

· 综述 ·

Brugada 综合征患者的围术期麻醉管理

朱轶 王慧 伍静

Brugada 综合征(Brugada syndrome, BS)是心肌细胞上编码 Na^+ 通道的基因产生突变的遗传性疾病,胸导联 V1~V3 ST 段抬高, T 波倒置,而心脏结构正常。患者可在安静状态下发生不明原因的晕厥或猝死,心脏电生理表现为恶性室性心律失常(多型性室性心动过速或心室颤动),最早由西班牙学者 Brugada 等^[1]于 1992 年报道。围术期 BS 患者的麻醉风险极大,一旦出现室性心动过速或心室颤动,患者极易猝死。BS 心电图表现特殊,预后凶险,又是心律失常患者非心脏手术研究的热点,本文就 BS 以及 BS 患者围术期麻醉管理作一综述。

BS 的流行病学

BS 的确切发病率不详,曾有报道为 5/10 000,主要分布在亚洲^[3]。在泰国东北部,BS 在中青年男性死亡原因中位居第 2^[2]。大约有 10% 的 BS 模式心电图患者随后发展为 BS。发病高峰年龄为 30~40 岁,其中男性占绝大多数,发病率是女性的 10 倍。大约 12% 的精神分裂症患者会出现 BS 模式心电图, Xu 等^[3]和 Zhang 等^[4]对 1998—2008 年 BS 分析报告进行检索,分别得到有效患者 374 和 376 例,分析发现:我国 BS 患者主要分布于沿海与经济较发达地区,有家族史者较少,晕厥多发生在白天,心电图表现以混合型及 I 型多见。

BS 的遗传学和病理生理学

BS 的分子基础和病理生理至今并不十分清楚。20%~30% 的 BS 患者发现致病基因突变,目前已经发现 3 个致病基因,分别是编码心脏 Na^+ 通道 α 亚单位的 SCN5A、编码心脏 Na^+ 通道 β 亚单位的 SCN1b 和编码 Na^+ 通道调节子的 GDP1L,其中发现最早且研究最多的是 SCN5A 基因^[5]。患者心肌细胞膜上 Na^+ 通道异常,包括其功能下降或数量减少, Na^+ 内流减少,导致动作电位 0 相去极化缩短,相对而言外向 K^+ 电流(Ito)明显增加,大多数动作电位的改变发生在心外膜而心内膜没有明显变化,造成心外膜层心肌细胞和心内膜层细胞的复极出现明显差异,从而导致 J 点和 ST 段的抬高。右室心外膜 2 相平台消失,而心内膜及其他部位仍存在,由于存在电位差而产生局部电流,局部电流

以电紧张扩布的方式从动作电位平台期存在的部位向平台期丢失的部位传导,即 2 相折返,促使室性心动过速或心室颤动的发生。同时,跨壁复极不一致性的增加有利于早搏跨壁传导,流出道传导延迟也参与 BS 心电图改变及室性心律失常的发生。在同一心肌细胞内存在正常和变异的 Na^+ 通道,从而破坏 2 相期 Ito-INa-ICa 平台期的平衡,从而导致心外膜下细胞动作电位时程缩短 40%~70%,最终导致 Brugada 波的形成。可能还有其他的基因如 SCN10A^[6], L 型 Ca^{2+} 通道也参与动作电位内外向电流的失衡。然而,大多数 BS 患者并没有明显突变。

BS 的临床表现

BS 患者平时无心绞痛、胸闷、呼吸困难等症状,很多常规检查呈阴性结果,而常以晕厥或猝死为首发症状。BS 波及潜在致死性恶性心律失常,如室性心动过速、心室颤动呈间歇性,大多发生在睡眠状态下,副交感神经兴奋度增加时,发作前无任何诱因,临床表现为多样性和复杂性。

BS 的心电图特征及诊断

BS 特征性心电图改变称为 Brugada 波。原来 BS 心电图模式有 3 个类型。2012 年 Bayés de 等^[7]专家共识将 BS 的心电图表现分为两型:I 型等同于过去的 I 型;II 型相当于结合原来的 II 型和 III 型心电图。I 型:心电图右心前导联(V1—V2)呈穹隆形 ST 段抬高 2 mm,随之 T 波倒置, V1—V3 未见等电位分离;II 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(图 1)。同一位患者不同时间可能出现 I 型、II 型或间歇性正常心电图,给诊断带来困难。I 型心电图模式对 BS 具有诊断价值。

BS 的诊断标准包括 Brugada 波, V1—V3 至少两个特征心电图并包括下列任意表现:心室颤动,多形性室性心动过速,夜间濒死感的呼吸困难,提示快速心律失常的不明原因晕厥,40 岁以前心源性猝死的家族史或 I 型 BS 心电图家族史。

BS 的治疗

1. 非药物治疗

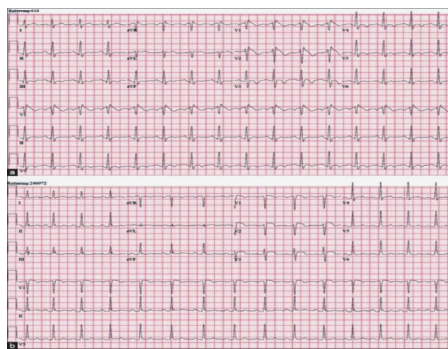
对于有 BS 波的患者,植入式心脏复律除颤器(implantable cardioverter-defibrillator, ICD)是最好的选择,有文献报道,可用射频导管消融方法治疗不适宜 ICD 或患者拒用 ICD 的 BS 伴发心室颤动患者^[9]。

DOI:10.12089/jca.2018.06.022

基金项目:国家自然科学基金(81501641)

作者单位:430022 武汉市,华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科

通信作者:伍静, Email:icecream555@163.com



注:a, Brugada I 型心电图;b, Brugada II 型心电图^[8]

图 1 BS 心电图

2. 药物治疗

在 BS 的发病机制中, Ito 在 BS 细胞电生理机制中起着重要作用。因此, 治疗 BS 的首选药物是能选择性和特异性阻断心脏 Ito 的药物。此类药物包括奎尼丁、西洛他唑、替地沙米等, 异丙肾上腺素增加 L 型 Ca^{2+} 内流, 还可以阻断 β 受体, 异丙肾上腺素可以使 BS 患者异常抬高的 ST 段回落, 减少电紊乱事件的发生, 预防室性心动过速风暴。患者奎尼丁不耐受时还可考虑胺碘酮。

BS 的术前评估和术中注意事项

目前还没有关于术前评估 Brugada 波或 Brugada 综合征的前瞻性研究。大多数 BS 患者围术期可能并无特殊, 但术前评估仍然重要, 目标在于减少室性心律失常的可能, 特别是突发室性心动过速或心室颤动, 处理不及时很可能导致患者猝死。绝大部分诊断 Brugada 波的患者无恶性心律失常发生, 但如果在术前发现 Brugada 波, 特别是高危的 I 型, 表明心电生理处于可能发展为心室颤动的不稳定状态, 较常人更容易发展为 BS, 因此术前需仔细询问病史及家族史, 排除曾有 BS 发作病史。若无临床证据支持 BS, 除常规超声心动图、心肌酶谱及冠脉造影排除器质性心脏病外, 临床上可用药物激发试验协助诊断, 如阿义马林、氟卡胺、普罗帕酮等药物, 同时要注意这些药物有诱发恶性心律失常的可能。有条件的可做全面电生理检查及进一步基因检测^[10]。此类患者一旦确诊, 应向患者家属充分告知围术期可能猝死的风险。BS 患者的主要风险在于室性快速性心律失常和心源性猝死, 无症状的患者也存在这种风险。许多药物会引起 Brugada 波, 包括 IA 类和 IC 类抗心律失常药、三环类抗抑郁药、锂、奥卡西平、乙酰胆碱和麦角新碱等等, 因此需要了解患者既往用药史。还要回顾患者是否有吸毒史如可卡因、大麻以及酒精滥用史。麻醉前必须充分准备, 对已知或疑似 BS 的患者, 术前应检查电解质, 纠正电解质紊乱, 血钾异常、血钙过高会导致 Brugada 波^[11]。患者一旦确诊, 术前应把可能猝死的风险充分告知患者或家属, 术前建议尽早安装 ICD。对于已安装 ICD 的患者, 术前禁用 ICD 的快速性心律失常治疗; 如术中需要起搏, ICD 需预

先设置为非追踪或非感应模式例如 VOO 或 DOO 模式, 这样可以避免手术中电刀或其他设备的电干扰, 造成 ICD 不恰当的电冲击以及起搏功能障碍^[12]。

术中监测应具备带有 ST 段分析的多导联心电图, 必须密切观察心电图的变化, 尤其是对麻醉前未植入 ICD 的患者, 术中 ST 段抬高大多为一过性, 但多数研究认为其会增加室性心律失常的风险, 因此术中需备用异丙肾上腺素使其还原。无论患者术前是否植入 ICD, 术中都应该准备除颤器, 必要时电击除颤。对大部分手术来说, 有创动脉血压和中心静脉通道必不可少, 以便严密监测血流动力学并指导围术期液体治疗。术中自主神经系统张力变化可能引起致命性心律失常。迷走神经兴奋或心率减慢促使 BS 发展, 而交感神经作用与之相反^[13], 例如手术刺激、气管插管、麻醉诱导等可引起交感神经兴奋; 吸痰、气腹、肠蠕动增强等可引起副交感神经兴奋。麻醉医师务必保证术中充分的镇静镇痛, 麻醉过程平稳, 尽量避免应激反应, 维持患者呼吸道通畅和血流动力学稳定。同时注意麻醉深度不宜过深, 麻醉过深会抑制交感神经系统从而增加迷走神经张力, 因此术中最好行 BIS 监测。围术期使用抗胆碱药物, 减少迷走神经兴奋导致的心动过缓。备好阿托品和麻黄碱, 纠正和预防术中低血压和心动过缓。需要注意的是, 体温变化也可以导致 BS 患者心律失常, 术中应放置温度探头监测患者体温, 特别是长时间手术, 并做好温度调节措施。

BS 的围术期药理

1. 静脉麻醉药

绝大部分静脉麻醉药已经安全地用于 BS 患者, 例如丙泊酚、硫喷妥钠、咪达唑仑、芬太尼等等。丙泊酚在 BS 患者的运用有些争议^[14], 已有几例长时间使用丙泊酚致出现疑似 BS 波的报告, 但目前来看对绝大多数手术患者是安全的^[15]。虽然目前丙泊酚使用在 BS 患者身上存在理论上的担忧, 却没有文献记载丙泊酚致心律失常的报告, 仅有发现 ST 段抬高的情况^[16]。硫喷妥钠^[17]和咪达唑仑^[18]可以安全用于 BS 患者。依托咪酯曾有过 1 例自限性的 ST 段抬高的报告^[19]。维库溴铵、阿曲库铵、顺式阿曲库铵、米库氯铵也可以安全地用于 BS 患者^[15, 17]。

2. 吸入麻醉药

吸入麻醉药有进一步加重长 QT 综合征的可能, 长 QT 综合征和 SCN5A 基因有关; 异氟醚可能延长 QT 间期而氟烷表现为缩短^[20]。七氟醚对 QT 间期没有明显影响, 更值得推荐。

3. 局部麻醉药

局部麻醉药的 Na^+ 通道阻滞作用使动作电位时程缩短, 可能会加重 BS 患者心电图改变, 但这并不妨碍他们在 BS 患者麻醉中发挥作用。值得注意的是, 布比卡因的 Na^+ 通道阻滞作用最长^[21], 虽然在国外并不是禁忌且有成功应用在 BS 患者麻醉的案例^[17], 但常规剂量导致心电图 V1—V3 ST 段特征性抬高仍需考虑 BS 可能, 应减量使用或改用利多卡因, 后者对于 BS 患者是个更好的选择。

4. 其他药物

β 受体阻滞剂和 α 受体激动剂可能会加重 ST 段抬高,虽然停止使用后 ST 段大多会还原,但仍应注意避免使用。相反地, β 受体激动剂或 α 受体拮抗剂可考虑运用在没有心律失常的 ST 段抬高患者中。ST 段抬高和室性心律失常相关, α_2 受体激动药右美托咪定、可乐定可能产生交感抑制和迷走兴奋,应避免应用。IA 类和 IC 类抗心律失常药可能会加重 ST 段抬高,与此相反,IB 类药物(美西律、利多卡因)对 ST 段抬高无明显影响。新斯的明的副交感兴奋作用可能加重 BS 患者的 ST 段改变^[17]。有报道新斯的明可能导致肺水肿的发展^[20],拮抗肌松时应减量并合用足量阿托品^[11]。氟哌利多和 5-HT₃受体拮抗剂须谨慎使用,他们可能促进 BS 患者的 QT 间期延长,甲氧氯普胺和茶苯海明禁用于 BS 患者^[21]。

BS 的术后管理

术后做好镇痛如 PCA 可以减少应激反应。ICD 植入的患者应尽快还原到术前模式^[10]。BS 患者更容易由于 2 相传导阻滞发生心律失常,所以非追踪模式(VOO 或 DOO)的时间应该最小化。严重心律失常常常发生在术后,术后心电监测应持续监测 24 h 以上,在 PACU 或 ICU 停留时间视术前危险分级、手术创伤大小及术中经过而定。术后窦性心动过速和偶发室性早搏常并存,但这并不会增加其他心律失常的发生^[19]。

小 结

BS 心电图和 BS 模式心电图患者围术期面临较大风险,麻醉医师须谨慎对待任何围术期可能导致患者室性心律失常甚至心源性猝死的因素,提高该类患者围术期安全性还需更多学者及专家为之付出努力,减少手术患者潜在的致死致死风险。

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 Am Coll Cardiol*, 1992, 20(6): 1391-1396.
- [2] Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference; endorsed by the heart rhythm society and the european heart rhythm association. *Circulation*, 2005, 111(5): 659-670.
- [3] 许法岭,梁秀军,杨艳茹. 1998~2008 年国内 Brugada 综合征 Meta 分析. *山东医药*, 2010, 50 (23): 57-59.
- [4] 张凤祥,陈明龙,杨兵,等. Brugada 综合征在中国大陆发病与临床特征的文献统计分析. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2010, 24(2): 122-124.
- [5] Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 2010, 121(5): 635-643.
- [6] Hu D, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1): 66-79.
- [7] Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol*, 2012, 45(5): 433-442.
- [8] Sorajja D, Ramakrishna H, Poterack AK, et al. Brugada syndrome and its relevance in the perioperative period. *Ann Card Anaesth*, 2015, 18(3): 403-413.
- [9] 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. *Can J Cardiol*, 2014, 30(10): 1249.
- [10] Brugada R, Campuzano O, Serguella-Brugada G, et al. Brugada syndrome. *Methodist Debakee Cardiovasc J*, 2014, 10 (1): 25-28.
- [11] Tomcsányi J, Simor T, Papp L. Images in cardiology. Haemopericardium and Brugada-like ECG pattern in rheumatoid arthritis. *Heart*, 2002, 87(3): 234.
- [12] Carey SM, Hocking G. Brugada syndrome—A review of the implications for the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care*, 2011, 39(4): 571-577.
- [13] Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 1999, 20(6): 465-470.
- [14] Postema PG, Neville J, de Jong JS, et al. Safe drug use in long QT syndrome and Brugada syndrome: comparison of website statistics. *Europace*, 2013, 15(7): 1042-1049.
- [15] Santambrogio LG, Mencherini S, Fuardo M, et al. The surgical patient with Brugada syndrome: a four-case clinical experience. *Anesth Analg*, 2005, 100(5): 1263-1266.
- [16] Hayashida H, Miyauchi Y. Anaesthetic management in patients with high-risk Brugada syndrome. *Br J Anaesth*, 2006, 97(1): 118-119.
- [17] Edge CJ, Blackman DJ, Gupta K, et al. General anaesthesia in a patient with Brugada syndrome. *Br J Anaesth*, 2002, 89 (5): 788-791.
- [18] Inamura M, Okamoto H, Kuroiwa M, et al. General anesthesia for patients with Brugada syndrome. A report of six cases. *Can J Anaesth*, 2005, 52(4): 409-412.
- [19] Kloesel B, Ackerman MJ, Sprung J, et al. Anesthetic management of patients with Brugada syndrome: A case series and literature review. *Can J Anaesth*, 2011, 58(9): 824-836.
- [20] Cordery R, Lambiase P, Lowe M, et al. Brugada syndrome and anesthetic management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006, 20(3): 407-413.
- [21] Postema PG, Wolpert C, Amin AS, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm*, 2009, 6(9): 1335-1341.

(收稿日期: 2017-09-27)