

Brugada综合征的研究进展

胡丹^{1,2}, 石少波¹

(1. 中国武汉大学人民医院心内科及心血管病研究所, 武汉 430060; 2. 美国共济会医学研究所, 美国 13501)

专家简介: 胡丹, 医学及哲学博士, 教授, 主要研究方向为心律失常相关的临床与基础研究。

关键词: Brugada 综合征; 心室颤动; 室性心动过速

中图分类号: R541.7 文献标志码: A 文章编号: 1007-9688(2016)01-0001-07

1 概况

Brugada 综合征 (Brugada syndrome, BrS) 作为近年来最引人注目的一种遗传性心脏离子通道疾病, 自 1992 年首次被报道以来, 经过全世界科学家和医学工作者的努力, 从流行病学、发病机制、危险分层, 到治疗策略, 逐渐变得清晰。但也还有许多疑问, 需要进一步探讨。

BrS 在临床中相对常见, 发病率在西方国家为 1/5 000~1/10 000, 在东南亚国家显著高于西方国家; 此病是这些国家中 40 岁以下人群猝死的主要原因之一^[1]。BrS 的临床症状各异, 从无症状到胸闷、晕厥、濒死呼吸困难, 甚至多形性室性心动过速 (polymorphic ventricular tachycardia, pVT)、心室颤动 (ventricular fibrillation, VF)、心脏性猝死 (sudden cardiac death, SCD)。临床表现与年龄和性别相关, 常在成人阶段出现, 其中男性比例是女性的 8 倍, 可能与钾离子水平影响外向电流 (I_{to}) 密度有关。发生 VF 的年龄为 (41±15) 岁, 但在任何年龄发生, 尤其是夜间、休息或睡眠时容易出现, 这与迷走神经张力增高、心率减慢有关^[2]。BrS 导致的 SCD 占猝死总人数的 4%~12%, 占心脏结构正常者猝死人数的 20%^[3]。

BrS 是常染色体显性遗传疾病, 目前发现有 19 种致病基因, 但是指南推荐的候选基因只有一种, 即 SCN5A^[4]。危险分层主要根据患者的临床指标, 尤其是症状与心电图。自发的典型心电图, 既往的心脏骤停和晕厥病史可增加患者再次出现致命性心脏事件风险。相反, SCD 家族史、基因突变等并不能提示预后不良。目前, 对包括介入性心脏电生理检查在内的其他指标的预测价值, 还存在争议。植入式心律转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 是目前唯一能有效预

防 BrS 猝死的治疗方法, 尤其是高危的患者。以奎尼丁为代表的、能降低瞬间外向电流 (I_{to}), 增加钙电流 ($I_{Ca,L}$) 的药物, 可用于治疗 BrS 患者, 预防心律失常事件发生。

2 诊断

2.1 心电图

BrS 患者的心脏大部分无结构异常, 但其心电图上会在右胸导联 (V_1 ~ V_3) 呈现独特的变化。其特征性的心电图可分为三型: I 型 (穹窿型), J 波 ≥ 2 mm, 穹窿样 ST 段抬高 ≥ 2 mm, T 波倒置, 之间无等电位; II 型 (高马鞍型), J 波 ≥ 2 mm, ST 段呈马鞍样抬高 ≥ 1 mm, T 波正向或双向; III 型 (低马鞍型), J 波 ≥ 2 mm, ST 段呈马鞍样抬高 ≤ 1 mm, T 波正向 (图 1)。Brugada 图形常呈动态变化, 具有多变性、隐匿性和间歇性的特点; 而改变最明显的时候经常发生在 VT/VF 发作之前。做心电图时, 若怀疑是 BrS 但又不能确定时, 可以把 V_1 ~ V_3 往上移到第二或第三肋间, 以提高敏感性和特异性 (图 2)。在非经典部位 (如下壁导联) 出现类似的异常心电图改变, 是否命名为 BrS, 或早期复极综合征, 或统称为 J 波综合征, 目前还存在争议。迷走神经致敏剂 (vagotonic agents)、钠通道阻滞剂、三环类和四环类抗抑郁药、可卡因等能使不典型或隐匿的 Brugada 图形变得典型。大部分能揭示或加重 BrS 的药物, 可以在 www.brugadadrugs.org 上查询到。值得注意的是, 很多病理生理状态下也会产生 Brugada 样心电图改变, 如发热、过度饮酒、大量饮食、右束支传导阻滞、早期复极综合征、右心室心肌肥厚、致心律失常性右心室心肌病、肺动脉高压、高钾血症、急性心包炎、室壁瘤、电解质紊乱、或心肌梗死等, 需要与 BrS 进行鉴别诊断^[5]。BrS 患者心电图常伴有不同程度的传导延迟;

BrS所导致的 VT/VF 通常表现为暂停依赖或心动过缓依赖,多数由短阵偶联的期前收缩所诱发。

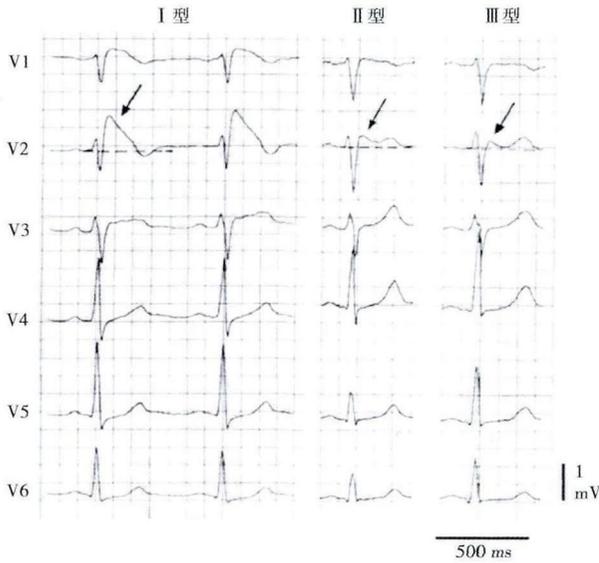


图1 BrS的3种心电图

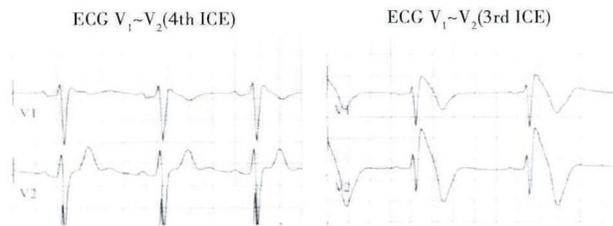


图2 左图为V₁和V₂放在第四肋间的心电图,右图为放在第三肋间的心电图

在健康人群中,Brugada 图形非常少见,在欧洲 12 012 名体检的健康人群中,只发现了 31 例 (0.26%) Brugada 图形者,其中只有 2 例 (0.016%) 为 I 型^[6]。最新一项纳入 275 例精神分裂症患者的研究发现,32 例 (11.6%) 有自发或药物诱发的 I 型 Brugada 图形,1 例患者有 SCN5A 基因突变,可能与抗精神类药物和自身疾病有关^[7]。

2.2 基因诊断

BrS 的遗传模式为常染色体显性遗传,目前有 19 种基因跟 BrS 有相关性,多为离子通道基因异常,未来可能会找出更多的基因缺陷(图 3)。目前最常见的突变来自 SCN5A 基因(BrS1,约 400 个突变,占 11~28%左右),它可使心肌细胞上的钠离子通道失去功能。其中世界范围内发病频率最高的是 SCN5A/E1784K。BrS 的先证者中携带有 L 型钙通道突变(CACNA1C/BrS3, CACNB2B/BrS4 和 CACNA2D1/BrS9)的大约占 13%。自 2010 年

起,多个全基因组关联研究(GWAS)意外提示编码 Nav1.8 神经性钠离子通道的 SCN10A 基因,是心电图上心脏传导参数(如 PR, QRS 间期等)的重要决定因素之一,其关联性甚至强于 SCN5A。近期研究发现,SCN10A 外显子的突变与 BrS 直接相关 (2.5%~16.7%),其机制可能是通过直接作用于心肌,或间接地通过调节心脏相关的神经而产生,也可能是在不同水平调节心肌 SCN5A 的表达与功能^[8,9]。其他各型的基因突变相对罕见。另一个近期的重大发现是确认了致心律失常性右室心肌病 (ARVC) 有关联的 Plakophilin-2 (PKP2) 基因突变可通过影响 SCN5A 导致 BrS^[10]。KCNH2 和 KCNE5 基因的突变,虽不是直接的致病基因,但有可能对 BrS 形成的基质进行调节。至于 HCN4 的失能突变,可能是通过抑制起搏电流,减低心律,而导致诱发 BrS。

Brugada综合症的基因学基础-致病基因				
分型	位点	离子通道	基因/蛋白	先证者中检出率
BrS1	3p21	I _{Na}	SCN5A, Na _v 1.5	11-28%
BrS2	3p24	I _{Na}	GPD1L	Rare
BrS3	12p13.3	I _{Ca}	CACNA1C, Ca _v 1.2	6.8%
BrS4	10p12.33	I _{Ca}	CACNB2b, Ca _v β2b	4.8%
BrS5	18q13.1	I _{Na}	SCN1B, Na _v β1	1.1%
BrS6	11q13-14	I _{Na}	KCNE3, MIRP2	Rare
BrS7	11q23.3	I _{Na}	SCN3B, Na _v β3	Rare
BrS8	12p11.23	I _{Ca-ATP}	KCNJ8, Kir6.1	2%
BrS9	7q21.11	I _{Ca}	CACNA2D1, Ca _v α2δ	1.8%
BrS10	1p13.2	I _{Na}	KCNQ3, K _v 4.3	Rare
BrS11	17p13.1	I _{Na}	RANGRF, MOG1	Rare
BrS12	3p21.2-p14.3	I _{Na}	SLMAP, Sarcolemma Associated Protein	Rare
BrS13	12p12.1	I _{Ca-ATP}	ABCC9, SUR2A	Rare
BrS14	11q23	I _{Na}	SCN2B, Na _v β2	Rare
BrS15	12p11	I _{Na}	PKP2, Plakophilin-2	Rare
BrS16	3q28	I _{Na}	FGF12, FHAF1	Rare
BrS17	3p22.2	I _{Na}	SCN10A, Na _v 1.8	16.7%
BrS18	8q	I _{Na}	HEY2 (transcriptional factor)	Rare
BrS19	7p12.1	I _{Na}	SEMA3A, Semaphorin	Rare

图3 BrS的致病基因概况

对临床上已经确认 BrS 临床表型的患者,全面的候选基因筛查,或至少检测 SCN5A 基因是有益的。但对于只有 2 型或 3 型 Brugada 心电图的患者,目前的指南并未推荐使用基因检测。特定突变基因检测被推荐用于家庭成员,并按照 BrS 致病突变的一个指标的情况下确定合适的亲戚。若家系中的先证者已被确认携带致 BrS 的突变基因,则强烈建议对一级亲属进行临床筛查和针对特异突变的基因检测。这些可用于支持临床诊断,早期发现其他可能患病的亲属。

2.3 诊断标准

2013 年,美国、欧洲及亚太学会通过了 Brs 诊断标准及治疗指南。BrS 诊断需要符合以下条件,自发或使用钠离子通道阻滞剂后心电图出现 I 型

改变,并且合并下列情况之一:(1)记录到的VF;(2)可自行终止的pVT;(3)可被程序刺激诱发的室性心律失常;(4)有在45岁前猝死的家族史;(5)家族成员有I型心电图改变;(6)晕厥;(7)夜间濒死样呼吸。同时,需要排除可能导致心电图异常的其他因素^[11]。2015年欧洲心脏病学会的最新指南则认为,只要在位于第二,第三或第四肋间的V₁和(或)V₂导联上记录到典型的I型Brugada图形就具有临床诊断意义^[12]。诱发试验的药物、剂量、给予途径、使用时间、和阳性反应如表1^[13]。药物试验时需要持续的心电、血压监护,及心脏再同步化治疗(CRT)仪器备用。当达到靶剂量、试验阳性,QRS波时限增加30%以上、出现心律失常和显著低血压时,及时停止试验。阿义马林的半衰期只有几分钟,氟卡尼最长,达20h,普鲁卡因胺为3~4h。一般在推荐剂量的情况下,药物不会诱发室性心律失常,异丙肾上腺素(1~3 μg/min)是有效的急救药物,使抬高的ST段恢复正常,治疗VT/VF。

表1 BrS的药物诱发试验

药物	剂量	给予途径	使用时间
阿义马林	1 mg/kg	静注	10 min
氟卡尼	2 mg/kg	静注	10 min
	400 mg	口服	单次量
普鲁卡因胺	10 mg/kg	静注	10 min
吡西卡尼	1 mg/kg	静注	10 min

3 发病机制

目前主要有两个假说用来解释BrS。(1)复极异常假说:基因突变导致离子通道蛋白的数量和功能改变,使内向电流(I_{Na}、I_{Ca})减少,或外向电流(I_K、I_{K,ATP})增加,导致动作电位早期的电流平衡被打破,净电流外移。例如,I_{Na}减弱引起0相除极幅值下降,1相时I_K电流快速外流。因右心室流出道(RVOT)心外膜I_K电流密度最大,该部位的内、外膜间1相电势差将显著加大,引起复极早期的切迹增大,心电图上表现为J点抬高;因为膜电位的迅速下降,导致L型钙通道激活不完全,使I_{Ca}减弱,引起2相平台期消失,右心室流出道内、外膜的平台期电势差增加,复极方向倒置,最终心电图表现为ST段抬高,T波倒置(图4)。这种心外膜和跨心室壁的复极不均一性,在心肌易损窗期间可形成2相折返,而产生短联律间期的室性期前收缩(premature ventricular contractions,PVCs),最

终触发VT/VF。这一假说目前被动物实验及人体试验所支持。(2)去极异常假说:I_{Na}减弱使心肌的激动传导缓慢,引起心电图和心律失常发生。此理论可在心电图(伴发PR间期延长,完全性右束支阻滞)、临床电生理检查(HV间期延长)、心内膜外膜标测等被证实。Nademanee等^[14]研究结果支持第2种假说,在行右心室流出道心外膜射频消融时,记录到晚电位和碎裂的双极电图,消除后显著降低了心律失常的诱发率,并减轻了心电图的异常。然而Szel等^[15]在冠状动脉灌注的犬右心室的楔形块模型中发现,高频的碎裂电位和晚电位是心外膜动作电位第二个上升支不均一分布导致,而这些离散的高频尖峰信号可以发展成为隐蔽的2相折返。当然有一部分人认为,这两种理论并不完全抵触,也有证据支持这两种缺陷同时存在,所以在未来还需要有更多的研究来阐明此议题。

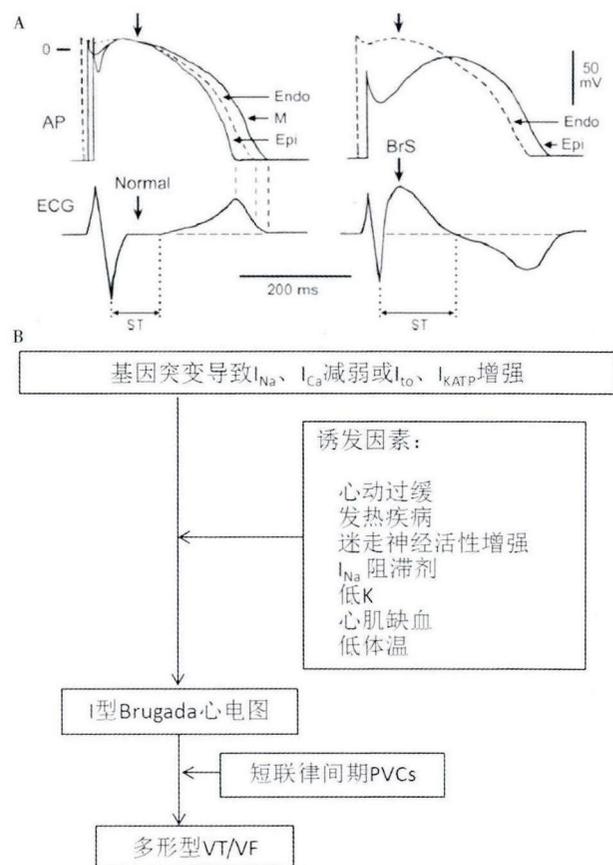


图4 I型Brugada心电图形成的机制(A)及BrS的自然病程(B)

4 危险分层

大部分有Brugada心电图表现的患者可能终生都无症状,但是有的患者却可能以VF或SCD

为首要表现。进行危险分层,可及早发现 SCD 高危患者,对指导治疗和评估预后具有十分重要的临床意义。BrS 患者的临床表现、年龄、性别、家族史、基因背景、心电图等不同,心律失常事件的风险也各异。

4.1 临床表现

在 BrS 人群中,SCD 幸存者心律失常风险最高,晕厥者次之,无症状者风险最低。SCD 幸存者再发 VF 的几率:4 年为 35%,7 年为 44%,10 年为 48%,再发的平均时间在 1.5~2 年;而且随访 5 年以上的结果显示,12%的 SCD 幸存者发生了电风暴^[3]。由于存在心律失常性和迷走性晕厥两种原因,有晕厥史的 BrS 患者心律失常事件的风险显著低于 SCD 幸存者,约为其风险的 1/4^[16]。依据 Silvia 等^[17]的 Br 危险分层策略,将患者分为低危、中危和高危。其中,高危者,基础状态下 ST 段抬高,并且有晕厥发作史。这部分患者约占所有患者的 10%,发生猝死的风险高,应该植入 ICD。中危者,基础状态下 ST 段抬高,但无晕厥发作史。这部分患者占 40%,对其是否植入 ICD,目前还存在争议。低危者具有以下特征,遗传学检测阳性、但临床表现型为阴性(静息基因携带者),或者经药物激发试验才能出现阳性心电图表现。这部分患者占 50%,虽然这类人群的恶性心律失常发生率较低(约为 1%~8%),但是心律失常事件可能是致命的,并且基数大,因此,需要认真评估其风险。对这部分患者应避免使用钠离子通道阻滞剂、三环类抗抑郁药,不需植入 ICD。

4.2 年龄、性别和家族史

虽然基因突变从患者出生就携带着,但是心律失常却常发生在较窄的年龄窗。发生 SCD 的平均年龄在 39~48 岁,一项纳入 120 例患者的长期随访研究发现,VF 的高峰期在 30~39 岁,第一次发生 VF 多在 30~60 岁^[18]。大部分的 BrS 患者为男性,而且男性患者发生 SCD 的风险比女性高 7 倍。因为睾酮对基因表型的影响,BrS 在儿童和老年人群中较少见,风险分层数据较少。和成人一样,有症状的 BrS 儿童患者的心律失常事件风险更高,儿童常患发热疾病,可能增加其风险,纳入 30 例 BrS 儿童患者的研究发现,5 例患者的晕厥是由发热引起的,因此,需要积极治疗发热疾病^[19-21]。老年(>60 岁)BrS 患者的风险较低,虽然 20%的患者在电生理试验中能诱发出 VF,但是随访 4.5 年,无一例患者出现自发性 VF^[22]。FINGER 注

册研究等表明 SCD 家族史不是 BrS 患者高风险的预测指标^[23]。

4.3 心电图表现

自发 I 型心电图是 VF 的独立危险因素,风险是药物诱发者的 2 倍,而在第 2、3、4 肋间检出的 I 型心电图的患者之间,VF 的风险相近,无明显差异^[24]。Take 等^[25]发现碎裂 QRS 波增加晕厥史的患者 2 倍的 VF 风险;PRELUDE 研究表明有碎裂 QRS 波的患者,其自发性 VF 的风险增加 9 倍^[17]。程控电刺激对 VF 风险评估的价值还存在争议。

4.4 心脏电生理检查

心脏电生理检查是否能够用来作为 BrS 患者危险分层的工具,至今还是个颇受争议的话题。Brugada 等^[27]教授指出,心脏电生理检查是诱发出持续的室性心律失常可作为心脏事件的独立预测因子。多数研究,甚至一些未显示心脏电生理检查预测价值的研究都证实了,未能诱发室性心律失常患者发生 SCD 的风险很低。而 FINGER 和 PRELUDE 等临床研究则认为心脏电生理检查没有预测 SCD 风险的价值^[23,27]。他们认为,曾发 SCD 患者比无症状的患者诱发率高,只能证实心脏电生理检查具有诊断价值,而诊断价值并不等于预测价值。心脏电生理检查受到很多因素的影响,结果很难统一评估。更重要的是,许多医师出于安全考虑,当诱发出非持续性 pVT 时就终止了心脏电生理检查,会使假阳性率升高。目前的指南还是建议对无症状而表现出自发 I 型心电图的 Brs 患者进行心脏电生理检查(IIb 类推荐,C 级证据)。

5 治疗

治疗 BrS 的主要目的是减少心律失常发生,预防猝死。应避免能诱发或加重 BrS 的因素,积极治疗发热疾病,及时处理相关临床疾病。ICD 是唯一被证实能预防 BrS 患者发生 SCD 的治疗手段;药物治疗因能纠正电流失衡,在预防心律失常、治疗电风暴等方面有一定的疗效。2015 年欧洲心脏病协会推荐的 BrS 治疗策略见表 2。

ICD 是有高危风险(例如 VT/VF 病史)患者的一线治疗手段。因为相对较低的 VF 发生率(0.5%),指南不推荐用于无症状的患者^[12]。因 ICD 的并发症较为常见,限制了其在儿童患者中的使用。另外,检测时间较长、高感知等问题,增加了 ICD 不恰当放电的风险^[28]。

奎尼丁是 Ic 类抗心律失常药物,具有阻滞 I_c

表 2 2015 年欧洲心脏病学会 BrS 的治疗策略^[2]

治疗方案	推荐等级	证据水平
1. 改变生活方式	I	C
(1) 避免诱发右胸导联 ST 抬高的药物		
(2) 避免过度饮酒、饮食		
(3) 积极治疗任何病因引起的发热		
2. ICD 植入治疗		
(1) 心脏骤停幸存者	I	C
(2) 有过自发性持续性 VT 者	I	C
(3) 自发 1 型心电图表现并有晕厥病史者	IIa	C
(4) 在 2 个部位, 行 2-3 个期外刺激诱发 VF 者	IIb	C
3. 奎尼丁或异丙肾上腺素	IIa	C
电风暴		
4. 奎尼丁	IIb	C
需要植入 ICD, 但存在矛盾或拒绝的患者, 及需要治疗室上速的患者		
5. 射频消融	IIb	C
有电风暴史或多次 ICD 不适当放电者		

和抗迷走神经张力的作用, 使外向电流减小, 可使 1 相动作电位切迹减小, 2 相平台期恢复, 进而改善心肌内、外膜间的复极离散度, 最终使心电图正常化^[29]。指南推荐在耐受的情况下, 小剂量 (600~900 mg) 使用奎尼丁能预防有症状患者 VT/VF 的发生, 也能够有效治疗电风暴^[12]。奎尼丁是否对无症状患者有效, 还不清楚, 目前对照双盲的临床试验正在进行 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789165>)。异丙肾上腺素是选择性的 β 受体激动剂, 增加 I_{Ca} 和心率, 弥补减弱的 I_{Na}, 平衡 I_{to}, 使 J 波和 ST 段幅值降低, 能够有效控制电风暴^[30]。西洛他唑、米力农作为磷酸二酯酶 III 抑制剂, 通过增加 cAMP 浓度, 使 I_{Ca} 和心率增加, I_{to} 减少, 进而减小内、外膜动作电位的复极离散度, 降低 J 波和 ST 段的幅值, 控制心律失常发生^[31]。Ic 类和 Ia 类抗心律失常药物禁忌使用, 同时避免使用 β 受体阻断药。

在 9 例电风暴的 BrS 患者中, 射频消融消除右心室流出道外膜低电压、碎裂电位区域, 能够使大部分的 Brugada 心电图正常化, 随访 (20 ± 6) 个月, 无 VT/VF 复发, 晕厥发作减少^[32]。最近研究报道, 在 10 例患者中, 于右心室流出道内膜延迟激动区域行射频消融, 能够使心电图正常化, 控制电风暴, 减少 VF 复发^[33]。然而, 心外膜消融治疗 BrS 的临床效果还有待进一步验证。鉴于消融术可以有效治疗 BrS, 有些专家推断它可能不是一种离子通道疾病, 而是一种源于右心室流出道的心肌疾病。而心脏电生理检查发现, 其心电图表现主要

来源于右心室流出道心肌病变, 但患者没有心肌结构异常, 可能属于隐匿性心肌疾病。这些疑问提示, 未来需要对 BrS 的各个方面进行更多更深入的研究。

抗雄性激素治疗对 BrS 确实有效, 但适应的治疗人群较小。新型的、具有心脏特异性的 I_o 电流阻滞剂也还在进一步研发之中。此外, 随着精准医学时代的来临, 遗传学正深刻地改变着 BrS 的临床诊断和治疗。基因筛查不仅是诊断手段, 更重要的是其可以很好地指导治疗, 而且可以通过体外模型来筛选最佳的治疗药物。基因治疗和干细胞的应用也正一步步走向临床。

6 我国的现状

虽然我国的医生和医学工作者已经做出了切实的努力, 取得了长足的进步^[34], 但目前对 BrS 的认识还仅限于个案和小样本人群研究, 与欧美等发达国家存在很大差距。由于无法获得相应的药物, 我国几乎所有疑似 BrS 的患者都无法通过标准的激发试验明确或排除诊断。约在 20 世纪 90 年代后, 中国市场也无法提供奎尼丁。粗略估计, 我国可能有 260 000 例 BrS 患者不能得到有效的药物干预^[35]。此外, 中国 BrS 患者的流行病学分布, 危险分层研究, 遗传学检测, ICD 和药物治疗现状及随访工作也亟待改进。

参考文献:

- [1] FOWLER S J, PRIORI S G. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2009, 24(1): 74-81.
- [2] PRIORI S G, NAPOLITANO C, GASPARINI M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management[J]. *Circulation*, 2002, 105(11): 1342-1347.
- [3] ADLER A, ROSSO R, CHORIN E, et al. Risk Stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters and auxiliary testing[J]. *Heart Rhythm*, 2015, Sep 1. doi: 10.1016.
- [4] WATANABE H, MINAMINO T. Genetics of Brugada syndrome [J]. *J Hum Genet*, 2015, Jul 30. doi: 10.1038.
- [5] BAYES D L A, BRUGADA J, BARANCHUK A, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report [J]. *J Electrocardiol*, 2012, 45(5): 433-442.
- [6] GALLAGHER M M, FORLEO G B, BEHR E R, et al. Prevalence and significance of Brugada-type ECG in 12,012 apparently healthy European subjects [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 130(1): 44-48.
- [7] BLOM M T, COHEN D, SELDENRIJK A, et al. Brugada

- syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(3): 384–391.
- [8] HU D, BARAJAS–MARTINEZ H, PFEIFFER R, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1): 66–79.
- [9] FUKUYAMA M, OHNOS, MAKIYAMA T, et al. Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome [J]. *Europace*, 2015, Apr 4. pii: euv078.
- [10] CERRONE M, LIN X, ZHANG M, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype [J]. *Circulation*, 2014, 129(10): 1092–1103.
- [11] PRIORI S G, WILDE A A, HORIE M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes; document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013 [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(12): 1932–1963.
- [12] PRIORI S G, BLOMSTROM–LUNDQVIST C, MAZZANTI A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) [J]. *Eur Heart J*, 2015, Aug 29. pii: ehv316.
- [13] WILDE A A, ANTZELEVITCH C, BORGGREFE M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report [J]. *Circulation*, 2002, 106(19): 2514–2519.
- [14] NADEMANEE K, VEERAKUL G, CHANDANAMATTHA 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.
- [15] SZEL 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.
- [16] MIZUMAKI K, FUJIKI A, TSUNEDA T, et al. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15(6): 667–673.
- [17] PRIORI S G, GASPARINI M, NAPOLITANO C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(1): 37–45.
- [18] KAMAKURA T, WADA M, NAKAJIMA I, et al. Evaluation of the Necessity for Cardioverter–Defibrillator Implantation in Elderly Patients With Brugada Syndrome [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(4): 785–791.
- [19] RATTANAWONG P, VUTTHIKRAIVIT W, CHAROENSRI A, et al. Fever-induced brugada syndrome is more common than previously suspected: A cross-sectional study from an endemic area [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2015, Jul 14. doi: 10.1111.
- [20] PROBST V, DENJOY I, MEREGALLI P G, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children [J]. *Circulation*, 2007, 115(15): 2042–2048.
- [21] KANTER R J, PFEIFFER R, HU D, et al. Brugada-like syndrome in infancy presenting with rapid ventricular tachycardia and intraventricular conduction delay [J]. *Circulation*, 2012, 125(1): 14–22.
- [22] CONTE G, DE ASMUNDIS C, SIEIRA J, et al. Clinical characteristics, management, and prognosis of elderly patients with Brugada syndrome [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(5): 514–519.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] TAKE Y, MORITA H, TOH N, et al. Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(5): 752–759.
- [26] BRUGADA P, BRUGADA R, MONT L, et al. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14(5): 455–457.
- [27] PRIORI S G, GASPARINI M, NAPOLITANO C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(1): 37–45.
- [28] RODRIGUEZ–MANERO M, DE ASMUNDIS C, SACHER F, et al. T-wave oversensing in patients with brugada syndrome: true bipolar versus integrated bipolar implantable cardioverter defibrillator leads: multicenter retrospective study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(4): 792–798.
- [29] VISKIN S, WILDE A A, TAN H L, et al. Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome: time for a prospective registry [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(3): 401–404.
- [30] OHGO T, OKAMURA H, NODA T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2007, 4(6): 695–700.
- [31] SZEL T, KONCZ I, ANTZELEVITCH C. Cellular mechanisms underlying the effects of milrinone and cilostazol to suppress

arrhythmogenesis associated with Brugada syndrome [J]. Heart Rhythm, 2013, 10(11): 1720-1727.

[32] NADEMANEE K, VEERAKUL G, CHANDANAMATTHA 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.

[33] SUNSANEEWITAYAKUL B, YAO Y, THAMAREE S, et al. Endocardial mapping and catheter ablation for ventricular fibrillation prevention in Brugada syndrome [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23 (Suppl 1): S10-S16.

[34] 中华心血管病杂志编辑委员会心律失常循证工作组. 遗传性原发性心律失常综合征诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(1): 5-21.

[35] 白融, 刘念, 胡大一, 等. 改变中国心血管疾病“孤儿药”现状刻不容缓[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(7): 543-544.

(收稿日期: 2015-10-21)

第 18 届中国南方国际心血管病学术会议征文通知

为了促进第 18 届中国南方国际心血管病学术会议(南方会)参会代表之间的学术互动交流,南方会组委会热情欢迎广大心血管临床医生和其他心血管相关工作者踊跃投稿。大会录用文稿摘要将在中国科技核心期刊《岭南心血管病杂志》增刊上发表。同时,再次编辑出版《心脏病学进展 2016》,在此也诚向国内外著名心血管专家约稿。

欢迎广大心血管临床医生积极踊跃投稿,报告研究成果和新进展,参与学术交流。

征文内容:

- | | |
|---------------------|----------------------|
| 1、心血管疾病流行病学调查 | 2、冠心病及动脉粥样硬化的研究 |
| 3、高血压的防治及药物治疗研究 | 4、心律失常及心脏起搏电生理的研究 |
| 5、先天性心脏病学研究 | 6、心力衰竭的研究 |
| 7、介入心脏病学研究 | 8、心血管病的外科治疗 |
| 9、周围血管疾病及肺血管病研究 | 10、心血管疾病影像学研究 |
| 11、心血管病临床护理研究 | 12、心血管病学相关基础研究及新技术研究 |
| 13、卒中及糖尿病等心血管相关疾病研究 | 14、康复及其他 |

征文要求:

- ①内容具有科学性、先进性和真实性,且未在国内、外正式刊物上发表过的论文。
- ②中文和(或)英文摘要字数在 1 000 字以内,摘要内容按“目的、方法、结果、结论”四项式撰写。
- ③投稿时请附摘要或全文。文责自负,请自留底稿,恕不退稿。
- ④大会录用文稿(摘要)将在《岭南心血管病杂志》增刊上发表。优秀论文(全文)经作者同意后优先在中文科技核心期刊《岭南心血管病杂志》或 South China Journal of Cardiology 发表。

截止日期:

截稿日期:2016 年 2 月 28 日,以网上提交时间为准。

投稿方式:

网上投稿:登录会议官方网站 <http://www.sc-icc.com> 点击“网上论文投稿”按钮,即可登录网上会议系统进行投稿。强烈建议代表登录网上会议系统进行投稿,组委会只接收通过网上会议系统投稿的论文。

岭南心青年医师奖:

为给广大中青年医师提供一个学术交流和展现自我的平台,南方会今年将继续设立岭南心青年专题会场,进行论文交流和评奖,对评选出来的会议论文,不仅将颁发证书,同时在《岭南心血管病杂志》或由主办单位推荐该论文至有关杂志发表,对优秀论文给予 1 000~5 000 元的鼓励。

欢迎广大从事心血管领域或相关学科基础与临床工作的医师、研究人员及研究生积极参与。

中国南方国际心血管病学术会议组委会