

## Brugada 综合征诊断、遗传学及危险分层的研究进展

简易 李耀东

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心起搏电生理科 新疆心电生理与心脏重塑重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054)

**【摘要】** Brugada 综合征 (BrS) 是一种严重的遗传性恶性心律失常病, 临床特征多表现为多形性室性心动过速和心室颤动, 引起患者晕厥甚至导致猝死。作为一种遗传性心脏病, BrS 具有广泛的遗传异质性, 同时还受到年龄、性别、家族史等的影响, 目前尚无统一的标准来判断患者的疾病状态及预后结局。对 BrS 患者进行危险分层仍具有挑战性, 大量研究表明风险评分不仅在识别患者心律失常和心源性猝死方面具有一定的作用, 而且综合评分中包含临床症状、遗传、合并症、年龄及性别等因素可能有助于患者的危险分层, 并指导患者个体化治疗。现就目前 BrS 诊断、遗传学及危险分层做简要综述。

**【关键词】** Brugada 综合征; 遗传学; 危险分层

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.06.010

## Diagnosis, Genetics and Risk Stratification of Brugada Syndrome

JIAN Yi, LI Yaodong

(Department of Pacing and Electrophysiology, Xinjiang Key Laboratory of Cardiac Electrophysiology and Remodeling, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

**【Abstract】** Brugada syndrome (BrS) is a severe hereditary malignant arrhythmia with multiple clinical manifestations of pleomorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, causing syncope and even sudden death. As a hereditary heart disease, BrS has extensive genetic heterogeneity and is also affected by age, gender, family history, etc. As a result, there is currently no unified standard to judge the patient's disease status and prognosis. Risk stratification of patients with BrS remains challenging. Numerous studies have shown that risk scores not only play a role in identifying patients with arrhythmia and sudden cardiac death, but also include factors such as clinical symptoms, heredity, comorbidity, age and gender in the comprehensive score, which may help stratify patients' risk and guide patient individualized treatment. Here is a brief review of the current diagnosis, genetics and risk stratification of BrS.

**【Keywords】** Brugada syndrome; Genetics; Risk stratification

在 1992 年, Brugada 综合征 (Brugada syndrome, BrS) 首次被描述为右胸前导联 ST 段抬高的异常模式, 是一种心脏结构正常且无缺血的遗传性恶性心律失常病, 临床特征多表现为患者发生多形性室性心动过速和心室颤动, 能够引起患者晕厥甚至导致心源性猝死 (sudden cardiac death, SCD)。作为一种遗传性心脏病, BrS 具有广泛的遗传异质性, 同时还受到年龄、性别、家族史等的影响, 目前尚无统一的标准能判断患者的疾病状态及预测发生恶性事件的结局。判断 BrS 疾病状况与近期和长期的风险密切相关, 准确的危险分层对于管理 BrS 至关重要<sup>[1]</sup>。

### 1 BrS 的诊断

BrS 的临床表现不尽相同, 从完全无症状到晕厥,

甚至发生 SCD, 其中还包括心房颤动 (房颤) 和房室传导阻滞等表现<sup>[2]</sup>。

在心电图 (electrocardiogram, ECG) 中, 描述了 3 种 BrS ECG 模式, 3 种 ECG 模式均以右胸前导联 ST 段抬高为特征: 1 型 ECG 的特征是  $V_1 \sim V_3$  导联的弧形 ST 段抬高 2 mm, 然后是负 T 波; 2 型 ECG 具有 >2 mm 的马鞍形 ST 段抬高; 3 型具有 1 型或 2 型的形态, 但 ST 段抬高 <2 mm<sup>[3]</sup>。然而, 这 3 种 ECG 模式中只有 1 型是唯一可诊断 BrS 的模式, 2 型和 3 型都提示 BrS 但不能明确诊断<sup>[2]</sup>。存在 2 型或 3 型 BrS ECG 模式的患者中, 还应至少符合以下一项标准才可提示诊断: (1) 年龄 <45 岁的 SCD 家族史或亲属中有 1 型 BrS ECG 模式; (2) 心律失常相关症状 (晕厥、癫痫发作等);

(3)发现室性心律失常<sup>[4]</sup>。其他疾病(如心肌炎、左心室肥大等)也可引起类似 BrS 的 ECG 形态,在做出诊断之前,应该排除其他类似 BrS 的右胸前导联 ST 段异常。

尽管在临床上可以采用 ECG 来辅助诊断,但是对 BrS 无症状患者来说,出现 BrS ECG 模式是间歇或者随机的,并且典型 ECG 模式可能只在一些特定情况下(如活动、发热或电解质紊乱等)出现<sup>[5]</sup>。因此对于患有或疑似患有 BrS 的患者,应该进行重复 ECG 记录,或者使用药物激发试验(如钙通道阻滞剂、硝酸盐、吩噻嗪类等)来辅助诊断。但是对于没有晕厥史(非血管迷走神经性晕厥)、SCD 家族史和 1 型 BrS ECG 的患者,可不必做药物激发试验,因为这些患者发生恶性事件的风险并不高,并且还能免受因药物激发试验所带来的副作用<sup>[6]</sup>。

## 2 BrS 的遗传学

BrS 是一种家族性遗传疾病,了解 BrS 的遗传病因十分重要,可以帮助对未来发生恶性事件进行危险分层。BrS 的发作和预后可能是各种基因突变和外部条件混合作用的结果<sup>[7]</sup>。

*SCN5A* 基因是第一个被证明与 BrS 相关的基因。近 30% 的诊断病例归因于该基因的突变<sup>[3]</sup>。*SCN5A* 突变会导致 *SCN5A* 表达水平降低或产生有缺陷的  $\text{Na}_v1.5$  蛋白。*SCN5A* 突变还可以降低肌膜中  $\text{Na}_v1.5$  和非功能性通道的表达, $\text{Na}_v1.5$  与通道蛋白相互作用或改变门控特性导致降低钠电流,导致心脏传导减慢或特异性区域复极差异,产生一种“功能丧失”表型,导致 BrS<sup>[6]</sup>。*SCN10A*、*SCN1B*、*SCN2B* 和 *SCN3B* 变异等与 BrS 有关。钙通道受损也会引起相应与 BrS 相关的表型,*CACNA1C*、*CACNB2b* 基因的突变被鉴定是导致 L 型钙通道缺陷的原因, $I_{\text{Ca}}$  减少相关的 L 型钙通道突变导致 BrS<sup>[2]</sup>。*CACNA1C* 遗传变异导致约 6.6% 的 BrS 病例,*CACNB2b* 遗传变异约占 4.8%,*TRPM4* 基因突变约占 6%<sup>[8]</sup>。*TRPM4* 通道功能受损,导致  $\text{Ca}^{2+}$  循环异常和舒张期细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  升高, $\text{Ca}^{2+}$  循环改变触发心律失常的发生<sup>[9]</sup>。钾通道异常会影响  $I_{\text{to}}$  和心脏中的其他一些钾电流, $I_{\text{to}}$  是 BrS“复极化障碍”理论的核心。基因突变后通过增加  $I_{\text{to}}$  的幅度或改变其动力学来增强总电荷,这将导致 BrS 的发展。最常见的基因是 *ABCC9* 和 *KCNH2*,少数 BrS 患者也与 *HCN4*、*KCND* 家族、*KCNE* 家族和 *KCNJ8* 基因相关<sup>[8]</sup>。

## 3 BrS 的危险分层

之前发布的上海评分和 Sieira 评分是用来诊断 BrS 的,但最近被用来评估 SCD 的危险分层<sup>[10]</sup>。这两个评分的组成部分是 1 型 BrS ECG 模式、晕厥或无法

解释的心搏骤停史、SCD 家族史或确诊的 BrS、阳性遗传结果<sup>[11]</sup>。然而到目前为止,因为 BrS 的动态 ECG 模式多变、临床表现存在异质性和未确定的临床病史使 BrS 患者的危险分层仍然具有挑战性。一些临床特征已被确定为 BrS 的高危标志物,例如诊断前就存在晕厥史、自发 1 型 ECG 和存在窦房结功能障碍以及室性心律失常的可诱导性等<sup>[12]</sup>。普遍认为有症状或者存在前驱症状的 BrS 患者发生进一步不良事件的可能性更高,辅助检查及家族史等因素的存在也对于预测 BrS 患者发生不良事件具有提示作用。因此,通过对各种证据的分析,对已经存在“症状”的患者进行危险分层从而能更好地判断预后。以下将从几个方面讨论 BrS 危险分层的意义。

### 3.1 临床症状

#### 3.1.1 心搏骤停

61% ~ 80% 伴有心搏骤停的 BrS 患者既往无任何症状<sup>[13]</sup>。但伴有心搏骤停的患者后期心脏事件发生率明显高于无症状或有晕厥史的患者,心搏骤停史始终是未来发生心律失常事件的高危因素<sup>[14]</sup>。在一项包括 1 029 例 BrS 患者的队列研究<sup>[15]</sup>中,随访表明心搏骤停史是心律失常风险的预测因素。既往存在心搏骤停史已被证明可以预测 BrS 患者的较差结局。Probst 等<sup>[16]</sup>进一步发现,上海评分和 Sieira 评分预测既往存在心搏骤停的 BrS 患者发生心律失常事件十分敏感。既往有心搏骤停的患者发生恶性事件风险更高,因此在住院早期需要更加全面的评分来辅助评估危险程度并进一步降低患者的恶性事件发生率。

#### 3.1.2 晕厥

毋庸置疑,晕厥是一个可以识别高风险患者的关键因素之一。Milman 等<sup>[17]</sup>研究表明,17% ~ 62% 的晕厥 BrS 患者将在确诊 48 ~ 84 个月后出现新的心律失常事件,可能导致 SCD,并且随访过程中出现不良预后结果的人数也明显增加。在最近纳入 4 355 例 BrS 患者的一项荟萃分析<sup>[18]</sup>中,心源性晕厥( $OR = 4.48$ )和不明原因晕厥( $OR = 4.71$ )与 BrS 患者主要心律失常事件的风险增加显著相关,但与血管迷走神经性晕厥和未分化晕厥无关。将晕厥的病因进一步细分,可以更加准确地评估 BrS 患者的危险程度。

### 3.2 ECG 标志物

#### 3.2.1 自发性 1 型 ECG

有研究<sup>[19]</sup>报道,右心室流出道(right ventricular outflow tract, RVOT)的位置与右侧心前区导联的 1 型 ECG 记录有关。之前的研究<sup>[20]</sup>在 BrS 患者 RVOT 心外膜上观察到异常低压区,而经过射频消融异常部位可以消除 1 型 ECG 的出现并抑制心室颤动的发生。

因此,1 型 ECG 映射出 RVOT 异常可能与室性心律失常发生有关。在 Probst 等<sup>[21]</sup>研究的 BrS 患者中,通过多变量分析发现自发 1 型 ECG 为发生心室颤动的独立预测因子。在另一项荟萃分析<sup>[7]</sup>中也得出相同结论,自发性 1 型 ECG 模式患者发生恶性事件的风险是药物诱发 ECG 模式患者的 3~4 倍,因此识别自发性 1 型 ECG 模式的 BrS 患者是必要的。自发性 1 型 ECG 的 BrS 患者可能在后期的随访过程中出现更严重的后果。

### 3.2.2 晚电位

晚电位(late potential, LP)是延迟传导的低电压指标。先前的临床报道<sup>[22]</sup>表明,BrS 患者的信号平均 ECG 存在 LP,这种活动被认为是 RVOT 心外膜中的“心肌异常”。Sacher 等<sup>[23]</sup>和 Nademanee 等<sup>[24]</sup>认为,BrS 患者 RVOT 心外膜的 LP 代表了延迟传导或去极化缺陷的区域,但 Szél 等<sup>[25]</sup>研究发现,在 BrS 情况下右心室记录的 LP 与异常复极化有关,而不是与异常去极化有关。最近的研究<sup>[26]</sup>发现,LP 是 BrS 患者高风险的独立标志物,通过多因素 Cox 回归分析发现,LP 存在的风险比最高,为 10.9,预测准确率为 81.4%。并且当满足 RMS40(QRS 复合终端 40 ms 的均方根电压) < 20  $\mu$ V 和 LAS40(QRS 复合波 < 40  $\mu$ V 的低振幅信号持续时间) > 38 ms 时,可以进一步确认高风险和低风险的 BrS 患者<sup>[7]</sup>。通过这个指标可以提示患者目前的疾病状态,但是因为样本量受限,还需要进行更大样本的前瞻性研究来证实指标的准确性。

### 3.2.3 其他 ECG 特征

在 ECG 检查中,除了自发性 1 型 ECG 模式外,还有其他 ECG 特征也被当作危险分层的证据。最近发布的一项评估 ECG 来预测 BrS 中严重心律失常事件的荟萃分析<sup>[27]</sup>发现,宽 QRS 波群、碎裂 QRS 波群、I 导联中的 S 波、aVR 征(aVR 导联 R 波幅  $\geq 0.3$  mV 或 aVR 导联 R/q > 0.75)、下壁外侧导联中的早期复极模式和复极离散 ECG 模式与 BrS 中发生严重心律失常事件可能性更大有关,并且 ECG 标记与不良事件发生独立相关。进一步分析发现,复极离散 ECG 模式被认为是预测不良事件最理想的 ECG 标记<sup>[27]</sup>。碎裂 QRS 波群在所有 ECG 指标中尤其引人注目。Tokioaka 等<sup>[28]</sup>证实碎裂 QRS 波群的存在使心律失常发作的风险增加 5 倍,而且发现碎裂 QRS 波群和早期复极模式的耦合有助于评估高风险个体。Letsas 等<sup>[29]</sup>研究也得出相同结论,表明碎裂 QRS 波群是未来心律失常事件的独立预测因子。其他 ECG 特征还包括 ST 段下降、T 波电交替、复极离散度和 Tzou 标准(定义为  $V_1R > 0.15$  mV、 $V_6S > 0.15$  mV 和  $V_6S : R > 0.2$ )等,

这些特征均与 BrS 患者猝死风险的增加相关<sup>[30]</sup>。因此多变的 ECG 模式对于危险分层也能提供一定的证据。

### 3.3 遗传标志物

基因突变能否作为 BrS 危险分层的工具尚有争论。BrS 患者基因突变绝大多数发生在 *SCN5A* 中,*SCN5A* 变异通常存在于特定区域,例如第一和第二结构域之间的区域,第三和第四结构域之间的细胞内连接,P 环和第三结构域的 D 末端区域。有研究<sup>[31]</sup>表明,功能丧失的 *SCN5A* 通道病中携带截断突变的个体比携带错义突变者在同龄时会出现更严重的传导障碍。*SCN5A* 突变携带者表现出明显的心外膜电异常和更严重的临床表型。最近的一项研究<sup>[32]</sup>表明,与没有丧失功能的 *SCN5A* 突变或无 *SCN5A* 突变的 BrS 患者相比,功能缺失的 *SCN5A* 突变与 ECG 传导参数延长(P 波或 QRS 波群持续时间)和致命性心律失常事件发生率增加相关。除了 *SCN5A* 突变以外,在 Sommariva 等<sup>[33]</sup>的研究中还鉴定出 5 个与心律失常表型显著相关的变异(*KCNH2* \_rs3815459、*KCNH2* \_rs3807375、*ANK2* \_rs3733617、*NRG3* \_rs4933824 和 *MDR1* \_rs1045642),分析表明突变携带者发生重大心律失常事件的风险显著增加。这些研究为基因突变在危险分层中的作用提供了一定的证据,但由于数据量的限制,其结果仍然缺乏说服力。迄今为止,尚无法证明基因型与 ECG 表现、患者预后之间存在相关性,期待未来有更多的研究对基因突变的预测作用进行验证。

### 3.4 家族史及性别

#### 3.4.1 猝死家族史

关于猝死家族史能否预测不良预后结局,目前尚无统一的结论。有研究认为 SCD 家族史与更差的预后无关,SCD 家族史阳性并不能预测更恶性的结果。但 Kamakura 等<sup>[34]</sup>的研究表明 45 岁之前发生 SCD 的家族史是不良结果的独立危险因素。这与最近一项前瞻性研究<sup>[29]</sup>得出相同结论,当 SCD 家族史(年龄 < 45 岁)存在时是一个独立的预测因素,并且可使患者未来发生心律失常事件的风险高 9 倍。而 Delise 等<sup>[35]</sup>的研究则表明,SCD 的家族史只有在与其他危险因素相结合时才能预测。Sieira 等<sup>[36]</sup>认为,SCD 家族史与心律失常事件缺乏统计学相关性,但当 35 岁以下的一级亲属中发生多次 SCD 则可以预测未来的不良事件,并且结果显著( $HR = 2.9$ ),一级亲属中患有早期 SCD 的患者不良事件发生率为 3.1%,而如果不存在 SCD 家族史,则不良事件发生率为 1.3%。综合研究结果表明,有 SCD 家族史的存在,其预后存在的风险无疑会升高,虽然在单因素预测预后方面可能仍然值

得进一步研究,但在多参数模型的分析中应该集合各种可能增加风险的因素。

### 3.4.2 男性

在 BrS 中男性发病率是女性的 8 ~ 10 倍<sup>[37]</sup>。由于离子电流和激素状态的性别差异,男性患 BrS 的风险更高。虽然有数据表明 BrS 具有与激素相关的表型,但激素的作用目前尚不清楚。根据先前一项纳入 1 545 例个体关于受性别影响的荟萃分析<sup>[7]</sup>表明,男性的临床预后较差。成年男性发生 BrS 的风险比同龄女性大,但具有典型 BrS ECG 模式的女性也存在较高的风险。有趣的是男童和女童之间的表型表现并没有差异<sup>[4]</sup>。因此,在预测成人预后中,性别仍然是值得被纳入预测预后的一个指标。

## 3.5 合并症

### 3.5.1 自发性房颤

房颤发生与不良的预后结局存在关联。一项研究<sup>[38]</sup>报道表明,与不伴房颤患者相比,患有房颤的 BrS 患者预后更差。早发性房颤与 BrS 存在共同的遗传变异联系,包括编码心脏钙通道的 *CACNA1C* 和 *CACNB2b*、编码心脏钠通道  $\text{Na}_v1.5$  和  $\text{Na}_v1.8$  的 *SCN5A* 和 *SCN10A*<sup>[39]</sup>。基因功能丧失突变会影响离子通道膜表面通道表达、加速失活或改变通道门控,导致心律失常发生风险增加。房颤出现在 10% ~ 53% 的病例中,自发性房颤与晕厥和心室颤动的较高发生率相关<sup>[40]</sup>。自发性房颤和心房易感性是导致 SCD 的重要预测因素<sup>[41]</sup>。最近的一项研究<sup>[30]</sup>表明,在患有 1 型 ECG 模式但既往无心搏骤停史的患者中,其房颤病史是 SCD 的独立危险因素。

### 3.5.2 病态窦房结综合征

病态窦房结综合征 (sick sinus syndrome, SSS) 的特征是窦性心动过缓、窦性停搏和房性心律失常。SSS 的病程不可预测且与潜在心脏病的严重程度有关。在受 SSS 影响的家庭中发现,SSS 的主要突变通道是  $\text{Na}_v1.5$  和 *HCN*,其中 *SCN5A* 和 *HCN* 基因负责产生  $I_{\text{Na}}$  和  $I_{\text{f}}$ <sup>[42]</sup>。*SCN5A* 基因编码的通道结构相对复杂,引起  $I_{\text{Na}}$  的改变不仅表现在 SSS 中,也表现在 BrS 中,二者可能产生混合的临床表现。其他与 BrS 相关的基因(如 *KCNE2*)也在遗传变异和多态性中被发现与 SSS 相关<sup>[42]</sup>。存在 SSS 病史对于 BrS 患者来说是一个影响预后的负面因素<sup>[40]</sup>。Sieira 等<sup>[8]</sup>的研究表明,无症状 BrS 患者有窦房结功能障碍史,其后发生恶性心律失常的风险是无症状 BrS 患者的 8 倍。

## 3.6 电生理研究

电生理研究 (electrophysiological study, EPS) 的表现是否可以预测 SCD 发生,目前仍未达成共识<sup>[1]</sup>,

Brugada 等<sup>[43]</sup>发现 EPS 是心脏事件的独立预测因子,Sieira 等<sup>[8]</sup>分析了 403 例 BrS 病例得出结论,程序性心室刺激是 BrS 患者良好预后的预测指标,在这些个体中,不可诱导性对未来心律失常事件具有非常高的阴性预测价值。另外分析汇总 1 312 例 BrS 患者的结果表明,EPS 测试中的心律失常诱发性与心脏事件风险增加之间存在密切且直接的关联<sup>[44]</sup>。但是目前关于 EPS 预测能力的证据是混合的。最近的一项荟萃分析<sup>[45]</sup>表明,其危险分层价值取决于操作者和方案。并且由于假阳性反应,在 BrS 中使用诱导方案得出的阳性预测值会受到严重影响。因此,EPS 应在个体基础上应用,个体化应用 EPS 或许能带来更加准确且有意义的结果,这也正是相应临床中的个体化治疗方案策略。

## 4 BrS 的评分系统

最近,Probst 等<sup>[16]</sup>评估了上海评分和 Sieira 评分的准确性,证明风险评分能够识别最高和最低风险的患者。在 Rodríguez-Mañero 等<sup>[1]</sup>的研究中也得出一致的结论,认为风险评分不能有效对中等风险患者是否发生心律失常事件进行危险分层。但在一项对于亚洲 BrS 患者的队列研究<sup>[45]</sup>中,比较了所有用于心律失常危险分层的风险评分,研究结果发现:自发性 1 型 ECG、SCD 家族史、晕厥和诱发 EPS 可用于中危患者的危险分层。Wei 等<sup>[46]</sup>在针对 BrS 预后表现的多参数模型的荟萃分析中确定,Sieira 评分 >2 分和上海评分  $\geq 4$  分(被认为风险较高)的二元评估显示出可以预测 BrS 患者心律失常事件的中等能力。对比不同的评分系统可以发现,单一危险因素对预测 BrS 患者预后结局的说服力仍然不足,多参数评估模式似乎是一种更合理的危险分层方法。评估预测应该综合临床症状、遗传、ECG 和电生理学标志物等因素,通过多参数预测模型来加强对心律失常和 SCD 的预测,并进一步改善治疗管理。

## 5 小结

对于预防大多数 BrS 无症状患者发生不良后果的风险是目前临床工作中应该主要解决的问题,否则在发生致命事件前很多无症状患者得不到足够的保护。但目前尚无统一的评分标准能准确地预测不良结局。根据患者出现的临床症状、家族史以及各种检查结果进行综合评估是目前主要的预测模式,多参数模型的预测模式已经逐渐被认为是比较合理的预测方法。因此,更多参数和模型的出现可以帮助建立综合危险分层方法,可较大程度地降低 BrS 患者发生恶性事件的风险,同时对于临床个体化治疗也更有指导意义。

## 参 考 文 献

- [1] Rodríguez-Mañero M, Baluja A, Hernández J, et al. Validation of multiparametric approaches for the prediction of sudden cardiac death in patients with Brugada syndrome and electrophysiological study[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022, 75(7):559-567.
- [2] Coppola G, Corrado E, Curnis A, et al. Update on Brugada syndrome 2019[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3):100454.
- [3] Li KHC, Lee S, Yin C, et al. Brugada syndrome: a comprehensive review of pathophysiological mechanisms and risk stratification strategies[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 26:100468.
- [4] Marinković MM, Mujović NM, Potpara TS. Clinical approach to the patient with Brugada syndrome: risk stratification and optimal management[J]. *Panminerva Med*, 2019, 61(4):473-485.
- [5] Coppola G, Dendramis G, Corrado E, et al. Measles and Brugada pattern: a case report[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165(3):e41-e42.
- [6] Delise P, Probst V, Allocca G, et al. Clinical outcome of patients with the Brugada type 1 electrocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies[J]. *Europace*, 2018, 20(F11):f77-f85.
- [7] Popa IP, Șerban DN, Mărânducă MA, et al. Brugada syndrome: from molecular mechanisms and genetics to risk stratification[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3328.
- [8] Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(4):777-784.
- [9] Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(10):e73-e189.
- [10] Delise P. Risk stratification in Brugada syndrome: the challenge of the grey zone[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(17):1696-1697.
- [11] Iqbal M, Putra ICS, Pranata R, et al. Electrocardiographic markers indicating right ventricular outflow tract conduction delay as a predictor of major arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:931622.
- [12] Sieira J, Ciconte G, Conte G, et al. Asymptomatic Brugada syndrome: clinical characterization and long-term prognosis[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(5):1144-1150.
- [13] Marsman EMJ, Postema PG, Remme CA. Brugada syndrome: update and future perspectives[J]. *Heart*, 2022, 108(9):668-675.
- [14] Zakka P, Refaat MM. Sudden cardiac arrest and Brugada syndrome: the search is on for better risk stratification[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2019, 42(2):265-266.
- [15] Leong KMW, Ng FS, Jones S, et al. Prevalence of spontaneous type I ECG pattern, syncope, and other risk markers in sudden cardiac arrest survivors with Brugada syndrome[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2019, 42(2):257-264.
- [16] Probst V, Goronflot T, Anys S, et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(17):1687-1695.
- [17] Milman A, Andorin A, Gourraud JB, et al. Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome (SABRUS)[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(5):716-724.
- [18] Rattanawong P, Kewcharoen J, Yinadsawaphan T, et al. Type of syncope and outcome in Brugada syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Arrhythm*, 2023, 39(2):111-120.
- [19] Nagase S, Hiramatsu S, Morita H, et al. Electroanatomical correlation of repolarization abnormalities in Brugada syndrome: detection of type 1 electrocardiogram in the right ventricular outflow tract[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(25):2143-2145.
- [20] Nagase S, Kamakura T, Kataoka N, et al. Low-voltage type 1 ECG is associated with fatal ventricular tachyarrhythmia in Brugada syndrome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(21):e009713.
- [21] Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome registry[J]. *Circulation*, 2010, 121(5):635-643.
- [22] Nagase S, Kusano KF, Morita H, et al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(12):1992-1995.
- [23] Sacher F, Jesel L, Jais P, et al. Insight into the mechanism of Brugada syndrome: epicardial substrate and modification during ajmaline testing[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(4):732-734.
- [24] Nademanee K, Veerakul G, Chandanamatha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium[J]. *Circulation*, 2011, 123(12):1270-1279.
- [25] Szél T, Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of Brugada syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(19):2037-2045.
- [26] Huang Z, Patel C, Li W, et al. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: a prospective study[J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(8):1156-1162.
- [27] Achmad C, Kamarullah W, Putra ICS, et al. Investigation of high-risk electrocardiographic markers as predictors of major arrhythmic events in Brugada syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(8):101727.
- [28] Tokioka K, Kusano KF, Morita H, et al. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(20):2131-2138.
- [29] Letsas KP, Bazoukis G, Efremidis M, et al. Clinical characteristics and long-term clinical course of patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest: a multiparametric risk stratification approach[J]. *Europace*, 2019, 21(12):1911-1918.
- [30] Vitali F, Brieda A, Balla C, et al. Standard ECG in Brugada syndrome as a marker of prognosis: from risk stratification to pathophysiological insights[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(10):e020767.
- [31] Meregallo PG, Tan HL, Probst V, et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies[J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(3):341-348.
- [32] Ishikawa T, Kimoto H, Mishima H, et al. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(29):2854-2863.
- [33] Sommariva E, Pappone C, Martinelli Boneschi F, et al. Genetics can contribute to the prognosis of Brugada syndrome: a pilot model for risk stratification[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(9):911-917.
- [34] Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(5):495-503.
- [35] Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(2):169-176.

- [36] Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(22):1756-1763.
- [37] Eckardt L. [Brugada syndrome: risk stratification and prevention of sudden cardiac death][J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2020, 31(1):39-47.
- [38] Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, et al. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(2):259-265.
- [39] Al-Azaam B, Darbar D. Atrial fibrillation in inherited channelopathies[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2021, 13(1):155-163.
- [40] Bayrak F, Brugada P. Recent status in Brugada syndrome[J]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2022, 50(2):137-144.
- [41] Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(12):1169-1175.
- [42] Iop L, Illiceto S, Civieri G, et al. Inherited and acquired rhythm disturbances in sick sinus syndrome, Brugada syndrome, and atrial fibrillation: lessons from preclinical modeling[J]. *Cells*, 2021, 10(11):3175.
- [43] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest[J]. *Circulation*, 2003, 108(25):3092-3096.
- [44] Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis[J]. *Circulation*, 2016, 133(7):622-630.
- [45] Lee S, Zhou J, Chung CT, et al. Comparing the performance of published risk scores in Brugada syndrome: a multi-center cohort study[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(12):101381.
- [46] Wei HT, Liu W, Ma YR, et al. Performance of multiparametric models in patients with Brugada syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:859771.

收稿日期:2023-08-10

## (上接第 518 页)

- [8] Adam M, Potter AS, Potter SS. Psychrophilic proteases dramatically reduce single-cell RNA-seq artifacts: a molecular atlas of kidney development[J]. *Development*, 2017, 144(19):3625-3632.
- [9] van den Brink SC, Sage F, Vértessy Á, et al. Single-cell sequencing reveals dissociation-induced gene expression in tissue subpopulations[J]. *Nat Methods*, 2017, 14(10):935-936.
- [10] Chen Z, Xu H, Li Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals immune cell dynamics and local intercellular communication in acute murine cardiac allograft rejection[J]. *Theranostics*, 2022, 12(14):6242-6257.
- [11] Gladka MM. Single-cell RNA sequencing of the adult mammalian heart-state-of-the-art and future perspectives[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2021, 18(2):64-70.
- [12] Tariq U, Gupta M, Pathak S, et al. Role of biomaterials in cardiac repair and regeneration: therapeutic intervention for myocardial infarction[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8(8):3271-3298.
- [13] Steffens S, Nahrendorf M, Madonna R. Immune cells in cardiac homeostasis and disease: emerging insights from novel technologies[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(16):1533-1541.
- [14] van Blokland IV, Groot HE, Franke LH, et al. Translational insights from single-cell technologies across the cardiovascular disease continuum[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(3):127-135.
- [15] Song Z, Gao P, Zhong X, et al. Identification of five hub genes based on single-cell RNA sequencing data and network pharmacology in patients with acute myocardial infarction[J]. *Front Public Health*, 2022, 10:894129.
- [16] Skelly DA, Squiers GT, McLellan MA, et al. Single-cell transcriptional profiling reveals cellular diversity and intercommunication in the mouse heart[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3):600-610.
- [17] Bajpai G, Bredemeyer A, Li W, et al. Tissue resident CCR2<sup>-</sup> and CCR2<sup>+</sup> cardiac macrophages differentially orchestrate monocyte recruitment and fate specification following myocardial injury[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2):263-278.
- [18] Hesse J, Owenier C, Lautwein T, et al. Single-cell transcriptomics defines heterogeneity of epicardial cells and fibroblasts within the infarcted murine heart[J]. *Elife*, 2021, 10:e65921.
- [19] Litviňuková M, Talavera-López C, Maatz H, et al. Cells of the adult human heart[J]. *Nature*, 2020, 588(7838):466-472.
- [20] Qian J, Gao Y, Lai Y, et al. Single-cell RNA sequencing of peripheral blood mononuclear cells from acute myocardial infarction[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:908815.
- [21] Pezhouman A, Nguyen NB, Serce AJ, et al. Transcriptional, electrophysiological, and metabolic characterizations of hESC-derived first and second heart fields demonstrate a potential role of TBX5 in cardiomyocyte maturation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:787684.
- [22] Zhou J, Wen T, Li Q, et al. Single-cell sequencing revealed pivotal genes related to prognosis of myocardial infarction patients[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:6534126.

收稿日期:2023-08-29