

# Brugada 综合征若干临床进展

胡康新 潘洁 姚文亮 综述

(南昌市医学科学研究所,江西 南昌 330001)

**【摘要】** Brugada 综合征是一遗传性致心律失常疾病,显示右心前导联( $V_1 \sim V_2$ )ST 段抬高与 T 波倒置,而心脏结构正常。易发生室颤和心脏性猝死。晕厥、夜间濒死性呼吸和心脏停搏是其常见症状。近年来,Brugada 综合征的研究取得了一些进展:如揭示隐匿性 Brugada 1 型心电图的方法,除了药物实验外,还发现将右心前导联放置在第 2 肋间;用 24 小时动态心电图监测;早期复极(J 波)对 Brugada 综合征预后判断有很大价值。以前,射频导管消融只针对右室流出道的外膜,现在右室流出道内膜也可做射频导管消融。

**【关键词】** Brugada 综合征;早期复极;J 波综合征;射频导管消融

**【中图分类号】** R5442.8

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.025

## Clinical Advances on Brugada Syndrome

HU Kangxin, PAN Jie, YAO Wenliang

(Nanchang City Institute of Medical Science, Nanchang 330001, Jiangxi, China)

**【Abstract】** Brugada syndrome is an inherited arrhythmogenic disorder that exhibits electrocardiographic ST-segment elevation with a negative T-wave in the right precordial leads( $V_1 \sim V_2$ ) with normal heart structure, predisposing to ventricular fibrillation and sudden cardiac death. Its symptoms include syncope, nocturnal agonal respiration and cardiac arrest. Recently research on Brugada syndrome has achieved several advances, such as early repolarization (J wave) to aid prognosis of Brugada syndrome and the change from radiofrequency catheter ablation only applied in the epicardium of right ventricular outflow tract in the past to application in the endocardium of right ventricular outflow tract today. Therefore the endocardium of right ventricular outflow tract can be considered as an alternative site in the treatment of recurrent ventricular fibrillation in Brugada syndrome. Regarding exposing concealed Brugada 1 type electrogram, besides pharmacological

provocation, there are two other methods: putting right precordial leads on the second intercostal space or Holter monitoring.

**【Key words】** Brugada syndrome; Early repolarization; J wave syndrome; Radiofrequency catheter ablation

Brugada 综合征 (BrS) 为一遗传性致心律失常性疾病, 在右心前导联 ( $V_1 \sim V_2$ ) 显现体表心电图上 ST 段抬高和 T 波倒置, 而心脏结构正常。易发生心室颤动 (Vf) 和心源性猝死 (SCD)。其为常染色体显性遗传伴不完全外显, 常在 40 岁左右发病。男性比女性多见, 可能由于激素影响所致; 在婴儿和儿童少见, 也许由于他们睾酮水平太低所致<sup>[1]</sup>。全球流行率 5 ~ 20/10 000<sup>[1]</sup>, 在东南亚为地方流行性<sup>[1]</sup>。患者可出现晕厥、夜间濒死性呼吸或 SCD [由多形性室性心动过速 (PVT)/Vf 所致], 可发生于暴食后、休息或睡眠时, 可能由于迷走神经张力增高所致, 但大多数患者没有症状<sup>[1]</sup>。

## 1 诊断

### 1.1 BrS 的心电图模式<sup>[1]</sup>

BrS 的心电图模式共有 3 个类型: (1) 1 型: 心电图右心前导联 ( $V_1 \sim V_2$ ) 呈穹隆形 ST 段抬高 2 mm, 随之 T 波倒置,  $V_1 \sim V_3$  未见等电位分离; (2) 2 型: 也有 ST 段抬高, 逐渐成下斜形, 接着出现正向或双向 T 波, 产生马鞍形态, J 波幅度 > 2 mm; (3) 3 型: 右心前导联 ST 段抬高  $\leq 1$  mm, 呈穹隆形或马鞍形或两者兼有。迄今只有 1 型心电图模式对 BrS 有诊断价值, 2 型或 3 型不考虑对诊断有何意义。即使是 1 型心电图模式, 由于不完全外显和心电图的动态性, 有时可为隐匿性的, BrS 心电图诊断可能面临着困难。对此有 3 种方法可加以克服。

### 1.2 揭示隐匿性 1 型心电图模式方法

#### 1.2.1 将心电图右心前导联放置在胸前高位

Antzelevitch 等<sup>[2]</sup>将右心前导联放置在高位 (直到第 2 肋间隙), 不管是否有药物激惹, 均增加心电图测定 BrS 表型的敏感性。因为只有在高肋间隙位置记录心电图是容易、无创的, 所以推荐此法为钠通道阻滞剂激惹试验揭示 1 型心电图模式的替代方法, 只有当此法失灵才考虑药物激惹试验; 但也要考虑到此法所致 1 型心电图诊断 BrS 的泛化。

#### 1.2.2 12 导联 24 小时 Holter 监测

Cerrato 等<sup>[3]</sup>发现 BrS 心电图的昼夜波动, 1 型心电图模式在 12:00 am ~ 18:00 pm 时较常见, 他们认为用 12 导联 24 小时 Holter 监测 (12 导联-Holter) 比用定期心电图习惯性追踪较常测及 1 型心电图模式。

这说明 12 导联-Holter 可免除 20% 患者使用不是没有危险的钠通道阻滞剂药物激惹试验, 因此, 12 导联-Holter 应被作为第一线筛查试验。

#### 1.2.3 药物激惹试验

据 Antzelevitch 等<sup>[4]</sup>的意见, 用于药物激惹试验的药物及其剂量如下: 阿义马林: 1 mg/(kg · 5 min), 静脉注射; 氟卡胺: 2 mg/(kg · 10 min); 普鲁卡因酰胺: 10 mg/(kg · 10 min); 匹拉卡尼: 1 mg/(kg · 10 min) 静注。国外应用较多的药物为阿义马林和氟卡胺<sup>[4]</sup>, 国内则为普罗帕酮<sup>[5]</sup>。现分述如下: (1) 阿义马林: Uzieblo-Zyczkowski 等<sup>[6]</sup>考虑迄今为止的研究结果, 由于最高的敏感性、特异性及在同一时间试验并发症数目大为减少, 他们使用了阿义马林, 选择阿义马林的另一个理由是它的半衰期短 (约 10 min), 便于停留医院不超过 1 d 的患者作试验后短时间观察。Conte 等<sup>[7]</sup>认为 1.8% 的患者用此药物作试验时可发生持续性室上性心律失常, 但无 1 例此类患者以后发生猝死或进一步的致命性室性心律失常。(2) 氟卡胺: 与阿义马林比较, 效果略逊一筹。因为  $I_{to}$  的存在是 BrS 发病的基本机制<sup>[2]</sup>,  $I_{to}$  被氟卡胺抑制成为这种差异的基础<sup>[2]</sup>。Dubner 等<sup>[8]</sup>用单次口服 400 mg 氟卡胺提示: BrS 典型的穹隆形心电图模式 (1 型) 未发作房室传导阻滞、房性快速性心律失常。Calvo 等<sup>[9]</sup>认为心电图对氟卡胺的反应有时间依赖性变化, 较长时间 (10 ~ 90 min) 记录, 1 型心电图模式出现率进行性增加。但用 1 类抗心律失常用药特殊的药物激惹试验也存在一定的不足<sup>[6]</sup>, 它可引起由其致心律失常作用所致致命性心律失常; 同时做试验前应征得隐匿性 BrS 患者的同意。终止药物试验的指征<sup>[4]</sup>为: ①出现了 1 型 BrS 心电图表现; ② 2 型心电图模式中的 ST 段增高  $\geq 2$  mm; ③发生室性期前收缩或其他心律失常; ④QRS 加宽到  $\geq$  基线的 130%。在存在房性或室性传导疾病 (疑似 Lev-Lenegre 病或存在 QRS 增宽、P 波增宽或 PR 间期延长) 应特别审慎应用钠通道阻滞剂<sup>[4]</sup>。在个别的病例如出现机械电分离, 用异丙肾上腺素和乳酸钠有效。

### 1.3 Brugada 拟表型

在 BrS 的诊断中应注意与 Brugada 拟表型 (Brugada phenocopy, BrP) 的鉴别, BrP 为在病因学上与先天

性 BrS 不同的临床病种<sup>[10]</sup>,BrP 以右心前导联 V<sub>1</sub> ~ V<sub>3</sub> 1 型或 2 型 Brugada 心电图模式为特征,表现 2 型心电图模式的 BrP 较易鉴别,问题在表现 1 型心电图的鉴别,因 BrP 是由各种临床情况所引起,包括急性心肌梗死、变异型心绞痛<sup>[2,4]</sup>、右束支传导阻滞、早期复极、急性心肌缺血、心包炎、高钙血症、高钾血症、低体温和原发性右心室病特别是致心律失常右心室发育不良/心肌病(ARVD/C)<sup>[10]</sup>,还有肺动脉栓塞<sup>[11]</sup>、撕裂性主动脉瘤等<sup>[4]</sup>,这些 BrP 与 BrS 鉴别诊断,限于篇幅,不能一一列举。仅略述与 ARVD/C 的鉴别列表<sup>[8]</sup>如下(并对原表略作增删)。

表 1 ARVD/C 与 BrS 的鉴别诊断

临床情况	ARVD/C	BrS
年龄(岁)	25 ~ 35	35 ~ 40
分布	全世界,主要在意大利	全世界,在东南亚呈地方性流行
遗传	AD(AR)	AD
染色体	1、2、3、10、14	3
基因	hRYR2、Plakobin、desmoplakin	SCN5A
症状	心悸、晕厥、心脏停搏	晕厥、夜间濒死性呼吸、心脏停搏
病理	右心室全面扩张、膨出或动脉瘤	无器质性心脏病
心电图	单形性室性心动过速,常由儿茶酚胺或运动诱发	多形性室性心动过速,常在休息或睡眠时发生

注:AD:常染色体显性;AR:常染色体隐性。

2 BrS 与 J 波综合征和早期复极的关系

前已述及 BrS 心电图的改变特征,此处不重述。而早期复极(ER)以 J 点抬高、QRS 终端模糊,伴或不伴 ST 段抬高,J 点和/或 ST 段从至少 2 个邻近导联基线抬高 0.1 mV 为特征<sup>[12-13]</sup>。J 波综合征为在体表心电图 QRS 复合波后立刻的偏转,当 R 被部分掩盖,则似乎为 J 波抬高或 ST 段抬高<sup>[14]</sup>。因为显著的 J 波构成 BrS 和早期复极综合征(ERS)的特征,BrS 和 ERS 均有和 I<sub>to</sub>介导的 J 波共同的心电图表现、临床后果、危险因素和共同的心律失常平台,因此 Antzelevitch 等<sup>[12,15]</sup>主张把这些综合征分类在 J 波综合征的标题下,虽然这 3 者在波型幅度和异常 J 波的导联放置部位不同。应该指出的是,大于 0.1 mV J 波伴下降或水

平位 ST 段为恶性 ER 模式<sup>[16]</sup>,与 BrS 在心电图上也可鉴别。

应该强调的是,ER(J 波)对 BrS 预后判断有很大价值。Kawata 等<sup>[17]</sup>认为在下壁(Ⅱ、Ⅲ、aVF)和侧壁(Ⅰ、aVL、V<sub>4</sub> ~ V<sub>6</sub>)导联出现的 ER(持久的或间歇的)为 BrS 发生致死性心律失常事件的独立预测因子。Takaqi 等<sup>[18]</sup>评估了 J 波和 J 波形态对 BrS 的预后价值。他们发现下壁或侧壁导联 J 波或有水平位 ST 段患者比那些无 J 波患者出现心脏事件发生率高,多变量分析表明:症状、V<sub>2</sub>导联 QRS 时间 >90 ms 和下、侧壁导联 J 波和/或 J 波后水平位 ST 段形态对预测 BrS 的心脏事件是重要的。

虽然第 1 次专家共识对 BrS 的心电图诊断已得到确认,但由于 ST 段的动态性及隐匿性,同时出现了 BrP,因此 BrS 的诊断不能单纯依赖心电图,而必须结合下列 4 个条件中之一才能确诊<sup>[1-2]</sup>:(1)家庭史、年龄 <45 岁家庭成员有过心源性猝死或在家属中有 1 型心电图模式;(2)心律失常相关的症状,如晕厥、癫痫样发作和夜间濒死性呼吸;(3)室性心律失常如 PVT 或 Vf;(4)程序化电刺激可诱发 VT/Vf。

3 BrS 治疗的进展

直至 2015 年,一致的意见<sup>[1-2,19-20]</sup>是:对 BrS 心源性猝死的对策是应用植入式心脏复律除颤器(ICD)。但 ICD 治疗伴有室性心动过缓发作所致不适当电冲击以及仪器所致并发症<sup>[20]</sup>,因为 ICD 有这种缺点,有文献报道<sup>[19,21]</sup>可用射频导管消融方法治疗不适宜 ICD 或患者拒用 ICD 的 BrS 伴发 Vf 患者。Nedemane 等<sup>[22]</sup>注意到心电图异常幅度在右室流出道心外膜比心内膜记录高,故认为在心外膜位置应用射频导管消融,89%的 BrS 患者心电图模式正常化。Sunsaneewitayakul 等<sup>[23]</sup>注意到当用等电位标测时,从 J 点到右室流出道心内膜体表心电图 V<sub>1</sub>或 V<sub>2</sub>导联 60 ms 间期记录到作为电活动的晚激活带,用射频心内膜导管消融晚激活带修饰 Vf 风暴患者的 Brugada 心电图模式。在随访期内 Vf 未复发。似乎可考虑右室流出道心内膜为用射频导管消融治疗 BrS 患者 Vf 复发的一个替代位置。

在不易获得 ICD 的地区或无法施行射频导管消融时,可用药物治疗<sup>[2]</sup>:(1)I<sub>to</sub>阻滞剂:①奎尼丁:显著的 I<sub>to</sub>的存在为 BrS 发病的基本机制,所以选用奎尼丁是明智的“过渡性治疗”。但口服奎尼丁的缺点包括

胃肠道不良反应、奎尼丁阻滞快和慢激活的延迟整流电流( $I_{Kr}$ 和 $I_{Ks}$ )的作用易发生获得性长 QT 综合征;还要提到的一点是,奎尼丁剂量过大,其疗效反而减小,因高血浆浓度奎尼丁也阻滞内向 $I_{Na}$ , $I_{Na}$ 可对抗复极空间扩散增加和触发尖端扭转型室性心动过速的 $I_{Kr}$ 和 $I_{Ks}$ 的阻滞作用。②替地沙米:因无奎尼丁较显著的内向电流阻滞作用,可能比奎尼丁更有效;(2)异丙肾上腺素:此药减低迷走神经张力,增加心率,从而有助于减少 $I_{to}$ 电流,对 Vf 风暴患者急性和慢性治疗有效;(3)西洛他唑:一种磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂,它有可能增强 $I_{Ca}$ ,减少继发于心率增加的 $I_{to}$ ,可使 BrS 的 ST 段正常化,防止 Vf;(4)紫草酸二甲酯<sup>[21,24]</sup>:它为中药丹参提取物,据 Fish 等<sup>[24]</sup>报道,紫草酸二甲酯可减慢 $I_{Na}$ 失活,导致动作电位早期内向电流增加,对 BrS 有抗心律失常作用,值得中国医药学工作者进一步研究和应用。

# [ 参 考 文 献 ]

- [1] Brugada R, Campuzano O, Serguella-Brugada G, et al. Brugada syndrome[J]. Methodist Debakeg Cardiovasc, 2014, 10(1): 25-28.
- [2] Antzelevitch C, Nof E. Burgada syndrome; recent advance and controversies[J]. Curr Cardiol Rep, 2008, 10(5): 376-383.
- [3] Cerrato N, Givstetto C, Gribaude E, et al. Prevalence of type 1 Brugada electrocardiographic pattern evaluated by twelve lead twenty-four-hour Holter monitoring[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(1): 52-56.
- [4] Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Brugada syndrome; from cell to bedside[J]. Curr Probl Cardiol, 2005, 30(1): 9-54.
- [5] 李翠兰, 胡大一. 心脏离子通道病引起的晕厥[J]. 心血管病学进展, 2006, 27(4): 409-410.
- [6] Uzieblo-Zyczkowsk B, Gielerek G, Michalkiewicz D. Usefulness of patients history and noninvasive electrocardiographic patterns in prediction of ajmaline test results in patients with suspected Brugada syndrome[J]. Arch Med Sci, 2014, 10(5): 899-912.
- [7] Conte G, Seira J, Sarkozy A, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias during ajmaline challenge in patients with Brugada syndrome: incidences, clinical feature and prognosis[J]. Heart Rhythm, 2013, 10(12): 1869-1874.
- [8] Dubner S, Azocar D, Gallino S, et al. Single oral flecainide does to unmask type 1 Brugada syndrome electrocardiographic pattern[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2013, 18(3): 256-261.
- [9] Calvo D, Rubin JM, Perez D, et al. Time-dependent response to provocative testing with flecainide in the diagnosis of Brugada syndrome[J]. Heart Rhythm, 2015, 12(2): 350-357.

- [10] Anselm DD, Evans JM, Baranchuk A, et al. Brugada phenocopy: a new electrocardiogram phenomenon[J]. World J Cardiol, 2014, 6(3): 81-86.
- [11] Oreto G, Corrado D, Delise P, et al. Doubts of the cardiologist regarding an electrocardiogram presenting QRS V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub> complexes with positive terminal wave and ST segment elevation. Consensus conference promoted by the Italian Cardiology Society[J]. G Ital Cardiol(Rome), 2010, 11(Suppl 2): 3S-22S.
- [12] Antzelevitch C. J wave syndrome: molecular and cellular mechanisms[J]. J Electrocardiol, 2013, 46(6): 510-518.
- [13] Razus C, Flona M, Moga VD, et al. Early repolarization syndrome: electrocardiographic sign and clinical implications[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2014, 14(1): 15-22.
- [14] Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndrome[J]. Heart Rhythm, 2010, 7(4): 549-558.
- [15] Levy S, Sbraqia P. ECG repolarization syndrome abnormalities (J wave syndrome) and idiopathic ventricular fibrillation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2011, 32(3): 181-186.
- [16] Mizusawa Y, Bezzina CR. Early repolarization pattern; its ECG characteristic, arrhythmogeneity and heritability[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2014, 39(3): 185-192.
- [17] Kawata H, Morita H, Yamada Y, et al. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation; a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2013, 10(8): 1161-1168.
- [18] Takaqi M, Aonumak K, Sakikuchi Y, et al. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome multicenter study in Japan[J]. Heart Rhythm, 2013, 10(4): 533-539.
- [19] Szeplaki G, Ozcan EE, Qsztheimer I, et al. Ablation of the epicardial substrate in the right ventricular outflow tract in a patient with Brugada syndrome refusing implantable cardioverter defibrillator therapy[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(10): 1249. e9-1249. e11.
- [20] Conte G, Seira J, Cicone G, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20 year single-center experience[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(9): 879-888.
- [21] Hsiao PY, Tien HC, Lo CP, et al. Gene mutations in cardiac arrhythmias: a review of recent evidence in ion channelopathies[J]. Appl Clin Genet, 2013, 6: 1-13.
- [22] 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.
- [23] Sunsaneewitayakul B, Yao Y, Thamaree S, et al. Endocardial mapping and catheter ablation for ventricular fibrillation in Brugada syndrome[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23(Suppl 1): S10-S16.
- [24] Fish JM, Welchons DR, Kim Y, et al. Dimethyl lithospermate B: an extract of danshen suppresses arrhythmogenesis associated with the Brugada syndrome[J]. Circulation, 2006, 113(11): 1393-1400.

收稿日期: 2015-06-18 修回日期: 2015-9-24