

## 心脏再同步化治疗与左房容积指数变化的关系研究

王 骄,梅 霞<sup>△</sup>

(重庆市中山医院心血管内科 400013)

**摘要:**目的 旨在评价心脏再同步化治疗(CRT)对左房结构和功能的影响。方法 选择2011年6月至2013年12月在本院心内科施行CRT治疗慢性心力衰竭的患者14例,其中男8例,女6例,所有患者均接受起搏器植入、CRT优化及规范的药物治疗,并随访6个月临床与超声指标[包括治疗前后的左心室收缩末期容积指数(LVESVi)和左心室舒张末期容积指数(LVEDVi)、左房最大容积指数(iLAVmax)、心房收缩前左房容积指数(iLAVpre)及左房最小容积指数(iLAVmin)等]。LVESVi降低幅度大于10%被视为CRT治疗有反应。结果 CRT治疗反应者(71.4%)与无反应者(28.6%)具有相似的基线特征和左室容积指数,但CRT治疗有反应者iLAVmax更低( $P<0.05$ )。CRT显著降低LVESVi( $P<0.01$ )、LVEDVi( $P<0.01$ )、iLAVmax( $P=0.004$ )、iLAVpre( $P=0.003$ )和iLAVmin( $P<0.01$ ),但与无反应者相比,治疗有反应者iLAVmax降低更显著。相关分析显示LVEDVi与iLAVmax、iLAVmin显著相关( $P<0.05$ )。结论 CRT治疗能够显著改善iLAVpre,iLAVmax可能成为逆转左室重构的潜在预测因素。

**关键词:**心力衰竭;左室重构;心脏再同步化治疗;左室容积指数;左房容积指数

中图分类号:R541.7

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)30-4016-03

## Relationship between cardiac resynchronization therapy and change of left atrial volume index

Wang Jiao, Mei Xia<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing 400013, China)

**Abstract: Objective** To prospectively assess the association between cardiac resynchronization therapy (CRT) and left atrial volume. **Methods** Fourteen patients with chronic heart failure, sinus rhythm and left bundle branch block were enrolled in this study and prepared for CRT implantation. Clinical and echocardiographic evaluations were performed before CRT implantation and 6 months later. Followings were parameters of the left atrial and left ventricular volume: left ventricular end-systolic volume index (LVESVi) and end-diastolic volume index (LVEDVi), maximal LAV index (iLAVmax), etc, LAV index before atrial systole (iLAVpre) and minimal LAV (iLAVmin). CRT responders were defined as those whose reduction rates were more than 10% in iLVESV in 6-month follow-up. **Results** Responders (71.4%) and non-responders (28.6%) had similar baseline, clinical characteristics and pre-implantation LV volumes. However, iLAVmax in the responders was remarkably lower than that in non-responders. CRT therapy significantly reduced LVESVi ( $P<0.01$ ), LVEDVi ( $P<0.001$ ), iLAVmax ( $P=0.004$ ), iLAVpre ( $P=0.003$ ) and iLAVpost ( $P<0.01$ ), but when compared with the non-responders, iLAVmax was much lower in responders. Correlation analysis showed that there was a significant correlation of LVEDVi with iLAVmax, iLAVpost ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CRT therapy can significantly improve iLAVpre and iLAVmax may be a predictor of LV reverse remodeling.

**Key words:** heart failure; ventricular remodeling; cardiac resynchronization therapy; left ventricular volume index; left atrial volume index

随着人口老龄化,心肌梗死药物治疗和介入治疗取得长足进展,高血压药物治疗的日益规范,患者的寿命得以延长,慢性心力衰竭患者的比例也逐年上升。尽管规范化的慢性心力衰竭药物治疗取得了很大进展,但预后仍然很差,轻、中度慢性心力衰竭患者1年的成活率为80%~90%,重度慢性心力衰竭患者仅为50%~60%<sup>[1]</sup>。心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)作为一种治疗慢性心力衰竭的有效方法,已逐渐被人们接受,目前的研究已证实,它能改善慢性心力衰竭患者的左室收缩功能,逆转或终止慢性心脏重构,从而缓解症状,降低病死率<sup>[2]</sup>。

在慢性心力衰竭患者中,传导延迟很大程度上会造成合并房室收缩不协调,而左房与左室的运动不协调将直接导致二尖瓣反流和心房收缩功能的降低,引起心功能的进一步恶化<sup>[3-5]</sup>。慢性心力衰竭也导致左房长期暴露于高压负荷下,促使左房

结构重构,左房直径增加也被视为慢性心力衰竭预后的重要预测因素<sup>[3-6]</sup>。目前已经明确CRT治疗后左室重构显著改善,但房室收缩同步的改善是否有助于左房结构和功能的恢复目前尚不十分清楚。因此,本研究旨在评价CRT治疗后左房容积和功能的变化。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2011年6月至2013年12月在本院心内科施行CRT治疗慢性心力衰竭的患者14例,男8例,女6例,年龄41~82岁,平均(58.9±13.0)岁。所有患者中,缺血性心肌病4例,扩张性心肌病8例,合并高血压、糖尿病分别为4例和2例;NYHA分级Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级分别为4、8、2例。服用倍他乐克的患者5例,服用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEIs)或血管紧张素受体拮抗剂(ARBs)11例,服用利尿剂14例;QRS宽度平均为(156±12)ms。所有入选患者均符合以下标准:慢

性心力衰竭正规药物治疗后 NYHA II ~ IV 级;伴有室内传导阻滞;QRS 波时限大于 130 ms;左室射血分数(LVEF) < 35%;左室舒张末内径大于 55 mm;具有置入 CRT 的意愿,愿意进行至少 6 个月的临床和超声心动图随访。排除标准为:持续性心房颤动或自主心率小于 40 次/min;瓣膜病或心包积液;图像质量极差者。

1.2 方法

1.2.1 起搏器置入及 CRT 优化 常规采用经静脉途径植入右心房及左、右心室电极。在放置左心室起搏导线之前,先行冠状静脉窦造影显示各静脉分支,根据术前多普勒组织显像显示的最晚激动部位及患者具体心脏静脉的走行分布选择靶静脉(一般为左室侧静脉或左室侧后静脉),植入左心室起搏导线。然后分别放置右心房、右心室起搏导线,起搏部位分别位于右心耳和右室心尖部,将脉冲发生器同导线相连后植入锁骨下起搏器囊袋中。起搏器型号为百多力 Biotronik stratus LV,采用 DDD 起搏模式,A-V 间期常规设置 SAV 100 ms,PAV 130 ms,V-V 间期初设为 0 ms,于术后 1 周、1 个月及 3 个月后根据脉冲多普勒心脏超声优化 CRT 房室间期及心室间间期,以左室获得最大心排出量为标志。

1.2.2 左室、左房的超声心动图评价 所有入选 CHF 患者均在入院后第 2 天行超声心动图检查。采用美国 GE2 vivid 7 型彩色多普勒超声诊断仪,M3S 探头,频率 1.7~3.4 MHz,探测深度为 15~18 cm,扫描角度为 90°~120°,组织多普勒显像帧频大于每秒 100 帧,外接 Echopac 数字超声工作站。超声检查由不知情的心脏超声专科医师完成。基于改良的 Simpson 法,于左室心尖部获取四心腔切面检测左室容积和 LVEF。测量二尖瓣血流图左室快速充盈 E 峰、心房收缩 A 峰,舒张早期二尖瓣血流速度与舒张早期二尖瓣环运动速度的比值(E/E'),舒张早期二尖瓣血流速度与舒张晚期二尖瓣血流速度比值(E/A)。

分别获取心尖四腔心切面和左心两腔心切面,勾画出左房的面积(A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>),测量二尖瓣环连线中点至左房顶部的距离(L),左心房容积=0.85×A<sub>1</sub>×A<sub>2</sub>,左心房容积指数=左房容积/体表面积。左房总的排空容积比(LAEF<sub>tot</sub>)=[(iLAV<sub>max</sub> - iLAV<sub>min</sub>)/iLAV<sub>max</sub>]×100,左房被动排空容积比(LAEF<sub>pas</sub>)=[(iLAV<sub>max</sub> - iLAV<sub>pre</sub>)/iLAV<sub>max</sub>]×100,左房主动排空容积比(LAEF<sub>con</sub>)=[(iLAV<sub>pre</sub> - iLAV<sub>min</sub>)/iLAV<sub>pre</sub>]×100。iLAV<sub>max</sub>(m<sub>1</sub>/m<sub>2</sub>)、iLAV<sub>pre</sub> 和 iLAV<sub>min</sub> 指左室收缩末期时的左房最大容积指数,心房收缩前左房容积指数及左房最小容积指数。术后 6 个月随访复查超声,以 LVESVi 降低幅度大于 10% 为有反应的标准。

1.2.3 血浆生化指标分析 取被研究者入院后第 2 天清晨、空腹 12 h、未下床活动之前的肘静脉血约 5 ml,采用乙二胺四乙酸抗凝管肘静脉取血,2 h 内离心,吸取上层血浆,冷冻保存于-80℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法测定血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,试剂盒由美国 ADR 公司生产,所用仪器为西班牙 Grifols 公司 TRITURUS 全自动酶免分析仪。BNP 检测范围为 1~5 000 ng/L(0.29~1 440.90 pmol/L)。

1.2.4 患者随访和药物治疗 记录所有慢性心力衰竭患者临床诊断,血肌酐、血脂、血浆 NT-proBNP 水平,以及左房与左室超声心动图的上述指标等。

所有入选患者根据病情需要给予长期规律的药物治疗,包

括抗心律失常药物;β-受体阻滞剂,ACEIs 或 ARBs,强心药,利尿剂等。随访内容包括:详细询问病史;体格检查;评估纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级;采用《明尼苏达心力衰竭患者生活质量问卷》评定患者生活质量;应用 6 分钟步行距离客观评价患者运动耐量等。根据随访指导患者用药及检查,并记录患者终点事件。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,起搏前和起搏后 6 个月的各连续变量的比较采用配对 t 检验;单因素相关分析采用 Pearson 相关系数表达,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRT 的临床疗效 1 例患者术后出现膈肌刺激,通过减少左室电极输出和改变电极极性后,膈肌刺激频率减少;2 例患者术后出现左室电极阈值增高,左室电极输出 5.0 V/0.4 ms 不能夺获左室,将左室电极输出调整为 7.5 V/0.8 ms 后夺获左室。CRT 术后 6 个月 9 例患者 NYHA 分级心功能至少改善 1 级,由术前的(2.9±0.7)级改善为(1.9±0.8)级,P<0.01,临床有效率为 71.4%;QRS 宽度由术前的(156±12)ms 明显降低为(127±10)ms(P<0.01)。Log(NT-proBNP)值由 3.56±0.36 降低至 3.04±0.60(P<0.01),见表 2。

2.2 CRT 的超声心动图疗效 CRT 术前和术后 6 个月超声心动图参数的变化见表 1。CRT 术后 6 个月,LVEDVi 和 LVESVi 明显降低(P<0.01),LVEF 由(25.2±6.7)%增加到(31.9±9.1)%,P<0.05。二尖瓣反流减少,从(38.3±3.1)mL 变为(19.1±1.9)mL,P<0.01。其中,根据超声心动图结果定义的有效者即左室收缩末容积缩小比例大于 10.0% 的患者占 10 例(女 4 例、男 6 例),其有效率为 71.4%。

表 1 基线和 6 个月随访时的临床和超声心动图参数( $\bar{x} \pm s$ )

项目	基线	6 个月	P
QRS 宽度(ms)	156.0±12.0	127.0±10.0	<0.01
NYHA 分级	2.9±0.7	1.9±0.8	0.035
LVEDVi(mL/m <sup>2</sup> )	120.2±20.4	97.0±21.3	<0.01
LVESVi(mL/m <sup>2</sup> )	90.3±13.3	71.1±16.7	<0.01
LVEF(%)	25.2±6.7	31.9±9.1	0.010
二尖瓣回流:			
EROA(mm <sup>2</sup> )	25.1±2.1	13.1±1.9	<0.01
RVol(mL)	38.3±3.1	19.1±1.9	0.000
E/A	1.5±0.2	1.0±0.1	0.000
E/E'	19.7±3.0	13.4±2.1	0.000
iLA diameter(mm/m <sup>2</sup> )	35.0±2.9	33.9±2.5	0.041
iLAVmax(mL/m <sup>2</sup> )	50.8±7.4	45.8±8.2	0.004
iLAVpre(mL/m <sup>2</sup> )	35.3±7.4	27.5±9.4	0.003
iLAVpost(mL/m <sup>2</sup> )	42.7±9.3	37.8±7.4	0.000
LAEF <sub>tot</sub> (%)	30.4±11.2	41.1±13.4	0.003
LAEF <sub>pas</sub> (%)	16.8±11.5	17.3±8.5	0.910
LAEF <sub>con</sub> (%)	16.4±11.3	28.1±17.9	0.042
NT-proBNP(ng/L)	4 756.6±3 709.9	2 413.9±3 077.8	0.110
Log(NT-proBNP)	3.6±0.4	3.0±0.6	0.022

EROA:有效反流口面积;RVol:反流血容量。

与术前相比,术后 6 个月左房直径和左房最大容积显著降

低。相应地, iLAVpre 及 iLAVmin 同期亦显著降低, 而 LAE-Ftot 和 LEAFcon 显著改善, LEAFpas 无明显差异 ( $P=0.910$ ), 提示左房结构和功能的显著改善。CRT 治疗无反应患者的基线 iLAVmax 显著高于治疗有反应者 [ $(57.8 \pm 4.4)$  vs.  $(47.9 \pm 6.4)$ ,  $P=0.016$ ]。

相关分析显示 LVEDVi 与 iLAVmax ( $r=0.458$ ,  $P=0.049$ )、iLAVpost ( $r=0.795$ ,  $P<0.01$ )、LAEFpas ( $r=-0.693$ ,  $P=0.006$ ) 显著相关。

### 3 讨 论

CRT 通过心房同步的双心室起搏纠正心室间或心室内的不同步, 增加心室排空和充盈。通过优化房室传导, 增加心室充盈时间, 减少二尖瓣反流, 提高射血分数<sup>[5]</sup>。除了这一急性机械作用, 长期的起搏已被证实可以逆转左心室重构, 减低病死率<sup>[5,7]</sup>。本研究探讨了本院单中心的心脏再同步化起搏器治疗对左房功能与结构的影响, 研究结果证实 CRT 治疗不仅显著改善慢性心力衰竭患者心功能状态及左室重构, 也对左房结构与功能改善有明显益处, 即降低 iLAVmax 的同时增加左房被动排空容积。

与既往研究类似<sup>[8-9]</sup>, 本研究结果表明植入术后 6 个月, CRT 治疗不仅明显改善患者心功能分级和提高射血分数, 亦明显降低 LVEDVi 和 LVESVi, 减少二尖瓣反流量, 明显改善左室舒张功能 (E/A 比值降低)<sup>[3]</sup>。本研究结果与既往结果一致, 证明 CRT 能改善心室收缩同步性, 并随着时间的变化, 左室收缩功能和心室重构进一步改善。

左房是一种非对称的薄壁结构, 持续性地病理性左室充盈压增加 6 个月, 左房容积亦将显著增大, 因此这也提供了一个简单的非侵入性方法评价左室舒张功能障碍的程度。理论上, CRT 治疗优化房室传导、减少二尖瓣反流及提高射血分数的同时, 有助于降低左房内压力负荷及增加左房内血流排空, 最终改善左房射血功能与结构重构<sup>[3]</sup>。最近数据表明 LA 扩张为常见的心血管预后的预测因子, 如房颤、充血性心力衰竭、心血管原因死亡和脑卒中<sup>[1,10-11]</sup>。尽管如此, 很少有研究探讨 CRT 治疗对左房结构与功能的影响。一项回顾性研究表明 CRT 治疗前的左房增大是病死率的预测指标, Rossi<sup>[13]</sup> 的研究表明左房直径 (或 iLAVpre) 是 CRT 植入后反应和左室重构逆转的重要预测因子<sup>[1,12-14]</sup>。本研究是国内首个研究探讨了 CRT 治疗对左房容积与结构的影响, 结果表明 CRT 治疗 6 个月后患者 iLAVmax、iLAVpre 及 iLAVmin 明显降低, 而左房总的排空容积比和左房主动排空容积比获得相应改善, 提示左房结构和功能的显著改善。MADIT-CRT 研究的数据分析表明, 左房结构重构的改善与 CRT 治疗后患者房性心律失常的发生率降低密切相关<sup>[15]</sup>。此外, 本研究亦提示 CRT 治疗无反应患者的基线 iLAVmax 较治疗有反应患者的更高, 且基线 LVEDVi 与 iLAVmax、iLAVpost、LAEFpas 显著相关, 这也与之前的研究结果一致<sup>[12-13]</sup>, 然而基线 iLAVmax 是否能够成为预测 CRT 治疗反应的预测因子尚需更大样本量进一步证实。本研究仅采用了心脏超声评价了左房容积和排空分数, 而新近出现的三维斑点跟踪技术评价左房功能可能是重要补充。

综上所述, 本研究结果表明 CRT 治疗不仅能够显著逆转左室结构重构, 同时也能显著改善 iLAVmax 和排空分数, iLAVmax 可能是逆转左室重构的预测因素。

### 参考文献:

[1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guide-

lines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European society of cardiology. developed in collaboration with the heart [J]. Eur Heart J, 2012, 33(14): 1787-1847.

- [2] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy; the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European society of cardiology (ESC). developed in collaboration with the European heart rhythm association [J]. Eur Heart J, 2013, 34(29): 2281-2329.
- [3] Gabrielli L, Sitges M, Mont L. Assessing reverse remodeling in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy and its impact on prognosis [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2012, 10(11): 1437-1448.
- [4] Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, et al. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy [J]. Eur Heart J, 2008, 29(6): 757-765.
- [5] Gorcsan J, Yu CM, Sanderson JE. Ventricular resynchronization is the principle mechanism of benefit with cardiac resynchronization therapy [J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(6): 737-746.
- [6] Gold MR, Thébault C, Linde C, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) study [J]. Circulation, 2012, 126(7): 822-829.
- [7] Prinzen FW, Vernooij K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy [J]. Circulation, 2013, 128(22): 2407-2418.
- [8] Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy [J]. Circulation, 2010, 122(10): 985-992.
- [9] Gold MR, Daubert JC, Abraham WT, et al. Implantable defibrillators improve survival in patients with mildly symptomatic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the long-term follow-up of remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6(6): 1163-1168.
- [10] Welles CC, Ku IA, Kwan DM, et al. Left atrial function predicts heart failure hospitalization in subjects with preserved ejection fraction and coronary heart disease: longitudinal data from the heart and soul study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(7): 673-680.
- [11] Lim TK, Dwivedi G, Hayat S, et al. Independent value of left atrial volume index for the prediction of mortality in patients with suspected heart failure (下转第 4021 页)

微药物不良反应,无因 Lev 过量服用死亡患者。本研究中服药剂量在一般用量  $10\sim 70\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ <sup>[17-18]</sup> 范围内。且出现药物不良反应患儿服药剂量均低于  $40\text{ mg}/\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。我们认为 Lev 的药物不良反应可能与患儿体质有关,部分患儿也可能是与初始添加剂量过大、过快有关,与服药总剂量是否存在必然联系尚需进一步探讨。另外在本研究中 Lev 的药物不良反应出现时间早,持续时间较短,大多自行消失,也与既往研究结果相符<sup>[19]</sup>。

总之,本研究显示,Lev 是一种广谱有效的抗癫痫药物,作为单药治疗或添加治疗对部分或全身性发作均具有良好疗效,且有较高的耐受性、保留治疗率,对 1 个月至 1 岁内儿童癫痫是一种有益的选择。

#### 参考文献:

- [1] 黄铁栓,朱金兰.卡马西平和左乙拉西坦单药治疗儿童部分发作性癫痫的对照研究[J].儿科科学杂志,2010,16(4):25-27.
- [2] Pina-Garza JE, Schiemann-Delgado J, Yang H, et al. Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to < 4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks[J]. Clin Ther, 2010, 32(11): 1935-1950.
- [3] 张玉琴.左乙拉西坦添加治疗和单药治疗≤4 岁儿童癫痫的疗效及安全性[J].实用儿科临床杂志,2010,19(16): 1276-1278.
- [4] Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, et al. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy[J]. Pediatr Neurol, 2007, 36(4): 227-230.
- [5] 程艳,谭忠友,何杨帆,等.左乙拉西坦单药治疗婴幼儿癫痫 56 例临床观察.重庆医科大学学报[J]. 2012, 37(11): 1022-1024.
- [6] 高志杰,姜玉武.左乙拉西坦单药治疗小儿癫痫的疗效和安全性随访研究[J].中国当代儿科杂志,2008,10(6): 711-714.
- [7] Lee YJ, Kang HC, Kim HD, et al. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam therapy in pediatric intractable epilepsy[J]. Pediatr Neurol, 2010, 42(2): 86-92.
- [8] Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and monotherapy trial[J]. Seizure, 2005, 14(1): 66-71.
- [9] Grosso S, Franzoni E, Coppola G, et al. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy[J]. Seizure, 2005, 14(4): 248-253.
- [10] Goldberg-Stern H, Feldman L, Eidlitz-Markus T, et al. Levetiracetam in children, adolescents and young adults with intractable epilepsy: efficacy, tolerability and effect on electroencephalogram—a pilot study[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2013, 17(3): 248-253.
- [11] Peake D, Mordekar S, Gosalakal J, et al. Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year[J]. Seizure, 2007, 16(2): 185-189.
- [12] Von Stuelpnagel C, Holthausen H, Kluger G. Long-term use of Levetiracetam in patients with severe childhood-onset epilepsy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2007, 11(6): 341-345.
- [13] Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam a review of its use in epilepsy[J]. Drugs, 2011, 71(4): 489-514.
- [14] Cormier J, Chu CJ. Safety and efficacy of levetiracetam for the treatment of partial onset seizures in children from one month of age[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9: 295-306.
- [15] Ozkale Y, Ozkale M, Saygi S, et al. Long-Term accidental overdose of levetiracetam in an infant[J]. J Child Neurol, 2013, 29(7): 959-961.
- [16] Bodmer M, Monte AA, Kokko J, et al. Safety of non-therapeutic levetiracetam ingestions—a poison center based study[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011, 20(4): 366-369.
- [17] Goraya JS, Khurana DS, Valencia I, et al. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy[J]. Pediatric neurology, 2008, 38(3): 177-180.
- [18] Cilio MR, Bianchi R, Balestri M, et al. Intravenous levetiracetam terminates refractory status epilepticus in two patients with migrating partial seizures in infancy[J]. Epilepsy Res, 2009, 86(1): 66-71.
- [19] Farooq MU, Bhatt A, Majid A, et al. Levetiracetam for managing neurologic and psychiatric disorders[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(6): 541-561.

(收稿日期:2014-06-14 修回日期:2014-07-29)

(上接第 4018 页)

- referred from the community[J]. Heart, 2009, 95(14): 1172-1178.
- [12] Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy(MADIT-CRT)[J]. Circulation, 2011, 124(14): 1527-1536.
- [13] Rossi L, Malagoli A, Piepoli M, et al. Indexed maximal left atrial volume predicts response to cardiac resynchronization therapy[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 3629-3633.
- [14] Shen X, Nair CK, Holmberg MJ, et al. Impact of left atrial volume in prediction of outcome after cardiac resynchronization therapy[J]. Int J Cardiol, 2011, 152(1): 13-17.
- [15] Brenyo A, Link MS, Barsheshet A, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces left atrial volume and the risk of atrial tachyarrhythmias in MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy)[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(16): 1682-1689.

(收稿日期:2014-06-08 修回日期:2014-07-22)