

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 020

综 述

早复极波及早复极综合征研究进展

张中和综述 胡丹,夏豪审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82270332,81670304); 国家重点研发计划资助项目(2023YFE0118300); 中央高校基本科研业务费—武汉大学自主研究项目(2042022kf1217)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院心内科/武汉大学心血管病研究所/心血管病湖北省重点实验室

通信作者: 胡丹, E-mail: hudan0716@ hotmail. com; 夏豪, E-mail: xiahao1966@ 163. com

【摘要】 早复极既往长期被认为是一种良性的心电图改变,且在人群中较高的发生率。近年来发现早复极波/早复极综合征是可以首发表现为晕厥乃至猝死的遗传相关性疾病,严重威胁患者的生命健康安全。因此加强对早复极综合征认知迫在眉睫。而目前关于早复极综合征的细胞学机制是复极化还是除极化问题、遗传背景以及如何识别高危早复极等问题尚未完全清楚。文章结合早复极波及早复极综合征的最新研究进展做系统性综述。

【关键词】 早复极; 早复极综合征; 基因; 危险分层**【中图分类号】** R541.7 **【文献标识码】** A

Research progress of early repolarization and early repolarization syndrome Zhang Zhonghe, Hu Dan, Xia Hao. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Institute of Cardiovascular Diseases, Hubei Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82270332, 81670304); National Key Research and Development Program of China(2023YFE0118300); The Fundamental Research Funds for the Central Universities of China-Independent Research Project of Wuhan University (2042022kf1217)

Corresponding author: Hu Dan, E-mail: hudan0716@ hotmail. com; Xia Hao, E-mail: xiahao1966@ 163. com

【Abstract】 Early repolarization has long been considered as a benign ECG and has a high incidence in general population. In recent years, it has been found that early repolarization /early repolarization syndrome is a genetic-related disease that can manifest as syncope or even sudden cardiac death at the first presentation, which seriously threatens the life and health of the patients. Therefore, it is imminent to strengthen the understanding of early repolarization syndrome. However, it is not completely clear whether the cellular mechanism of early repolarization syndrome is repolarization or depolarization, genetic background, and how to identify high-risk early repolarization. Therefore, the article systematically reviewed the latest research progress on early repolarization and early repolarization syndrome.

【Key words】 Early repolarization; Early repolarization syndrome; Gene; Risk stratification

既往长期认为早复极(early repolarization, ER)是一种良性的心电图改变,未在人群中发现 ER 与短期或长期不良预后相关。2000 年, Gussak 等^[1]首次在动脉灌注的楔形组织块模型中发现, ER 可以通过 2 相折返机制恶化为多形性室性心动过速和心室纤颤(polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, pVT/VF)。2008 年, Haissaguerre 等^[2]在一项特发性室性心动过速的队列研究中首次发现, ER 在特发性室性心动过速患者中出现的比例显著高于对照人群(31% vs. 5%), 且是再发 VT 的危险因素。随后有大量研究显示 ER 与人群中全因死亡、心血管死亡及心律失常性死亡等紧密相关。文章根据最新指南、专家共识及研究进展,就 ER 的热点问题综述。

1 早复极的定义

尽管 ER 被认识已经有近百年的历史,但是对于早复极模

式(early repolarization pattern, ERP)的诊断标准近期才达成统一。2015 年关于 ERP 的专家共识对 ERP 的诊断标准进行详细的阐述, ERP 诊断需包含以下 3 个条件: (1) QRS 波终末切迹或主波 R 波下降支的顿挫,如果是切迹,其必须始终在心电图基线水平以上;顿挫的起始部必须始终在心电图基线水平以上; (2) 除 V1 ~ V3 导联外, 12 导联心电图图中 ≥ 2 个相邻导联 J 波振幅 ≥ 0.1 mV; (3) QRS 波时限(在没有切迹或顿挫的导联进行测量) < 120 ms^[3]。

早复极综合征(early repolarization syndrome, ERS): 在上述 ERP 心电图表现基础上,合并心脏骤停幸存者、恶性心律失常(pVT/VF)或尸检阴性的心源性猝死的患者^[4-5]。2016 年 J 波综合征上海专家共识进一步提出诊断 ERS 的“上海共识评分标准”,指出在至少具有一项心电图表现的基础上,总积分 ≥ 5 分

很可能/确诊 ERS; 3 ~ 4.5 分可能为 ERS; < 3 分无诊断价值^[4]。ERS 根据其导联位置分为 3 型, 1 型: 侧壁; 2 型: 下侧壁; 3 型: 下侧壁 + 前壁/右胸导联^[5]。

在诊断 ERP/ERS 时, 应当警惕可能存在其他或者未被察觉的遗传性心律失常。必要时可以应用肾上腺素或钠通道阻滞剂诱发可能存在的致心脏性猝死的原因, 特别是 Brugada 综合征及长 QT 综合征等。

2 早复极的发生机制

ERS 的发生机制尚不明确, 其中复极化假说在楔形组织块及全心模型均被验证, 在心外膜上由 I_{to} 介导的明显的 1 相动作电位(action potential, AP) 切迹, 而在心内膜并没有上述表现, 导致心室早期复极过程中产生跨室壁电压梯度, 从而在心电图上出现为 J 波或 J 点升高。内向电流的减少(I_{Na} 、 $I_{Ca,L}$) 或向外电流的增加(I_{K1} 、 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{to}) 引起净复极化电流的增加将使 1 相 AP 切迹更加显著进而导致 J 波更加明显。当外向电流进一步增强, 导致 2 相折返, 从而产生短偶联间期的室性期前收缩诱发 VT/VF^[4]。在 Langendorff 灌注的兔心室模型中, 激活小电导钙激活钾通道的同时抑制钠电流可诱发 J 波、期前收缩及 VT/VF, 上述表现可被小电导钙激活钾通道特异性阻滞剂蜂毒明肽抑制, 表明小电导钙激活钾通道在 ERS 中发挥重要作用^[6]。Koncz 等^[7] 在 ERS 犬楔形组织块模型中发现, 左心室下壁外膜的 AP 切迹幅度及 I_{to} 电流密度显著高于左心室侧壁, 认为 ERS 发生基质位于左心室下壁。Zhang 等^[8] 通过 29 例 ERS 患者进行标测, 发现 J 波的分布并不局限分布于左心室下壁或侧壁, 27% 患者的 J 波分布于前壁, 65% 患者的 J 波分布于侧壁, 79% 患者的 J 波分布下壁, 这表明 ERS 的发生基质可能并不局限心脏的特定区域。此外在这些 ERS 患者中并未记录到晚电位等除极异常, 这进一步支持 ERS 是复极化异常。

除极化假说认为心肌微观结构的不连续通过电流一负载不匹配导致缓慢传导, 进一步导致 J 波的出现。结构异常分布的不规则性可导致单向传导阻滞、折返和 VT/VF^[9]。除极化的证据更多来自于临床电生理标测到延迟除极^[10]。一项研究显示在不伴有 Brugada 心电图的 ERS 患者中, 有 39% 患者存在晚电位和碎裂双极电位, 而余下的 61% 患者未发现有除极化异常^[11]。这提示在 ERS 中可能同时存在复极与除极化异常。Haissaguerre 等^[10] 的研究结果与上述一致, 其研究表明在对 38 例 ERS 患者给予异丙肾肾上腺素后, 29% 患者其 J 波仍然存在, 余患者其 J 波降低或消失。Yoon 等^[12] 在 ERS 的楔形组织块模型中同样记录到晚电位和碎裂双极电位, 而他们认为这种异常来源于动作电位穹隆的时空异质性所导致的复极化异常, 而并非是除极异常。既往长期未在 ERS 患者中发现结构异常, 直到近期才有研究在 ERS 患者右心室下壁发现纤维化, 可能参与到 ERS 的发生^[13]。因此去极化和复极化假说同时存在 ERS 的发生发展过程中, 但目前更多的证据支持复极化假说。

3 早复极的遗传基础

在普通人群中 ERP 有一定的遗传倾向。家族性 ERS 主要是通过常染色体显性遗传且表现为不完全外显。目前发现 10

个基因与 ERS 发病相关: SCN5A、SCN10A、CACNA1C、CACNA2D1、CACNB2b、ABCC9、KCNJ8、KCND3、KCNH2、SCN1B β (见表 1)。2010 年 Hu 等^[14] 首次发现 SCN5A 与 ERS 致病性相关, 笔者最近在 JACC 发表的研究中构建了目前世界上最大的 ERS 研究队列, 并首次指出携带 SCN5A 致病基因的患者约占所有 ERS 的 10%^[15]。KCND3 编码心肌 I_{to} 通道的 α -亚基, Kv4. 3, 在复极化假说中, I_{to} 电流的异常增强在 ERS 产生中发挥重要作用。全基因组荟萃分析发现位于 KCND3 基因上的 SNP (rs1545300) 与 ERP 的发生有显著相关性^[16]。同时越来越多的临床研究报道 KCND3 变异可导致 ERS^[17]。新近研究发现 3 个新的 ERS 致病性钙通道点突变, CACNA1C-G37R, P817S 和 CACNB2b-S143F 均导致钙电流显著降低^[18-19]。Steinfurt 等^[20] 在一对 ERS 双胞胎的患者中发现一个新的基因变异 ANK3-H2245R, ANK3 编码 Ankyrin-G 蛋白, 其可将钠通道锚定到闰盘上, 但具体电生理机制尚不清楚。ANK3 与 ERS 的关系仍需进一步探究。ERS 遗传背景目前有很大的部分未知, 推测其可能也是一种多基因遗传病并且受非遗传因素的影响, 如性激素、温度、心肌缺血等^[21]。

表 1 ERS 的相关基因

类型	位置	基因/蛋白	离子通道	先证者
ERS1	12p11. 23	KCNJ8, Kir6. 1	$\uparrow I_{KATP}$	罕见
ERS2	12p13. 3	CACNA1C, $Ca_v1. 2$	$\downarrow I_{Ca,L}$	4. 1%
ERS3	10p12. 33	CACNB2b, $Ca_v\beta 2b$	$\downarrow I_{Ca,L}$	8. 3%
ERS4	7q21. 11	CACNA2D1, $Ca_v\alpha 2a$	$\downarrow I_{Ca,L}$	4. 1%
ERS5	12p12. 1	ABCC9, SUR2A	$\uparrow I_{KATP}$	罕见
ERS6	3p21	SCN5A, Nav1. 5	$\downarrow I_{Na}$	9. 6%
ERS7	3p22. 2	SCN10A, Nav1. 8	$\downarrow I_{Na}$	罕见
ERS8	7q35	KCNH2, hERG	$\uparrow I_{Kr}$	罕见
ERS9	19q13. 1	SCN1B β , Nav1 $\beta 1$	$\uparrow I_{to}$	罕见
ERS10	1p13. 2	KCND3, Kv4. 3	$\uparrow I_{to}$	罕见

4 早复极的危险分层

ERP 在人群中出现的频率较高, 尽管出现 ERP 猝死的绝对风险增加, 但是相对来讲伴有 ERP 的人群整体猝死风险依旧较低, 约为 11/10 万。因此需要识别出高危 ERP 患者。其危险分层主要包括以下几个方面。(1) J 波形态: J 波切迹提示心脏性猝死风险增加。与无症状 ERP 患者相比, 切迹型 J 波在特发性心室颤动伴有 ERP 的患者更常见。大规模人群队列研究中均发现存在切迹型 J 波患者猝死风险显著增加^[22-23]。(2) J 点抬高的幅度: 不论是顿挫或切迹的 J 波, 当 J 点抬高幅度 $\geq 0. 2$ mV 时, 猝死的风险显著增高(RR = 2. 96)^[24]。同时笔者近期研究发现 J 点抬高幅度 $\geq 0. 2$ mV 是患者表现为 ERS3 型的独立危险因素^[25]。(3) J 点抬高的导联分布: CASPER 研究表明, 与明确病因猝死患者相比, 特发性室颤患者的 J 点导联分布更为广泛($4. 3 \pm 1. 3$ 个导联 vs. $2. 8 \pm 0. 8$ 个导联; $P = 0. 01$)^[26]。广泛 J 波导联分布是 ERS 患者发生及再发 VT/VF 的风险预测因子^[27]。Tikkanen 等^[24] 研究表示下壁导联 ERP 增加患者心源性猝死风险(RR = 1. 43), 而侧壁导联 ERP 并未增加。(4) J 点后 ST 段的改变: Tikkanen 等^[22] 通过对大规模人群进行随访研究

发现,水平型/下降型 ST 段抬高增加患者猝死风险 (RR = 1.43),而更常见的上升型 ST 段抬高则预后较好 (RR = 0.89)。(5) J 波时限与角度:从 J 波点起始点到 J 波切线与等电线相交点之间的距离用于计算 J 波的时限。J 波角度是于 J 波起始点形成的垂直于等电线的理想线与 J 波的切线之间的夹角。与人群对照组相比,ERS 患者的 J 波时限与角度明显增加,这是一组新的高危 ERP 识别因子^[28]。(6) T 波形态:多项病例对照研究指出 Tpeak-Tend 间期、低 T 波振幅、低 T/R 比例是高危 ERP 预测因子^[29-30]。(7) 性别与年龄:德国的一项队列研究指出,在 35~54 岁人群中 ERP 与心脏相关死亡有关,而在老年组中 ERP 与不良预后无关^[31]。类似的,在一项日本的研究中仅在 <60 岁的人群中 ERP 增加心血管死亡及心脏相关死亡风险^[32]。上述德国的研究同时发现,在 35~54 岁的人群中,仅在男性中发现 ERP 与心脏相关死亡及全因死亡相关,而在女性中未发现上述结果^[31]。相反,美国的一项队列研究表明,ERP 与心源性猝死仅在女性中具有相关性^[33]。此外最近另一项研究显示仅在 50 岁以下的女性中发现 ERP 与心源性猝死风险相关^[34]。因此低年龄组中出现 ERP 具有高风险,而通过性别识别高危 ERP 尚需进一步研究。(8) 其他:ERP 患者存在猝死的家族史、心律失常性晕厥、QRS 碎裂波、J 波或 ST 段形态动态改变、短阵偶联的室性期前收缩、合并 Brugada 综合征、短 QT 综合征、长 QT 综合征、合并心肌缺血等均提示猝死的风险增高,同时晕厥及高迷走反应性是 ERS 患者再发 VT/VF 预测因子^[4,21,35-37]。

5 早复极综合征的治疗

5.1 健康教育及生活方式指导 低温及心肌缺血是 ERS 患者发生恶性事件的常见诱发因素。最近笔者发现了世界上首例由发热诱发的 ERS 患者,其携带致病性 SCN5A 变异^[15]。临床中需避免 ERS 的诱发因素。对于不明原因的心脏骤停,临床诊断为 ERS 的幸存者,可行基因检测^[38]。

5.2 药物治疗 内向电流与外向电流失衡导致的净外向电流的增加在 ERS 产生中发挥重要作用,尤以 I_{to} 与 I_{Na} 电流为主。奎尼丁因可以非选择性地抑制 I_{to} ,被推荐用于有症状的 ERS 患者的治疗。对于有高危心电图表现(高 J 波振幅,J 波或 ST 段形态动态改变),有明确的青少年猝死家族史的无症状患者,也可使用奎尼丁进行治疗。对于已经植入型心律转复除颤器 (implantable cardioverter-defibrillator, ICD) 的 ERS 患者,奎尼丁可作为二级预防措施抑制 VF 再发。然而奎尼丁由于有诸多不良反应(血小板减少、加重窦房结功能障碍、QT 间期延长等)而在包括我国在内的许多国家退出市场。

磷酸二酯酶 III 抑制剂——西洛他唑,通过增加钙电流和增加心率而继发减小 I_{to} 电流使 ST 段正常化。2016 年上海专家共识中推荐西洛他唑作为 ERS 的补充治疗^[4]。

金合欢素是一种天然的黄酮类物质,可以通过与 I_{to} 通道的 P-loop 和 S6 结构域结合抑制闭合状态通道,阻断通道的开放来降低 I_{to} 电流。Di Diego 等^[39]指出不论是在楔形组织块还是在 Langendorff 全心灌注的 ERS 模型,金合欢素均可显著降低 I_{to} 电流密度,降低 AP 切迹,恢复 AP 穹隆,进一步抑制 VT/VF。在

ERS 的干细胞模型中,再次证明金合欢素可以通过抑制 I_{to} 进而抑制 J 波^[40]。金合欢素是 ERS 未来重要的临床药物开发选择。

最近 Di Diego 等^[41]发现 ARumenamide-787 可显著抑制 I_{to} 电流并增强 I_{Na} 电流,并在犬的 ERS 组织块模型抑制心律失常的发生。

5.3 器械治疗 ERS 患者如为猝死生还者或发生室速电风暴应行 ICD 植入,为二级预防的 I 类指征。ERS 合并晕厥的患者,推测由心律失常原因导致晕厥的,推荐植入 ICD。对于有高危心电图表现(高 J 波振幅,J 波或 ST 段形态动态改变),有明确的青少年猝死家族史的无症状患者,无论有无致病基因突变,可考虑植入 ICD。ERS 患者植入 ICD 后易发生电风暴。目前共识推荐对于 ERS 所致的电风暴,推荐静脉应用异丙肾上腺素^[4]。其抑制电风暴的用法为:起始剂量为 1.0 $\mu\text{g}/\text{min}$,目标为提高心率 20% 或心率 >90 次/min,以血流动力学恢复稳定以及抑制室性心律失常再发为主。对于电风暴的治疗,推荐应用异丙肾上腺素治疗急性发作,并可长期应用口服奎尼丁预防电风暴的发作。虽然 ERP 患者发生 VT/VF 的风险较普通人群高 3 倍,但是 ERP 患者 VT/VF 的发生率依旧非常低,所以只有 ERP 心电图表现的无症状者不推荐植入 ICD^[4,42]。

5.4 射频消融 Nademanee 等^[11]对 ERS 患者存在晚电位和碎裂双极电位的区域及触发部位行射频消融,在 (31 ± 26) 个月的随访过程中,91% 的患者未再发 VF。这是首次报道针对 ERS 患者行射频消融治疗并显著抑制 VF 再发的研究,仍需大样本临床研究来进一步证实其临床疗效。

6 小结与展望

ERS 是可以首发表现为晕厥或猝死的遗传相关疾病,严重威胁患者的生命安全。对于 ERS 的细胞学机制是复极化还是除极化问题一直饱受争论,两者在 ERS 的致病过程中可能具有协同作用。ERS 的遗传背景则存在很大的盲区,需要进一步研究。

随着对 ERP/ERS 的认识逐渐加深,目前对于 ERS 的诊断及治疗日益规范。对于无症状的 ERS 的危险分层是亟需解决的问题,需密切随访此类患者。ICD 是有症状的高危 ERS 患者的首选治疗,射频消融是否能够应用于 ERS 患者仍需大型临床研究进一步证实。异丙肾上腺素可作为 ERS 电风暴的急性治疗。奎尼丁是 ERS 最重要的长期二级预防用药,却因在不少国家无药可用及不良反应而影响其在临床的应用,因此迫切需要开发特异性抑制 I_{to} 的药物用于对 ERS 患者的治疗。

参考文献

- [1] Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: Clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms [J]. J Electrocardiol, 2000, 33 (4): 299-309. DOI: 10.1054/jelc.2000.18106.
- [2] Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization [J]. N Engl J Med, 2008, 358 (19): 2016-2023. DOI: 10.1056/NEJMoa071968.
- [3] Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, et al. The early repolarization pattern: A consensus paper [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66 (4): 470-477. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.033.

- [4] Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13 (10) : e295-e324. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.05.024.
- [5] Antzelevitch C, Di Diego JM. J wave syndromes: What's new [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32 (6) : 350-363. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.07.001.
- [6] Fei YD, Chen M, Guo S, et al. Simultaneous activation of the small conductance calcium-activated potassium current by acetylcholine and inhibition of sodium current by ajmaline cause J-wave syndrome in Langendorff-perfused rabbit ventricles [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18 (1) : 98-108. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.07.036.
- [7] Konec I, Gurabi Z, Patocskaï B, et al. Mechanisms underlying the development of the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of early repolarization syndrome [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 68: 20-28. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.12.012.
- [8] Zhang J, Hocini M, Strom M, et al. The electrophysiological substrate of early repolarization syndrome: Noninvasive mapping in patients [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3 (8) : 894-904. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.12.017.
- [9] Di Diego JM, Antzelevitch C. Inferolateral J-wave syndromes: A reflection of abnormal repolarization, depolarization, or both [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16 (5) : 791-792. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.11.020.
- [10] Haissaguerre M, Nademanee K, Hocini M, et al. Depolarization versus repolarization abnormality underlying inferolateral j-wave syndromes: New concepts in sudden cardiac death with apparently normal hearts [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(5) : 781-790. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.10.040.
- [11] Nademanee K, Haissaguerre M, Hocini M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome [J]. *Circulation*, 2019, 140 (18) : 1477-1490. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039022.
- [12] Yoon N, Patocskaï B, Antzelevitch C. Epicardial substrate as a target for radiofrequency ablation in an experimental model of early repolarization syndrome [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11 (9) : e006511. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006511.
- [13] Miles C, Boukens BJ, Scrocco C, et al. Subepicardial cardiomyopathy: A disease underlying J-wave syndromes and idiopathic ventricular fibrillation [J]. *Circulation*, 2023, 147 (21) : 1622-1633. DOI: 10.1161/circulationaha.122.061924.
- [14] Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, et al. The role of SCN5A mutations in J wave syndromes [J]. *Circulation*, 2010, 122 (Suppl21) : A18124.
- [15] Zhang ZH, Barajas-Martínez H, Xia H, et al. Distinct features of probands with early repolarization and brugada syndromes carrying SCN5A Pathogenic Variants [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(16) : 1603-1617. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.024.
- [16] Teumer A, Trenkwalder T, Kessler T, et al. KCND3 potassium channel gene variant confers susceptibility to electrocardiographic early repolarization pattern [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (23) : e131156. DOI: 10.1172/jci.insight.131156.
- [17] Ahammed MR, Ananya FN. Association of cardiac electrical disorders with KCND3 gene mutation [J]. *Cureus*, 2023, 15(2) : e34597. DOI: 10.7759/cureus.34597.
- [18] Chen X, Barajas-Martínez H, Xia H, et al. Clinical and functional genetic characterization of the role of cardiac calcium channel variants in the early repolarization syndrome [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 680819. DOI: 10.3389/fcvm.2021.680819.
- [19] Zeng B, Zhang X, Schimpf R, et al. Functional identification of hotspot mutations in cardiac calcium channel genes associated with the J wave syndromes [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2023, 378 (1879) : 20220286. DOI: 10.1098/rstb.2022.0286.
- [20] Steinfurt J, Bezzina CR, Biermann J, et al. Two siblings with early repolarization syndrome: Clinical and genetic characterization by whole-exome sequencing [J]. *Europace*, 2021, 23 (5) : 775-780. DOI: 10.1093/europace/eaab357.
- [21] 张中和, 陈甘潇, 夏豪, 等. 合并新型冠状病毒肺炎的遗传性和获得性心律失常综合征患者的处理原则 [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48 (9) : 799-804. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200503-00366.
- [22] Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome [J]. *Circulation*, 2011, 123 (23) : 2666-2673. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014068.
- [23] Rollin A, Maury P, Bongard V, et al. Prevalence, prognosis, and identification of the malignant form of early repolarization pattern in a population-based study [J]. *The American Journal of Cardiology*, 2012, 110(9) : 1302-1308. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.06.033.
- [24] Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(26) : 2529-2537. DOI: 10.1056/NEJMoa0907589.
- [25] 张中和, 陈甘潇, 陈秀, 等. 早期复极综合征患者临床特征分析 [J]. *心血管病学进展*, 2021, 42 (3) : 266-270, 276. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.03.018.
- [26] Derval N, Simpson CS, Birnie DH, et al. Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(7) : 722-728. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.022.
- [27] Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, et al. Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome [J]. *Heart*, 2020, 106 (4) : 299-306. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315007.
- [28] Cristoforetti Y, Biasco L, Giustetto C, et al. J-wave duration and slope as potential tools to discriminate between benign and malignant early repolarization [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13 (3) : 806-811. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.11.029.
- [29] Roten L, Derval N, Maury P, et al. Benign vs. malignant inferolateral early repolarization: Focus on the T wave [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13 (4) : 894-902. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.11.020.
- [30] Yoon N, Hong SN, Cho JG, et al. Tpeak-tend interval as a marker of arrhythmic risk in early repolarization syndrome [J]. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2019, 30 (10) : 2098-2105. DOI: 10.1111/jce.14123.

(下转 117 页)

- cancer cell survival and drug resistance via IGF2BP3-CD44-IGF2 signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (9) : 1979-1988. DOI: 10.1111/jcmm.13118.
- [47] Wang JQ, Yang Y, Cai CY, et al. Multidrug resistance proteins (MRPs): Structure, function and the overcoming of cancer multidrug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 54: 100743. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100743.
- [48] 饶春宝, 雒东, 林子添, 等. 长链非编码 RNA linc00467 在儿童急性髓系白血病中的表达及耐药中的作用研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22 (7) : 734-738. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2002007.
- [49] Kühnl A, Kaiser M, Neumann M, et al. High expression of IGFBP2 is associated with chemoresistance in adult acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2011, 35 (12) : 1585-1590. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.08.006.
- [50] Li Z, Feng C, Guo J, et al. GNAS-AS1/miR-4319/NECAB3 axis promotes migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by altering macrophage polarization [J]. *Funct Integr Genomics*, 2020, 20(1) : 17-28. DOI: 10.1007/s10142-019-00696-x.
- [51] 汪伶俐, 田武国, 赵健洁, 等. lncRNA NRON 靶向 miR-485-5p 调节乳腺癌细胞化疗耐药性的机制研究 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (10) : 1088-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.016.
- [52] 汪向海, 周莹莹. 长链非编码 RNA00467 通过调控巨噬细胞极化促进肺腺癌细胞增殖 [J]. *医学研究生学报*, 2022, 35 (3) : 267-271. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.03.007.
- [53] Enane FO, Sauntharajah Y, Korc M. Differentiation therapy and the mechanisms that terminate cancer cell proliferation without harming normal cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (9) : 912. DOI: 10.1038/s41419-018-0919-9.
- [54] 王斐斐, 何婷, 李炜, 等. 长链非编码 RNA TPT1-AS1 促进肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用研究 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (1) : 24-30. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.005.
- [55] Cetkovská K, Sustová H, Uldrijan S. Ubiquitin-specific peptidase 48 regulates Mdm2 protein levels independent of its deubiquitinase activity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43180. DOI: 10.1038/srep43180.
- [56] Xiao Q, Lin C, Peng M, et al. Circulating plasma exosomal long non-coding RNAs LINC00265, LINC00467, UCA1, and SNHG1 as biomarkers for diagnosis and treatment monitoring of acute myeloid leukemia [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1033143. DOI: 10.3389/fonc.2022.1033143.
- (收稿日期: 2023 - 08 - 02)
-
- (上接 111 页)
- [31] Sinner MF, Reinhard W, Muller M, et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: A population-based prospective cohort study (MONICA/KORA) [J]. *PLoS Medicine*, 2010, 7 (7) : e1000314. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000314.
- [32] Hisamatsu T, Ohkubo T, Miura K, et al. Association between J-point elevation and death from coronary artery disease—15-year follow up of the NIPPON DATA90 [J]. *Circ J*, 2013, 77 (5) : 1260-1266. DOI: 10.1253/circj.cj-12-1273.
- [33] Olson KA, Viera AJ, Soliman EZ, et al. Long-term prognosis associated with J-point elevation in a large middle-aged biracial cohort: The ARIC study [J]. *European Heart Journal*, 2011, 32 (24) : 3098-3106. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr264.
- [34] Holkeri A, Eranti A, Haukilahti MAE, et al. Impact of age and sex on the long-term prognosis associated with early repolarization in the general population [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 17 (4) : 621-628. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.10.026.
- [35] El-Azrak M, Darar C, Boutaybi M, et al. Sudden cardiac death risk stratification of the early repolarization syndrome: An updated review of the literature [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25 (4) : 203-212. DOI: 10.1007/s11886-023-01842-5.
- [36] Fukuda T, Shinohara T, Yonezu K, et al. Vagal response is involved in the occurrence of ventricular fibrillation in patients with early repolarization syndrome [J]. *Heart Rhythm*, 2023, 20 (6) : 879-885. DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.02.029.
- [37] 阮瑶瑶, 尹德春. 自主神经对心室复极的影响研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (9) : 943-947. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.019.
- [38] Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) /Heart Rhythm Society (HRS) /Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) /Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases [J]. *Europace*, 2022, 24 (8) : 1307-1367. DOI: 10.1093/europace/euac030.
- [39] Di Diego JM, Patocskai B, Barajas-Martinez H, et al. Acacetin suppresses the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of the J wave syndromes [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (11) : e0242747. DOI: 10.1371/journal.pone.0242747.
- [40] Ye D, Zhou W, Hamrick SK, et al. Acacetin, a potent transient outward current blocker, may be a novel therapeutic for KCND3-encoded Kv4.3 gain-of-function-associated J-wave syndromes [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2022, 15 (5) : e003238. DOI: 10.1161/circgen.120.003238.
- [41] Di Diego JM, Barajas-Martinez H, Cox R, et al. Mechanisms underlying the antiarrhythmic effect of ARumenamide-787 in experimental models of the J wave syndromes and hypothermia [J]. *PLoS One*, 2023, 18 (5) : e0281977. DOI: 10.1371/journal.pone.0281977.
- [42] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (40) : 3997-4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.
- (收稿日期: 2023 - 08 - 01)