 – 806.
37. Badilini F, Maison-Blanche P, Childers R, Coumel P. QT interval analysis on ambulatory electrocardiogram recordings: a selective beat averaging approach. *Med Biol Eng Comput* 1999;37:71 – 9.
38. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, Van Gelderen E. ICH E14-compatible Holter Bin method and its equivalence to individual heart rate correction in the assessment of drug-induced QT changes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1232 – 41.
39. Couderc J-P, Xia X, Moss A, Zareba W, Lopes CM. Instantaneous response of QT to RR changes identifies an impairment of repolarization adaptation to heart rate in the LQT-1 syndrome. *J Electrocardiol* 2012;45:694.
40. Hinterseer M, Beckmann BM, Thomsen MB, Pfeufer A, Ulbrich M, Sinner MF et al. Usefulness of short-term variability of QT intervals as a predictor for electrical remodeling and proarrhythmia in patients with nonischemic heart failure. *Am J Cardiol* 2010;106:216 – 20.
41. Oosterhoff P, Tereshchenko LG, van der Heyden MA, Ghanem RN, Fetis BJ, Berger RD et al. Short-term variability of repolarization predicts ventricular tachycardia and sudden cardiac death in patients with structural heart disease: a comparison with QT variability index. *Heart Rhythm* 2011;8:1584 – 90.
42. Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH, Tomaselli GF, Smith JM, Berger RD. Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:899 – 908.
43. Kudaiberdieva G, Gorenok B, Timuralp B, Cavusoglu Y, Goktekin O, Birdane A et al. Value of combination of QT variability and late potentials in identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2002;83:263 – 5.
44. Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, Goldstein RE, Illovsky M, McNitt S et al. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1481 – 7.
45. Piccirillo G, Magri D, Matera S, Magnanti M, Torrini A, Pasquazzi E et al. QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study. *Eur Heart J* 2007;28:1344 – 50.
46. Tereshchenko LG, Cygankiewicz I, McNitt S, Vazquez R, Bayes-Genis A, Han L et al. Predictive value of beat-to-beat QT variability index across the continuum of left ventricular dysfunction: competing risks of noncardiac or cardiovascular death and sudden or nonsudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:719 – 27.
47. Haigney MC, Zareba W, Nasir JM, McNitt S, McAdams D, Gentlesk PJ et al. Gender differences and risk of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6:180 – 6.
48. Piccirillo G, Rossi P, Mitra M, Quaglione R, Dell'Armi A, Di Barba D et al. Indexes of temporal myocardial repolarization dispersion and sudden cardiac death in heart failure: any difference? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18:130 – 9.
49. Porta A, Bari V, Badilini F, Tobaldini E, Gneocchi-Ruscione T, Montano N. Frequency domain assessment of the coupling strength between ventricular repolarization duration and heart period during graded head-up tilt. *J Electrocardiol* 2011;44:662 – 8.
50. Sosnowski M, Czyz Z, Tendera M. Time and frequency analysis of beat-to-beat R-T interval variability in patients with ischemic left ventricular dysfunction providing evidence for non-neural

- control of ventricular repolarisation. *Eur J Heart Fail* 2002;4:737 – 43.
51. Starc V, Abughazaleh AS, Schlegel TT. Reliability and reproducibility of advanced ECG parameters in month-to-month and year-to-year recordings in healthy sub-jects Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2014 8th Conference of the European Study Group on. *IEEE* 2014;55 – 6.
52. Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, van Gelderen EM, Malik M. Relationship of QT interval variability to heart rate and RR interval variability. *J Electrocardiol* 2013;46: 591 – 6.
53. Feeny A, Han L, Tereshchenko LG. Repolarization lability measured on 10-second ECG by spatial TT' angle: reproducibility and agreement with QT variability. *J Electrocardiol* 2014;47:708 – 15.
54. Baumert M, Schmidt M, Zaunseder S, Porta A. Effects of ECG sampling rate on QT interval variability measurement. *Biomed Signal Process Control*. in press.
55. Merri M, Farden DC, Mottley JG, Titlebaum EL. Sampling frequency of the elec-trocardiogram for spectral analysis of the heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990;37:99 – 106.
56. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C. Effect of age on QT variabil-ity. *Pediatr Cardiol* 2000;21:411 – 5.
57. Baumert M, Smith J, Catcheside P, McEvoy RD, Abbott D, Sanders P et al. Variabil-ity of QT interval duration in obstructive sleep apnea: an indicator of disease se-verity. *Sleep* 2008;31:959 – 66.
58. Kowallik P, Braun C, Meesmann M. Independent autonomic modulation of sinus node and ventricular myocardium in healthy young men during sleep. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1063 – 70.
59. Baranowski R, Zebrowski JJ. Assessment of the RR versus QT relation by a new symbolic dynamics method. Gender differences in repolarization dynamics. *J Electrocardiol* 2002;35:95 – 103.
60. Noriega M, Martí'nez JP, Laguna P, Bailo'n R, Almeida R. Respiration effect on wavelet-based ECG T-wave end delineation strategies. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012;59:1818 – 28.
61. Almeida R, Gouveia S, Rocha AP, Pueyo E, Martinez JP, Laguna P. QT variability and HRV interactions in ECG: quantification and reliability. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006;53:1317 – 29.
62. Sarusi A, Ra'rosi F, Szu'cs M, Csí'k N, Farkas AS, Papp JG et al. Absolute beat-to-beat variability and instability parameters of ECG intervals: biomarkers for predicting ischaemia-induced ventricular fibrillation. *Br J Pharmacol* 2014;171:1772 – 82.
63. Das D, Han L, Berger RD, Tereshchenko LG. QT variability paradox after pre-mature ventricular contraction in patients with structural heart disease and ventricu-lar arrhythmias. *J Electrocardiol* 2012;45:652 – 7.
64. Lenis G, Baas T, Do'ssel O. Ectopic beats and their influence on the morphology of subsequent waves in the electrocardiogram. *Biomed Tech (Berl)* 2013;58:109 – 19.
65. Cabasson A, Meste O, Vesin JM. Estimation and modeling of QT-interval adapta-tion to heart rate changes. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012;59:956 – 65.
66. Zaza A, Malfatto G, Schwartz PJ. Sympathetic modulation of the relation between ventricular repolarization and cycle length. *Circ Res* 1991;68:1191 – 203.
67. Franz MR, Swerdlow CD, Liem LB, Schaefer J. Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J Clin In-vest* 1988;82:972 – 9.
68. Malik M, Hnatkova K, Schmidt A, Smetana P. Correction for QT-RR hysteresis in the assessment of drug-induced QTc changes—cardiac safety of gadobutrol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009;14:242 – 50.
69. Lau CP, Freedman AR, Fleming S, Malik M, Camm AJ, Ward DE. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardi-ovasc Res* 1988;22:67 – 72.

70. Pueyo E, Smetana P, Caminal P, de Luna AB, Malik M, Laguna P. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:1511 – 20.
71. Malik M, Hnatkova K, Novotny T, Schmidt G. Subject-specific profiles of QT-RR hysteresis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H2356 – 63.
72. Batchvarov VN, Ghuran A, Smetana P, Hnatkova K, Harries M, Dilaveris P et al. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2356 – 63.
73. Yamada A, Hayano J, Horie K, Ieda K, Mukai S, Yamada M et al. Regulation of QT interval during postural transitory changes in heart rate in normal subjects. *Am J Cardiol* 1993;71:996 – 8.
74. Lux RL, Ershler PR. Cycle length sequence dependent repolarization dynamics. *J Electrocardiol* 2003;36(Suppl):205 – 8.
75. Thomsen MB, Verduyn SC, Stengl M, Beekman JD, de Pater G, van Opstal J et al. Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol-induced torsades de pointes in dogs. *Circulation* 2004;110:2453 – 9.
76. Johnson DM, Heijman J, Bode EF, Greensmith DJ, van der Linde H, Abi-Gerges N et al. Diastolic spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum increases beat-to-beat variability of repolarization in canine ventricular myocytes after beta-adrenergic stimulation. *Circ Res* 2013;112:246 – 56.
77. Johnson DM, Heijman J, Pollard CE, Valentin JP, Crijns HJ, Abi-Gerges N et al. I(Ks) restricts excessive beat-to-beat variability of repolarization during beta-adrenergic receptor stimulation. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:122 – 30.
78. Myles RC, Burton FL, Cobbe SM, Smith GL. Alternans of action potential duration and amplitude in rabbits with left ventricular dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2011;50:510 – 21.
79. Myles RC, Wang L, Kang C, Bers DM, Ripplinger CM. Local beta-adrenergic stimulation overcomes source-sink mismatch to generate focal arrhythmia. *Circ Res* 2012;110:1454 – 64.
80. Nolasco JB, Dahlen RW. A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials. *J Appl Physiol* 1968;25:191 – 6.
81. Franz MR. The electrical restitution curve revisited: steep or flat slope—which is better? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S140 – 7.
82. Li QC, O'Neill SC, Tao T, Li YT, Eisner D, Zhang HG. Mechanisms by which cytoplasmic calcium wave propagation and alternans are generated in cardiac atrial myocytes lacking T-tubules—insights from a simulation study. *Biophys J* 2012;102: 1471 – 82.
83. Kim JJ, Nemej J, Papp R, Strongin R, Abramson JJ, Salama G. Bradycardia alters Ca²⁺ dynamics enhancing dispersion of repolarization and arrhythmia risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304:H848 – 60.
84. Gallacher DJ, Van de Water A, van der Linde H, Hermans AN, Lu HR, Towart R et al. In vivo mechanisms precipitating torsades de pointes in a canine model of drug-induced long-QT1 syndrome. *Cardiovasc Res* 2007;76:247 – 56.
85. Zanon M, Cacciani F, Salvarani N. Temporal variability of repolarization in rat ventricular myocytes paced with time-varying frequencies. *Exp Physiol* 2007;92: 859 – 69.
86. Pueyo E, Corrias A, Virag L, Jost N, Szel T, Varro A et al. A multiscale investigation of repolarization variability and its role in cardiac arrhythmogenesis. *Biophys J* 2011;101:2892 – 02.
87. Heijman J, Zaza A, Johnson DM, Rudy Y, Peeters RL, Volders PG et al. Determinants of beat-to-beat variability of repolarization duration in the canine ventricular myocyte: a computational analysis. *PLoS Comput Biol* 2013;9:e1003202.
88. Tanskanen AJ, Greenstein JL, O'Rourke B, Winslow RL. The role of stochastic and modal gating of cardiac L-type Ca²⁺ channels on early after-depolarizations. *Bio-phys J* 2005;88:85 – 95.

89. Zanicconi M, Pollard AE, Yang L, Spitzer KW. Beat-to-beat repolarization variability in ventricular myocytes and its suppression by electrical coupling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H677 – 87.
90. Franz MR, Bargheer K, Rafflenbeul W, Haverich A, Lichtlen PR. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave. *Circulation* 1987;75:379 – 86.
91. Litovsky SH, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and iso-proterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res* 1990;67:615 – 27.
92. Yoshioka K, Gao DW, Chin M, Stillson C, Penades E, Lesh M et al. Heterogeneous sympathetic innervation influences local myocardial repolarization in normally perfused rabbit hearts. *Circulation* 2000;101:1060 – 6.
93. Opthof T, Misier AR, Coronel R, Vermeulen JT, Verberne HJ, Frank RG et al. Dispersion of refractoriness in canine ventricular myocardium. Effects of sympathetic stimulation. *Circ Res* 1991;68:1204 – 15.
94. Koumi S, Wasserstrom JA. Acetylcholine-sensitive muscarinic K⁺ channels in mammalian ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1994;266:H1812 – 21.
95. Stramba-Badiale M, Vanoli E, De Ferrari GM, Cerati D, Foreman RD, Schwartz PJ. Sympathetic-parasympathetic interaction and accentuated antagonism in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991;260:H335 – 40.
96. Malik M. Beat-to-beat QT variability and cardiac autonomic regulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H923 – 5.
97. Piccirillo G, Magnanti M, Matera S, Di Carlo S, De Laurentis T, Torrini A et al. Age and QT variability index during free breathing, controlled breathing and tilt in patients with chronic heart failure and healthy control subjects. *Transl Res* 2006;148: 72 – 8.
98. Piccirillo G, Cacciafesta M, Lionetti M, Nocco M, Di Giuseppe V, Moise A et al. Influence of age, the autonomic nervous system and anxiety on QT-interval variability. *Clin Sci (Lond)* 2001;101:429 – 38.
99. Xhaet O, Argacha JF, Pathak A, Gujic M, Houssiere A, Najem B et al. Sympathoexcitation increases the QT-RR slope in healthy men: differential effects of hypoxia, dobutamine, and phenylephrine. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:178 – 84.
100. Negoescu R, Dinca-Panaitescu S, Filcescu V, Ionescu D, Wolf S. Mental stress enhances the sympathetic fraction of QT variability in an RR-independent way. *Integr Physiol Behav Sci* 1997;32:220 – 7.
101. Negoescu R, Skinner JE, Wolf S. Forebrain regulation of cardiac function spectral and dimensional analysis of RR and QT intervals. *Integr Physiol Behav Sci* 1993;28: 331 – 42.
102. Boettger S, Puta C, Yeragani VK, Donath L, Muller HJ, Gabriel HH et al. Heart rate variability, QT variability, and electrodermal activity during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:443 – 8.
103. Lewis MJ, Rassi D, Short AL. Analysis of the QT interval and its variability in healthy adults during rest and exercise. *Physiol Meas* 2006;27:1211 – 26.
104. Haigney MC, Kop WJ, Alam S, Krantz DS, Karasik P, DelNegro AA et al. QT variability during rest and exercise in patients with implantable cardioverter defibrillators and healthy controls. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009;14:40 – 9.
105. Bonnet M, Tancer M, Uhde T, Yeragani VK. Effects of caffeine on heart rate and QT variability during sleep. *Depress Anxiety* 2005;22:150 – 5.
106. Nayyar S, Roberts-Thomson KC, Hasan MA, Sullivan T, Harrington J, Sanders P et al. Autonomic modulation of repolarization instability in patients with heart failure prone to ventricular tachycardia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305: H1181 – 8.
107. Seethala S, Shusterman V, Saba S, Mularski S, Nemecek J. Effect of beta-adrenergic stimulation on

- QT interval accommodation. *Heart Rhythm* 2011;8:263 – 70.
108. Baumert M, Lambert GW, Dawood T, Lambert EA, Esler MD, McGrane M et al. QT interval variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with de-pression and panic disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H962 – 8.
109. Piccirillo G, Magri D, Ogawa M, Song J, Chong VJ, Han S et al. Autonomic nervous system activity measured directly and QT interval variability in normal and pacing-induced tachycardia heart failure dogs. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:840 – 50.
110. Larsen PD, Tzeng YC, Sin PY, Galletly DC. Respiratory sinus arrhythmia in con-scious humans during spontaneous respiration. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;174: 111 – 8.
111. Hanson B, Gill J, Western D, Gilbey MP, Bostock J, Boyett MR et al. Cyclical modulation of human ventricular repolarization by respiration. *Front Physiol* 2012;3:379.
112. Kohl P, Bollensdorff C, Garny A. Effects of mechanosensitive ion channels on ven-tricular electrophysiology: experimental and theoretical models. *Exp Physiol* 2006; 91:307 – 21.
113. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Jampala VC, Jayaraman A. Twenty-four-hour QT interval variability: increased QT variability during sleep in patients with panic dis-order. *Neuropsychobiology* 2002;46:1 – 6.
114. Furukawa Y, Shimizu H, Hiromoto K, Kanemori T, Masuyama T, Ohyanagi M. Cir-cadian variation of beat-to-beat QT interval variability in patients with prior myo-cardial infarction and the effect of beta-blocker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:479 – 86.
115. Bonnemeier H, Wiegand UK, Braasch W, Brandes A, Richardt G, Potratz J. Circa-dian profile of QT interval and QT interval variability in 172 healthy volunteers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:377 – 82.
116. Browne KF, Prystowsky E, Heger JJ, Chilson DA, Zipes DP. Prolongation of the Q-T interval in man during sleep. *Am J Cardiol* 1983;52:55 – 9.
117. Bexton RS, Vallin HO, Camm AJ. Diurnal variation of the QT interval—influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J* 1986;55:253 – 8.
118. Baumert M, Czipelova B, Porta A, Javorka M. Decoupling of QT interval variabil-ity from heart rate variability with ageing. *Physiol Meas* 2013;34:1435 – 48.
119. Yeragani VK, Berger R, Pohl R, Balon R. Effect of age on diurnal changes of 24-hour QT interval variability. *Pediatr Cardiol* 2005;26:39 – 44.
120. Kusuki H, Kuriki M, Horio K, Hosoi M, Matsuura H, Fujino M et al. Beat-to-beat QT interval variability in children: normal and physiologic data. *J Electrocardiol* 2011;44: 326 – 9.
121. Krauss TT, Mauser W, Reppel M, Schunkert H, Bonnemeier H. Gender effects on novel time domain parameters of ventricular repolarization inhomogeneity. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(Suppl. 1):S167 – 72.
122. Boettger MK, Schulz S, Berger S, Tancer M, Yeragani VK, Voss A et al. Influence of age on linear and nonlinear measures of autonomic cardiovascular modulation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;15:165 – 74.
123. Sur S, Han L, Tereshchenko LG. Comparison of sum absolute QRST integral, and temporal variability in depolarization and repolarization, measured by dynamic vectorcardiography approach, in healthy men and women. *PLoS One* 2013;8: e57175.
124. Nakagawa M, Ooie T, Ou B, Ichinose M, Takahashi N, Hara M et al. Gender differences in autonomic modulation of ventricular repolarization in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:278 – 84.
125. Pohl R, Balon R, Jayaraman A, Doll RG, Yeragani V. Effect of fluoxetine, pemoline and placebo on heart period and QT variability in normal humans. *J Psychosom Res* 2003;55:247 – 51.
126. Yeragani VK, Tancer M, Uhde T. Heart rate and QT interval variability: abnormal alpha-2

- adrenergic function in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 2003; 121:185 – 96.
127. Vrtovec B, Starc V, Meden-Vrtovec H. The effect of estrogen replacement therapy on ventricular repolarization dynamics in healthy postmenopausal women. *J Electrocardiol* 2001;34:277 – 83.
128. Piccirillo G, Magri D, Matera S, Magnanti M, Pasquazzi E, Schifano E et al. Effects of pink grapefruit juice on QT variability in patients with dilated or hypertensive car-diomyopathy and in healthy subjects. *Transl Res* 2008;151:267 – 72.
129. Weeke P, Delaney J, Mosley JD, Wells Q, Van Driest S, Norris K et al. QT variability during initial exposure to sotalol: experience based on a large electronic medical record. *Europace* 2013;15:1791 – 7.
130. Piccirillo G, Nocco M, Lionetti M, Moise A, Naso C, Marigliano V et al. Effects of sildenafil citrate (viagra) on cardiac repolarization and on autonomic control in subjects with chronic heart failure. *Am Heart J* 2002;143:703 – 10.
131. Kim HS, Kim JT, Kim CS, Kim SD, Kim K, Yum MK. Effects of sevoflurane on QT parameters in children with congenital sensorineural hearing loss. *Anaesthesia* 2009;64:3 – 8.
132. Hinterseer M, Beckmann BM, Thomsen MB, Pfeufer A, Dalla Pozza R, Loeff M et al. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome. *Am J Cardiol* 2009;103:1244 – 8.
133. Bilchick K, Viitasalo M, Oikarinen L, Fetcs B, Tomaselli G, Swan H et al. Temporal repolarization lability differences among genotyped patients with the long QT syndrome. *Am J Cardiol* 2004;94:1312 – 6.
134. Nemeč J, Buncova M, Shusterman V, Winter B, Shen WK, Ackerman MJ. QT inter-val variability and adaptation to heart rate changes in patients with long QT syn-drome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:72 – 81.
135. Frljak S, Avbelj V, Trobec R, Meglic B, Ujii T, Gersak B. Beat-to-beat QT interval variability before and after cardiac surgery. *Comput Biol Med* 2003;33:267 – 76.
136. Schlegel TT, Kulecz WB, Feiveson AH, Greco EC, DePalma JL, Starc V et al. Ac-curacy of advanced versus strictly conventional 12-lead ECG for detection and screening of coronary artery disease, left ventricular hypertrophy and left ven-tricular systolic dysfunction. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:28.
137. Murabayashi T, Fetcs B, Kass D, Nevo E, Gramatikov B, Berger RD. Beat-to-beat QT interval variability associated with acute myocardial ischemia. *J Electrocardiol* 2002;35:19 – 25.
138. Theres H, Romberg D, Leuthold T, Borges AC, Stangl K, Baumann G. Autonomic effects of dipyridamole stress testing on frequency distribution of RR and QT interval variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2401 – 6.
139. Bonnemeier H, Wiegand UK, Giannitsis E, Schulenburg S, Hartmann F, Kurowski V et al. Temporal repolarization inhomogeneity and reperfusion ar-rhythmias in patients undergoing successful primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: impact of ad-mission troponin T. *Am Heart J* 2003;145:484 – 92.
140. Hasan MA, Abbott D, Baumert M. Beat-to-beat QT interval variability and T-wave amplitude in patients with myocardial infarction. *Physiol Meas* 2013;34:1075 – 83.
141. Zhu Y, Lee PJ, Pan J, Lardin HA. The relationship between ventricular repolariza-tion duration and RR interval in normal subjects and patients with myocardial in-farction. *Cardiology* 2008;111:209 – 18.
142. Sosnowski M, Czyz Z, Tendera M. Scatterplots of RR and RT interval variability bring evidence for diverse non-linear dynamics of heart rate and ventricular repo-larization duration in coronary heart disease. *Europace* 2001;3:39 – 45.
143. Piccirillo G, Moscucci F, Pascucci M, Pappada MA, D'Alessandro G, Rossi P et al. Influence of aging and chronic heart failure on temporal dispersion of myocardial repolarization. *Clin Interv Aging* 2013;8:293 – 300.

144. Magri D, Piccirillo G, Quaglione R, Dell'armi A, Mitra M, Velitti S et al. Effect of acute mental stress on heart rate and QT variability in postmyocardial infarction patients. *ISRN Cardiol* 2012;2012:912672.
145. Piccirillo G, Quaglione R, Nocco M, Naso C, Moise A, Lionetti M et al. Effects of long-term beta-blocker (metoprolol or carvedilol) therapy on QT variability in subjects with chronic heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;90:1113 – 7.
146. Ince C, Schulman SP, Quigley JF, Berger RD, Kolasa M, Ferguson R et al. Usefulness of magnesium sulfate in stabilizing cardiac repolarization in heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:224 – 9.
147. Vrtovec B, Okrajsek R, Golicnik A, Ferjan M, Starc V, Radovancevic B. Atorvastatin therapy increases heart rate variability, decreases QT variability, and shortens QTc interval duration in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail* 2005;11:684 – 90.
148. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;98:1641 – 5.
149. Cheng A, Dalal D, Fetis BJ, Angkeow P, Spragg DD, Calkins H et al. Ibutilide-induced changes in the temporal lability of ventricular repolarization in patients with and without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:873 – 9.
150. Desai N, Raghunandan DS, Mallavarapu M, Berger RD, Yeragani VK. Beat-to-beat heart rate and QT variability in patients with congestive cardiac failure: blunted response to orthostatic challenge. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9:323 – 9.
151. Piccirillo G, Moscucci F, D'Alessandro G, Pascucci M, Rossi P, Han S et al. Myocardial repolarization dispersion and autonomic nerve activity in a canine experimental acute myocardial infarction model. *Heart Rhythm* 2014;11:110 – 8.
152. Dobson CP, La Rovere MT, Olsen C, Berardinangeli M, Veniani M, Mida P et al. 24-Hour QT variability in heart failure. *J Electrocardiol* 2009;42:500 – 4.
153. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, Vidmar G, Troise G, Gersak B. Ventricular repolarization dynamics and arrhythmic disturbances after beating-heart and arrested-heart revascularization. *Heart Surg Forum* 2008;11:E194 – 201.
154. Myredal A, Karlsson AK, Johansson M. Elevated temporal lability of myocardial repolarization after coronary artery bypass grafting. *J Electrocardiol* 2008;41: 698 – 702.
155. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Berger RD. Strong coherence between heart rate variability and intracardiac repolarization lability during biventricular pacing is associated with reverse electrical remodeling of the native conduction and improved outcome. *J Electrocardiol* 2011;44:713 – 7.
156. Nishi I, Sugiyama A, Takahara A, Kuroki K, Igawa M, Enomoto T et al. Utility of short-term variability of repolarization as a marker for monitoring a safe exercise training program in patients with cardiac diseases. *Inter Heart J* 2011;52:304 – 7.
157. Myredal A, Friberg P, Johansson M. Elevated myocardial repolarization lability and arterial baroreflex dysfunction in healthy individuals with nondipping blood pressure pattern. *Am J Hypertens* 2010;23:255 – 9.
158. Myredal A, Gao S, Friberg P, Jensen G, Larsson L, Johansson M. Increased myocardial repolarization lability and reduced cardiac baroreflex sensitivity in individuals with high-normal blood pressure. *J Hypertens* 2005;23:1751 – 6.
159. Piccirillo G, Germano G, Quaglione R, Nocco M, Lintas F, Lionetti M et al. QT-interval variability and autonomic control in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:363 – 71.

160. Baumert M, Schlaich MP, Nalivaiko E, Lambert E, Sari CI, Kaye DM et al. Relation between QT interval variability and cardiac sympathetic activity in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H1412 – 17.
161. Arnol M, Starc V, Knap B, Potocnik N, Bren AF, Kandus A. Left ventricular mass is associated with ventricular repolarization heterogeneity one year after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:446 – 51.
162. Lewis MJ, Short AL. Relationship between electrocardiographic RR and QT inter-va-riabilities and indices of ventricular function in healthy subjects. *Physiol Meas* 2008;29:1 – 13.
163. Atiga WL, Fananapazir L, McAreavey D, Calkins H, Berger RD. Temporal repolar-ization lability in hypertrophic cardiomyopathy caused by beta-myosin heavy-chain gene mutations. *Circulation* 2000;101:1237 – 42.
164. Cuomo S, Marciano F, Migaux ML, Finizio F, Pezzella E, Losi MA et al. Abnormal QT interval variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: can syncope be predicted? *J Electrocardiol* 2004;37:113 – 9.
165. Potter SL, Holmqvist F, Platonov PG, Steding K, Arheden H, Pahlm O et al. Detec-tion of hypertrophic cardiomyopathy is improved when using advanced rather than strictly conventional 12-lead electrocardiogram. *J Electrocardiol* 2010;43: 713 – 8.
166. Magri D, Piccirillo G, Bucci E, Pignatelli G, Cauti FM, Morino S et al. Increased tem-poral dispersion of myocardial repolarization in myotonic dystrophy type 1: be-yond the cardiac conduction system. *Int J Cardiol* 2012;156:259 – 64.
167. Magri D, De Cecco CN, Piccirillo G, Mastromarino V, Serdoz A, Muscogiuri G et al. Myocardial repolarization dispersion and late gadolinium enhancement in pa-tients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2014;78:1216 – 23.
168. Vahedi F, Diamant UB, Lundahl G, Bergqvist G, Gransberg L, Jensen SM et al. In-stability of repolarization in LQTS mutation carriers compared to healthy control subjects assessed by vectorcardiography. *Heart Rhythm* 2013;10:1169 – 75.
169. Extramiana F, Tatar C, Maison-Blanche P, Denjoy I, Messali A, Dejode P et al. Beat-to-beat T-wave amplitude variability in the long QT syndrome. *Europace*. 2010;12:1302 – 7.
170. Porta A, Girardengo G, Bari V, George AL Jr., Brink PA, Goosen A et al. Auto-nomic control of heart rate and QT interval variability influences arrhythmic risk in long QT syndrome type 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:367 – 74.
171. Satomi K, Shimizu W, Takaki H, Suyama K, Kurita T, Aihara N et al. Response of beat-by-beat QT variability to sympathetic stimulation in the LQT1 form of con-genital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2005;2:149 – 54.
172. Hinterseer M, Thomsen MB, Beckmann BM, Pfeufer A, Schimpf R, Wichmann HE et al. Beat-to-beat variability of QT intervals is increased in patients with drug-induced long-QT syndrome: a case control pilot study. *Eur Heart J* 2008; 29:185 – 90.
173. Larroude CE, Jensen BT, Agner E, Toft E, Torp-Pedersen C, Wachtell K et al. Beat-to-beat QT dynamics in paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006; 3:660 – 4.
174. Nussinovitch U, Ben-Zvi I, Livneh A. QT variability in amyloidosis of familial Medi-terranean fever. *Isr Med Assoc J* 2012;14:225 – 8.
175. Kanemori T, Shimizu H, Oka K, Furukawa Y, Hiromoto K, Mine T et al. Sodium channel blockers enhance the temporal QT interval variability in the right precor-dial leads in Brugada syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13:74 – 80.
176. Kuriki M, Fujino M, Tanaka K, Horio K, Kusuki H, Hosoi M et al. Ventricular repo-larization lability in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2011;32: 487 – 91.

177. Alam I, Lewis MJ, Lewis KE, Stephens JW, Baxter JN. Influence of bariatric surgery on indices of cardiac autonomic control. *Auton Neurosci* 2009;151:168 – 73.
178. Yeragani VK, Kumar HV. Heart period and QT variability, hostility, and type-A behavior in normal controls and patients with panic disorder. *J Psychosom Res* 2000; 49:401 – 7.
179. Pohl R, KY V. QT interval variability in panic disorder patients after isoproterenol infusions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:17 – 20.
180. Yeragani VK, Rao KA, Pohl R, Jampala VC, Balon R. Heart rate and QT variability in children with anxiety disorders: a preliminary report. *Depress Anxiety* 2001;13: 72 – 7.
181. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan K. Effects of nor-triptyline and paroxetine on QT variability in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2000;11:126 – 30.
182. Koschke M, Boettger MK, Schulz S, Berger S, Terhaar J, Voss A et al. Autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosom Med* 2009;71:852 – 60.
183. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Watkins LL, Catellier D, Jaffe AS et al. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2003;65:177 – 80.
184. Jindal RD, Keshavan MS, Eklund K, Stevens A, Montrose DM, Yeragani VK. Beat-to-beat heart rate and QT interval variability in first episode neuroleptic-naive psychosis. *Schizophr Res* 2009;113:176 – 80.
185. Bar KJ, Koschke M, Boettger MK, Berger S, Kabisch A, Sauer H et al. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schi-zophr Res* 2007;95:115 – 23.
186. Bar KJ, Berger S, Metzner M, Boettger MK, Schulz S, Ramachandraiah CT et al. Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010;36:1050 – 8.
187. Bar KJ, Koschke M, Berger S, Schulz S, Tancer M, Voss A et al. Influence of olanzapine on QT variability and complexity measures of heart rate in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:694 – 8.
188. Koschke M, Boettger MK, Macholdt C, Schulz S, Yeragani VK, Voss A et al. In-creased QT variability in patients with anorexia nervosa—an indicator for in-creased cardiac mortality? *Int J Eat Disord* 2010;43:743 – 50.
189. Nussinovitch M, Gur E, Kaminer K, Volovitz B, Nussinovitch N, Nussinovitch U. QT variability among weight-restored patients with anorexia nervosa. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:62 – 5.
190. Bar KJ, Boettger MK, Koschke M, Boettger S, Groteluschen M, Voss A et al. In-creased QT interval variability index in acute alcohol withdrawal. *Drug Alcohol De-pend* 2007;89:259 – 66.
191. Haigney MC, Alam S, Tebo S, Marhefka G, Elkashef A, Kahn R et al. Intravenous cocaine and QT variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:610 – 6.
192. Khandoker AH, Imam MH, Couderc JP, Palaniswami M, Jelinek HF. QT variability index changes with severity of cardiovascular autonomic neuropathy. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2012;16:900 – 6.
193. Sacre JW, Franjic B, Coombes JS, Marwick TH, Baumert M. QT interval variability in type 2 diabetic patients with cardiac sympathetic dysinnervation assessed by 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24: 305 – 13.
194. Johansson M, Gao SA, Friberg P, Annerstedt M, Bergstrom G, Carlstrom J et al. Elevated temporal QT variability index in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:583 – 8.
195. Vrtovec B, Fister M, Poglajen G, Starc V, Haddad F. Diabetes does not affect ven-tricular repolarization and sudden cardiac death risk in patients with dilated car-diomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(Suppl. 1):S146 – 50.
196. Nussinovitch U, Kaminer K, Nussinovitch M, Volovitz B, Lidar M, Nussinovitch N et al. QT interval variability in familial Mediterranean fever: a study in colchicine-responsive and

- colchicine-resistant patients. *Clin Rheumatol* 2012;31: 795 – 9.
197. Nussinovitch U, Katz U, Nussinovitch M, Nussinovitch N. Beat-to-beat QT inter-val dynamics and variability in familial dysautonomia. *Pediatr Cardiol* 2010;31:80 – 4.
198. Ravensbergen HJ, Walsh ML, Krassioukov AV, Claydon VE. Electrocardiogram-based predictors for arrhythmia after spinal cord injury. *Clin Auton Res* 2012;22: 265 – 73.
199. La Fountaine MF, Wecht JM, Rosado-Rivera D, Ciriigliaro CM, Spungen AM, Bauman WA. The QT variability index and cardiac autonomic modulation: per-spectives from apparently healthy men with spinal cord injury. *Cardiology* 2010; 117:253 – 9.
200. La Fountaine MF, Wecht JM, Ciriigliaro CM, Kirshblum SC, Spungen AM, Bauman WA. Testosterone replacement therapy improves QTaVI in hypogonad-al men with spinal cord injury. *Neuroendocrinology* 2013;97:341 – 6.
201. La Fountaine MF, Wecht JM, Ciriigliaro CM, Kirshblum SC, Spungen AM, Bauman WA. QT-RR coherence is associated with testosterone levels in men with chronic spinal cord injury. *Neuroendocrinology* 2011;93:174 – 80.
202. Tereshchenko LG, Fetics BJ, Domitrovich PP, Lindsay BD, Berger RD. Prediction of ventricular tachyarrhythmias by intracardiac repolarization variability analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:276 – 84.
203. Dobson CP, La Rovere MT, Pinna GD, Goldstein R, Olsen C, Bernardinangeli M et al. QT variability index on 24-hour Holter independently predicts mortality in patients with heart failure: analysis of Gruppo Italiano per lo Studio della Soprav-vivenza nell’Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *Heart Rhythm* 2011;8:1237 – 42.
204. Perkiomaki JS, Couderc JP, Daubert JP, Zareba W. Temporal complexity of repo-larization and mortality in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pa-cing Clin Electrophysiol* 2003;26:1931 – 6.
205. Segerson NM, Litwin SE, Daccarett M, Wall TS, Hamdan MH, Lux RL. Scatter in repolarization timing predicts clinical events in post-myocardial infarction pa-tients. *Heart Rhythm* 2008;5:208 – 14.
206. Jensen BT, Abildstrom SZ, Larroude CE, Agner E, Torp-Pedersen C, Nyvad O et al. QT dynamics in risk stratification after myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2005;2:357 – 64.
207. Sredniawa B, Kowalczyk J, Lenarczyk R, Kowalski O, Sedkowska A, Cebula S et al. Microvolt T-wave alternans and other noninvasive predictors of serious arrhyth-mic events in patients with an implanted cardioverter-defibrillator. *Kardiol Pol* 2012;70:447 – 56.
208. Tereshchenko LG, Fetics BJ, Berger RD. Intracardiac QT variability in patients with structural heart disease on class III antiarrhythmic drugs. *J Electrocardiol* 2009;42: 505 – 10.
209. Tereshchenko LG, Ghanem RN, Abeyratne A, Swerdlow CD. Intracardiac QT in-tegral on far-field ICD electrogram predicts sustained ventricular tachyarrhyth-mias in ICD patients. *Heart Rhythm* 2011;8:1889 – 94.
210. Hohnloser S, Cohen RJ. T wave alternans and left ventricular ejection fraction, but not QT variability index, predict appropriate ICD discharge. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1999;10:626 – 7.
211. Galeano EJ, Yoshida A, Ohnishi Y, Okajima K, Ishida A, Kitamura H et al. Compara-tive usefulness of beat-to-beat QT dispersion and QT interval fluctuations for identifying patients with organic heart disease at risk for ventricular arrhythmias. *Circ J* 2003;67:125 – 8.
212. Claria F, Vallverdu M, Baranowski R, Chojnowska L, Caminal P. Time-frequency analysis of the RT and RR variability to stratify hypertrophic cardiomyopathy pa-tients. *Comput Biomed Res* 2000;33:416 – 30.
213. Spears DA, Suszko AM, Krahn AD, Selvaraj RJ, Ivanov J, Chauhan VS. Latent mi-crovolt T-wave alternans in survivors of unexplained cardiac arrest unmasked by epinephrine challenge. *Heart Rhythm* 2012;9:1076 – 82.

214. Sachdev M, Fetters BJ, Lai S, Dalal D, Insel J, Berger RD. Failure in short-term prediction of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation from continuous electrocardiogram in intensive care unit patients. *J Electrocardiol* 2010;43: 400 – 7.
215. Guduru A, Lansdown J, Chernichenko D, Berger RD, Tereshchenko LG. Longitudinal changes in intracardiac repolarization lability in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Front Physiol* 2013;4:208.
216. Chen X, Hu Y, Fetters BJ, Berger RD, Trayanova NA. Unstable QT interval dynamics precedes ventricular tachycardia onset in patients with acute myocardial infarction: a novel approach to detect instability in QT interval dynamics from clinical ECG. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:858 – 66.
217. Baumert M, Lambert E, Vaddadi G, Sari CI, Esler M, Lambert G et al. Cardiac re-polarization variability in patients with postural tachycardia syndrome during graded head-up tilt. *Clin Neurophysiol* 2011;122:405 – 9.
218. Porta A, Baselli G, Lombardi F, Montano N, Malliani A, Cerutti S. Conditional entropy approach for the evaluation of the coupling strength. *Biol Cybern* 1999;81: 119 – 29
219. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, van Gelderen EM. Importance of subject-specific QT-RR curvatures in the design of individual heart rate corrections of the QT interval. *J Electrocardiol* 2012;45:571 – 81.
220. Jacquemet V, Dube B, Knight R, Nadeau R, LeBlanc AR, Sturmer M et al. Evaluation of a subject-specific transfer-function-based nonlinear QT interval rate-correction method. *Physiol Meas* 2011;32:619 – 35.
221. Baumert M, Javorka M, Seeck A, Faber R, Sanders P, Voss A. Multiscale entropy and detrended fluctuation analysis of QT interval and heart rate variability during normal pregnancy. *Comput Biol Med* 2012;42:347 – 52.
222. Bari V, Valencia JF, Vallverdu M, Girardengo G, Marchi A, Bassani T et al. Multiscale complexity analysis of the cardiac control identifies asymptomatic and symptomatic patients in long QT syndrome type 1. *PLoS One* 2014;9:e93808.
223. Lewis MJ, Short AL. Sample entropy of electrocardiographic RR and QT time-series data during rest and exercise. *Physiol Meas* 2007;28:731 – 44.
224. Nahshoni E, Strasberg B, Adler E, Imbar S, Sulkes J, Weizman A. Complexity of the dynamic QT variability and RR variability in patients with acute anterior wall myocardial infarction: a novel technique using a non-linear method. *J Electrocardiol* 2004;37:173 – 9.
225. Yeragani VK, Rao KA. Nonlinear measures of QT interval series: novel indices of cardiac repolarization lability: MEDqthr and LLEqthr. *Psychiatry Res* 2003;117: 177 – 90.
226. Lewis MJ, Short AL, Suckling J. Multifractal characterisation of electrocardiographic RR and QT time-series before and after progressive exercise. *Comput Methods Programs Biomed* 2012;108:176 – 85.
227. Peng Y, Sun Z. Characterization of QT and RR interval series during acute myocardial ischemia by means of recurrence quantification analysis. *Med Biol Eng Comput* 2011;49:25 – 31.

本指南翻译

河南中医药大学霍青云；

华中科技大学同济医学院附属协和医院樊红；

哈尔滨医科大学附属第一医院心内科刘越；

西安交通大学第一附属医院蒋永荣；

河南中医药大学付振玲；

审核 医脉通张环环；

编辑排版 医脉通张环环；

医脉通核发

医脉通指南翻译组出品

“医脉通指南翻译组”是由医脉通组织的，
平等协作的国际指南翻译组织。

现长期招募翻译、审核专家，

报名请戳下面链接：

<http://group.medlive.cn/topic/91821>