

# 厦门地区三例 Brugada 综合征患者 SCN5A 基因突变分析

葛高顺<sup>1</sup>, 林玲<sup>2</sup>, 倪二茹<sup>1</sup>, 谢华斌<sup>1</sup> (1. 厦门大学附属心血管病医院检验科 / 厦门市心血管疾病精准医学重点实验室, 福建厦门 361009; 2. 厦门市中医院检验科, 福建厦门 361010)

**摘要:** **目的** 探讨厦门地区 3 例 Brugada 综合征患者 SCN5A 基因突变情况。**方法** 选取 2011 年 1 月~2022 年 6 月到厦门大学附属心血管病医院就诊的 3 例 Brugada 综合征患者作为观察组, 同期 20 例健康体检者作为对照组, 收集两组人群的常规生化与心肌标志物检测结果。采集观察组全血后提取基因组 DNA, 应用高通量测序平台对 Brugada 综合征相关基因的目标区域测序, 再预测蛋白质三维结构, 比较国内已报道的 Brugada 综合征相关新发疑似致病 SCN5A 基因突变。**结果** 观察组与对照组的常规生化与心肌标志物检测结果均无明显差异, 目标区域捕获测序结果显示有 2 位受检者都携带 SCN5A c·219delA 移码突变, 该突变导致 74 位的谷氨酸变成了丝氨酸, 并产生新的阅读框架, 终止于第 74 号密码子下游 23 位密码子处, 产生一个缩短并变异的 RNA 以及蛋白。另一位受检者携带 SCN5A c·584G>A 无义突变, 该突变会导致编码蛋白序列提前终止, 产生一个截短的蛋白, 可能会对蛋白质的结构和功能产生较大影响。这两个点突变都未有文献报道, 在各大公共数据库中均没有被检索到, 根据美国医学遗传学与基因组学协会 (ACMG) 评估指南, 定义该位点为疑似致病突变的变异。**结论** SCN5A c·219delA 和 SCN5A c·584G>A 点突变是 Brugada 综合征的致病原因。

**关键词:** Brugada 综合征; SCN5A; 厦门

中图分类号: R541.78; Q754 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 02-081-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.015

## Analysis of SCN5A Gene Mutation in Three Patients with Brugada Syndrome in Xiamen

GE Gao-shun<sup>1</sup>, LIN Ling<sup>2</sup>, NI Er-ru<sup>1</sup>, XIE Hua-bin<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Cardiovascular Hospitals of Xiamen University/Xiamen Key Laboratory of Precision Medicine for Cardiovascular Disease, Fujian Xiamen 361009, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian Xiamen 361010, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the SCN5A gene mutations in 3 patients with Brugada syndrome in Xiamen. **Methods** From January 2011 to June 2022, 3 patients with Brugada syndrome who went to the Cardiovascular Hospital of Xiamen University were selected as the observation group, and 20 patients with healthy physical examination during the same period were selected as the control group, and the routine biochemical and myocardial marker detection results of the two group were collected. The whole blood of the observation group was collected to extract the genomic DNA, and the target regions of Brugada syndrome-related genes was sequenced using the high-throughput sequencing platform, then the three-dimensional structure of the protein was predicted, and the mutations of the newly suspected pathogenic SCN5A gene related to Brugada syndrome-reported in China were compared. **Results** There were no significant differences in the results of biochemical and myocardial markers between the two groups. Target region capture sequencing showed that two observation patients carried SCN5A c·219delA frameshift mutation, changed the glutamate at position 74 to serine and produced a new reading frame, which terminated at codon 74 downstream codon 23, resulting in a shortened and mutated RNA and protein. The other observation patient carried SCN5A c·584G>A nonsense mutation, which caused premature termination of the coding protein sequence, produced a truncated protein, which could had a significant impact on the structure and function of the protein. These two mutations had not been reported in the previous literature and databases. According to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) assessment guidelines, these two mutations were defined as suspected pathogenic mutations. **Conclusion** SCN5A c·219delA and SCN5A c·584G>A were found in this study may be the causative cause of Brugada syndrome.

**Keywords:** Brugada Syndrome; SCN5A; Xiamen

Brugada 综合征 (Brugada syndrome, BrS) 又称 Brugada 病, 以右胸导联 ST 段抬高为典型心电图特征, 可原因不明夜间猝死综合征, 是一种遗传性心脏病, 增加相对年轻和健康个体室性心律失常以及心源性

作者简介: 葛高顺 (1986-), 男, 硕士研究生, 主管技师, 研究方向: 分子生物学, E-mail: gegaoshun87@163.com。

通讯作者: 谢华斌 (1970-), 男, 本科, 主任技师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: xmsccl@126.com。

猝死 (sudden cardiac death, SCD) 的风险, 主要发生在休息期间和生理性心动过缓时。大约 20% 的 BrS 患者发生室上性心律失常, 以房颤最常见, 10% ~ 20% 可发生于自发性 BrS I 型患者。BrS 占所有 SCD 的 4% ~ 12%, 占无器质性心脏病猝死的 20% ~ 60%, 全球患病率约为 0.05%, 亚洲患病率较高, 伊朗 0.359%、泰国 0.942%、中国 0.019%<sup>[1]</sup>。BrS 为 SCD 的高危人群, 预后较差, 植入心脏复律除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 是防止多数患者猝死的唯一有效的办法。近年来, BrS 病例的报道呈指数增长, 因其有较高的致死率, 已成为全球高度关注的一个疾病。

近期研究发现 BrS 的遗传模式为常染色体不完全显性遗传, 目前唯一已被证实的致病基因是钠电压门控通道  $\alpha$  亚基 (SCN5A) 基因, 其突变所致的 BrS 约占所有病例数的 20% ~ 25%。依据 SCN5A 突变的不同方式可将其归为以下四种类型<sup>[2]</sup>: A. 错义突变约占 66%; B. 移码突变 (包含缺失、插入等) 约占 16%; C. 无义突变约占 11%; D. 拼接突变约占 7%, 突变绝大部分位于钠通道跨膜区域。研究还发现, 不同类型的 SCN5A 基因突变可能导致不同程度的  $\text{Na}^+$  流  $I_{\text{Na}}$  降低, 临床表现的严重程度不同<sup>[2]</sup>。但 BrS 临床表型潜在的病理生理机制还存在争议, 不同地区的 SCN5A 基因突变具体差异也不明确。本研究针对厦门地区 3 例临床诊断为 BrS 的患者基因进行研究, 以期进一步明确其遗传学病因与诊断。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2011 年 1 月 ~ 2022 年 6 月厦门地区到厦门大学附属心血管病医院就诊的 3 例 BrS 患者, 病例 1 男性, 10 岁; 病例 2 女性, 13 岁, 为病例 1 的姐姐; 病例 3 男性, 65 岁。3 例患者均出现心悸、房颤, 伴气促、头晕、恶心, 休息后症状稍好转, 但再次活动, 如爬楼梯后出现上述症状。还可见心功能不全, 无明显诱因出现胸闷, 位于胸骨下端后, 程度一般, 持续 3 ~ 5 min 后缓解, 伴后背酸痛、四肢乏力, 轻微头痛, 症状反复等情况。均接受常规生化、心肌标志物、胸片、心电图、超声及 CT 等检查, 心电图可以出现 ST-T 改变, 可见 I 型 BrS 波模型改变。BrS 诊断纳入标准: ①自发性 I 型 BrS 心电图模式; ②钠通道阻滞剂或发热诱发的 I 型 BrS 心电图模式, 但仅在基线检查有 2 型或 3 型心电图。排除标准: 其他情况引起 BrS 特征性心电图模式的情况。健康对照组为 2011 年 1 月 ~ 2022 年 6 月厦门地区到该院体检的 20 例人群, 其中男性 10 例, 女性 10 例, 年龄 10 ~ 65 (36) 岁, 经本院体检部病历筛查、体格检查和实验室检查结

果无明显异常, 健康状况良好的人群。本研究通过本院医学伦理委员会的批准, 研究对象均签署了知情同意书。

1.2 仪器与试剂 AU5821 全自动生化分析仪及其配套试剂盒 (美国 Beckman Coulter 公司), Cobas e801 全自动电化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒 (瑞士 Roche 公司), 全血基因组提取试剂盒 (HiPure Tissue & Blood DNA Kit, 美基生物公司), Illumina HiSeq2500 测序仪 (美国 Illumina 公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 常规生化与心肌标志物检测: 清晨空腹采集观察组与对照组肝素锂抗凝外周静脉血大于 4 ml, 4 000 r/min 离心 5 min, 用 AU5821 全自动生化分析仪和 Cobas e801 全自动电化学发光免疫分析仪进行常规生化与心肌标志物检测, 比较两组检测结果。

1.3.2 基因组 DNA 提取与 DNA 文库的制备: 清晨空腹采集观察组 EDTA-2K 抗凝外周静脉血 4 ml, 利用全血基因组提取试剂盒严格按照说明书进行提取基因组 DNA, 再通过超声波打断后制备 DNA 文库。

1.3.3 目标区域捕获测序: 采用 Agilent SureSelect 目标区域捕获芯片对 13 种心源性猝死相关遗传性心血管疾病共 88 个目标基因的编码区及临近剪切区, 包括 BrS 相关的 16 个基因 (SCN5A, CACNA1C, CACNB2, GPD1L, SCN1B, KCNE3, SCN3B, HCN4, KCNJ8, RANGRF, KCNE1L, KCND3, CACNA2D1, SLMAP, TRPM4, SCN2B) 的 DNA 进行富集, 经 qPCR 质量检测合格后, 用 Illumina HiSeq2500 测序仪高通量测序平台进行突变检测。

1.3.4 生物信息学分析: 首先对原始数据去除低质量和被接头污染的数据后得到 clean data, 随后将 clean data 用 BWA 软件与人类基因组 hg19 进行序列比对, 并统计深度、覆盖度。然后用 GATK 软件进行 variant discovery, 生成变异检测结果, 随后进行变异注释。变异注释工作包括: 识别 SNP 和 InDel 是否引起蛋白质编码或者氨基酸改变, 识别变异是否在保守区域; 识别变异在人群数据库中的频率, 数据库包括 1 000 Genome Project, NHLBI-ESP 6500 exomes, Exome Aggregation Consortium 和 dbSNP 等; 计算突变有害性分数; 查找变异与疾病之间的关系, 用到的数据库包括 HGMD, OMIM, COSMIC 和 CGD。数据解读规则参考美国医学遗传学和基因组学学院 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 相关指南。

1.3.5 蛋白质三维结构预测: 根据对天然蛋白质结构和功能分析建立起来的数据, 将检测突变后的 DNA 序列与已知结构的蛋白质和序列的对应关系

通过 SWISS-MODEL 同源建模法预测蛋白质三级结构。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 进行分析, 计量资料先进行正态性检验, 符合正态分布的以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 不符合正态分布的以中位数 (四分位间距) [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 常规生化与心肌标志物检测结果 见表1。观察组与对照组的常规生化与心肌标志物检测结果比较, 所有项目均无明显差异, 虽观察组的 CK(U/L) 和 hs-cTnT(ng/L) 水平比对照组高, 但差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

2.2 目标区域捕获测序结果分析 见表2与图1。对13种心源性猝死相关遗传性心血管疾病共88个目标基因的编码区及临近剪切区经目标区域捕获测序, 共产生611.19Mb数据, 比对率达99.73%, 目标区域平均测序深度为97.38, 覆盖度为99.86%。病例1目标基因上发现了2个罕见变异, 这2个变异中根据现有证据, 判定1个变异为临床意义不明的变异, 1个变异为疑似致病突变; 病例2目标基因上发现了3个罕见变异, 根据现有证据, 判定2个变异为临床意义不明的变异, 1个变异为疑似致病突变; 病例3目标基因上发现了1个罕见变异,

根据现有证据, 判定为疑似致病突变。

表1 两组常规生化与心肌标志物检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	观察组 ( $n=3$ )	对照组 ( $n=20$ )	$t$	$P$
K(mmol/L)	3.89 $\pm$ 0.53	3.98 $\pm$ 0.40	-0.43	0.72
Na(mmol/L)	141.34 $\pm$ 3.25	140.02 $\pm$ 1.13	1.27	0.16
Cl(mmol/L)	104.25 $\pm$ 3.24	103.49 $\pm$ 2.58	2.64	0.65
Ca(mmol/L)	2.32 $\pm$ 0.21	2.29 $\pm$ 0.09	1.08	0.68
Mg(mmol/L)	0.86 $\pm$ 0.09	0.88 $\pm$ 0.07	0.67	0.69
P(mmol/L)	1.28 $\pm$ 0.17	1.17 $\pm$ 0.11	1.01	0.16
AST(U/L)	24.20 $\pm$ 2.50	26.22 $\pm$ 5.61	-0.25	0.55
LDH(U/L)	194.70 $\pm$ 8.90	201.17 $\pm$ 25.05	-0.56	0.67
CK(U/L)	116.90 $\pm$ 13.60	102.8 $\pm$ 12.05	1.53	0.08
CK-MB(U/L)	13.70 $\pm$ 3.50	13.01 $\pm$ 1.06	0.46	0.46
hs-CTNT(ng/L)	8.84 $\pm$ 2.23	6.76 $\pm$ 1.85	1.79	0.09
NT-proBNP(pg/ml)	33.25 $\pm$ 8.24	36.73 $\pm$ 6.14	-0.82	0.39
UA( $\mu$ mol/L)	337.90 $\pm$ 69.23	359.48 $\pm$ 43.94	1.26	0.47
CREA( $\mu$ mol/L)	70.23 $\pm$ 18.21	74.34 $\pm$ 7.99	-0.83	0.49
UREA(mmol/L)	6.16 $\pm$ 2.12	6.8 $\pm$ 0.85	-0.98	0.33
CYSC(mg/L)	0.93 $\pm$ 0.25	0.92 $\pm$ 0.16	0.46	0.90

表2 心源性猝死相关遗传性心血管疾病基因编码区变异信息

研究对象	基因	转录本	核苷酸变化	氨基酸变异	Hom/Het*	rs-ID	Fr.1*(%)	Fr.2*(%)	Level*
病例1	TTN	NM_001267550.1	76610G>A	R25537H	het	rs561977468	0.200	0.134	3
	SCN5A	NM_198056.2	219delA	E74Sfs*23	het	无	无	无	2
病例2	SCN5A	NM_198056.2	677C>T	A226V	het	rs199473561	无	0.135	3
	SCN5A	NM_198056.2	219delA)	E74Sfs*23	het	无	无	无	2
	FBN1	NM_000138.4	1586G>A	R529Q	het	无	无	无	3
病例3	SCN5A	NM_198056.2	584G>A	Trp197Ter	het	无	无	无	2

注: ① Hom/Het\*: Hom 表示此突变位点为纯合突变, Het 表示此突变位点为杂合突变。② Fr.1\*: 千人计划中全部测序样本中关于此 SNP 的频率信息。③ Fr.2\*: EXAC 数据库中收录的关于此 SNP 的频率信息。④ Level\*: 根据权威指南, 将位点分为: 致病突变 (1)、疑似致病突变 (2)、临床意义未明 (3)、疑似良性突变 (4) 和良性突变 (5) 共五类。

2.3 生物信息学分析 通过对以上基因的外显子编码区及侧翼区进行详尽筛查分析, 在受检对象病例1和病例2的目标基因上发现1个相同的变异为疑似致病突变 SCN5A, c. 219delA, 该突变属于移码突变 (移码突变是指碱基的插入或者缺失会引起蛋白质读码框的改变)。受检对象病例3的目标基因上发现了1个变异为疑似致病突变 SCN5Ac. 584G>A, 属于无义突变。ClinVar 数据库

尚未收录这两个变异位点, 根据 ACMG 评估指南, 综合判定为疑似致病变异。

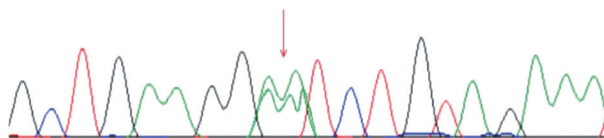
2.4 蛋白质三维结构分析 见图2。病例1和病例2发现的移码突变导致了74位的谷氨酸变成了丝氨酸, 并产生新的阅读框架, 终止于第74号密码子下游23位密码子处, 因此会生成一个缩短并变异的RNA以及蛋白。病例3发现的无义突变会导致编码蛋白序列提前终止, 产生截短蛋白, 可能会对



蛋白质的结构和功能产生较大影响。

病例1和病例2 SCN5A(NM\_198056.2):c.219delA(p.E74Sfs\*23)

G C T G A A G G A A T C T G T A G A A A



病例3 SCN5A(NM\_198056.2):c.584G>A(p.Trp197Ter)

A A A G T C C A G C C A G T T C C A T G G

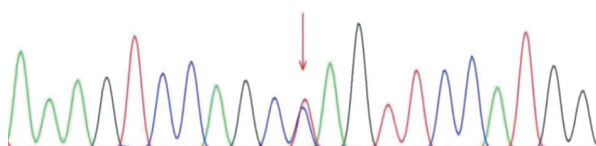


图1 基因测序图

2.5 SCN5A 疑似致病突变情况分析 见表3。国内外已报道23个基因与BrS相关,但只有SCN5A被

表3

国内已报道的SCN5A新发疑似致病突变情况

地区	报道时间	核苷酸变化	氨基酸变异	突变位置	突变类型
武汉 <sup>[3]</sup>	2003	A5471G	N1774S	第28外显子	错义突变
北京 <sup>[4]</sup>	2006	G283A	V95I	第3外显子	错义突变
北京 <sup>[4]</sup>	2006	C4946T	A1649V	第28外显子	错义突变
北京 <sup>[4]</sup>	2006	TCT	delF1617	第28外显子	移码突变
北京 <sup>[5]</sup>	2007	T4492A	Y1494N	第26外显子	错义变异
广州 <sup>[6]</sup>	2007	G1712C	K317N	第28外显子	错义变异
广州 <sup>[7]</sup>	2012	A3769G	R1192Q	第20外显子	错义变异
厦门	2022	219delA	E74Sfs*23	第2外显子	移码突变
厦门	2022	584G>A	Trp197Ter	第22外显子	错义变异

### 3 讨论

1992年最早描述的BrS为一种遗传性心律失常综合征,在没有明显结构性心脏病的年轻人中易发生多形性室性心动过速(VT)和室颤(VF)从而导致SCD,偶尔发生婴儿猝死综合征(SIDS)<sup>[8]</sup>。30年来,因其较高的患病增长率和致死率,已成为近期医学研究的热点。但目前BrS的诊断仍存在争议,确诊很大程度上依赖于心电图,特别是无症状的自发性I型BrS心电图模式患者,还需考虑其他因素进行风险分层的辅助诊断。本文观察组3例研究对象均伴有心悸、房颤、头晕等症状反复的临床表现,但没有明确的病因,与健康对照组的常规生化与心肌标志物检测结果比较均无明显差异,存在漏诊的风险,临床诊断也主要依靠典型的BrS心电图模型,确诊和鉴别诊断时具有一定难度。

尽管BrS是一种常染色体不完全显性遗传,但据报道男性的比例是女性的8~10倍,男性患

认为具有临床致病性,得到评分系统的推荐检测。目前,已有超过350个与BrS相关的SCN5A点突变被发现,国内报道的SCN5A新发疑似致病点突变较少,主要包括以下7个新发疑似致病基因突变位点,与本研究结果比较,这些新发疑似致病变异突变位置都不同,主要突变类型为错义突变与移码突变。



图2 蛋白质三维结构图

SCD的风险是女性的5.5倍<sup>[9]</sup>。临床表现上,女性在诊断为BrS时处于无症状或高年龄的情况比男性多,睾酮可能是造成这种差异的重要影响因素<sup>[10]</sup>。2018年,上海评分系统队列中有超过90%为男性,尽管已被广泛接受,但也没有报告关于性别差异的任何额外数据<sup>[11]</sup>。Pubmed检索到BrS为关键词的文献大约5600篇,只有约29%(1600份)包含有关女性或性别差异的数据,2014年以来,包含女性或性别差异数据的文献数量出现逐步减少的现象<sup>[12]</sup>。但有研究发现,在BrS伴心律失常事件的患者中女性患病率较高,提示女性患者携带致病性SCN5A变异可能是一个增加BrS的风险因素<sup>[13]</sup>。本文的3例BrS患者中有2例为男性,1例为女性,由于标本量较少,暂时无法说明性别相关的差异。

目前研究已发现至少有23个不同基因的变异与BrS有关<sup>[14]</sup>,致病候选基因通常包括编码钠离子通道的基因SCN5A, SCN10A, SCN1B, SCN2B和

SCN3B, 编码钾离子通道的基因 HCN4, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2 和 KCNJ8, 编码钙离子通道的基因 CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, PLN 和 TRPM4, 以及不太常见的肌细胞结构蛋白和线粒体基因<sup>[15]</sup>。最早报道的基因突变是 SCN5A, 已有超过 350 个 SCN5A 点突变与 BrS 相关的变体被发现<sup>[16]</sup>。研究发现, 与 BrS 表型相关的 SCN5A 基因突变会导致该基因编码的 NaV1.5 蛋白功能丧失, 从而导致  $I_{Na}$  的减少。ClinGen 数据库将所有 BrS 基因进行重新评估, 只有 SCN5A 有明确的证据表明它在 BrS 中具有致病作用, 是唯一确定因果关系的基因<sup>[17]</sup>。上海评分系统评分标准也认为仅凭诱导后的 I 型心电图改变诊断 BrS 并不可靠, 需结合临床病史、家族史和基因检测结果进行综合判断, SCN5A 基因检测被推荐<sup>[10]</sup>。本文对 3 例 BrS 患者 BrS 相关的 16 个基因进行测序检测, 在研究对象病例 1 和病例 2 的目标基因上发现 1 个相同的变异为 SCN5Ac · 219delA, 病例 3 的目标基因上发现了 1 个变异为 SCN5Ac · 584G>A, ClinVar 数据库尚未收录这两个变异位点, 根据 ACMG 评估指南, 综合判定为疑似致病变异。

孟德尔常染色体显性遗传在所有临床 BrS 确诊病例中只有不到 30% 的患者有确定的基因变异, 使这种疾病的遗传模式备受争议。近期进一步研究发现 BrS 表现为一种不完全外显性的常染色体模式, SCN5A 基因突变的假阳性率约为 3% ~ 5%, 使 BrS 为单基因遗传的定义受到质疑, 分析该疾病可能的复杂遗传形式, 涉及编码区多基因的共同作用和非编码区基因的修饰作用等。本文的 3 例 BrS 患者父母调查均无阳性临床发现, 但缺乏其他家族成员的 BrS 相关临床表现与基因检测结果, 对 BrS 常染色体不完全显性遗传机制研究还需进一步分析。

综上所述, 本文通过对 3 例临床诊断为 BrS 的患者进行基因检测分析, 发现 2 例患者都携带 SCN5A c · 219delA 移码突变, 该突变导致 74 位的谷氨酸变成了丝氨酸, 并产生新的阅读框架, 终止于第 74 号密码子下游 23 位密码子处, 产生一个缩短并变异的 RNA 以及蛋白。另 1 例患者携带 SCN5A c · 584G>A 无义突变, 该突变会导致编码蛋白序列提前终止, 产生一个截短的蛋白, 可能会对蛋白质的结构和功能产生较大影响。这两个新发点突变都未有文献报道, 在各大公共数据库中均没有被检索到, 根据 ACMG 评估指南, 可能是引起 Brugada 综合征的致病原因。

#### 参考文献:

[1] MARSMAN E M J, POSTEMA P G, REMME C A.

- Brugada syndrome: update and future perspectives [J]. Heart, 2022, 108(9): 668-675.
- [2] CERRONE M, COSTA S, DELMAR M. The genetics of brugada syndrome [J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2022, 23: 255-274.
- [3] 任法鑫, 杨钧国, 李伟, 等. Brugada 综合征相关基因 SCN5A 新突变位点的检测 [J]. 中华心律失常学杂志, 2003, 7(6): 16-19.
- REN Faxin, YANG Junguo, LI Wei, et al. The novel SCN5A mutation of Brugada syndrome in a Chinese male patient [J]. Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias, 2003, 7(6): 16-19.
- [4] 梁鹏, 刘文玲, 胡大一, 等. Brugada 综合征 SCN5A 基因的三个新突变 [J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(7): 616-619.
- LIANG Peng, LIU Wenling, HU Dayi, et al. Novel SCN5A gene mutations associated with Brugada syndrome: V95I, A1649V and delF1617 [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2006, 34(7): 616-619.
- [5] 田莉, 祝建芳, 杨钧国, 等. 中国一家系 Brugada 综合征相关基因 SCN5A 突变位点的检测 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1122-1125.
- TIAN Li, ZHU Jianfang, YANG Junguo, et al. Gene (SCN5A) mutation analysis of a Chinese family with Brugada syndrome [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2007, 35(12): 1122-1125.
- [6] 阮发晖, 孟素荣, 陈哲明, 等. Brugada 综合征患者 SCN5A 基因突变检测 [J]. 心脏杂志, 2007, 19(2): 218-221.
- RUAN Fahui, MENG Surong, CHEN Zheming, et al. Detection of a novel SCN5A gene mutation (G1712C) in patients with asymptomatic Brugada syndrome [J]. Chinese Heart Journal, 2007, 19(2): 218-221.
- [7] 刘福强, 李岩, 谢勇, 等. Brugada 综合征患者 SCN5A 基因突变检测 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(14): 2354-2355.
- LIU Fuqiang, LI Yan, XIE Yong, et al. Detection of a novel SCN5A gene mutation (G1712C) in patients with asymptomatic Brugada syndrome [J]. The Journal of Practical Medicine, 2012, 28(14): 2354-2355.
- [8] BRUGADA P, BRUGADA J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report [J]. Journal of the American College of Cardiology, 1992, 20(6): 1391-1396.
- [9] 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.
- [10] ANTZELEVITCH C, YAN Ganxin, ACKERMAN M J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge [J]. Europace, 2017, 19(4): 665-694.

(下转第 101 页)

- Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples in comparison with Xpert MTB/RIF, microscopy and culture [J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2020, 62:e36.
- [14] 谭玉华, 朱应竹, 江焱, 等. 时间分辨免疫荧光法检测结核感染 T 细胞释放  $\gamma$ -干扰素的方法建立及初步临床应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 21-25.
- TAN Yuhua, ZHU Yingzhu, JIANG Yi, et al. Establishment and preliminary clinical application of interferon gamma release assays for T cells infected with *Mycobacterium tuberculosis* based on time-resolved fluoroimmunoassay [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 21-25.
- [15] GILL C M, DOLAN L, PIGGOTT L M, et al. New developments in tuberculosis diagnosis and treatment[J]. Breathe Sheffield England, 2022, 18(1): 210149.
- [16] 龚思瀚, 王水利, 刘惠惠, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核性胸膜炎诊断中研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(2): 161-164.
- GONG Sihan, WANG Shuili, LIU Huihui, et al. Research progress of tuberculosis infected T cells detection in the diagnosis of tuberculous pleurisy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(2): 161-164.
- [17] 孙剑飞, 张宇, 杨芳, 等. 医药磁性氧化铁纳米材料的研究和发展 [J]. 科学通报, 2019, 64(8): 842-853.
- SUN Jianfei, ZHANG Yu, YANG Fang, et al. Research and development of medical magnetic nanomaterials [J]. Chinese Science Bulletin, 2019, 64(8): 842-853.
- [18] KHOSRAVI M, NOURI M, MOHAMMADI A, et al. Preparation of immunomagnetic beads coupled with a rhodamine hydrazine immunosensor for the detection of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in bovine feces, milk, and colostrum[J]. Journal of Dairy Science, 2021, 104(6): 6944-6960.
- [19] 赵枰, 洪煜婧, 陈相, 等. 免疫磁珠负性富集结合免疫荧光抗体技术检测卵巢癌患者外周血 CTCs 的方法建立和应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 56-58, 62.
- ZHAO Ping, HONG Yujing, CHEN Xiang, et al. Establishment and application of immunomagnetic bead negative enrichment and immunofluorescence antibody technique for detection of CTCs in peripheral blood of patients with ovarian cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3): 56-58, 62.
- [20] 郝文斌, 相芬芬, 乐红红, 等. 肝癌细胞单克隆抗体磁珠对人肝癌、胃癌细胞株特异性富集的实验研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 132-135.
- HAO Wenbin, XIANG Fenfen, YUE Honghong, et al. Study on the specificity enrichment of hepatoma cell monoclonal antibody against hepatocellular carcinoma and gastric cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(6): 132-135.
- [21] 李彦贞. 萋-尼氏抗酸染色法和金胺 O 荧光染色法在结核分枝杆菌痰涂片检测中的效果比较 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(90): 138.
- LI Yanzhen. Comparison of the effect of N-Ni acid resistance staining and gold amine O fluorescence staining in sputum smear detection of *M. tuberculosis* [J]. Electronic Journal of Clinical Medical Literature, 2019, 6(90): 138.
- [22] 朱圣辉, 廖乘胜, 施旭东, 等. 结核杆菌显微扫描仪在结核形态学镜检的诊断价值研究 [J]. 中国医学工程, 2021, 29(9): 1-3.
- ZHU Shenghui, LIAO Chengsheng, SHI Xudong, et al. Diagnostic value of tuberculosis microscopic scanner in tuberculosis morphological microscopic examination [J]. China Medical Engineering, 2021, 29(9): 1-3.

收稿日期: 2022-05-27

修回日期: 2022-12-08

(上接第85页)

- [11] KAWADA S, MORITA H, ANTZELEVITCH C, et al. Shanghai score system for diagnosis of brugada syndrome: validation of the score system and system and reclassification of the patients[J]. JACC Clinical Electrophysiology, 2018, 4(6): 724-730.
- [12] MARTÍNEZ-BARRIOS E, ARBELO E, CESAR S, et al. Brugada syndrome in women: what do we know after 30 years?[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022, 9: 874992.
- [13] CICONTE G, MONASKY M M, SANTINELLI V, et al. Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity[J]. European Heart Journal, 2021, 42(11): 1082-1090.
- [14] ASATRYAN B, MEDEIROS-DOMINGO A. Emerging implications of genetic testing in inherited primary arrhythmia syndromes[J]. Cardiology in Review, 2019, 27(1): 23-33.
- [15] CAMPUZANO O, SARQUELLA-BRUGADA G, CESAR S, et al. Update on genetic basis of brugada syndrome: monogenic, polygenic or oligogenic?[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(19): 7155.
- [16] KAPPLINGER J D, TESTER D J, ALDERS M, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing[J]. Heart Rhythm, 2010, 7(1): 33-46.
- [17] HOSSEINI S M, KIM R, UDUPA S, et al. Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: Evidence-Based evaluation of gene validity for brugada syndrome[J]. Circulation, 2018, 138(12): 1195-1205.

收稿日期: 2022-09-17

修回日期: 2022-12-12