

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.08.016

论著·临床研究

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速患者的 长期预后及室性心律失常的预测

于圣永¹ 沈建华² 陆敬平¹ 赵东生¹ 张刚¹ 耿洁¹ 单其俊¹

(1. 南京医科大学第一附属医院心血管科, 江苏 南京 210029;
2. 苏北人民医院心血管科, 江苏 扬州 225001)

[摘要] 目的 目前对儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(CPVT)的临床特征的认识相对不足,并缺少完善的评估疗效、预测室性心律失常的方法,本研究对CPVT的治疗及预后进行长期随访,评估室性心律失常的预测指标。方法 6例CPVT患者给予 β 受体阻滞剂,部分患者给予普罗帕酮,1例患者给予导管消融肾动脉去交感神经术治疗。观察心电图、心律失常特点及长期随访预后。结果 6例患者经治疗后1例未再发生晕厥,3例因停 β 受体阻滞剂一次而发生晕厥,1例因停服 β 受体阻滞剂猝死,1例仍反复晕厥后猝死。所有患者于胸导联出现ST段抬高、T波双峰或倒置,4例患者出现T电交替,部分患者可见明显的U波, β 受体阻滞剂治疗后这些心电异常消失或减轻。所有患者室性心动过速发作前均有窦性心动过速及频发室性早搏。结论 T波双峰或倒置、T波电交替、U波增高可能是CPVT的心电图特点,观察这些心电异常及有无窦性心动过速、频发室性早搏有助于评估 β 受体阻滞剂的疗效及预测致死性室性心律失常。 β 受体阻滞剂的依从性是预测预后的强烈指标。
[中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 671-677]

[关键词] 儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速; β 受体阻滞剂;猝死;儿童

Long-term outcomes and factors for predicting ventricular arrhythmia in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

YU Sheng-Yong, SHEN Jian-Hua, LU Jing-Ping, ZHAO Dong-Sheng, ZHANG Gang, GENG Jie, SHAN Qi-Jun.
Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China (Shan Q-J:
Email: qjshan@njmu.edu.cn)

Abstract: Objective To evaluate factors for predicting ventricular arrhythmia, the clinical effect of drugs on patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT), and their long-term outcomes. **Methods** Six patients diagnosed with CPVT underwent a series of electrocardiograms and 24-hour Holter monitoring. β -blockers were recommended for all patients, while some patients were also prescribed propafenone and 1 patient underwent catheter-based renal sympathetic denervation (RDN). The characteristics of electrocardiogram, arrhythmia and long-term outcomes were monitored. **Results** Syncope episodes did not occur any longer in 1 patient on β -blocker, but recurred in 3 other patients and 2 patients died (one due to his cessation of metoprolol for 3 months). Inverted and/or bifid T waves and abnormal U wave were observed in the precordial leads. T wave alternans was observed in 4 patients in the precordial leads. These abnormal electrocardiogram features disappeared or diminished with β -blocker treatment. All spontaneous episodes of ventricular tachycardia occurred prior to sinus tachycardia and frequent polymorphic premature ventricular contractions. **Conclusions** Bifid and/or inverted T waves, T wave alternans and abnormal U waves together with sinus tachycardia and frequent premature ventricular contractions are indicator for predicting ventricular arrhythmia and assessing the effect of β -blockers. Compliance with β -blocker treatment is a strong indicator of outcome.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(8): 671-677]

Key words: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; β -blocker; Sudden death; Child

[收稿日期] 2012-11-15; [修回日期] 2013-02-19

[作者简介] 于圣永,男,博士研究生,主任医师。

[通信作者] 单其俊,教授。

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT) 是一种十分少见的心血管疾病, 在人群中的发病率约为 1:10000^[1], 有较高的死亡率, 如不治疗, 30 岁以内死亡率可达 30%^[2]。由于对其认识不足, 临床常不能明确诊断或误诊为癫痫。 β 受体阻滞剂是基础治疗措施, 但有研究显示尽管应用 β 受体阻滞剂, 8 年随访心血管事件发生率仍有 32%^[3], 因此并不能完全去除室性心动过速发作风险, 植入型心律转复除颤器也不能根除猝死的风险^[4-5], 进一步的治疗方法仍在探索中。本课题组曾报道过 CPVT 的临床特征^[6], 本研究对这些患者进行长期观察随访, 并进一步分析了患者的临床特征、心电图特点及其与心血管事件的关系, 以评估药物治疗效果及预后, 并探讨预测室性心律失常的指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本院自 2002 年 7 月至 2013 年 3 月诊断为 CPVT 的住院患者 6 例, 其中男 4 例, 女 2 例, 确诊时年龄最小 7 岁, 最大 20 岁, 平均 12.88 ± 4.40 岁。诊断标准^[7]: ①有明确的晕厥史; ②心电图记录到明确的双向性室性心动过速或多形性室性心动过速, 或通过肾上腺素激发试验/运动试验可以诱发出双向性室性心动过速或多形性室性心动过速; ③ QT 间期正常范围; ④除外器质性心脏病; ⑤基因检测存在 RyR2 或 CASQ2 基因突变。排除标准: ① Brugada 综合征等其他离子通道病; ②电解质紊乱、药物副作用或中毒、酸中毒、低血氧、严重感染等临床情况导致的心律失常。

1.2 研究方法

1.2.1 临床评估与随访 所有患者入院时进行详细病史收集、体格检查, 行胸片、超声心动图及常规生化检测。在 β 受体阻滞剂应用前及应用后 1 周、2 周、1 月检查心电图、动态心电图, 其后每 3 至 6 个月检查心电图、动态心电图。出院后进行门诊及电话随访, 并行心电图、动态心电图检测。QT 间期的测量: 在胸前导联 T 波终末清楚的导联测 QT, 一般选 V3 导联。QTc: 按照 Bazett 公式: $QTc = QT / (RR)^{1/2}$ 。患者直系亲属均行心电图、肾上腺素激发试验检查, 每 6 个月电话随访一次。

1.2.2 平板运动试验 住院期间于 β 受体阻滞剂应用前进行平板运动检查, 检查前签署知情同

意书, 采用 Bruce 运动方案^[8]。运动终止指标: ①到达目标心率; ②出现室性心动过速或室颤; ③出现苍白、紫绀、严重气促等不能耐受情况。平板运动试验阳性标准^[7]: 诱发出双向或多型室性心动过速。如诱发的室性心动过速不能自行转复, 立即使用静脉美托洛尔或除颤治疗, 待病情稳定后护送患者回病房。应用 β 受体阻滞剂治疗后及门诊随访期间未做平板运动检查。

1.2.3 肾上腺素激发试验 参考 Mayo 方案^[9-10]。住院期间于 β 受体阻滞剂应用前进行肾上腺素激发试验, 试验前准备及心律失常抢救方案同运动试验。阳性标准: 诱发出双向或多型室性心动过速。有下列情况之一者必须中止试验: 患者要求中止或因任何不适不能耐受; 血压低于 80 mm Hg 或高于 200 mm Hg; 诱发出非持续性室性心动过速、双向性或多形性室性心动过速。应用 β 受体阻滞剂治疗后及门诊随访期间未做肾上腺素激发试验检查。

1.2.4 基因突变检测 取 6 例患者及 16 位直系亲属的外周血, 提取基因组 DNA, 应用 PCR 方法扩增 RyR2 基因的 64 个外显子和 CASQ2 的 11 个外显子, 对扩增产物进行直接测序确定核苷酸变异位点。如发现新的核苷酸变异位点, 则在 200 名健康人群中筛查新发现的核苷酸变异并计算其出现频率, 基因核苷酸变异在人群中出现频率 < 1% 者被认为是基因突变, $\geq 1\%$ 者被认为是单核苷酸多态性。

1.2.5 治疗 确诊后即给予心得安或美托洛尔, 心得安起始剂量为每日 15 mg, 分 3 次口服, 美托洛尔起始剂量为每日 12.5 mg, 分 2 次口服 (1 例患者确诊年龄为 20 岁, 美托洛尔起始量为每日 50 mg, 分 2 次口服), β 受体阻滞剂治疗剂量调节至能控制室性心律失常或达到最大耐受剂量。于 2011 年 8 月集中随访, 行 12 导联体表心电图及动态心电图, 如果动态心电图显示有频发室性早搏或室性心动过速, 则在原来 β 受体阻滞剂的基础上加用普罗帕酮 (每日 7 mg/kg, 分 3 次口服), 给药前向患者及其监护人说明药物可能出现的副作用, 患者及监护人同意后方给予同一批号的普罗帕酮 (南京白敬宇制药厂生产, 批号: 110102)。服药 1 周后再次复查心电图及动态心电图。以后继续服药并长期随访。服药过程中有任何不适即停药。

1 例患儿行导管消融肾动脉去交感神经术 (RDN): 手术指征: 经足量 β 受体阻滞剂治疗仍有晕厥发作或对药物治疗依从性较差者。手术

方法：经股动脉行双侧肾动脉造影，如肾动脉解剖无狭窄或畸形，则进行双侧肾动脉交感神经射频消融，采用冷生理盐水灌注消融导管，经股动脉入路，紧贴每侧肾动脉内壁螺旋形消融，每侧消融不超过6个位点，导管头端消融能量不超过8瓦能量，每点消融不超过120 s。消融过程后复查肾动脉造影。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0 统计分析软件，计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。配对样本数据采用配对样本 t 检验，多个样本均数间的比较应用单方向方差分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征及长期预后

6例患者首次发病年龄最小5岁，最大11岁，平均 7.8 ± 2.5 岁。首次发病至确诊年限最短1年，最长11年，平均 5.00 ± 3.94 年。随访时间最短12月，最长128月，平均 59 ± 41 月。首发症状均表现为晕厥。例1入院后未做运动试验及肾上腺素激发试验，其余5例平板运动试验及肾上腺素激

发试验结果均为阳性。所有患者均行基因检测，2例患者发现CASQ2基因突变，4例患者发现RyR2基因突变。所有患者给予 β 受体阻滞剂后晕厥次数显著减少。例1给予心得安治疗并在此基础上于2011年8月给予普罗帕酮口服，2012年12月因漏服心得安发生晕厥一次，于2013年1月给予RDN，后未再发生晕厥。例2给予美托乐尔平片，随访未再发生晕厥。例3、例4开始均服用美托乐尔平片，均因忘服一次药物而发生晕厥，后改成美托乐尔缓释片，随访未再发生晕厥，多次复查动态心电图无频发室性早搏及室性心动过速。例5出院约1年后自行停药美托乐尔，3月后猝死，例6服用心得安治疗，出院后分别于看电视时、落水被救后及念书时发生晕厥，动态心电图随访均能记录到频发室性早搏或短阵室性心动过速，患者于2011年10月游玩时猝死。见表1。

所有患者直系亲属包括父母、兄弟姐妹共16人，均行心电图、肾上腺素激发试验及基因检测等检查。所有亲属肾上腺素激发试验均为阴性结果，基因检测未发现CPVT致病基因突变，长期随访未发生晕厥。

表1 一般临床情况

患者	性别	首发年龄 (岁)	确诊年龄 (岁)	症状	VT类型	VT发作前心率	VT发作前心律	突变基因	运动试验	肾上腺素激发试验	β 受体阻滞剂	普罗帕酮	RDN	随访时间 (月)	随访事件
1	女	5	10	晕厥	bVT	窦性心动过速	频发室性早搏	RyR2	未做	未做	普萘洛尔 30 mg tid	7 mg/kg	已做	128	晕厥1次
2	男	11	12	晕厥	bVT	窦性心动过速	频发室性早搏	RyR2	阳性	阳性	美托洛尔 25 mg bid	未服	未做	68	无
3	女	10	14	晕厥	bVT	窦性心动过速	频发室性早搏	RyR2	阳性	阳性	美托洛尔缓释片 47.5 mg bid	未服	未做	61	晕厥1次
4	男	6	7	晕厥	bVT	窦性心动过速	频发室性早搏	CASQ2	阳性	阳性	美托洛尔缓释片 47.5 mg qd	未服	未做	60	晕厥1次
5	男	9	20	晕厥	bVT	窦性心动过速	频发室性早搏	CASQ2	阳性	阳性	美托乐尔 50 mg bid	未服	未做	12	猝死
6	男	6	14	晕厥	bVT	窦性心动过速	频发室性早搏	RyR2	阳性	阳性	普萘洛尔 120 mg tid	7 mg/kg	未做	20	晕厥3次 猝死

注：VT为室性心动过速；pVT为多形性室性心动过速；bVT为双向性室性心动过速；RDN为导管消融肾动脉去交感神经术。

2.2 β 受体阻滞剂对心电图特征的影响

6例患者心电图均有异常变化。各患者心电图QRS振幅、QTc均正常范围，但胸导联ST段上斜型抬高，T波双峰或倒置，累及范围多为V2~V3导联，甚至到V4导联。4例患者胸导联T波出现电交替。部分患者U波明显。 β 受体阻滞剂治疗后QTc无显著变化，ST上抬幅由 0.15 ± 0.03 mv降至 0.07 ± 0.04 mv ($t=3.313$, $P=0.035$)，3例患

者T波倒置或双峰消失，3例患者T波倒置或双峰仍存在，但有不同程度减轻，所有患者在治疗后T波电交替均消失。U波振幅由治疗前的 0.18 ± 0.08 mv降至 0.07 ± 0.04 mv，但差异无统计学意义 ($t=2.557$, $P=0.063$)。见图1、2，表2、3。

2.3 室性心动过速发作过程特点

室性心动过速发作一般于运动或情绪激动时，每阵自发性室性心动过速或运动试验诱发的室性

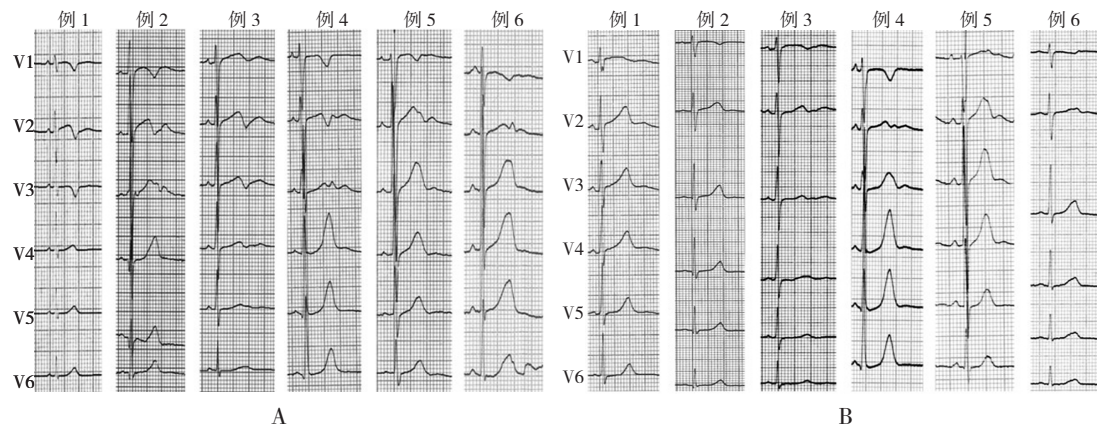


图1 β 受体阻滞剂治疗前后心电图变化 A:治疗前见V2~V4导联ST段抬高,T倒置或双峰,部分患者U波明显。B:治疗后上述变化减轻或消失。

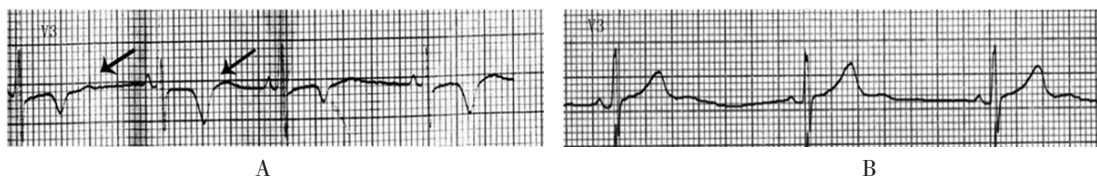


图2 β 受体阻滞剂治疗前后T波电交替的变化(病例1) A:治疗前T波电交替(箭头所示)。B:治疗后T电交替消失。

表2 β 受体阻滞剂治疗前后胸导联心电图变化

患者	T波倒置/双峰	β 受体阻滞剂治疗前 T波倒置/双峰范围	T波电交替	T波倒置/双峰	β 受体阻滞剂治疗后 T波倒置/双峰范围	T波电交替
1	+	V2~V3	+	—		—
2	+	V2~V3	+	—		—
3	+	V2~V4	+	+	V2~V3	—
4	+	V2~V3	—	+	V2	—
5	+	V2	—	+	V2	—
6	+	V2	+	—		—

注: +表示有, —表示无, V1导联不计入统计

表3 β 受体阻滞剂对心电图、心率及心律失常的影响 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	t值	P值
ST段抬高(mv)	0.15 ± 0.03	0.07 ± 0.04	3.313	0.035
QT(ms)	432 ± 19	455 ± 46	1.245	0.268
QTc(ms)	419 ± 18	405 ± 21	0.991	0.367
U波振幅(mv)	0.18 ± 0.08	0.07 ± 0.04	2.557	0.063
24h总心搏(次)	88316 ± 13341	76855 ± 6742	3.920	0.011
24h平均心率(次/分)	64 ± 7	55 ± 5	7.251	0.001
最快心率(次/分)	143 ± 16	118 ± 18	5.725	0.001
24h窦性心动过速次数(次)	3912 ± 4932	580 ± 687	1.750	0.155
24h窦性心动过缓次数(次)	37930 ± 9429	48892 ± 3367	3.377	0.028
24h室性异位激动总数(次)	509 ± 737	127 ± 108	1.244	0.269
24h房性异位激动总数(次)	110 ± 205	84 ± 193	0.206	0.845

心动过速发作的阈心率（阈心率：引起室性心律失常的窦性心率）均大于100 bpm，肾上腺素激发试验的阈心率可低于100 bpm，室性心动过速发作前心电图有显著的变化（见图3），表现为T波双峰、切迹在胸导联的范围增大，T倒置加深，ST段可出现压低，随之出现室性心动过速。室性心动过速发作前多呈室早二联律，形态上多为多形室早，也可出现成对室早或短阵室性心动过速，非持续室性心

动过速或持续室性心动过速随后出现，双向性室性心动过速与多形性室性心动过速交替出现或以其一种为主，恢复窦性心率前先出现频发室性早搏，然后恢复窦性心律（见图4）。所有患者每阵室性心动过速发作前均先出现频发室性早搏。

2.4 受体阻滞剂、普罗帕酮对心率及心律失常的影响

β 受体阻滞剂对24 h心率及心律失常的影响

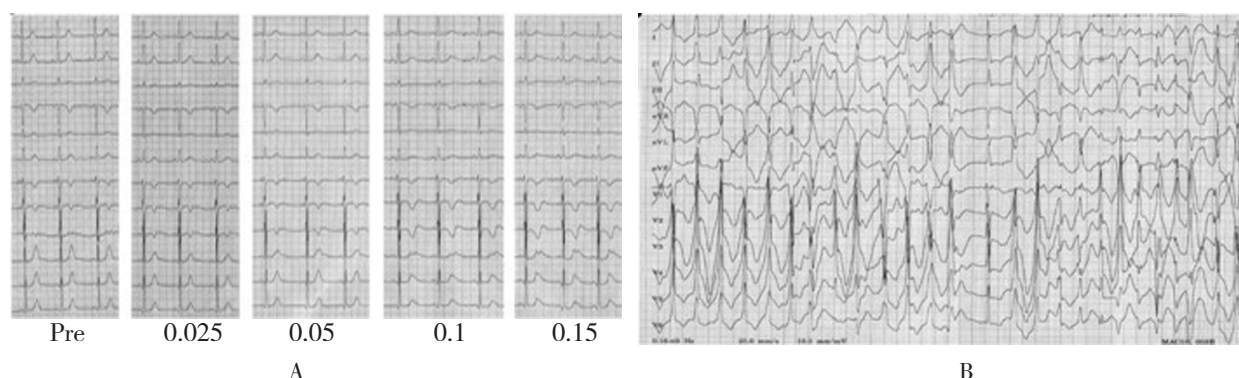


图3 肾上腺素激发试验过程中心电图的变化（病例4） A：随着肾上腺素剂量的增加T倒置加深，T波双峰、切迹在胸导联的范围增大，ST段出现压低（肾上腺素剂量： $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ ）。B：多形性室性心动过速发作。

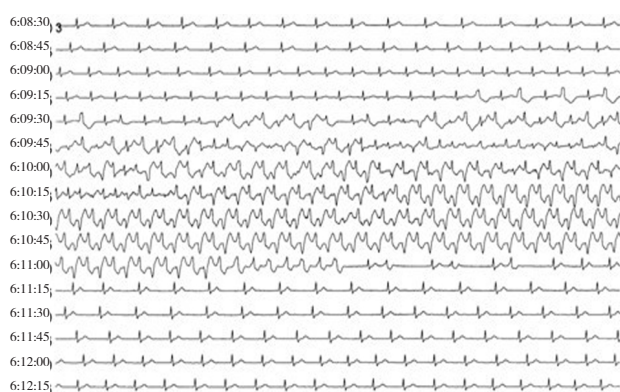


图4 双向性室性心动过速发作过程（病例5） 室性心动过速发作前窦性心率逐渐增快，接着出现频发多形性室性早搏，继而双向性室性心动过速发作，持续约1 min后自行终止。

见表3。治疗后24 h总心脏搏动由 88316 ± 13341 次降至 76855 ± 6742 次（ $t=3.920$ ， $P=0.011$ ），平均心率由 64 ± 7 bpm降至 55 ± 5 bpm（ $t=7.251$ ， $P=0.001$ ），最快心率由 143 ± 16 bpm降至 118 ± 18 bpm（ $t=5.725$ ， $P=0.001$ ），24 h心动过缓次数由 37930 ± 9429 次增至 48892 ± 3367 次（ $t=1.750$ ， $P=0.155$ ），24 h心动过速次数、室性异位激动及房性异位激动总数均减少，但差异无统计学意义（均 $P>0.05$ ）。例1患

者随诊动态心电图记录到频发室性早搏，于2011年8月开始在心得安治疗基础上给予普罗帕酮口服，服用1周后复查动态心电图，室性早搏次数由147次/24 h降至25次/24 h，室性早搏二联律由111次/24 h减至4次/24 h，随访至今未出现不良反应。例6患者于2011年8月给予普罗帕酮治疗，心得安剂量用法不变，1周后复查动态心电图室性早搏由211次/24 h降至97次/24 h，室性早搏二联律由33次/24 h升至57次/24 h，并出现短阵室性心动过速（3个心室波组成）。普罗帕酮治疗期间未出现不良反应。

3 讨论

CPVT平均发病年龄为6~10岁^[11]，其临床特点为运动或情绪激动等体内儿茶酚胺分泌增多时诱发双向性室性心动过速或多源性室性心动过速，或室性心动过速恶化为室颤，临床症状多为晕厥、猝死。目前发现CPVT与RyR2或CASQ2基因突变有关^[12-13]。本研究所有患者均于儿童期发病，发病诱因多为一般水平的运动及情绪激动，夜间睡眠心率缓慢时不发作。这些发病特点与已有的报道相似^[7]。多数患者经历较长时间方能确诊，处

于危险状态。

一般认为 CPVT 无特征性的心电图异常,但本课题组既往观察到 CPVT 患者心电图右胸导联 T 波呈双峰、双向及明显的 U 波^[6]。本研究观察到心电图胸导联出现 T 波电交替及 ST 段有一定程度抬高。这些心电异常的发生机制尚不十分确定。U 波的异常可能与延迟后除极有关,有研究表明 U 波异常是心律失常发生的潜在心电图标志^[14]。目前认为细胞内游离钙离子超载是形成 CPVT 患者 T 波电交替的关键。T 波电交替常见于心力衰竭、长 QT 综合征、心肌梗死等心脏疾病,并且是心律失常的预测指标^[15-16]。随着心率的增加,心电异常加剧,出现 ST 段、T 波异常的导联增加,使室性心律失常更容易出现和维持。经治疗后 ST 段、T 波、U 波异常均减轻或消失,因此这些心电图的异常可能是 CPVT 患者有价值的心电学表现,虽不是特异性的心电图特征,但可以作为诊断 CPVT 的重要线索。随访过程中观测这些心电图异常变化对疗效的观察、室性心律失常的预测及预后的评估有一定的意义。例 6 患者经心得安治疗后心电图恢复正常,但仍然发生 3 次晕厥,一年后猝死,所以不能完全依靠心电图的改变预测患者远期预后。

CPVT 的发作方式有着显著的特点,发作与运动或情绪激动有关,室性心动过速发作前均有窦性心动过速及频发室性早搏,多为二联律,提示窦性心动过速及频发室性早搏的出现是室性心动过速发作的前兆,在随访过程中若窦性心动过速次数过多或平均心率过快及出现频发室早,尤其二联律,应视为病情控制不佳的表现,在足量 β 受体阻滞剂后如仍然出现频发室性早搏,提示预后不良。

经 β 受体阻滞剂治疗后,所有患者晕厥症状次数显著减少或不再发生晕厥。资料表明所有的 β 受体阻滞剂治疗 CPVT 都可能有效^[17],但不同的 β 受体阻滞剂疗效有区别,纳多乐尔显示了更好的临床疗效^[18]。本研究中患者中分别服用了心得安及美托乐尔两种药物,停药一次即能诱发晕厥,因此规律服用 β 受体阻滞剂至关重要。美托乐尔缓释片作用时间长,服药次数少,能减少漏服药物,因此应选择美托乐尔缓释片,便于规避风险,本研究提示停药 β 受体阻滞剂是一个强烈的预测心律失常及猝死的指标,与 Haugaa 等^[18]的观察结果一致。一例患者应用心得安治疗后仍反复晕厥,加用普罗帕酮后仍有频发室早及短阵室性心动过速,最后猝死,提示在足量药物治疗的基础上仍发生晕厥者预后不良。

研究表明 β 受体阻滞剂治疗虽然能显著减少心血管事件,但 CPVT 患者仍有很高的致命性心律失常发生率^[3]。I 类抗心律失常药物既往不用于 CPVT,被认为是无效的^[17],但近期的研究发现氟卡尼、心律平能够直接抑制 RyR2 通道,用于 CPVT 有效,能弥补 β 受体阻滞剂的不足^[19-22]。本组患者有 2 例应用心律平治疗,目前的观察尚不能证实心律平的临床疗效,须更多的观察资料。

肾脏的交感神经对调节中枢交感神经张力起重要作用。肾交感神经分为传出神经和传入神经,肾脏传入纤维活性增加时,上行纤维通过调节下丘脑后部,影响交感神经传出纤维的活性^[23]。早期通过切除交感神经节发出到肾脏的节后纤维使患者血压明显下降^[24],近年研究发现导管消融肾动脉去交感神经术是控制血压安全有效的方法^[25],并能够降低整体去甲肾上腺素水平及系统交感神经活性^[25-26]。Ukena 等^[27]发现肾动脉交感神经消融治疗可减少心衰患者植入型心律转复除颤器电风暴的发生,说明这种治疗方法可减弱心脏交感神经活性。本中心首次把肾动脉交感神经消融治疗用于 CPVT,可能是一种有希望的治疗方法,但评估其治疗效果需更多的临床研究。

尽管给予了充分的 β 受体阻滞剂治疗,6 例患者中仍有 2 例死亡,其死亡率与已有的报道相似。为提高患者生存率,充分评估 β 受体阻滞剂的疗效及预测室性心律失常是十分必要的。T 波双峰或倒置、T 波电交替、U 波增高可能是 CPVT 的心电图特点,随访过程中观察这些心电异常的变化及有无窦性心动过速、频发室性早搏、室性心动过速或晕厥发作有助于评估 β 受体阻滞剂的疗效、预测致死性室性心律失常及评估预后。 β 受体阻滞剂治疗的依从性是预测预后的强烈指标。对于高危患者应及时干预。

[参 考 文 献]

- [1] Liu N, Ruan Y, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2008, 51(1): 23-30.
- [2] Swan H, Piippo K, Viitasalo M, Heikkilä P, Paavonen T, Kainulainen K, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts [J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34(7): 2035-2042.
- [3] Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. Circulation, 2009, 119(18): 2426-2434.

- [4] Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19(12): 1319-1321.
- [5] Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(12): 1486-1489.
- [6] 赵东生, 沈建华, 陆敬平, 于圣永, 张刚, 耿洁, 等. 儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速临床特征分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(10): 844-848.
- [7] Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(6): 864-871.
- [8] Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercising testing in adult-normal subjects and cardiac patients [J]. *Pediatrics*, 1963, 32: SUPPL 742-756.
- [9] Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK, Porter CB. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome [J]. *Mayo Clin Proc*, 2002, 77(5): 413-421.
- [10] Vyas H, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in congenital long QT syndrome [J]. *J Electrocardiol*, 2006, 39(4 Suppl): S107-113.
- [11] Pflaumer A, Davis AM. Guidelines for the diagnosis and management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia [J]. *Heart Lung Circ*, 2012, 21(2): 96-100.
- [12] Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Circulation*, 2001, 103: 196-200.
- [13] Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(6): 1378-1384.
- [14] Viitasalo M, Oikarinen L, Vaananen H, Kontula K, Toivonen L, Swan H. U-waves and T-wave peak to T-wave end intervals in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, effects of beta-blockers [J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(10): 1382-1388.
- [15] Gold MR, Bloomfield DM, Andersen KP, El-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(7): 2247-2253.
- [16] Makarov L, Komoliatova V. Microvolt T-Wave Alternans during Holter Monitoring in Children and Adolescents [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2010, 15(2): 138-144.
- [17] Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients [J]. *Circulation*, 1995, 91(5): 1512-1519.
- [18] Haugaa KH, Leren IS, Berge KE, Bathen J, Loennechen JP, Anfinson OG, et al. High prevalence of exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mutation-positive family members diagnosed by cascade genetic screening [J]. *Europace*, 2010, 12(3): 417-423.
- [19] Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans [J]. *Nat Med*, 2009, 15(4): 380-383.
- [20] Hilliard FA, Steele DS, Laver D, Yang Z, Le Marchand SJ, Chopra N, et al. Flecainide inhibits arrhythmogenic Ca(2+) waves by open state block of ryanodine receptor Ca(2+) release channels and reduction of Ca(2+) spark mass [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(2): 293-301.
- [21] Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(22): 2244-2254.
- [22] Hwang HS, Hasdemir C, Laver D, Mehra D, Turhan K, Faggioni M, et al. Inhibition of Cardiac Ca²⁺ Release Channels (RyR2) Determines Efficacy of Class I Antiarrhythmic Drugs in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4(2): 128-135.
- [23] Franquini JV, Medeiros AR, Andrade TU, Araujo MT, Moyses MR, Abreu GR, et al. Influence of renal denervation on blood pressure, sodium and water excretion in acute total obstructive apnea in rats [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2009, 42(2): 214-219.
- [24] Grimson KS. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy and celiac ganglionectomy in the treatment of hypertension [J]. *Ann Surg*, 1941, 114(4): 753-775.
- [25] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study [J]. *Lancet*, 2009, 373(9671): 1275-1281.
- [26] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9): 932-934.
- [27] Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, Schreieck J, Neuberger HR, Eick C, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience [J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(1): 63-67.

(本文编辑: 王庆红)