

Brugada 综合征-中文版

Brugada 综合征-中文版

南昌大学第二附属医院与 Brugada 教授们建立了长期合作关系。如果您被疑诊为 Brugada 综合征患者，或您接诊过 Brugada 综合征病人，如果您想深入了解 Brugada 综合征及该病的遗传研究现状，明确其诊断和得到有效治疗，请与南昌大学第二附属医院洪葵教授联系（地址：中国江西省南昌市民德路 1 号，南昌大学第二附属医院心内科；电话 0791-6301105；电子信箱：hongkui88@163.com）。

Brugada 综合征

洪葵 (Kui Hong)

Pedro Brugada, Josep Brugada, Ramon Brugada

十余年前发现，在特发性室速或猝死中，部分患者心电图可表现为右胸导联V1-V3呈穹隆型ST段抬高，但其临床检查均未发现有器质性心脏病，西班牙著名学者Brugada兄弟认为这是一种新的特殊类型特发性室速，它不但是中青年患者猝死的主要原因之一，而且是许多过去认为原因不明的特发性室速或室颤的又一重要病因，以后将该病命名为Brugada综合症（BS）。其主要临床表现为：患者平时无心绞痛、胸闷、呼吸困难等症状，往往以晕厥或猝死为首发表现。发作前无先兆症状，多发生在夜间睡眠状态，伴有呻吟、呼吸浅慢而困难。患者经心脏相关检查均无异常，但心脏电生理检查大部分可诱发多形性室速或室颤，故有人称之为无器质性心脏病的室性心律失常或心脏电疾病。该综合临床表现一般分为两种形式：一种无症状性，即具有典型心电图表现，而无任何自觉症状（图1）；另一种临床表现为间歇性形式，即具有典型心电图表现，有晕厥或猝死发作，心电图可呈现异常→正常→再异常反复变化过程（图2）。

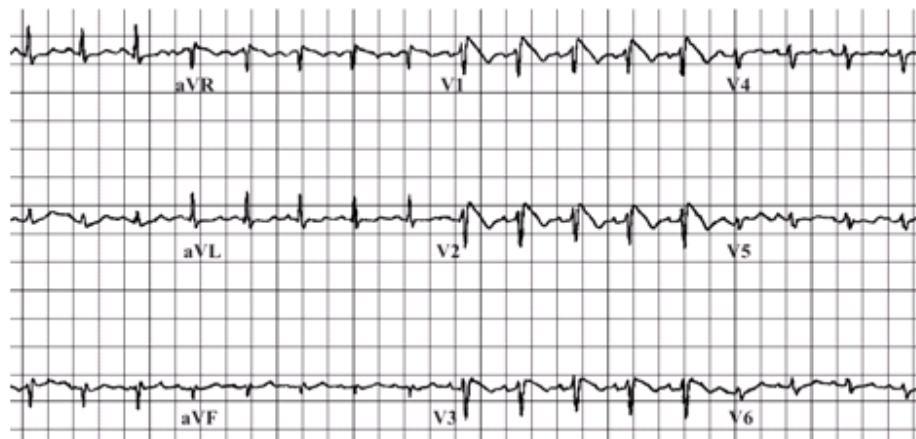


图1

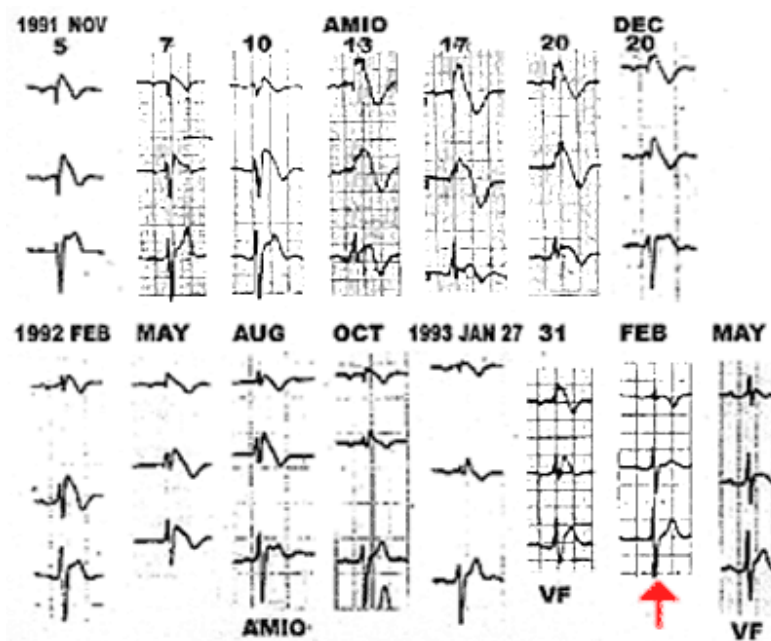


图2

近年来，遗传学研究表明，SCN5A 是编码于钠离子通道的 α 亚单位,是目前所知的唯一的Brugada 综合症的致病基因。尽管已发现第二个致病基因位点,但是致病基因还未明确。大量的SCN5A的遗传学测试结果表明了20-25%的Brugada综合症患者有该基因突变。这种SCN5A的遗传学测试的临床应用在一些西方国家已开展。诊断为BS的多数患者,他们父母的一方也是该病患者。患者的每个孩子有50%

的机率遗传到来自父亲或母亲的基因突变。或许凭借遗传学测试手段可在孩子出生前作出诊断。

值得注意的是，与其它心脏节律失常不同的是，BS 是由心率变慢所诱发，因此它常在夜间发生。许多该综合症患者仅仅依赖临床诊断无法确立，因此基因筛查工作应该在年轻时便开始。干预的越早，今后的问题便越少，我们不应该放过这种高度致命的疾病。

1.临床现象

1.1.自然史

本病于1992年，Brugada P和Brugada J两兄弟首先提出而引起临床注意。1996年日本Miyazaki等将此病症命名为Brugada综合症。此后，世界各地报道陆续增多，国内最近亦有零星报道。准确发病率尚不清楚，文献认为占特发性室颤中的40 - 60%。该主要分部在亚州，尤以东南亚国家发生率最高，故有东南亚突发性原因不明夜间猝死综合征(SUNDS)之称。发病年龄资料报道不一，但以32 - 40岁为高峰，大多为男性，男女之比约为8:1。在泰国该综合症年病死率达40/10万人口，仅次于第1位交通事故死亡率。本病常有晕厥、室颤及可疑心源性猝死家族史。

1.2.显性率

大约只有 30%的 BS 患者和 SCN5A 基因突变携带者心电图为阳性。钠离子通道阻滞剂激发试验可提高显性率到 80%。

1.3.双重命名

SUNDS 最初在东南亚发现。Vatta 和洪等人发现 BS 和 SUNDS 具有相同的 SCN5A 基因突变,因此将 BS 和 SUNDS 命名为临床表现,遗传和功能相似的等基因病变。

1.4.流行性

由于 BS ECG 的波动性和隐匿性,不容易估计 BS 的发病率。从资料来看, BS 在全世界各地存在。在该病的流行病地区,发病率是 5/10000。在东南亚国家,该疾病是 40 岁以下死亡的首要原因之一。从发表的研究资料看,在猝死患者中, 4-12% 是由 BS 导致。猝死而心脏结构正常的猝死患者中, 20%由 BS 导致。在不久的将来,我们期待遗传学诊断技术的应用将使该患者诊断率有较大幅度的增加。

2.临床诊断

2.1 BS 确诊标准:

I 型心电图

在基础心电图上及钠离子通道阻滞剂挑战试验后,右胸导联(V1-V3)至少有一个导联呈现J波或抬高的ST段顶点 ≥ 2 mm,伴有倒置T波,ST段抬高呈现突出的“穹

隆型” (coved ST evation) 为特征 (图1) , 伴有A或B中的任何一项。

A : 至少下列表现中的一个

- 1) 室性心动过速 ;
- 2) 自然中止的多型性室速 ;
- 3) 心脏猝死的家族史 ;
- 4) 家族成员中有穹隆型 ST 段抬高患者 ;
- 5) 心电诱发心律失常 ;
- 6) 晕厥或夜间垂死呼吸困难 ;

B:SCN5A 基因突变

2.2.下列任何一项应考虑 BS

(1) II 型心电图

在基础心电图上,右胸导联(V1-V3)至少有一个导联呈现 J 波抬高 ≥ 2 mm,或 ST 段顶点抬高 (saddle-back) ≥ 1 mm , 伴有直立 T 波或双相 T 波; 钠离子通道阻滞剂挑战试验后转向 I 型 ECG , 并有以上 A 中的任何一项。

(2) III 型心电图

在基础心电图,右胸导联(V1-V3)至少有一个导联呈现 J 波抬高 ≥ 2 mm,或 ST 段顶点抬高 (saddle-back) < 1 mm , 伴有直立 T 波; 钠离子通道阻滞剂挑战试验后, ECG 转向 I 型 ECG, 并有 A 中的任何一项。

3.分子遗传学检测

3.1.遗传基因

SCN5A 是 BS 唯一的致病基因。2002 年,在 3 号染色体的第二个基因位点被发现,然而致病基因还未找到。或许有多个基因位点存在,但是由于下列原因,寻找基因位点连锁分析研究存在困难:

(1) BS 的心脏猝死好发生于年轻患者,这导致了家族组成人员的减少从而限制了连锁分析的应用。

(2) 临床诊断工具的有限性限制了 BS 患者的诊断例数。

3.2.遗传学检测的临床应用价值

BS 的分子遗传学检测有助于疾病的诊断。SCN5A 基因突变已发现在 20-25%的 BS 患者。因为 ECG 诊断的不敏感,如果在首诊患者发现引起该疾病的基因突变,相关的家族人员进行遗传学检测以排除患病的危险性是有价值的。通过 ECG 及遗传学检测发现高危患者可以起到预防作用,比如说避免使用能诱发 BS 的药物,及促使患者每年的 ECG 随访以预防心脏猝死的危险性。通

常,诊断为 BS 的患者,其父母也是患者。然而, BS 患者也有可能是自己产生的基因突变(de novo) ,但是 , 此类的基因突变在该病中的比例还不清楚。


患者兄弟姐妹的危险性依赖于患者父母的遗传学状态。如果患者的父亲或母亲也患有此疾病, 兄弟姐妹患病的危险性是 50%。 家族其他成员患病的危险性依赖于患者父母的遗传状态。如果父母一方发现有病或是 SCN5A 基因携带者,那么他或她的家庭成员在较高的患病危险。

3.3.基因型和表现型的相关性

引起 BS 的 SCN5A 基因突变表现为功能丧失。但有关 BS 基因型和表现型相关性的研究甚少。唯一可提供的资料是：具有 SCN5A 基因突变的 BS 患者与不携带 SCN5A 基因突变的 BS 患者有一个较长的 PR 间期。

4.标记 BS 的药剂及环境因素

可以标记 Brugada 心电图药剂和/或环境因素:

- (1) 热带地区
- (2) 迷走神经激动剂
- (3)  肾上腺激动剂
- (4) β 肾上腺拮抗剂
- (5) 三环抗忧郁剂
- (6) 第一代抗组胺剂

(7) 可卡因毒性作用

(8) IC 类抗心律失常药物如氟卡因和普罗帕酮

(9) IA 类抗心律失常药物如 procainamide 和 disopyramide

5. 鉴别诊断

在诊断 BS 时,需要排除导致右胸导联 ST 段抬高的其它因素,具体如下:

1. 左右束支阻滞,左室肥厚
2. 急性心肌缺血或心肌梗塞
3. 急性心肌炎
4. 低温
5. 右室心肌缺血或右室心肌梗塞
6. 主动脉夹层瘤
7. 急性肺栓塞
8. 各种中枢或自律神经系统异常
9. 杂环类抗抑郁药过量
10. Duchenne 肌营养不良
11. 遗传性运动失调
12. 维生素 B1 缺乏
13. 高钙血症
14. 高钾血症

15. 可卡因中毒

16. 縱隔肿瘤压迫右室流出道

17. 致心律失常的右室发育不良或右室发育不良心肌病

另外,我们还需要排除导致右胸导联 ST 段抬高的早期复极化综合征及其他的正常变异。

6. 治疗

使用心电图检查,对于 II 型或 III 型心电图患者进行钠离子通道阻滞剂药物挑战试验及心电生理检查对患者进行危险分层,是在初始诊断时的基本评价。盐酸异丙肾上腺素是一线治疗药物。

埋藏式心脏除颤器(ICD)是目前唯一有效预防手段。也有资料表明,奎尼丁在预防 BS 中有效,且可以纠正异常的 BS 心电图。