

· 论著 ·

发热诱发 Brugada 综合征的临床及心电图特征

陈甘潇 张中和 胡丹 夏豪

(武汉大学人民医院心血管内科,湖北 武汉 430000)

【摘要】目的 探究发热诱发 Brugada 综合征的临床及心电图特点。**方法** 选择 2000 年 1 月—2019 年 1 月武汉大学人民医院收治 Brugada 综合征患者 112 例,根据诱发因素将全部病例分为发热组(34 例)和非发热组(78 例),比较分析两组临床特点及药物激发试验结果。**结果** 发热组在主要不良心血管事件发生率及家族史比例方面均显著大于非发热组(52.94% vs 29.49%, $P=0.018$; 17.65% vs 3.85%, $P=0.036$); 药物激发试验阳性的发热组患者表现出较发热时更长的 QT 间期和 PR 间期[(371.00±43.06) ms vs (327.00±36.89) ms, $P=0.015$; (187.88±27.41) ms vs (156.75±9.56) ms, $P=0.022$]。**结论** 发热诱发 Brugada 综合征存在着相对较高的主要不良心血管事件风险和相关家族史比例,同一患者由发热与药物诱导的 Brugada 心电图也存在差异,表明发热诱发 Brugada 综合征具备相对独特的临床和心电图特点。

【关键词】 Brugada 综合征;发热;药物激发试验;恶性心律失常

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.01.020

Clinical and Electrocardiogram Characteristics of Fever-induced Brugada Syndrome

CHEN Ganxiao, ZHANG Zhonghe, HU Dan, XIA Hao

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei, China)

【Abstract】Objective To explore the clinical and electrocardiogram characteristics of fever-induced Brugada syndrome. **Methods** From January 2000 to January 2019, 112 patients with Brugada syndrome who were treated in Renmin Hospital of Wuhan University, were divided into fever group (34 cases) and non-fever group (78 cases) according to predisposing factors. The clinical characteristics and drug challenge test results were analyzed. **Results** The ratio of major adverse cardiovascular events and related positive family history in patients with fever-induced Brugada syndrome were significantly higher than those in non-febrile patients (52.94% vs 29.49%, $P=0.018$; 17.65% vs 3.85%, $P=0.036$). Patients in fever group who tested positive in drug challenge test, showed prolonged QT interval and PR interval than that during fever [(371.00±43.06) ms vs (327.00±36.89) ms, $P=0.015$; (187.88±27.41) ms vs (156.75±9.56) ms, $P=0.022$]. **Conclusion** Fever-induced Brugada syndrome has relatively high incidence of major adverse cardiovascular events, and a relatively large proportion of positive family history. There were differences in febrile and drug-induced Brugada electrocardiogram in the same patients. This study shows that fever-induced Brugada syndrome has relatively unique clinical and electrocardiogram characteristics.

【Key words】 Brugada syndrome; Fever; Drug challenge test; Malignant arrhythmia

Brugada 综合征是一种存在潜在致命性室性心律失常和心脏性猝死风险的遗传性疾病,以心电图胸前导联 $V_1 \sim V_3$ 的 ST 段抬高伴或不伴右束支传导阻滞为特征^[1-2]。根据心电图的不同特征可将 Brugada 心电图分为 3 型,其中 1 型 Brugada 心电图诊断意义最强,临床症状及预后均差于其他类型,但较其他类型少见;目前只有 1 型心电图具有诊断意义,而 2 型和 3 型心电图无法作为诊断依据^[3]。

Brugada 综合征可自发地出现,也可继发于其他因素,其中最常见的诱发因素为发热和药物,而此前研究也表明,发热诱发 Brugada 综合征的预后可能较差^[4]。为提高 Brugada 综合征的诊断率,临床中通常应用钠通道阻滞剂进行药物激发试验来诊断非 1 型 Brugada 心电图及相关疑似病例^[5]。本研究通过收集发热诱发 Brugada 综合征病例比较分析该疾病的临床特点及其对于药物激发试验的反应性。

基金项目:国家自然科学基金(81670304)

通信作者:夏豪, E-mail: xiahao1966@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2000 年 1 月—2019 年 1 月于武汉大学人民医院就诊的 Brugada 综合征患者 112 例,诊断标准根据 2013 年美国心律学会/欧洲心律学会/亚太心律学会对遗传性原发性心律失常综合征专家共识^[6]中 Brugada 综合征诊断标准,即在自发或其他因素诱发下,心电图 $V_1 \sim V_3$ 导联至少 1 个导联中出现典型的穹窿型 ST 段抬高且 ≥ 2 mV,继以倒置的 T 波;发热状态的定义为口腔温度 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ 或腋窝温度 $\geq 37.2^\circ\text{C}$;排除患有器质性心脏病、其他心律失常和因心肌缺血等其他因素导致心电图 ST 段抬高患者。

1.2 方法

1.2.1 分组标准

根据患者诊断 Brugada 综合征时的体温情况和诱发因素将病例分为发热组和非发热组,发热组定义为首次诊断为发热诱发 Brugada 综合征的患者,非发热组则为首次诊断为自发或药物诱发 Brugada 综合征等其他类型的患者。

1.2.2 药物激发试验

28 例患者进行了药物激发试验,其中发热组 16 例,非发热组 12 例;药物激发试验选用药物为阿义马林(1 mg/kg,静脉给药,持续 5 min);实施并记录药物激发试验阳性心电图。试验阳性标准:(1)心电图 $V_1 \sim V_3$ 导联至少 1 个导联 ST 段从基线水平抬高绝对值 ≥ 2 mm,伴或不伴右束支传导阻滞;(2)心电图由 2 型或 3 型 Brugada 心电图转变为 1 型者。

1.3 观察指标

一般资料:病例初诊年龄、性别、主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)[包括室性心动过速(室速)/心室颤动(室颤)、心脏性猝死和心律失常相关晕厥]和家族史(家族成员年龄 < 45 岁,出现不明原因的心脏性猝死或存在 1 型 Brugada 心电图者);心电图资料:心率(heart rate, HR)、QT 间期、校正 QT 间期(corrected QT, QTc)、QRS 波群时限、

PR 间期、P 波时限和 $V_1 \sim V_3$ 导联 ST 段最大抬高程度(maximal ST elevation, Max-STE)。发热组 34 例患者均被记录发热时 Brugada 心电图,记录了其中 7 例患者在发热前的正常心电图,而在药物激发试验阳性的发热组患者中,8 例患者药物诱导的 Brugada 心电图被记录。

1.4 统计方法

本研究为回顾性研究,对患者的临床资料进行分析,统计分析采用 SPSS 统计软件 21.0 版本。连续变量以均值 \pm 标准差表示,分类变量以计数或百分率表示。独立样本 t 检验及配对样本 t 检验分别用于比较独立及配对计量资料, χ^2 检验或 Fisher 精确检验用于计数资料的差异检验; $P < 0.05$ 表示差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 发热诱发组与非发热诱发组的临床特征

符合诊断标准的发热诱发 Brugada 综合征患者共 34 例,平均年龄(44.71 ± 23.75)岁,其中男性 30 例,比率为 88.24%;发生 MACE 的患者 18 例,比率为 52.94%(其中室速/室颤患者 6 例,心脏性猝死患者 4 例,晕厥患者 8 例),6 例患者存在相关家族史,比率为 17.65%。对比其中 7 例发热患者在正常体温时的心电图后发现,患者发热时心率较快[(104.45 ± 11.29)次/min vs (76.19 ± 9.24)次/min, $P = 0.001$],ST 段最大抬高值显著大于正常体温状态[(0.39 ± 0.11)mV vs (0.07 ± 0.08)mV, $P = 0.001$](见表 1 和图 1)。另外非发热组患者 78 例,平均年龄(46.51 ± 18.80)岁,男性 73 例,比率为 93.59%;存在 MACE 的患者 23 例,比率为 29.49%(室速/室颤患者 5 例,晕厥患者 18 例);3 例患者存在相关家族史,比率为 3.85%。发热诱发 Brugada 综合征病例中,MACE 发生率显著大于非发热患者($P < 0.05$),存在相关家族史的比例也较非发热组多($P < 0.05$),但在年龄和性别上两组间未见明显差异(见图 2)。

表 1 发热患者于发热与基础状态时的心电图差异($\bar{x} \pm s$)

项目	基础状态($n=7$)	发热($n=7$)	P
HR(次/min)	76.19 \pm 9.24	104.45 \pm 11.29	0.001
QT 间期(ms)	365.42 \pm 12.26	333.71 \pm 40.45	0.068
QTc(ms)	410.64 \pm 18.87	439.59 \pm 56.93	0.203
QRS 波群时限(ms)	104.14 \pm 14.38	103.42 \pm 17.95	0.873
PR 间期(ms)	159.71 \pm 6.16	157.57 \pm 25.59	0.826
P 波时限(ms)	91.43 \pm 14.64	91.71 \pm 16.75	0.978
Max-STE(mV)	0.07 \pm 0.08	0.39 \pm 0.11	0.001

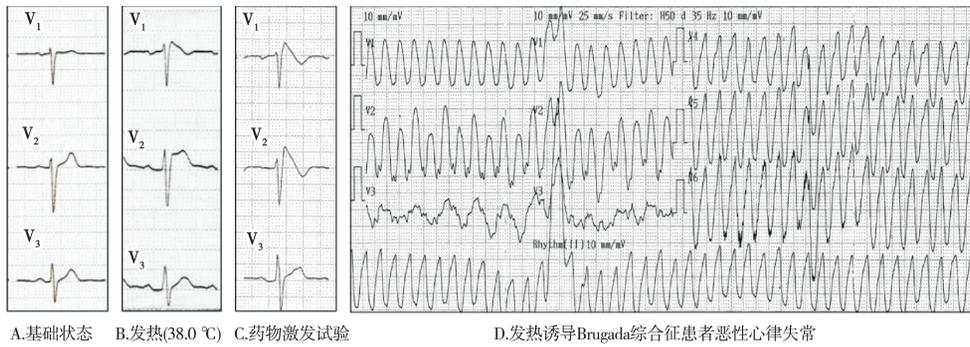


图 1 发热与药物诱发的典型 Brugada 心电图

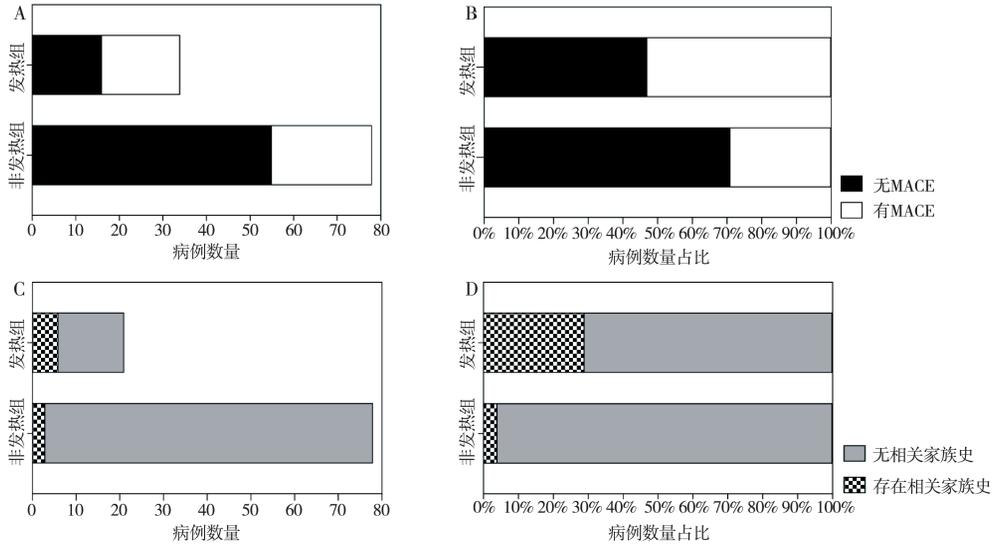


图 2 发热组与非发热组 MACE 和家族史的对比

2.2 药物激发试验

28 例患者接受了药物激发试验(发热组 16 例,非发热组 12 例),总体阳性率为 82.14%,其中发热组和非发热组分别有 14 例和 9 例患者表现为阳性,阳性率分别为 87.50% 和 75.00%,差别无统计学意义。记录了发热组中 8 例药物激发试验阳性患者发热和药物激发试验时的典型心电图,对比后发现同一患者药物诱发 Brugada 心电图表现出较低的心率 [(84.75 ± 17.10) 次/min vs (104.80 ± 10.53) 次/min, P=0.016] 及较长的 QT 间期、PR 间期 [(371.00 ± 43.06) ms vs (327.00 ± 36.89) ms, P=0.015; (187.88 ± 27.41) ms vs (156.75 ± 9.56) ms, P=0.022], 且差异具有统计学意义。药物诱发的 Brugada 心电图 P 波时限平均值较发热时有所延长,但差别无统计学意义,而 QTc、QRS 波群时限和 ST 段最大抬高值均未见明显差异(见表 2 和图 3)。

3 讨论

通过对比发现发热诱发 Brugada 综合征患者在发病年龄、性别比例和药物激发试验阳性率等方面与其他类型 Brugada 综合征无明显差异,但本研究中发热诱发 Brugada 综合征患者 MACE 发生率为 52.94%。

在 Brugada 综合征被定义之初,Brugada 等^[1]认为发热是诱发 Brugada 综合征恶性心律失常的重要危险因素之一,也有研究表明机体在发热状态下更易诱发室性心律失常,从而导致晕厥和心搏骤停等临床症状^[7-9]。但关于发热诱发 Brugada 综合征患者的 MACE 风险尚存争议,研究者通过统计发热患者的心电图发现,发热患者较正常体温者更易出现 Brugada 心电图,但该研究中并无患者出现 MACE,似乎表明发热诱发的 Brugada 综合征的预后较好^[10-11]。与之相反,Juntila 等^[4]报告的 16 例发热诱发 Brugada 综合征病例中有 3 例晕厥、4 例室速/室颤和 4 例心脏性猝死患者。Mizusawa 等^[8]通过分析 112 例发热诱发 Brugada 综合征患者的预后资料发现,此类患者的预后或 MACE 发生率与疾病首发症状显著相关:存在室速/室颤病史的患者恶性心律失常事件发生率为 3.00%/年,晕厥病史患者为 1.30%/年,无症状患者则为 0.90%/年。Michowitz 等^[12]通过研究发热导致的 Brugada 综合征相关心律失常后发现,该类患者携带 SCN5A 突变比例较高,而早前研究也发现携带 SCN5A 突变的 Brugada 综合征患者出现 MACE 的风险较大^[13],表明发热诱发 Brugada 综合征患者中可能存在较高比例的 SCN5A 突

变携带者,导致典型症状或 MACE 发生率显著提高。但目前全球范围内发热诱发 Brugada 综合征患者极为罕见,尚需大样本基因检测数据以明确该类患者

SCN5A 的突变发生率,以判断该疾病的症状特点和预后情况。

表 2 发热患者于发热与药物诱发时的 Brugada 心电图差异($\bar{x}\pm s$)

项目	发热($n=8$)	药物激发试验($n=8$)	P
HR(次/min)	104.80±10.53	84.75±17.10	0.016
QT 间期(ms)	327.00±36.89	371.00±43.06	0.015
QTc(ms)	431.26±49.02	436.69±41.32	0.780
QRS 波群时限(ms)	96.25±16.99	112.16±25.97	0.119
PR 间期(ms)	156.75±9.56	187.88±27.41	0.022
P 波时限(ms)	83.25±9.91	97.50±19.82	0.106
Max-STE(mV)	0.50±0.24	0.49±0.12	0.942

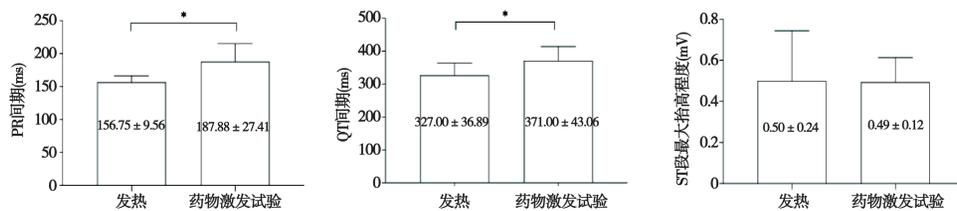


图 3 发热组发热与药物诱发 Brugada 心电图 PR 间期、QT 间期和 Max-STE 的对比

注: * 两组比较, $P < 0.05$, $n = 8$ 。

临床中药物激发试验应用于 Brugada 综合征的诊断已有较长时间,早期研究者认为药物激发试验剂对于诊断 1 型 Brugada 综合征的敏感性已接近 100%^[14-15],但随后的研究表明药物激发试验仍存在一定的假阳性率(4.00% ~ 27.00%)^[16-18]。Barra 等^[19]就曾报告 1 例发热诱发 Brugada 综合征病例,该患者药物激发试验呈阴性。而另一项研究中,36 例发热诱发 Brugada 综合征患者中也有 29 例药物激发试验呈阳性^[8],该研究药物激发试验选择的药物为阿义马林、普鲁卡因胺或吡西卡尼,而本研究均为阿义马林,这一差异可能导致药物激发试验阳性率的不同。由于发热时体内代谢活动增强,心率较正常体温时加快,导致发热时患者心率显著快于药物激发试验及基础状态时。而无论在发热或药物诱发下,患者心电图 $V_1 \sim V_3$ 导联 Max-STE 均显著大于基础状态。但值得思考的是,虽同一病例在发热时心电图 QT 间期、PR 间期和 P 波时限延长程度均较药物激发时短,但发热及药物激发均可使患者心电图 ST 段抬高 > 2 mV,且 Max-STE 并未显示出差异。Mizusawa 等^[8]通过对比 41 例患者在发热和药物激发时的 Brugada 心电图后也得到类似结果。导致这一现象的原因可能与发热状态下心率增快有关,同时发热虽可导致患者右室流出道钠通道部分失活,但与药物的整体作用相比,右室流出道钠离子通道水平仍相对较低,导致发热时心电图可

表现为 ST 段抬高,但对 QT 间期、PR 间期和 P 波时限延长程度的影响却小于药物激发试验。

综上所述,发热诱发的 Brugada 综合征表现出较高的 MACE 风险,并有较多病例存在不明原因猝死及 Brugada 综合征相关家族史。此外,同一患者由发热与药物诱导的 Brugada 心电图也存在差异;表明由发热诱发的 Brugada 综合征拥有相对独特的临床和心电图表现。

参考文献

- [1] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20 (6): 1391-1396.
- [2] Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report [J]. *Circulation*, 2002, 106 (19): 2514-2519.
- [3] Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3 [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2 (5): 495-503.
- [4] Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E, et al. Induced Brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias [J]. *Circulation*, 2008, 117 (14): 1890-1893.
- [5] Rolf S, Bruns HJ, Wichter T, et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24 (12): 1104-1112.
- [6] Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with

- inherited primary arrhythmia syndromes[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(12): e85-e108.
- [7] Gonzalez Rebollo JM, Hernandez Madrid A, Garcia A, et al. Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in a patient with the Brugada syndrome[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2000, 53(5): 755-757.
- [8] Mizusawa Y, Morita H, Adler A, et al. Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(7): 1515-1520.
- [9] Morita H, Nagase S, Kusano K, et al. Spontaneous T wave alternans and premature ventricular contractions during febrile illness in a patient with Brugada syndrome[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13(8): 816-818.
- [10] Adler A, Topaz G, Heller K, et al. Fever-induced Brugada pattern; how common is it and what does it mean[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(9): 1375-1382.
- [11] 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*, 2016, 21(2): 136-141.
- [12] Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, et al. Fever-related arrhythmic events in the multicenter survey on arrhythmic events in Brugada syndrome[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(9): 1394-1401.
- [13] Yamagata K, Horie M, Aiba T, et al. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: a Japanese multicenter registry [J]. *Circulation*, 2017, 135(23): 2255-2270.
- [14] Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(5): 1061-1070.
- [15] Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts[J]. *Circulation*, 2000, 101(5): 510-515.
- [16] Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, et al. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000, 11(12): 1320-1329.
- [17] Hong K, Brugada J, Oliva A, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations [J]. *Circulation*, 2004, 110(19): 3023-3027.
- [18] Hasdemir C, Payzin S, Kocabas U, et al. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(7): 1584-1594.
- [19] Barra S, Providência R, Nascimento J. Fever outperforms flecainide test in the unmasking of type 1 Brugada syndrome electrocardiogram[J]. *Europace*, 2013, 15(3): 394.

收稿日期: 2020-05-29

(上接第 71 页)

- [19] 刘瑞生, 邢旺, 孙伟, 等. 经胸小切口封堵术治疗粗大动脉导管未闭[J]. *中国微创外科杂志*, 2015, 15(9): 843-845.
- [20] Wen B, Yang J, Liu H, et al. Pulmonary artery closure in combination with patch technique for treating congenital heart disease combined with large patent ductus arteriosus: a clinical study of 9 cases [J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(3): 539-544.
- [21] Shabbir M, Akhtar K, Maadullah, et al. Transcatheter closure of large sized patent ductus arteriosus using the Amplatzer duct occluder device [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009, 19(5): 275-278.
- [22] Cubeddu RJ, Babin I, Ingleess I. The off-label use of the Amplatzer muscular VSD occluder for large patent ductus arteriosus: a case report and review [J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2014, 29(3): 256-260.
- [23] 尚小珂, 黄鹤. 使用肌高 5 室间隔缺损封堵器封堵婴儿巨大动脉导管未闭的研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22(12): 781-784.
- [24] Garcia-Montes JA, Camacho-Castro A, Sandoval-Jones JP, et al. Closure of large patent ductus arteriosus using the Amplatzer septal occluder [J]. *Cardiol Young*, 2015, 25(3): 491-495.
- [25] Sudhakar P, Jose J, George OK. Contemporary outcomes of percutaneous closure of patent ductus arteriosus in adolescents and adults [J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(2): 308-315.
- [26] 谢育梅, 邱庆欢, 张智伟, 等. 生物陶瓷镀膜封堵器治疗儿童左向右分流型先天性心脏病的中远期随访研究 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(11): 818-822.
- [27] 陈芃嫒, 周超然, 李刚. 第二代 Cera 动脉导管未闭封堵器介入治疗小儿先天性心脏病的疗效分析 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18(7): 573-578.
- [28] Godart F, Houeijeh A, Domanski O, et al. Is the new Occlutech duct occluder an appropriate device for transcatheter closure of patent ductus arteriosus? [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261: 54-57.
- [29] Pepeta L, Greyling A, Nxele MF, et al. Patent ductus arteriosus closure using Occlutech Duct Occluder, experience in Port Elizabeth, South Africa [J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2017, 10(2): 131-136.
- [30] Dedeoglu R, Bilici M, Demir F, et al. Short-term outcomes of patent ductus arteriosus closure with new Occlutech® duct occluder: a multicenter study [J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29(3): 325-331.
- [31] Kudumula V, Taliotis D, Duke C. The new occlutech duct occluder: immediate results, procedural challenges, and short-term follow-up [J]. *J Invasive Cardiol*, 2015, 27(5): 250-257.
- [32] Boudjemline Y. The new Occlutech® patent ductus arteriosus occluder: single centre experience [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(6-7): 384-389.
- [33] Abdelbasit MA, Alwi M, Kandavello G, et al. The new Occlutech® PDA occluder: initial human experience [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 86(1): 94-99.
- [34] Bilici M, Demir F, Akln A, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in children with the occlutech duct occluder [J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(8): 1598-1605.
- [35] Lehner A, Ulrich S, Happel CM, et al. Closure of very large PDA with pulmonary hypertension: initial clinical case-series with the new Occlutech® PDA occluder [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(4): 718-725.
- [36] Sinha SK, Razi M, Pandey RN, et al. Prospective evaluation of the feasibility, safety, and efficacy of Cocoon Duct Occluder for transcatheter closure of large patent ductus arteriosus: a single-center study with short- and medium-term follow-up results [J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 18(5): 321-327.

收稿日期: 2020-06-16