

# 早期复极综合征的研究进展

蒋 巍 孙育民 王 骏

**【摘要】** 早期复极现象与恶性室性心律失常发生密切相关,是预后不良的潜在预兆。该文就早期复极综合征的流行病学、发病机制、危险分层、相关疾病及治疗的研究进展作一综述。

**【关键词】** 心电图;心室颤动;心脏性猝死;早期复极综合征

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.05.008

1936 年 Shipley 和 Hallaran 首次描述了早期复极的心电图改变,之后该心电图变异陆续见诸报道。2008 年以来,大规模临床研究表明,早期复极现象与特发性心室颤动(idiopathic ventricular fibrillation,IVF)及心脏性猝死密切相关,是预后不良的潜在因素<sup>[1-2]</sup>。早期复极综合征(early repolarization syndrome,ERS)成为心血管研究领域的热点。

## 1 诊断标准

早期复极的诊断标准不一,目前较为公认的心电图诊断标准为:至少 2 个连续导联检获 J 点、J 波(QRS 波终末部顿挫或者切迹)和(或)ST 段抬高 $\geq 0.1$  mV,主要发生于下壁(Ⅱ、Ⅲ、avF)和(或)侧壁(Ⅰ、avL、V4~V6)导联<sup>[1-2]</sup>。约 95% 以上的早期复极预后良好,属于正常心电图变异;心电图显示早期复极改变并伴有恶性室性心律失常称为 ERS。Antzelevitch 等<sup>[3]</sup>将 ERS 分为 3 种亚型:1 型早期复极仅见于左胸前导联,常见于健康男性运动员,绝大部分是良性,心室颤动(室颤)发生风险极低;2 型早期复极见于下壁或下侧壁导联,其室颤风险高于 1 型;3 型早期复极广泛见于下壁、侧壁及右胸前导联,该型发生恶性心律失常风险最高,且常伴随室颤电风暴。

## 2 流行病学

早期复极在普通人群中的检出率约 5%<sup>[2,4]</sup>,男性、年轻人、低收缩压、高 Sokolow-Lyon 指数、低 Cornell 电压与早期复极独立相关。在运动员<sup>[5-6]</sup>、血管迷走性晕厥<sup>[7]</sup>、右心室流出道室性心律失常<sup>[8]</sup>人群中检出率分别高达 22%~44%、31%和 40%。IVF 患者中早期复极检出率明显高于对照

组<sup>[1,5,9-11]</sup>。尽管早期复极现象存在较为普遍,但 IVF 发生率极低。研究发现,45 岁以下人群 IVF 的发生率为 3/10 万,当 J 波出现时 IVF 的发生率增至 11/10 万<sup>[5,12]</sup>。早期复极的发生率随年龄的增加而降低。Walsh 等<sup>[13]</sup>研究显示,基线人群中早期复极发生率为 18.6%(平均年龄 25 岁),随访 7 年后降为 10.8%,20 年后仅为 4.8%。尽管早期复极增加了恶性心律失常事件发生的相对风险,但绝对风险极低。荟萃分析提示,早期复极者每年发生致死性心律失常的绝对风险为万分之七<sup>[14]</sup>。另一项随访 23 年的大样本前瞻性研究显示,早期复极与临床不良预后无明显相关<sup>[15]</sup>。

在美国对 Framingham 人群的研究显示,早期复极阳性者的同胞早期复极发生率为 11.6%,发生风险是早期复极阴性者同胞的 1.89 倍<sup>[4]</sup>;对 505 个英国家庭的调查研究发现,如果父母中至少一方有早期复极,下一代发生早期复极的概率是父母没有早期复极的 2.5 倍<sup>[16]</sup>。另一项研究观察发生过心律失常猝死事件者的一级亲属的心电图,共 144 个家庭的 363 名家属为研究对象,下侧壁导联 J 点抬高发生率为 23%,明显高于对照组<sup>[17]</sup>。上述研究提示,早期复极具有一定的遗传易感性及家族遗传倾向。对 4 个 ERS 法国家庭的调查发现,早期复极的检出率分别为 56%、34%、61%和 33%,其中 3 个家庭早期复极的分布与常染色体显性遗传方式一致,但对所有 ERS 先证者的基因检测并未发现基因突变<sup>[18]</sup>。

## 3 发病机制

早期复极的发病机制尚未阐明。J 波形成的离子流机制可能是瞬时外向钾电流(Ito)增加,导致内外膜电位差和复极离散度增大,易产生折返,导致恶性室性心律失常及猝死<sup>[19]</sup>。尽管早期复极者心外膜 Ito 离子流大于心内膜,导致平台期透壁电位

差,但通常这种电位差较小,且心外膜动作电位缩短较均匀,因此较少发生 2 位相折返,这也是早期复极相对良性的原因。然而,在一些特殊情况下,如局部心肌炎症、缺血、药物、电解质紊乱、自主神经调节障碍时,心外膜复极离散度增加和不应期离散,易诱发 2 位相折返和室性心动过速(室速),甚至致死。基因研究显示,早期复极可能与部分编码离子通道的基因突变有关,包括影响 ATP 敏感钾通道 Kir6.1 的 KCNJ8 基因,影响心脏 L 型钙通道的 CACNA1C、CACNB2、CACNA2D1 基因,以及影响钠通道的 SCN5A 基因<sup>[20-24]</sup>。然而,对 ERS 全基因扫描研究的 Meta 分析并无阳性发现,这可能与研究样本量相对较少有关<sup>[25]</sup>。

#### 4 心电图危险分层

由于 ERS 的高度危险性,如何鉴别良、恶性早期复极,早期识别可能发展为 ERS 的高危患者,是近年来心电领域探讨的热点。综合分析已有研究结果,我们归纳可能的危险因素如下。

##### 4.1 QRS 波终末部的形态

Haruta 等<sup>[26]</sup>发现,心电图 QRS 波终末部顿挫和切迹者,发生意外死亡风险更高(OR = 2.09, 95%CI: 1.06~4.12,  $P = 0.03$ )。Merchant 等<sup>[9]</sup>研究认为,左胸前导联的 QRS 波终末部呈现切迹者罹患特发性室速或 IVF 的风险高于 QRS 波与 ST 段平滑过渡者。然而,该研究样本仅 9 例,更大样本的研究则显示 QRS 波后切迹及 ST 段抬高并不增加 J 点抬高对室颤的预测价值,不支持上述结论<sup>[5]</sup>。

##### 4.2 J 波的振幅

Haissaguerre 等<sup>[1]</sup>研究发现,IVF 患者心电图 J 点抬高幅度明显高于对照组,即( $2.0 \pm 0.9$  mV 对  $(1.2 \pm 0.4)$  mV,  $P < 0.001$ )。Tikkanen 等<sup>[2]</sup>研究发现,下壁导联 J 点抬高  $> 0.2$  mV 者比 J 点抬高  $> 0.1$  mV 者的心源性和心律失常性死亡风险显著增高。

##### 4.3 J 波的分布

心电图导联中早期复极分布越广泛,恶性室性心律失常发生风险越高<sup>[3]</sup>,下侧壁导联早期复极者发生意外死亡风险更高(OR = 2.50, 95%CI: 1.29~4.83,  $P = 0.01$ )<sup>[26]</sup>。然而,对 29 281 例门诊患者平均随访 7.6 年的大规模临床研究发现,早期复极图形的各种亚型与心血管死亡率无显著相关性<sup>[27]</sup>。

##### 4.4 J 波后 ST 段上升形态

Tikkanen 等<sup>[6]</sup>发现,多数健康的早期复极运动员心电图 ST 段呈快速上升型(QRS 波后 100 ms 内 ST 段或全部 ST 段抬高  $> 0.1$  mV),而小部分 ST 段呈水平或下降型的运动员有潜在不良预后倾向。Rosso 等<sup>[12]</sup>亦发现,如果患者存在 J 波,其 IVF 风险将增至 11/10 万,如果其 J 点后 ST 段呈水平或下降型,IVF 风险则将增至 30.4/10 万。Rollin 等<sup>[28]</sup>发现,下壁导联存在早期复极者心血管死亡风险升高 5 倍,如果早期复极后 ST 段为水平型则增高至 7 倍,一旦早期复极伴有切迹形态且 J 点后 ST 段为水平型则风险升高至 8.7 倍。死亡运动员的心电图除下壁导联出现 J 波外,ST 段也呈水平型,然而研究者当时并未认识到这种现象<sup>[29]</sup>。

##### 4.5 J 波增益的变化

Aizawa 等<sup>[30]</sup>研究发现,停搏后 J 波增益放大能预测室颤的发生,其敏感性、特异性、阳性及阴性预测值分别为 55.6%、100%、100% 及 86.4%。该课题组之后又发现,室颤发生前 J 波增益较基线增大能提示电风暴的发生率增加<sup>[31]</sup>。

#### 5 早期复极与相关疾病

##### 5.1 早期复极与冠心病

冠心病伴有早期复极者室颤发生风险高<sup>[32-34]</sup>。对 220 例首次发生心肌梗死患者心电图的分析提示,缺血事件发生前心电图存在早期复极是预测心肌梗死后 48 h 内发生室颤的最强因子(OR = 7.31)<sup>[32]</sup>。Rudic 等<sup>[34]</sup>研究发现,与未发生室颤的心肌梗死对照组相比,心肌梗死伴发室颤、并在院前复苏成功的患者中早期复极比例明显增高(47% 对 3%,  $P = 0.05$ )。

##### 5.2 早期复极与短 QT 综合征

Watanabe 等<sup>[35]</sup>报道,短 QT 综合征(短 QT 间期伴心脏性猝死)患者中早期复极的发生率高达 65%,较对照组明显升高。研究显示,与早期复极组和健康对照组相比,ERS 患者 QT 间期较短而  $T_{peak}-T_{end}$  间期较长<sup>[36]</sup>。上述研究提示早期复极者心室复极异常,可能易化了室颤的发生。早期复极与短 QT 综合征的关系尚需进一步探讨。

##### 5.3 早期复极与 Brugada 综合征

Takagi 等<sup>[37]</sup>对 460 例 Brugada 综合征患者随访( $50 \pm 32$ )个月,发现心电图下壁和侧壁导联存在 J 波或 J 波后 ST 段为水平型者心脏事件发生率较高,多因素分析显示,症状、V2 导联 QRS 波宽度  $> 90$  ms、下侧壁导联存在 J 波和(或)J 波后 ST 段呈

水平型可以预测心脏事件的发生。

## 6 治疗

### 6.1 抗心律失常药物

有关 ERS 药物治疗的研究较少。法国的一项多中心前瞻性队列研究发现,对 IVF 伴心电图下侧壁导联早期复极者,在急性期应用异丙肾上腺素、慢性期应用奎尼丁能有效控制 ERS 相关的室颤发作,奎尼丁治疗后心电图上早期复极表现亦完全消失,而  $\beta$  受体阻滞剂、利多卡因、慢心律、维拉帕米均无效<sup>[38]</sup>。Nam 等<sup>[10]</sup>报道了 5 例高危 ERS 患者(有晕厥或猝死发作史),异丙肾上腺素治疗后室颤发作次数明显减少,其中 2 例联合奎尼丁治疗后随访 59 个月无室颤发作。

### 6.2 埋藏式心律转复除颤器(ICD)

ICD 治疗能终止几乎所有的恶性室性心律失常事件。因此,对有心脏骤停史的 ERS 患者,ICD 治疗是绝对指征。ERS 所致晕厥在临床上并不普遍,只有证实晕厥发作与 ERS 有关,才应考虑置入 ICD。

对于普通人群或 ERS 家族中无症状的患者,ICD 指征并不明确。完全皮下植入型心脏复律除颤器(S-ICD)是近年研发的一种新型复律和除颤设备,避免了传统 ICD 静脉和心内电极相关的并发症,S-ICD 可准确检出并成功终止快速性室性心律失常<sup>[39]</sup>。

## 7 结语

尽管 ERS 的发病率很低,但其恶性程度不容忽视。目前对 ERS 的发病率、发病机制及治疗措施虽然有了一些认识,但在危险分层及治疗指征等问题上仍有争议。如何鉴别高危患者进行有效干预,是当前最为迫切的研究任务。

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes[J]. Heart Rhythm, 2010,7(4):549-558.
- [4] Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, et al. The early repolarization pattern in the general population: clinical correlates and heritability[J]. J Am Coll Cardiol, 2011,57

(22):2284-2289.

- [5] Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance[J]. J Am Coll Cardiol, 2008,52(15):1231-1238.
- [6] Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable longterm outcome[J]. Circulation, 2011,123(23):2666-2673.
- [7] Bartczak A, Lelonek M. Early repolarization variant in syncope patients referred to tilt testing[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2013,36(4):456-461.
- [8] Yamashina Y, Yagi T, Namekawa A, et al. Prevalence and characteristics of idiopathic right ventricular outflow tract arrhythmias associated with J-waves[J]. Europace, 2011,13(12):1774-1780.
- [9] Merchant FM, Noseworthy PA, Weiner RB, et al. Ability of terminal QRS notching to distinguish benign from malignant electrocardiographic forms of early repolarization[J]. Am J Cardiol, 2009,104(10):1402-1406.
- [10] Nam GB, Ko KH, Kim J, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome[J]. Eur Heart J, 2010,31(3):330-339.
- [11] Abe A, Ikeda T, Tsukada T, et al. Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: insights into alternative pathophysiology and risk stratification[J]. Heart Rhythm, 2010,7(5):675-682.
- [12] Rosso R, Glikson E, Belhassen B, et al. Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization": the value of the ST-segment morphology[J]. Heart Rhythm, 2012,9(2):225-229.
- [13] Walsh JA 3rd, Ilkhanoff L, Soliman EZ, et al. Natural history of the early repolarization pattern in a biracial cohort: CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2013,61(8):863-869.
- [14] Wu SH, Lin XX, Cheng YJ, et al. Early repolarization pattern and risk for arrhythmia death: a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2013,61(6):645-650.
- [15] Ilkhanoff L, Soliman EZ, Prineas RJ, et al. Clinical Characteristics and Outcomes Associated With the Natural History of Early Repolarization in a Young, Biracial Cohort Followed to Middle Age: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014,7(3):392-399.
- [16] Reinhard W, Kaess BM, Debiec R, et al. Heritability of early repolarization: a population-based study[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011,4(2):134-138.
- [17] Nunn LM, Bhar-Amato J, Lowe MD, et al. Prevalence of J-point elevation in sudden arrhythmic death syndrome families[J]. J Am Coll Cardiol, 2011,58(3):286-290.
- [18] Gourraud JB, LeScouarnec S, Sacher F, et al. Identification of large families in early repolarization syndrome[J]. J Am

- Coll Cardiol,2013,61(2):164-172.
- [19] Benito B, Guasch E, Rivard L, et al. Clinical and mechanistic issues in early repolarization of normal variants and lethal arrhythmia syndromes[J]. J Am Coll Cardiol,2010,56(15): 1177-1186.
- [20] Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, et al. Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2011, 4(6): 874-881.
- [21] Haissaguerre M, Chatel S, Sacher F, et al. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009, 20(1): 93-98.
- [22] Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L, et al. Gain-of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac K (ATP) channel Kir6. 1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes[J]. Heart Rhythm,2010,7(10):1466-1471.
- [23] Barajas-Martinez H, Hu D, Ferrer T, et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8[J]. Heart Rhythm,2012,9(4):548-555.
- [24] Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death [J]. Heart Rhythm, 2010, 7(12): 1872-1882.
- [25] Sinner MF, Porthan K, Noseworthy PA, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of the electrocardiographic early repolarization pattern[J]. Heart Rhythm, 2012, 9(10): 1627-1634.
- [26] Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, et al. Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram [J]. Circulation, 2011, 123 ( 25 ): 2931-2937.
- [27] Uberoi A, Jain NA, Perez M, et al. Early repolarization in an ambulatory clinical population [J]. Circulation, 2011, 124 (20):2208-2214.
- [28] 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]. Am J Cardiol,2012, 110(9):1302-1308.
- [29] Cappato R, Furlanello F, Giovinazzo V, et al. J wave, QRS slurring, and ST elevation in athletes with cardiac arrest in the absence of heart disease; marker of risk or innocent bystander? [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol,2010,3 (4): 305-311.
- [30] Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, et al. Dynamicity of the J-wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J-wave[J]. J Am Coll Cardiol,2012, 59(22):1948-1953.
- [31] Aizawa Y, Chinushi M, Hasegawa K, et al. Electrical storm in idiopathic ventricular fibrillation is associated with early repolarization[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 ( 11 ): 1015-1019.
- [32] Naruse Y, Tada H, Harimura Y, et al. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol,2012,5(3):506-513.
- [33] Tikkanen JT, Wichmann V, Junttila MJ, et al. Association of early repolarization and sudden cardiac death during an acute coronary event [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012,5(4):714-718.
- [34] Rudic B, Veltmann C, Kuntz E, et al. Early repolarization pattern is associated with ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction[J]. Heart Rhythm,2012,9 (8):1295-1300.
- [35] Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, et al. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome [J]. Heart Rhythm,2010,7(5):647-652.
- [36] Talib AK, Sato N, Asanome A, et al. Impaired ventricular repolarization dynamics in patients with early repolarization syndrome[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2013, 24 ( 5 ): 556-561.
- [37] Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi 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.
- [38] Haissaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy[J]. J Am Coll Cardiol,2009,53(7):612-619.
- [39] 董斐斐,安丽娜,秦永文. 完全皮下植入型心脏复律除颤器[J]. 国际心血管病杂志,2013, 40(4):203-205.

(收稿:2014-06-30 修回:2014-07-23)

(本文编辑:梁英超)