

浙江大学

硕士学位论文

血压变异性和心率变异性的关联分析

姓名：白岩

申请学位级别：硕士

专业：生物医学工程

指导教师：宁钢民

20060501

摘 要

血压变异性 (Blood pressre variability, BPV) 和心率变异性 (Heart Rate Variability, HRV) 被认为是反映自主神经活动的重要定量指标。自主神经系统在心血管系统的调节中发挥重要的作用, 一些心血管疾病的发生也与自主神经功能的受损密切相关, 因此血压和心率变异性的研究倍受关注。受采集技术等限制, 目前生理参数变异性的研究多集中于心率变异性, 而且对生理变异性参数与自主神经活动的关系也存在模糊和不确定的地方。本研究将探讨血压变异性 and 心率变异性的关联性, 联合使用血压变异性 and 心率变异性参数来深入了解自主神经系统对心血管系统的调节作用。

本研究, 在临床中分析了正常血压、正常高值血压和高血压人群的心率变异性; 利用心率变异性分析了高血压发生发展过程中自主神经系统的变化。通过动物实验进行了血压和心率变异性参数的关联分析; 对大鼠施加 α 受体、 β 受体和胆碱能受体阻断剂, 研究了生理变异性参数各频率分量与自主神经系统活动的关系。

结果表明, 正常血压组、正常高值血压组和高血压组三组之间, HRV 参数的数值都存在差异。正常血压组的 HRV 参数显著有别于正常高值血压组和高血压组, 而后两者的心率变异性参数则较为接近。当体位发生变化时, 与正常血压组和正常高值血压组相比, 高血压组 HRV 参数的变化更小。在动物实验中, 所有受体阻断剂都显著改变了血压和心率变异性各项参数, 交感神经阻断剂降低了血压和心率变异性的低频成分; 副交感神经阻断剂则导致心率变异性各频率成分的降低和血压变异性各频率成分的增大。

通过对上述结果进行分析, 可以得到如下结论: 1. 血压和心率变异性与自主神经系统的活动情况有密切关系, 而且与压力反射敏感性等多种心血管调节因素有关, 在应用时应充分考虑这些因素; 2. 使用心率变异性参数, 可以很好地区分处于高血压不同阶段的人群, 可用于阐明高血压发展过程中的一些生理变化, 显示了其临床应用价值; 3. 心率变异性与血压变异性存在关联, 此种关联性既反映了不同自主神经通路之间的相关性, 还反映了机体对血压波动的缓冲调

节机制，同时应用这两种参数有助于更好地了解机体的心血管调控活动。

关键词：血压变异性，心率变异性，自主神经系统，高血压，心血管调节

Abstract

Variability of blood pressure and heart rate is an important quantitative tool to assess the autonomic activity. Because autonomic nervous system plays essential role in cardiovascular control and is related with a series of cardiovascular diseases, a lot of researches have been conducted in this area. However, due to the limitation of measurement techniques, current researches mostly focus on heart rate variability, and there are still ambiguity and inconsistency in the understanding and application of this spontaneous variability. Thus our study investigated the association between blood pressure and heart rate variability and intended to apply them to the estimation of autonomic control to cardiovascular system.

In this study, clinical research was performed to analyze heart rate variability in people with normal, high normal and high blood pressure, in order to explore the alteration of autonomic control in hypertension and evaluate the practical significance of this variability. Meanwhile, animal experiments were employed to analysis association between blood pressure and heart rate variability; a radio telemetry system was applied to record ECG and blood pressure signals in rat, and receptor blockers of α -adrenergic, β -adrenergic and cholinergic receptors were treated to analyze autonomic influence on power spectrum of blood pressure and heart rate variability.

In clinical study, heart rate variability show different patterns among normal people, subjects with high normal blood pressure and hypertensives. Heart rate variability parameters of subjects with high normal blood pressure and hypertensives were similar, and were different with those of normal people. After head-up tilt, hypertensives had smaller alteration of heart rate variability than the other two groups. In animal experiments, all receptor blockers altered blood pressure and heart rate variability significantly. Blockers of sympathetic nerve reduced the low frequency

band of blood pressure and heart rate variability. Parasympathetic Blockade decreased heart rate variability, but increased blood pressure variability.

Based on these results, we conclude that: 1. This spontaneous variability has close relation with autonomic nervous system, however, it dose not indicate mean autonomic tone, but reflects the fluctuation and dynamic response of cardiovascular system, and may be affected by various factors, such as baroreflex sensitivity. 2. Parameters of heart rate variability can recognize subjects in different stages of hypertension and illustrate the alteration of cardiovascular control in the development of hyperternsion. 3. Heart rate variability is related to blood pressure variability as they both represent branches of autonomic nervous system, and this relation also reflects the baroreflex buffering of blood pressure fluctuation. Utilizing blood pressure and heart rate variability simultaneously will bring a better view of cardiovascular control activity.

Key words: Blood pressure and heart rate variability, Autonomic nervous system, Hypertension, Cardiovascular control

第一章 绪论

由于自主神经系统与人体心血管活动的调节有着密切的关系,而血压变异性(Blood Pressure Variability, BPV)和心率变异性参数(Heart Rate Variability, HRV)被认为反应了自主神经系统的活动水平,所以,可以应用这些参数来了解人体心血管系统的调控状况,尤其是在高血压等心血管疾病中的状况。

§ 1.1 自主神经系统及其对心血管活动的调节

§ 1.1.1 自主神经系统及其对心脏和血管的神经支配

自主神经系统是指调节内脏功能的神经装置,也可称为植物性神经系统或内脏神经系统。实际上,自主神经系统还是接受中枢神经系统的控制的,并不是完全独立自主的。按一般惯例,自主神经系统仅指支配内脏器官的传出神经,而不包括传入神经,具体地可其分成交感神经和副交感神经两部分(张镜如 2000)。

自主神经系统的功能在于调节心肌、平滑肌和腺体(消化腺、汗腺、部分内分泌腺)的活动。除少数器官外,一般组织器官都接受交感和副交感神经的双重支配。在具有双重支配的器官中,交感和副交感神经的作用往往具有拮抗的性质。例如,对于心脏,迷走神经具有抑制性作用,而交感神经具有兴奋性作用;对于小肠平滑肌,迷走神经能够增强其运动,而交感神经却具有抑制其运动的作用。这种拮抗性使神经系统能够从正反两个方面来调节内脏的活动,拮抗作用的对立统一是神经系统对内脏活动调节的特点。在一般情况下,交感神经中枢的活动和副交感神经中枢的活动是对立的,也就是说当交感神经系统活动相对加强时,副交感神经系统活动则处于相对减退的地位,而在外周的作用方面却表现协调一致。但是,在某些情况下,也可出现交感和副交感神经系统活动都增强或都减退,然而两者间必有一个占优势。在某些外周效应器上,交感和副交感神经的作用是一致的,例如唾液腺的交感神经和副交感神经支配都有促进分泌的作用;但两者的作用也有差别,前者的分泌粘稠,而后者的分泌稀薄。

交感神经系统的活动一般比较广泛,常以整个系统参与反应。例如,当交感神经系统发生反射性兴奋时,除心血管功能亢进外,还伴有瞳孔散大、支气管扩

张、胃肠活动抑制等反应。有人认为,交感神经系统作为一个完整的系统进行活动时,其主要作用在于促使运动机体能适应环境的急剧变化。

副交感神经系统的活动,不如交感神经系统的活动那样广泛,而是比较局限的。其整个系统的活动主要在于保护机体、休整恢复、促进消化、积蓄能量以及加强排泄和生殖功能等方面。例如,心脏活动的抑制,瞳孔缩小避免强光的进入,消化道功能增强以促进营养物质吸收和能量补给等,这些都是副交感神经积蓄能量和保护机体的例子。

交感神经和副交感神经主要通过如下方式来支配心血管系统中的主要器官:在心脏中,交感节后神经元末梢释放的递质为去甲肾上腺素,对心肌的效应主要与心肌细胞膜上的 β 型肾上腺素能受体结合来实现,可导致心率加快,房室交界的传导加快,心房肌和心室肌的收缩能力加强。而心脏中的副交感神经也被称为迷走神经,其节后纤维末梢释放的乙酰胆碱作用于心肌细胞膜的M型胆碱能受体,可导致心率减慢,心房肌收缩能力减弱,心房肌不应期缩短,房室传导速度减慢,即具有负性变时、变力和变传导作用。一般说来,心迷走神经和心交感神经对心脏的作用是相对抗的。但是当两者同时对心脏发生作用时,其总的效应并不等于两者分别作用时发生效应的代数和。在多数情况下,心迷走神经的作用比交感神经的作用占有较大的优势。

而在血管中,除真毛细血管外,血管壁都有平滑肌分布。支配血管平滑肌的神经纤维可分为缩血管神经纤维和舒血管神经纤维两大类,两者又统称为血管运动神经纤维。缩血管神经纤维都是交感神经纤维,故一般称为交感缩血管纤维,且体内几乎所有的血管都受交感缩血管纤维支配。人体内多数血管只接受交感缩血管纤维的单一神经支配。在安静状态下,交感缩血管纤维持续发放约1-3次/秒的低频冲动,称为交感缩血管紧张,这种紧张性活动使血管平滑肌保持一定程度的收缩状态。当交感缩血管紧张增强时,血管平滑肌进一步收缩;交感缩血管紧张减弱时,血管平滑肌收缩程度减低,血管舒张。在不同的生理状况下,交感缩血管纤维的放电频率在每秒低于1次至每秒8-10次的范围内变动。这一变动范围足以使血管口径在很大范围内发生变化,从而调节不同器官的血流阻力和血流量。在人体中还存在着副交感舒血管纤维,但其活动只对器官组织局部血流起调节作用,对循环系统总的外周阻力影响很小。

§ 1.1.2 自主神经系统与压力感受性反射

机体对心血管活动的神经调节是通过各种心血管反射实现的。当机体处于不同的生理状态如变换姿势、运动、睡眠时,或当机体内、外环境发生变化时,可引起各种心血管反射,使心输出量和各器官的血管收缩状况发生相应的改变,动脉血压也可发生变动。心血管反射一般都能很快完成,其生理意义在于使循环功能适应于当时机体所处的状态或环境的变化(张镜如 2000)。而自主神经系统则主要参与了其中的压力感受反射调节活动。

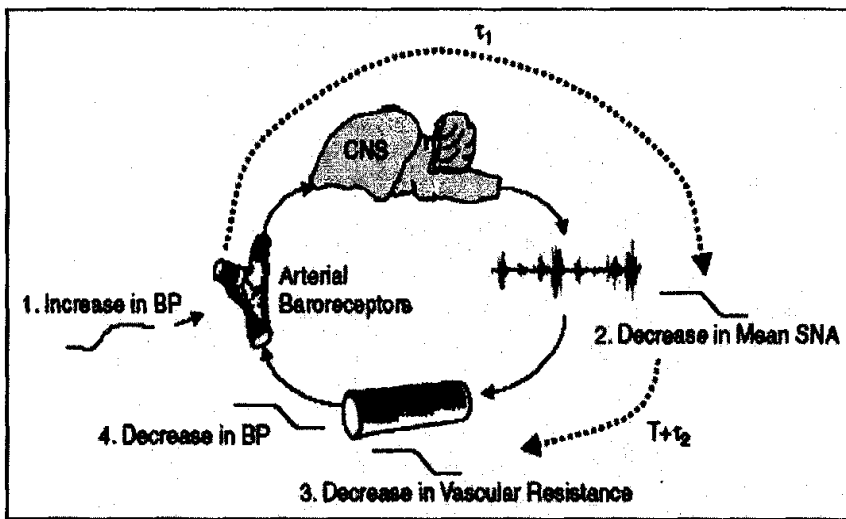


图 1.1 压力反射调节的过程,以血压上升的情况为例(Malpas *et al.* 2001)

压力感受性反射的感受装置是位于颈动脉窦和主动脉弓血管外膜下的感觉神经末梢,称为动脉压力感受器。动脉压力感受器并不是直接感觉血压的变化,而是感觉血管壁的机械牵张程度。当动脉血压升高时,动脉管壁被牵张的程度就升高,压力感受器发放的神经冲动也就增多。在一定范围内,压力感受器的传入冲动频率与动脉管壁扩张程度成正比。如图 1.1 所示,动脉血压升高时,压力感受器传入冲动增多,通过中枢机制,使心迷走紧张加强,心交感紧张和交感缩血管紧张减弱,其效应为心率减慢,心输出量减少,外周血管阻力降低,故动脉血压下降。反之,当动脉血压降低时,压力感受器传入冲动减少,使迷走紧张减弱,交感紧张加强,于是心率加快,心输出量增加,外周血管阻力增高,血压回升。

而整个调节过程则可以视为一个闭环反馈系统。

除以上调节方式外,体液调节(肾素-血管紧张素系统等)和局部血流调节等,亦在心血管调节过程中发挥了相当重要的作用。

§ 1.2 心血管变异性参数与自主神经系统

早在十八世纪中叶,人们已开始注意到许多血流动力学参数如动脉血压、射血分数、心率等都呈现一定的周期性,它们在连续的多个心动周期中以一定的频率重复着,但并不是一个绝对的常数,它们在每搏之间存在一定的波动性。而首次发现其潜在临床意义则是在 1963 年, E.H.Hon 等发现在分娩时, 胎儿心率的 R-R 间期变化减小预示胎儿受迫, 急需快速分娩(Hon and Lee 1963)。自此许多科学家开始致力于这方面的研究, 并发现血流动力学参数的这种每搏之间的变异性是评价自主神经系统交感、副交感功能的一个有价值的指标。近年来随着计算机技术和数字信号处理技术的发展, 为研究血流动力学参数的这种变异性提供了许多科学的方法, 因而在临床上具有广泛的推广和应用价值。

血压和心率中与呼吸相关的节律性波动最早是由 Traube 于 1865 年在血压波中发现, 四年后 Hering 开始注意到这种节律的波动主要来源于呼吸运动, 因此后人就把它称为 Traube-Hering 波, 在临床上通常把这种由呼吸运动而引起的心率波动称为呼吸性窦性心律不齐。1876 年, Mayer 报道血压也以比呼吸节律慢的频率波动, 并说明这些波动与血管舒缩活动有关(郑达安 1996)。近年来随着数据采集和分析领域的技术进步, 更复杂的方法被用于研究循环系统的节律现象, 尤其是频域分析技术的使用(Akselrod *et al.* 1981), 这使得血压和心率变异性的分析得到了更广泛的应用。在血压和心率的波动中存在着三个主要的周期性节律, 每种节律的周期都不超过一分钟, 并且在频谱中表现出独立的谱峰("Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology" 1996)。0.15-0.4Hz 的频率类似于正常呼吸的频率, 定义为高频段 (HF); 0.1Hz 附近的波动被称为低频段 (LF); 0.02-0.04Hz 的频段称为极低频 (VLF), 可能与一系列心肺活动与机制相关。这三个频段有时也被称为高频 (HF), 中频 (MF) 和低频 (LF)。尽管这些波动的频段与幅度通常

比较稳定,但也会受到不同的行为模式的影响而发生变化,尤其是在 0.02-0.04Hz 的频段。所以一些研究者往往只考虑高频与低频成分。

根据图 1.1 所示的压力反射过程,研究者通过交感神经切除术及各种受体阻断剂的施加来打断其中的反射支路,以了解血压和心率变异性中各频率成分的生理机制(Akselrod *et al.* 1985; Pomeranz *et al.* 1985; Pagani *et al.* 1986; Japundzic *et al.* 1990; Cerutti *et al.* 1991; Malliani *et al.* 1991; Montano *et al.* 2001)。对血压变异性的研究表明血压波动中的低频成分可能来源于血管舒张活动,主要受 α 交感神经的调节,同时心率变异性的低频成分对其也有补偿作用。而高频成分主要反映了呼吸的机械性作用,较少受神经系统的影响,但神经系统通过对心率变异性的调节而对这一成分产生一定的作用。在心率变异性的研究中则发现,其高频成分反映了副交感神经的活动,而低频成分可能既反映了交感神经的作用也反映了副交感神经的作用。而血压和心率变异性中极低频成分的生理学机制目前还不是很清楚,基本上认为是受热温度的调节,反映了肾素-血管紧张素系统及其它体液因素按新陈代谢的需要来调节心血管功能,使心率、血压的变化呈现更长周期的规律性。总之,血压和心率变异性的高频和低频成分被认为是评价自主神经活动的重要的量化指标。

但关于血压和心率变异性与自主神经的关系也有不同的意见(Eckberg 1997; Malpas 2002)。一些研究者认为变异性参数的数值与自主神经的活动之间并不是简单的线性关系(Goldberger *et al.* 2001)。由于功率谱中的某个谱峰可能受不同的心血管调控机制影响,而相同的调控机制又可能影响多个谱峰,这也会妨碍变异性参数的使用。甚至有人认为低频峰并不是探测交感神经活动的有效指标(Stauss *et al.* 1995),例如,一项研究表明在交感神经活动水平明显不同的人群中,其血压和心率变异性并无差别(Taylor *et al.* 1998)。所以,至少,在使用这些参数评价自主神经活动时,要采取谨慎的态度。

另外,血压和心率变异性分析已在一些临床医学及特种医学问题研究中得到应用(Pumpila *et al.* 2002)。所涉及的问题包括:运动、睡眠、疲劳、衰老、重力、工作负荷等,以及糖尿病、酒精性神经病变、颅脑与脊髓损伤、脑死亡判断、新生儿猝死综合征、肾衰、心血管疾病等。尽管有些机理问题目前还不甚清楚,但通过较大规模的流行病学研究及临床试验,尤其是关于心率变异性分析对少数疾

病的诊断和预后价值, 以及其特异性与敏感性, 均已被肯定。

§ 1.3 研究任务

由于自主神经系统与变异性参数的密切关系, 当那些与自主神经相关的疾病发生时, 也会引起血压和心率变异性的变化, 如高血压、心衰和糖尿病等。所以, 变异性参数分析对这些疾病的预防与治疗都有重要意义。而在血压和心率变异性的生理起源的研究中, 仍然存在不确定与模糊的地方, 众多研究者所获得的实验现象往往并不完全相同, 这也说明对变异性参数的生理解释可能还存在着某些缺陷, 以致不能全面地解释各种实验现象。本研究将通过临床研究和动物实验两个方面来对血压和心率变异性进行研究, 探讨血压和心率变异性的关联性, 及其临床应用和生理意义。

在临床研究中, 对我们科研小组所采集的高血压病人数据进行心率变异性分析, 观察在高血压疾病中 HRV 参数的变化, 探讨 HRV 的临床应用价值。

动物实验利用本实验室的生理遥测系统来进行。一方面, 遥测系统的优越性可以提供更客观的生理参数, 有利于我们更确切地把握变异性参数的生理意义; 另一方面, 通过动物实验可以加深对变异性参数的理解, 可据此对人体心血管参数的变异性特征进行更合理的解释。同时, 这些实验数据可以作为今后对这一领域进行进一步研究的基础。

进而, 我们将根据动物实验的结果对高血压病人心率变异性的变化进行生理解释。希望这部分研究结果, 有助于对高血压疾病发生发展过程的了解, 进而可以将这些结果应用于高血压疾病的预防与优化治疗。

另外, 由于信号采集方面的困难, 目前的变异性研究多集中于心率变异性上。所以, 我们还将讨论心率变异性和血压变异性的相互关系, 希望加深对变异性参数的理解, 并有助于血压变异性的临床应用。

由此本研究的目标将包括: 1. 变异性参数的生理意义; 2. 变异性参数在临床中的应用意义; 3. 血压变异性和心率变异性的相互关系。

第二章 研究方案设计

为了完成前述任务,本课题从动物实验和临床研究两方面同时入手,对血压变异性(BPV)和心率变异性(HRV)的生理意义进行研究。研究方案的总体设计如图 2.1 所示,通过动物实验了解 HRV 和 BPV 的生理意义,由此分析高血压中 HRV 变化所代表的生理意义,同时将两方面的分析相互印证,进一步明确变异性参数的生理含义。在此基础上,根据对动物实验中所了解的 BPV 的变化和生理意义,推断高血压中 BPV 可能的变化模式。

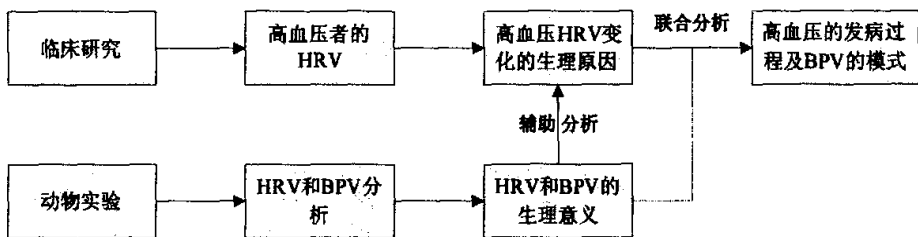


图 2.1 研究方案总体设计框图

§ 2.1 临床研究

本课题的临床研究主要针对高血压疾病进行,将探讨高血压疾病中 HRV 参数的变化,及其生理意义。

§ 2.1.1 方案设计

心血管疾病包括高血压、动脉粥样硬化和心力衰竭等已成为威胁人类健康的主要疾病之一,其发病率和死亡率已超过肿瘤性疾病而跃居第一。高血压作为常见多发病,在中国随着人民生活水平的提高患病率也持续上升,据推算我国高血压病人数已逾 1 亿,也就是每 3 个家庭或每 11 个人中即有一个高血压病人。在这些病人中存在着发病率高,致残率高,死亡率高;知晓率低,服药率低,控制率低的“三高三低”之特点。

目前,高血压的发病机理却仍不明确。而心血管系统的自主调节功能的改变

可能是原发性高血压致病的一个主要因素。在高血压患者中常表现出, 交感神经兴奋(Schlaich *et al.* 2004), 迷走神经活动减弱, 儿茶酚胺水平提高, 血压波动性增加, 压力反射敏感性下降等(Floras *et al.* 1988)。因此作为评价自主神经功能的敏感指标, 血压和心率变异性对于高血压的早期诊断和揭示高血压的发病机理可能有重要意义。

在对大鼠的研究中发现, 与年龄匹配的 WKY 大鼠相比, 自发性高血压大鼠 (Spontaneous Hypertensive Rat, SHR) 血压变异性的低频成分显著改变, 这一情况甚至在 SHR 大鼠尚未形成高血压时就已发生(Akselrod *et al.* 1987), 由此可能预示着 SHR 大鼠中交感神经对血管外周阻力的控制受到了损害。在人身上也有类似的发现(Schroeder *et al.* 2003)。高血压者的心率变异性, 通常表现为总功率及各频段绝对值的下降, 低频成分相对值的上升, 高频成分相对值的下降(Guzzetti *et al.* 1988), 从卧位到立位的体位改变时, 各参数数值变化的减小, 以及心率变异性昼夜节律的减少和消失(Dassi *et al.* 1991; Guzzetti *et al.* 1991)。而且这些情况会随着病情加重而变得更加明显。以上现象常被解释为, 在高血压患者自主神经的活动中交感神经变得更加兴奋(Parati *et al.* 1996; Pagani and Lucini 2001), 这也契合了人们以往对高血压的认识。

随着高血压的进一步发展, 开始造成靶器官损伤, 导致心力衰竭和左心室肥大等。这都会在心率变异性中有所反应。例如在严重的充血性心衰中, 心率变异性极度降低, 低频成分消失, 而只保留了很少一部分高频成分。

可见, 高血压的发病机理虽然未能明确, 但其与自主神经功能的异常有紧密联系已被广泛证实。所以对高血压病人的 HRV 进行分析, 有助于我们加深对变异性参数本质的理解, 同时也可以加深对高血压疾病的了解, 进而希望能够将结果应用于高血压的预防与治疗中。

§ 2.1.2 研究对象和方法

2004—2005 年, 本实验室利用浙江大学教师体检的机会, 与校医院合作, 开展“高血压疾病的优化治疗”的研究, 期间采集了大量人体心电数据。本课题通过对这批数据进行 HRV 分析, 研究 HRV 的生理意义以及与高血压的关系。

高血压一般定义为收缩压大于 140mmHg 和/或舒张压大于 90mmHg。但有研

研究表明,在血压低于这一阈值,即处在正常高值(最新的高血压预防指南将其定义为,收缩压 120-139mmHg 和/或舒张压 80-89mmHg)血压水平时,发生心血管事件(如心急梗塞等)的危险已经增加(Panza 2001),血管弹性也有所改变,同时正常高值本身也是高血压发病的危险因素之一。另一方面,由于血压的个体差异,及季节环境的变化、白衣效应、测量误差等因素的影响,会造成对临界高血压患者诊断的不准确性(Brueren *et al.* 1996)。所以,本课题中还将利用 HRV 分析正常高值血压人群与高血压发病的关系,这样将有利于高血压的预防和正确诊断,采取措施降低心血管风险,以及探讨高血压的发病机理。

由于在人体中使用大剂量的受体阻断剂有一定的危险性,所以在对人体的研究中,将采用体位改变的方法来刺激自主神经活动。当人体从平卧转为直立时,重力使血液集中于人体的下肢,导致中心静脉压降低,每搏输出量减少和收缩压降低。在正常情况下,这些变化会刺激压力感受反射,引发神经和体液的调节因素,使交感神经兴奋而副交感神经相对受到抑制,导致阻力血管收缩和心率加快,从而维持血压在原有的水平上。在发生这种变化时同时考察 HRV 的变化,即可进行生理意义分析。而在高血压中,由于自主神经系统的变化(Schutz *et al.* 1986),HRV 参数在体位改变时的变化模式也可能会发生改变。通过体位变化时的 HRV 参数,可以进一步分析正常人,正常高值血压人群和高血压人群这三组人之间的差异。

§ 2.2 动物实验方案

为研究变异性参数的生理意义,本研究中对大鼠施用受体阻断剂,并观察 BPV 和 HRV 在用药后的变化。

§ 2.2.1 实验原理

根据前面提到的压力感受性反射等生理知识,人体的心血管调节系统可以用如下的简化模型来表示(图 2.2),而血压和心率变异性参数就产生在这个模型的各个支路上(deBoer *et al.* 1987)。

综合考虑生理学知识和前人的研究成果,在心血管调控的闭环反馈过程中,呼吸可能通过如下方式影响了血压,呼吸的机械作用影响了每搏输出量或静脉回

血量,再通过压力反射影响副交感神经的活动,最终作用于 RR 间期,血压变异性和心率变异性的低频成分可能反映了这种有关副交感的变化。交感神经冲动在 0.1Hz 附近,反应过于迟缓以致无法调节呼吸活动。如§1.1 中所述,交感神经在心脏和血管中都有分布,分布于心脏的主要是 β 交感神经,而在血管中则是 α 交感神经占优势。因此血压变异性的低频成分直接反应了 α 交感神经活动。由于血压变异性参数和心率变异性参数分处压力反射的两端,因此可以建立模型利用这些频域参数来估算压力反射的敏感性(Laude *et al.* 2004)。由于这些调节机制都以一定的节律工作,就会在心率和血压变异性里产生类似的节律。呼吸的节律通常在 0.3Hz 左右,正对应于变异性参数频谱分析的类似谱峰,而当呼吸节律变化时也会在频谱中反映出来,有时还会影响其他谱峰的辨识。交感神经的工作频率则在 0.1Hz 左右,同样反映在心率和血压变异性的频谱中。

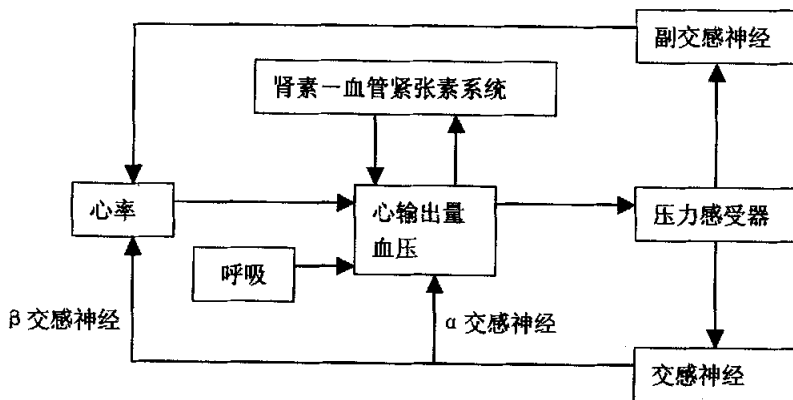


图 2.2 压力反射调节的简化模型

§ 2.2.2 材料和方法

对于上述模型,使用各种受体阻断剂可打断模型的支配通路和反馈过程,然后观察血压和心率变异性的相应变化,可以验证模型的精确性,了解变异性参数的生理起源。本研究中,应用了以下三种受体阻断剂。

酚妥拉明(Phentolamine)为 α 受体阻断剂。能显著降低外周血管阻力,增加血容量,增加组织血流量,改善微循环,改善内脏血流灌注。约 30min 药液浓度达峰值,作用维持 3—4h。降压作用在静注后 2min 或肌注 15—20min 产生,

肌肉注射作用维持 30~45 分钟。体内代谢迅速,主要由尿排泄。

普奈洛尔(Propranolol)为 β 肾上腺素能受体阻滞剂,属 b 类抗心律失常药代表药物。具有肾上腺素能 β 受体部位竞争性地抑制儿茶酚胺的作用,减弱或防止 β 受体兴奋而使心脏的收缩力与收缩速度降低,传导速度减慢,使心脏对运动或反应减弱,即阻断心肌 β 受体,减慢心率,抑制心脏收缩力与房室传导,循环血流量减少,心肌耗氧量降低;同时,阻滞心脏起搏点电位的肾上腺素能兴奋,从而产生抗心律失常作用。中枢和肾上腺素能神经元阻滞、抗肾素活性,扩血管前列腺素增效,压力感受器重置,以及心输出量减低等而使血压下降,发挥抗高血压作用。口服后 1~1.5h 达血药浓度峰值。吸收后大量分布于中枢神经系统,最大效应发生于 10min 内,持续约 1h。

阿托品(Atropine)为抗胆碱药,能解除平滑肌痉挛,抑制腺体分泌,较大剂量(1~2mg)可解除迷走神经对心脏的抑制,使心率加快;兴奋呼吸中枢。口服吸收迅速,1 小时后血药浓度即达峰值,半衰期为 4 小时,作用可维持约 3~4 小时。吸收后很快离开血液而分布于全身组织,可透过血脑屏障,也能通过胎盘进入胎儿循环。阿托品从其它粘膜也可吸收。肌肉注射后 12 小时内有 85%~88% 经尿排出。

综合考虑以上药物特性以及前人文献报道,本研究确定药物注射剂量,按大鼠体重,分别为酚妥拉明 5mg/kg,普奈洛尔 5mg/kg 和阿托品 2mg/kg。同时注射后记录血压和心电共 60 分钟,这段时间应该足以使药物发挥作用,使 BPV 和 HRV 发生相应的变化。

§ 2.2.3 数据采集技术

本课题在大鼠中进行心电和血压信号采集时,使用了遥测生理信号采集技术。在以往的类似研究中,研究者常常选择一些应用于清醒动物的数据采集技术,其间不可避免的使用一些导管、连线来获取血压和心电等,而通过电极、导管测量时要采用束缚动物的装置,这些束缚都将使得采集的数据中引入伪迹(artifacts),引起数据中出现偏差,这已经有很多文献报道(Irvine *et al.* 1997)。例如, Walsh 等的研究表明,对大鼠的麻醉,将导致动脉压下降 9%,心输出量增加 92%,总外周阻力减小 47%。另外,Livezey 报道 SD 大鼠在束缚后 5 分钟

后, 去甲肾上腺素 (NE) 和肾上腺素 (EPI) 达到最大值, 而且性别差异显著, 雌性和雄性 EPI 分别上升至正常值的 59 倍和 34 倍; NE 分别上升至正常值的 3 倍和 1.8 倍。故由传统的数据采集方法将引起动物生理参数和生化参数的一系列变化, 不能保证所测得的数据的可靠性。而本课题采用了本实验室中一种植入式的遥测数据采集系统, 能有效地去除由传统测量方法引起的数据偏差。

该系统由美国 Data Sciences International (DSI) 公司生产的, 可实现对大鼠血压、心电信号 24 小时连续监测, 此外大鼠的体温和活动度等其他生理信号亦被记录。

如图 2.3 所示, 该系统由四个主要部分组成: (1) 可移植的遥感发射器 (Transmitter), 它能够连续的转换、处理和发送在动物体内采集的多种生物信号; (2) 放置在室内笼子下面的接收器 (Receiver), 接收由发射器发射的无线信号, 接收器内一般有两个以直角分布的天线以防止信号的丢失; (3) 多路复用器 (Multiplexer) 整合由不同接收器传递来的多种信号, 并将信号传至数据采集系统; (4) 基于计算机的数据采集系统 (Data-Acquisition System), 它的主要功能是收集、显示和存储遥测数据。

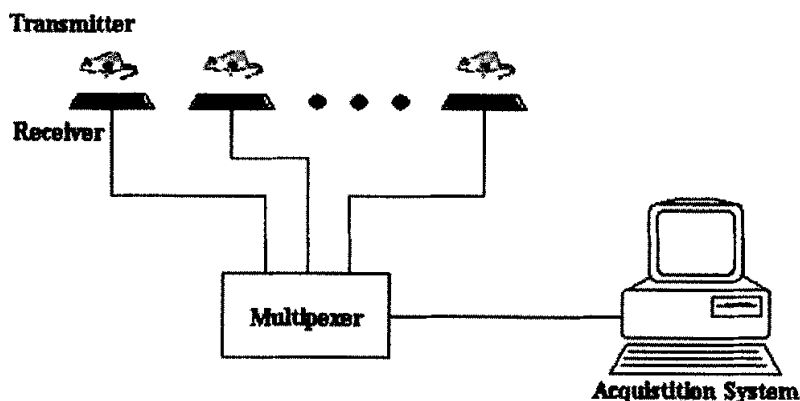


图 2.3 遥测数据采集系统的结构

本研究使用的可移植发射器 (PhysioTel C50-PXT) 由一个密封封装的使用具有生物相容性的硅橡胶所覆盖的塑料框架所包裹。此发射器包括一个放大器, 一个电池, 射频电路, 一个压力传感器套管, 两根长约 10cm 用硅树脂管绝缘隔离的直径约 0.6mm 的螺旋状不锈钢导线和一个允许在有机体内和体外打开或关

闭的磁驱动开关。可同时记录血压，心电和体温等生理信号。

这种遥测数据采集技术使得在实验过程中，动物处在自由活动、清醒、不受束缚的状态，在最大程度上减少了对实验动物的人为干预和外来刺激，保证了数据的客观性和可靠性，并且使得数据的长期采集成为可能(Kramer *et al.* 2000)。因此遥测数据采集技术是一种非常适合本研究的数据采集技术。

不过，由于目前遥测系统的价格昂贵，实验成本较高，本研究中只采用两只大鼠作为样本进行研究。

第三章 研究方案的实施

§ 3.1 临床数据采集

§ 3.1.1 研究对象

本研究涉及 2004 年参加浙江大学校医院体检的教师 970 人, 将有下列因素者剔除: (1) 高血压外的各种心血管疾病, 如冠心病、心律不齐、传导阻滞等; (2) 糖尿病; (3) 肾病。根据《中国高血压防治指南》的划分方法, 正常血压为收缩压 $<120\text{mmHg}$ 和舒张压 $<80\text{mmHg}$; 正常高值血压为收缩压 $120\sim139\text{mmHg}$ 和 (或) 舒张压 $80\sim89\text{mmHg}$; 高血压为收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ (18.7kPa) 和 (或) 舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ (12.0kPa)。据此, 将筛选后的受检者分为正常血压组 (平均年龄 46.67 ± 13.32 , 共 39 人)、正常高值血压组 (平均年龄 55.04 ± 13.46 , 共 45 人) 和高血压组 (平均年龄 57.92 ± 12.26 , 共 218 人), 其中后两组人年龄无显著性差异。

§ 3.1.2 信号采集

首先对受检者进行问卷调查, 了解既往病史、治疗史及生活习惯等情况。受检者坐姿安静 10 分钟后, 用臂式电子血压计 (Panasonic EW3103, 日本) 测量血压值, 15 分钟后再测第二次血压, 血压取两次测量的平均值。受检者平躺, 采用 PowerLab/8SP 数据采集系统 (ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, Australia), 记录心电信号五分钟, 采样频率 400Hz 。之后, 令受检者坐起, 再记录心电五分钟。

§ 3.2 动物实验的实施

§ 3.2.1 药品与试剂

戊巴比妥钠, 批号 SCRC 69020180 F20021216, 由中国医药集团上海化学试

剂公司生产。戊二醛 25%水溶液,批号 W20050825,由中国上海五联化工厂生产。注射用青霉素钠,批号 051004-6,由石家庄制药集团有限公司生产。

甲磺酚托拉明,批号 H20020156,由 NYCOMED, Austria 生产。普奈洛尔,产品编号 P0884,由 Sigma, US 生产。硫酸阿托品,批号 05062413,由无锡市第七制药公司生产。

§ 3.2.2 实验动物

Sprague-Dawley (SD) 大鼠 2 只,雄性,体重分别为 200 和 240 克,由浙江省医学科学院动物中心提供(动物合格证号 SCXK(浙)2003-0001)。饲养条件:单独饲养,室温 25℃,湿度 50%~60%,由标准饲料及自来水喂养。

§ 3.2.3 手术

对于本研究中所使用的遥测系统,首先要在大鼠体内植入遥测传感器。

一、手术准备

凡是实验过程中要接触的物品都要消毒。手术器械高压灭菌。不可高压灭菌的物品(如塑料制品、橡胶制品)用 75%的酒精浸泡或擦拭消毒。遥测子浸入 2%活性戊二醛(有效期 14 天)消毒 12 小时,手术前将遥测子放在无菌生理盐水中浸泡 15-30 分钟,以去除戊二醛。

二、手术过程

将大鼠称重,腹腔注射 1%戊巴比妥钠(4 ml/kg)麻醉,背位固定于手术台上。对大鼠的腹部正中及四肢需要动手术的地方进行脱毛。脱去鼠毛的皮肤用碘酒做常规消毒。用手术刀沿大鼠腹中线轻轻切开皮肤和肌层,用玻璃探针小心找出腹主动脉,用干棉签分离动脉上的膜,但动静脉不分离。将一根 7 号手术缝合线穿过动脉的下方,向上提,拉紧,减缓血流。用一个 7 号注射针头在腹主动脉较平坦的一段刺一个小孔,针头留在血管里,塑料部分轻轻抬起,用弯头镊子持遥测子导管的硬管部分,避免碰到端部的软管部分,将遥测子导管插入腹主动脉内约 4~5 mm。抽出针头。用纱布按压动脉出血口 2 分钟左右,然后再用两个棉签按压动脉出血口直至没有血流出,用专用生物胶水将小片的手术贴纸贴在血管穿刺口处。3 至 5 分钟后等胶水凝固,血管完全不出血时再将血管放平,抽出缝

合线。用磁开关打开发射器内的电源,放置于附近的小型 AM 调幅接收器就可以接收到高频信号。数秒内可以清楚地听到心率。

为了方便后续信号处理、最大限度突出心电信号中的 R 波,心电电极的放置采用类似 II 导联的形式,两个心电电极沿着心脏的长轴分别缝合固定在胸部右上和左下部的肌肉上。

发射器主体与腹肌相连固定于腹腔内侧。腹腔内加少量青霉素,腹腔脏器复位后缝合腹膜及皮肤,并用 75% 的酒精消毒缝合处。然后肌肉注射青霉素。

手术结束后,在大鼠腹部放一块干净无菌的纱布,腹部朝下放置在单独的笼子内,备好干净的水和饲料。且在手术后第一个 24 小时内用白炽灯照射取暖。术后连续 3 天注射 8 万单位青霉素,防止伤口发炎感染,恢复 7 天后进行数据记录。

本研究中血压导管和心电电极均按 DSI 公司技术手册建议放置。

§ 3.2.4 药物注射和数据记录

每天注射一种受体阻断剂,连续三天,先后注射酚妥拉明、普奈洛尔和阿托品。每次于晚间九时(此时为大鼠的清醒活动期),先记录大鼠正常生理参数 30 分钟,然后肌肉注射受体阻断剂,最后再记录注射后生理参数 60 分钟。三种药品的注射量根据大鼠体重决定,分别为酚妥拉明剂量 5mg/kg,普奈洛尔剂量 5mg/kg 和阿托品剂量 2mg/kg。

其中血压和心电的采样频率分别设置为 500Hz 和 1000Hz,根据大鼠血压和心电的频率范围,此采样频率足以保证信息不至丢失。

所有数据均保存在硬盘上,以备后续分析。

第四章 生理信号变异性分析

本章将介绍如何处理实验中所获得的心电和血压信号。变异性参数分析，一般包括如图 4.1 中的几个步骤(宁钢民等 2006)。首先通过生理信号处理活动一系列生理参数的时间序列，如血压的时间序列或 RR 间期的时间序列。在通过各种方法来分析时间序列中的变异性，如时域或频域的分析方法。本研究使用 VC 6.0 和 Matlab 6.5 进行生理信号处理。其中使用 VC 完成心电预处理和 R 波检测，使用 Matlab 进行血压波形处理和变异性参数分析。变异性参数分析方法，包括时域、频域和非线性等方法。本章将对以上内容进行逐一介绍。

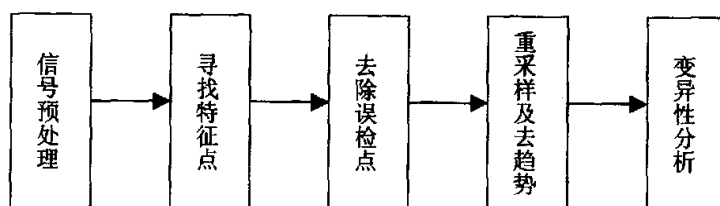


图 4.1 变异性参数计算流程图

§ 4.1 心电与血压信号的处理

§ 4.1.1 QRS 波检测

本研究使用的由 Pan 等人提出 QRS 波检测算法，属于阈值法(Pan and Tompkins 1985)。QRS 综合波检测包括三个部分：线性数字滤波，非线性变换和 QRS 波确定算法。线性数字滤波包括一个带通滤波器、一个微分器和一个可移动窗积分器；非线性变换用一个信号幅度平方器，作用是滤掉无关信息（如 P 波、T 波等）、抑制噪声干扰(如肌电干扰、基线漂移等)，从大量的数据输入中提取足以反映 QRS 综合波特点的少数几个特征量。后一部分 QRS 波确定算法则是根据前面提取的特征作出判断。整个 QRS 综合波检测算法的框图如图 4.2。

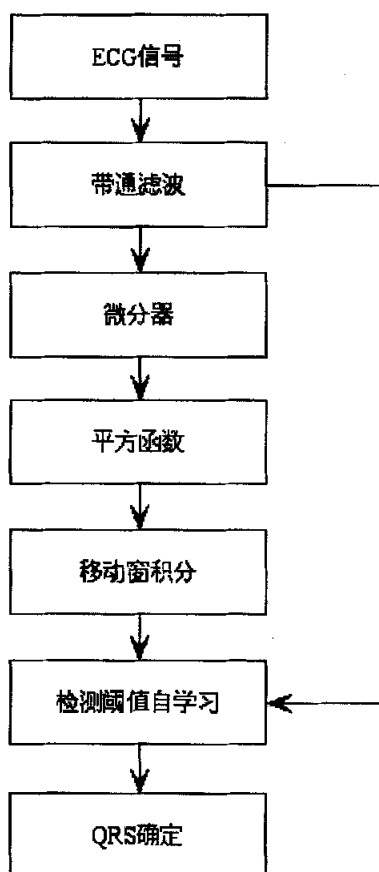


图 4.2 QRS 波检测算法总体框图

带通滤波器 ECG 信号波形的频带为 0.5—200 Hz，为准确地检测 QRS 综合波，必须抑制 T 波，突出 QRS 波群，消除低频率的基线漂移和其它干扰。为了保证滤波后波形不发生改变，本研究采用了具有线性相位的 FIR 滤波器。考虑到大鼠 QRS 波的能量大致集中在 20Hz—80Hz，我们将滤波器的上下截止频率分别取为 20Hz 和 80Hz。而在对人的分析中，截止频率为 0.5—12Hz。

微分器 微分器相当于一个高通滤波器，ECG 信号经过微分以获得 QRS 综合波的斜率信息。在此我们采用五点差分来实现。

$$H(z) = \frac{1}{10}(2 + z^{-1} - z^{-3} - 2z^{-4})$$

$$y(n) = \frac{1}{10}[2x(n) + x(n-1) - x(n-3) - 2x(n-4)]$$

平方函数 微分后，信号幅度逐点平方，使得处理信号的所有数据点变正，而且非线性地使微分器输出增大。这增加了信号的高频部分，其中主要是 ECG 信号

的 QRS 综合波部分。

$$y(n)=[x(n)]^2$$

移动窗积分 移动窗积分提取除 R 波斜率以外的其它信息，如宽度信息等，以提高 QRS 综合波检测的准确率。

差分方程： $y(n)=\frac{1}{N}[x(n)+x(n-1)+x(n-2)+\cdots+x(n-N+1)]$ ，N 为移动窗口的宽度(即采样点数)。N 的选择极为重要，通常，窗口宽度应大致与可能最大的 QRS 综合波宽度相等。过宽，QRS 波与 T 波浸没在一起；过窄，一个 QRS 波可能产生多个尖峰，为随后的检测带来困难。大鼠 QRS 波的宽度一般不超过 25ms，对于本研究中心电信号的 1000Hz 采样率，取 $N=25$ 。对于人的心电信号，采样频率为 400Hz，取 $N=60$ 。

检测阈值自学习过程 本算法用到两套检测阈值，一套针对通过带通滤波器后的信号，一套针对经移动窗口积分器后输出的信号。阈值自动调整在噪声上浮动，能有效地消除基线漂移的影响。

应用在积分后波形中的阈值计算为： $spk_i = 0.125peak_i + 0.875spk_i$

当 $peak_i$ 为信号峰值时， $npk_i = 0.125peak_i + 0.875npk_i$

当 $peak_i$ 为噪声峰值时， $thi_1 = npk_i + 0.5(sp k_i - npk_i)$
 $thi_2 = 0.5thi_1$

其中： $peak_i$ 为该点出现峰值（当前极值）

spk_i 为信号峰值的动态估计

npk_i 为噪声峰值的动态估计

thi_1 为初次寻找 QRS 综合波时使用的阈值

thi_2 为回溯寻找 QRS 综合波时使用的阈值

另外，还约定：当 $peak_i$ 大于最大峰值的一半时即视其为信号峰值，否则是噪声峰值。从上面的阈值计算中可以看出：阈值（ thi_1 和 thi_2 ）是基于 spk_i 和 npk_i 的动态估计，而 spk_i 和 npk_i 的新值又要部分地从其旧值中计算得出，这就使得阈

值能够依据信号和噪声的大小而上下浮动，而不至于固定在一个电平上，这就是自学习算法（亦称自适应过程）。

决策算法 当带通滤波器后信号某点值大于 thf_1 (带通滤波器后使用的阈值)，就可认为此时在带通滤波器后找到了一个 QRS 综合波；同理，当在积分后波形中某点值大于 thi_1 ，就认为在积分波形后找到了一个 QRS 综合波，即为在 QRS 综合波检测应用最广的阈值检测法。当在带通滤波器后的波形中和积分器输出的波形中都确认找到了 QRS 综合波，才算是检测到了一个 QRS 综合波。

如果在一定的时间间隔内（平均 RR 间隔的 166% 的时间间隔内，其中 166% 是根据生理特性选取的经验参数）没有发现 QRS 综合波，就要用回溯法使用低阈值（ thi_2 和 thf_2 ）及时向前回溯寻找 QRS 综合波，以免漏检。

而心率变异性计算所需要的数据，就是各个 R 波之间的间隔，即 RR 间期序列。

§ 4.1.2 连续血压波形的处理

血压变异性的分析过程与心率变异性类似。首先需从连续的血压波形中获得人体血压的数值。如图 4.3 所示，血压波形中的波峰点即为收缩压 (Systolic Blood Pressure, SBP)，波谷为舒张压 (Diastolic Blood Pressure, DBP)。对于大鼠的血压信号，经过 0.5—20Hz 的带通滤波后，再进行差分运算，即可获得其中的极大值和极小值，分别为 SBP 和 DBP。

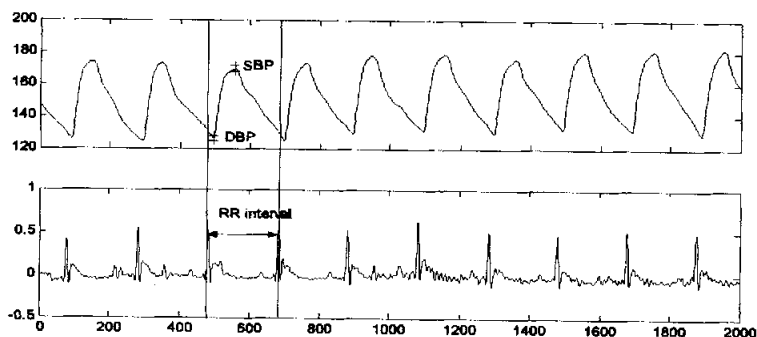


图 4.3 收缩压和舒张压的检测

再使用一定的算法自动去除其中由于信号干扰造成的检测错误的点。如果当前的血压值与上一搏的血压值的偏差超过 20%，或者当前搏的血压值与前后各 5 搏的血压值的平均值超过 3 个标准差，则认为当前的血压值检测错误，直接将该值从序列里去除。经过以上处理，即获得正常的 SBP 和 DBP 的时间序列。对于以上序列，经过计算将可以分别得到的收缩压变异性 (SBPV) 和舒张压变异性 (DBPV)，而由于两者实际上相差不大，所以本研究只考虑了 SBPV。

§ 4.1.3 重采样与去趋势

至此得到的 RR 间期序列或血压时间序列是对瞬时心动周期的不等间隔采样，为了计算这些参数的功率谱 (Power spectrum density, PSD)，必须对不等间隔的 RR 间期信号和血压序列重采样成等间隔的信号，本研究中使用三次样条插值的方法进行重采样。考虑到变异性参数频谱中频率成分的不同，人的信号的重采样频率为 4Hz，大鼠中为 10Hz。

功率谱密度 (PSD) 估计方法可以得到随着频率变化的功率变化，而此方法往往要求所计算的信号是平稳的。然而，实际上 BPV 和 HRV 信号通常是非平稳的，因而将导致变异性参数的时域和频域分析失真。

通常有两种方法来解决非平稳问题，Weber 等建议在分析前对信号进行平稳性的检测，只有平稳信号才能被分析；另外一种方法是去除信号中低频的趋势项。而本研究中使用由 Tarvaine 等提出的一种适合于 HRV 分析去趋势算法 (Tarvainen *et al.* 2002)，此算法具有时变 FIR 高通滤波器的性质。

可以把 RR 间期序列表示为：

$$z = (R_2 - R_1, R_3 - R_2, \dots, R_N - R_{N-1})^T \in \mathbb{R}^{N-1}$$

其中 N 是检测到的 R 峰的数目

这些 RR 间期序列可以认为由两部分组成：

$$z = z_{stat} + z_{trend}$$

其中 z_{stat} 是信号的平稳部分，而 z_{trend} 是非周期的低频趋势部分。

趋势部分可由线性观测模型表示为：

$$z_{trend} = H\theta + v$$

其中 $H \in \mathbb{R}^{(N-1) \times M}$ 是观察矩阵, $\theta \in \mathbb{R}^M$ 是回归参数, v 是观测误差。

故预测值 $\hat{z}_{trend} = H\hat{\theta}$ 可以作为信号中趋势的估计, 估计值 $\hat{\theta}$ 则由最小二乘法求解, 则其解为:

$$\hat{\theta} = \arg \min \{\|H\theta - z\|^2 + \lambda^2 \|D_d(H\theta)\|^2\}$$

其中 λ 是规则化参数, D_d 表示 d 阶差分。因而上式的解亦可写成下式的形式:

$$\hat{\theta} = (H^T H + \lambda^2 H^T D_d^T D_d H)^{-1} H^T z$$

$\hat{z}_{trend} = H\hat{\theta}$, 其中 \hat{z}_{trend} 是信号中要去除的部分。

观察矩阵 H 可以根据 z 的某些特征来确定, 比如其 Gaussian 分布。在本研究中单位矩阵作为观察矩阵 $H = I \in \mathbb{R}^{(N-1) \times (N-1)}$ 。

二阶的差分矩阵的零空间包含了所有的一阶趋势, 故选择 D_2 估计 RR 间期序列非周期性的趋势, D_2 如下所示:

$$D_2 = \begin{pmatrix} 1 & -2 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & -2 & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & 1 & -2 & 1 \end{pmatrix} \quad D_2 \in \mathbb{R}^{(N-3) \times (N-1)}$$

则去趋势化后的 RR 间期序列为:

$$\hat{z}_{stat} = z - H\hat{\theta}_\lambda = (I - (I + \lambda^2 D_2^T D_2)^{-1})z$$

在前面已经提及, 此算法相当于一个时变 FIR 高通滤波器, 其中截止频率由平滑参数 λ 确定, 随着 λ 的增大其截止频率下降。当 $\lambda = 1, 2, 4, 10, 20, 50, 300$ 时, 截止频率分别为 0.189, 0.132, 0.093, 0.059, 0.041, 0.025, 0.011 倍的采样频率, 考虑到人和大鼠 HRV 的频段, 本研究选择 $\lambda = 300$, 对于大鼠血压和 RR 间期的重采样频率为 10Hz, 则其对应的截止频率为 $f_{cutoff} = 0.011 \times 10 = 0.11\text{Hz}$; 而对于人, 重采样频率为 4Hz, 则截止频率为 0.044Hz。

§ 4.2 血压变异性和心率变异性的分析方法

§ 4.2.1 时域分析方法

HRV 分析时域法以 RR 间期的变异为基础,可用标准差、方差、极差、变异系数等来表达。有如下一些常用指标。

SDNN: 所有窦性 RR 间期的标准差。SDNN 包含了 HRV 的各种频率成分,反映了 HRV 的总体情况可以用来评价自主神经系统总张力的大小。

rMSSD: 所有邻近窦性 RR 间期长度差异的均方根。该值计算当前心脏搏动与下一次心脏搏动之间的时间变化,反映了心率变异的高频成分。

pNN₅₀ 是指相邻 RR 间期差值大于 50ms 的 RR 间期数与全部 RR 间期数之比。它主要反映迷走神经活性该比值越大,说明迷走神经张力越高。它反映了心律间期突然改变的情况,也是心率变异的高频成分,正常分界点为 0.75%。

CV_{rr} 是一种离散指标是指窦性 RR 间期的标准差与其平均值之比,用百分数表示,主要是用于评价自主神经系统总的张力的大小。在短时分析中其计算公式为:

$$CV_{rr} = \frac{\sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^n (RR(i) - \overline{RR})^2}}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^n RR(i)}$$

BPV 的时域分析中将一段时间内血压的标准差(SD)作为该段时间内 BPV 的量化指标,并由此派生出长期波动性、短期波动性和总波动性的概念。如记录 24 小时中每一心动周期的血压,将 24 小时分为 48 等分,每等分为 30 分钟。先求出每个 30 分钟内血压的平均值和 SD,再进行二次计算,所有均数的 SD 即为长期波动性,所有 SD 的均数即为短期波动性。前者反映了各个 30 分钟之间的血压波动;后者反映了各个 30 分钟内的血压波动。总波动性则直接由一段时间内的血压值的 SD 来表示,它包含了长期和短期波动性。一般来说,计算长期和短期波动性需要 24 小时完整的记录,若短于 24 小时的记录可仅用总波动性来表示。这些方法都是来自动态血压检测中测定的瞬时血压,而本研究主要考虑每搏血压的变异性,故而不再详细介绍。

§ 4.2.2 频域分析方法

血压和心率变异性的频域分析方法是类似的,即将经过重采样和去趋势的血压和 RR 间期序列转换至频域。常用的方法包括快速傅立叶变换 (FFT), 周期图法和 AR 模型 (auto-regressive model) 谱估计法。由于 AR 模型谱估计得到的谱线较为光滑, 频率分辨率不依赖于时间序列的长度, 故而本研究采用这种方法进行谱估计。

AR 模型法属于现代谱估计中的参数法, 其功率谱密度由下式给出:

$$S_x(\omega) = \frac{\sigma_p^2}{\left| 1 + \sum_{k=1}^p a_{p,k} e^{-j\omega k} \right|^2}$$

其中 σ_p^2 为预测误差的方差。因此利用这个模型可以进行谱估计。由以上讨论知, 要确定 AR 模型首先应解出系数 $a_{p,k} (k=1, 2, \dots, p)$ 、预测方差 σ_p^2 及模型阶次 p 。为求系数 $a_{p,k}$, 已产生了许多种算法, 本课题采用其中的 Burg 算法。

而阶次 p 的选择对 AR 模型建模来讲非常重要, 过低的阶次会使谱过于平滑以致丢失信息; 过高的阶次又将增大计算量, 同时多余的极点易出现伪峰。而且对不同性质的信号又有着不同的最佳阶次, 因此一般的阶次选择往往需要根据实际情况而定。本课题采用 FPE(最终预测误差)判据, 最终确定的最佳阶数在人和大鼠中都是 16 阶。

转换至频域后, BPV 和 HRV 的功率谱中都表现出相类似的谱峰, 如图 2.3 所示。在人当中, 这些谱峰常被定义为以下三段: 极低频峰 (Very Low Frequency, VLF): 0—0.04 Hz; 低频峰 (Low Frequency, LF): 0.04—0.15 Hz; 高频峰 (High Frequency, HF): 0.15—0.40 Hz。各频段内功率谱的曲线下面积则被用来评价自主神经的活动水平, 各频段能量的总和称为 Total Power (TP), 被用来衡量整体的变异性水平。由于以上变异性参数的数值常常变化的非常剧烈, VLF、LF 和 HF 在使用时常被进行归一化, 相应的归一化参数 VLFnu、LFnu 和 HFnu 也被认为是非常有意义的指标, 甚至有可能比使用绝对值的参数能更好地反应自主神经的活动情况。

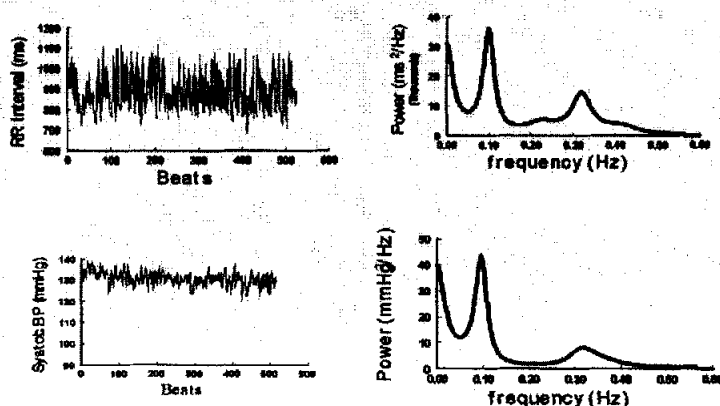


图 4.4 上图和下图分别为 HRV 和 BPV 的功率谱密度

§ 4.2.3 非线性分析方法

人体生理参数具有非线性特性已被广泛肯定(Almog *et al.* 1996; Almog *et al.* 1999; Eyal *et al.* 2001; Tulppo *et al.* 2001)。长时程 HRV 谱中, >90% 的谱能量为非谐波成份, 且有宽带分布和 $1/f$ 特征, 故引入非线性动力学分析乃发展之必然。Braun 等使用替代数据的方法表明 RR 间期时间序列不是由线性过程产生, 且在时间上具有不可逆性(Braun *et al.* 1998), 这些是 HRV 存在非线性成份的有力证据。目前认为正常人心血管系统是处于混沌的边缘; 而当心血管失调时, 在一些疾病(如充血性心衰)中表现为混沌行为减少, 而在另一些疾病(纤颤)中则会表现出更大程度的非线性动力学特征(张立藩等 2002)。非线性动力学能描述复杂动力系统特性并提取它的演化信息, 而 HRV 和 BPV 又是其在生命科学领域重要研究对象之一。所以, 本研究亦采用了一些非线性算法来评估人的 HRV(Seely and Macklem 2004), 下面进行简单的介绍。

Power Law: Power Law (幂次法则) 现象广泛存在于各种自然界的动力学现象之中, 也包括生物体当中。Power Law 描述了在不同尺度上具有类似模式的动力学系统, 即尺度不变的系统。而这种尺度不变的自相似性正是分形的特征之一。Power Law 行为可用下式描述:

$$F(x) = \alpha x^\beta$$

其中 α 和 β 都是常数。对上式两边求对数就得到:

$$\log F(x) = \log(\alpha x^\beta) = \log \alpha + \beta \log x$$

当得到的 $\beta = -1$ 时, 这种动力学现象被称为“ $1/f$ ”波动。对于 HRV 分析, 将 RR 间期转换至频域, 再取对数, 则其 < 0.1 Hz 的部分遵从 Power Law 现象。对这一部分做线性拟合即可获得 β , 当 β 变小, 小于 -1 甚至更低时, 可能代表人体处于病理状态之中。

去趋势波动分析 (Detrended Fluctuation Analysis, DFA): 这种分析方法专门被用来区分复杂系统自身产生的波动与外界刺激所造成的波动(Peng *et al.* 1995)。其计算步骤如下。对于长度为 N 的 RR 间期序列, 首先计算序列的累积离差:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (RR_i - RR_{ave}) \quad (k=1, 2, \dots, N)$$

将这个趋势函数 $y(k)$ 等分成长度为 n 的不重叠的时间序列。对于每个这样的时间序列, 用最小二乘法拟合数据, 计算其局部趋势 $y_n(k)$ 。然后计算每个区间减去局部趋势后的均方差:

$$F(n) = \sqrt{(1/N \sum_{k=1}^N [y(k)^2 - y_n(k)^2])}$$

对 $F(n)$ 和 n 的序列求对数, 再使用最小二乘法拟合 $\log n$ 和 $\log F(n)$ 的斜率, 即获得分析结果。当斜率等于 1 时说明系统符合“ $1/f$ ”波动, 而斜率的增大说明系统失去了长时程的分形特性, 并发生了病理上的改变。

KC 复杂度 (Kolmogorov Complex): 复杂度的最初定义是由 Kolmogorov 于 1965 年提出的, 表征为能够产生某一 $(0,1)$ 序列所需的最短程序的比特数, 后来由 Lempel 和 Ziv 等人给出了实现这种定义复杂度的具体算法, 并称为 Kolmogorov 复杂度或算法复杂度, 其大小体现时间序列的信息含量。Kolmogorov 复杂度的基本算法描述为: 以时间序列的均值为参考, 大于均值取“1”, 小于均值取“0”, 重构出一新的相同数据长度的 $(0,1)$ 序列; 计算 $(0,1)$ 序列中禁止字或禁止字符串的个数, 被称为绝对复杂度 $C(n)$; 由于任何序列的绝对复杂度 $C(n)$ 都趋近于一个定值 $b(n) = n/\log_2 n$, 所以定义相对复杂度 KC, 也称归一化复杂度为:

$$C_t = \frac{C(n)}{b(n)} = C(n) \frac{\log_2 n}{n}$$

是一个与序列长度 N 有关的物理量, 可以看出完全随机序列的 C_k , 趋近于 1 ,

而规律的或周期的序列的 C_k 趋近于 0。

近似熵 (Approximate Entropy, ApEn): 近似熵分析是 1991 年由 Pincus 提出的一种描述系统复杂度的方法, 是一个具有稳健特性、抗干扰能力强的统计量, 其数值的大小反映了信号复杂度的大小和规律性改变的变化。近似熵越大, 说明系统越趋近于随机状态, 包含的频率成分越丰富, 具有较强的适应性; 近似熵越低, 则信号趋于周期性, 信号包含的频谱较窄, 系统的适应能力越低。其计算方法如下。将采样信号序列 $x(1), x(2), \dots, x(N)$ 进行 m 维相空间重构, 得到矢量 $X(i) = [x(i), x(i+1), \dots, x(i+m-1)]$, $i = 1, 2, \dots, N-m+1$ 。定义其中的任意两矢量 $X(i)$ 与 $X(j)$ 之间的距离 $d[X(i), X(j)]$ 为两者对应元素中差值最大的一个。给定阈值 r , 对每一个 i 值求:

$$C_i^m(r) = \frac{1}{N-m} \{d[X(i), X(j)] < r \text{ 的数目}\}$$

$$\Phi^m(r) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r)$$

将原始数据按顺序重构 $m+1$ 维相空间, 重复以上步骤, 得到 $\Phi^{m+1}(r)$, 则长度为 N 的序列的近似熵估计值为:

$$ApEn(m, r, N) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)$$

它反映了维数由 m 增至 $m+1$ 时信号产生新模式可能性的大小。对于周期运动, 经过一段时间后, 系统信息量不增加, 也没减少, 近似熵为零, 随机运动近似熵趋于无穷大, 而混沌运动的近似熵为某一确定的正数。

§ 4.3 统计方法

研究中的数据以均值 ± 标准差的形式表示, 组间比较采用 t 检验, 认为 $P < 0.05$ 有显著性差异。

第五章 实验结果

§ 5.1 高血压中 HRV 参数的变化

信号处理方法详见前一章中所述, 进行 R 波检测后, 人工识别其中检测错误的点并去除。计算的时域参数包括 SDNN、rMMSD、pNN50 和 CVrr。频域分析, 先以 4Hz 重采样, 经去趋势后, 使用 16 阶 AR 模型进行谱估计。HRV 频谱中频段定义如下, 极低频峰 (Very Low Frequency, VLF): 0-0.04 Hz; 低频峰 (Low Frequency, LF): 0.04-0.15 Hz; 高频峰 (High Frequency, HF): 0.15-0.40 Hz。此外, 还计算了各频段的归一化参数 VLFnu, LFnu 和 HFnu, 并采用 LF/HF 评估交感-副交感神经平衡性。

另外, 本研究亦采用非线性参数对 HRV 进行分析, 包括 Power Law, 去趋势波动分析 (DFA), KC 复杂度和近似熵 (ApEn)。

§ 5.1.1 时域参数

表 5.1 平躺和坐姿时 HRV 时域参数在各组之间的比较

卧姿	Heart Rate	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (%)	CVrr
正常	68.72±8.14	45.90±16.06	31.14±15.49	11.77±13.49	5.10±1.59
正常高值	70.19±8.98	36.36±15.95‡	22.65±13.24‡	5.68±9.18†	4.25±1.86†
高血压	71.24±10.61	33.45±13.21\$	19.70±9.87\$	3.79±6.25\$	3.91±1.47\$
坐姿	Heart Rate	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (%)	CVrr
正常	70.31±10.39	47.39±13.05	27.58±10.78	8.58±9.42	5.69±1.51
正常高值	72.91±10.55	34.42±12.51‡	17.95±11.90‡	3.13±6.64‡	4.25±1.72‡
高血压	73.44±10.96	33.09±11.66\$	17.55±7.32\$	2.34±3.61\$	4.10±1.40\$

正常组与正常高值血压组比较: † p<0.05, ‡ p<0.01

正常组与高血压组相比较: \$ p<0.01

由表 5.1 可见, 无论在卧姿还是坐姿, 正常高值人群所有的时域参数, 与正常血压组相比都显著降低, 但与高血压组相比尽管降低却没有显著性。

表 5.2 平躺和坐姿时 HRV 频域参数在各组之间的比较

卧姿	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF	VLFnu	LFnu	HFnu
正常	923.50±791.94	631.66±419.88	363.64±525.59	2.90±2.15	44.20±13.15	32.33±11.36	16.85±12.29
正常高值	636.69±656.82	355.85±269.05†	199.87±240.16	2.53±1.48	48.27±13.80	29.04±10.36	14.96±8.79
高血压	555.37±461.03\$	289.63±279.43\$	140.01±145.42*\$	2.71±1.69	51.83±12.82\$	26.85±10.59\$	13.18±7.80
坐姿	VLF (ms ²)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	LF/HF	VLFnu	LFnu	HFnu
正常	943.44±652.95	771.06±560.23	231.95±203.37	4.38±2.89	44.60±12.01	38.36±11.71	11.90±11.40
正常高值	643.36±635.35	357.74±325.32†	124.22±168.26†	4.66±3.46	53.74±13.74†	30.62±13.70†	9.53±5.62
高血压	580.47±456.74\$	298.38±264.61\$	106.61±93.75\$	3.55±2.25*	54.55±12.28\$	27.80±11.74\$	10.67±6.59

正常组与正常高值血压组比较: † p<0.05, ‡ p<0.01.

正常高值血压组与高血压组比较: * p<0.05, ** p<0.01

正常组与高血压组相比较: \$ p<0.01

表 5.3 体位改变引起 HRV 频域参数的变化, 在各组之间的比较

卧立变化	ΔVLF (ms ²)	ΔLF (ms ²)	ΔHF (ms ²)	ΔLF/HF	ΔVLFnu	ΔLFnu	ΔHFnu
正常	-161.06±823.86	96.12±645.46	-150.82±384.48	2.08±2.32	-0.03±0.14	0.08±0.13	-0.05±0.08
正常高值	-87.22±731.78	38.34±218.48	-60.04±178.08	2.39±3.61	0.00±0.15	0.05±0.15	-0.04±0.07
高血压	35.41±408.52	55.46±183.95	-17.50±80.37*\$	1.01±1.96**\$	-0.00±0.13	0.04±0.11	-0.02±0.07

§ 5.1.2 频域参数

由表 5.2 可见, 高血压组和正常组相比, HRV 明显不同, 几乎全部频域参数在两者间都有显著性差异。

而正常高值组, 与正常组相比 HRV 也有较大的不同, 卧姿时的 LF (355.85 ± 269.05 vs. $631.66 \pm 419.88 \text{ ms}^2$, 正常高值组 vs. 正常组, $p < 0.01$), 坐姿时的 LF (357.74 ± 325.32 vs. $631.66 \pm 419.88 \text{ ms}^2$, 正常高值组 vs. 正常组, $p < 0.01$)、HF (124.22 ± 168.26 vs. $231.95 \pm 203.37 \text{ ms}^2$, 正常高值组 vs. 正常组, $p < 0.05$)、VLFnu (53.74 ± 13.74 vs. 644.60 ± 12.01 , 正常高值组 vs. 正常组, $p < 0.01$) 和 LFnua (30.62 ± 13.70 vs. 38.36 ± 11.71 , 正常高值组 vs. 正常组, $p < 0.05$) 都发生了变化。

正常高值组与高血压组相比, 只有两个频域参数发生了变化, 即卧姿时的 HF (199.87 ± 240.16 vs. $140.01 \pm 145.42 \text{ ms}^2$, 正常高值组 vs. 高血压组, $p < 0.05$) 和坐姿时的 LF/HF (4.66 ± 3.46 vs. 3.55 ± 2.25 , 正常高值组 vs. 高血压组, $p < 0.05$)。

同时, 对于由体位改变引起的 HRV 参数的变化, 也在各组间进行了比较。方法是用每位受检者坐姿时的参数减去卧姿时的参数, 再在三组人之间利用 t 检验进行比较。从表 5.3 可见, 体位改变引起的 HRV 参数变化, 随着高血压病情的发展而变小, 但在正常组和正常高值组之间这种变化并没有显著性差异。而高血压组, 相对前两组人, 其 Δ HF (-60.04 ± 178.08 vs. $-17.50 \pm 80.37 \text{ ms}^2$, 正常高值组 vs. 高血压组, $p < 0.05$) 和 Δ LF/HF (2.39 ± 3.61 vs. 1.01 ± 1.96 , 正常高值组 vs. 高血压组, $p < 0.01$) 的数值有显著性降低。

§ 5.1.3 非线性参数

由表 5.4 可见, 多数非线性参数在各组间并无显著差异。其中, Power Law 在卧姿时可以区分正常组与高血压组 (-0.79 ± 0.36 vs. -1.02 ± 0.36 , 正常组 vs. 高血压组, $p < 0.01$); 立姿时, 高血压组的 DFA 与其他两组人都不相同 (1.12 ± 0.13 vs. 1.18 ± 0.12 , 正常组 vs. 高血压组, $p < 0.01$; 1.11 ± 0.13 vs. 1.18 ± 0.12 , 正常高值组 vs. 高血压组, $p < 0.01$)。

表 5.4 平躺和坐姿时 HRV 频域参数在各组之间的比较

卧姿	Power Law	DFA	KC	ApEn
正常	-0.79±0.36	1.12±0.16	0.43±0.10	0.59±0.13
正常高值	-0.91±0.37	1.12±0.13	0.42±0.08	0.59±0.10
高血压	-1.02±0.36\$	1.11±0.13	0.41±0.08	0.59±0.11
坐姿	Power Law	DFA	KC	ApEn
正常	-0.58±0.36	1.12±0.13	0.41±0.08	0.59±0.10
正常高值	-0.86±0.42	1.11±0.13	0.39±0.09	0.57±0.10
高血压	-0.93±0.40	1.18±0.12**\$	0.39±0.08	0.59±0.11

正常组与正常高值血压组比较: † p<0.05, ‡ p<0.01

正常高值血压组与高血压组比较: * p<0.05, ** p<0.01

正常组与高血压组相比较: \$ p<0.01

§ 5.2 动物实验结果

使用前一章所述的方法, 分别从心电和血压波中获取 RR 间期和每搏血压。重采用频率 10Hz, 使用 16 阶 AR 模型进行谱估计。变异性参数的频段(Aubert *et al.* 1999), 在大鼠中被定义为低频段 (LF): 0.195Hz—0.74Hz 和高频段 (HF): 0.78Hz—2.5Hz, 而不考虑极低频段 (VLF)。最终, 考察的参数包括, 心率变异性 (HRV) 的 LF、HF 和 LF/HF, 收缩压变异性 (SBPV) 的 LF 和 HF。

频域分析每 10 秒进行一次, 获得上述参数后, 再求两只大鼠相应参数的平均值, 对这些参数在给药前后的变化进行对比。

1. 使用酚妥拉明后的效果

表 5.5 注射酚妥拉明前后 HRV 和 SBPV 的比较

	HRV (ms ²)			SBPV (mmHg ²)	
	LF	HF	LF/HF	LF	HF
注射前	4.46±7.04	1.85±2.73	2.00±2.32	3.46±3.16	0.66±0.60
注射后	2.27±7.07†	1.13±2.52†	1.66±1.55	2.51±2.07‡	0.61±0.51

药物注射前后进行比较: † p<0.05, ‡ p<0.01

酚妥拉明引起血压下降和 RR 间期的下降。如表 5.5 和图 5.1 所示, HRV 的 LF 和 HF 都下降, LF/HF 下降, 但不构成显著性差异; SBPV 的 LF 显著下降, 而 HF 变化不大。

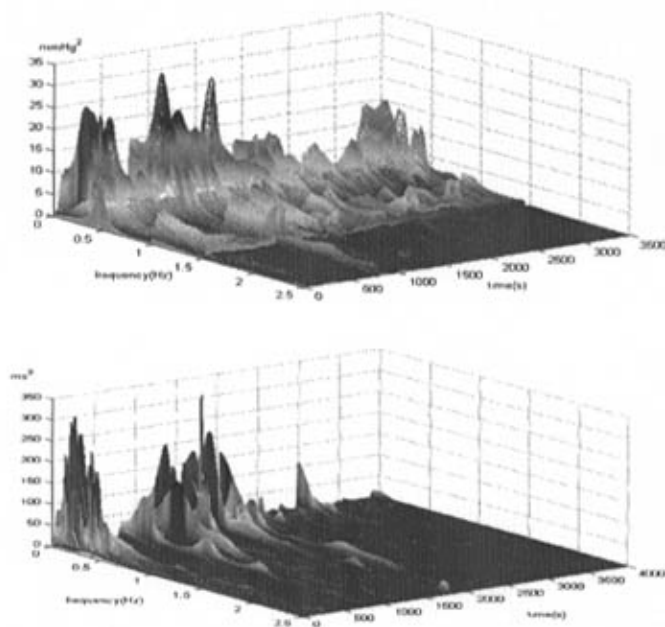


图 5.1 注射酚妥拉明过程中 SBPV 和 HRV 的连续频谱图, 给药时间在 2000 秒。上图为 SBPV, 下图为 HRV

2. 普奈洛尔

普奈洛尔引起 RR 间期的上升, 继而导致血压的下降。如表 5.6 和图 5.2 所示, HRV 的 LF、HF 和 LF/HF 都显著性下降; SBPV 的 LF 显著下降, 而 HF 变化不大。

表 5.6 注射普奈洛尔前后 HRV 和 SBPV 的比较

	HRV (ms^2)			SBPV (mmHg^2)	
	LF	HF	LF/HF	LF	HF
注射前	3.08 ± 5.17	1.00 ± 1.47	3.16 ± 2.62	2.54 ± 2.02	0.76 ± 1.39
注射后	$0.66 \pm 1.02 \ddagger$	$0.53 \pm 0.30 \ddagger$	$1.17 \pm 1.16 \ddagger$	$1.26 \pm 1.75 \ddagger$	0.52 ± 1.99

药物注射前后进行比较: $\ddagger p < 0.05$, $\ddagger\ddagger p < 0.01$

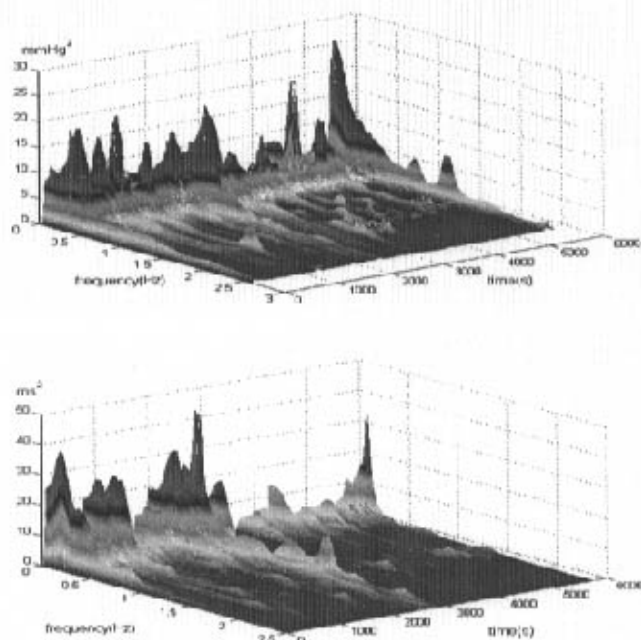


图 5.2 注射普奈洛尔过程中 SBPV 和 HRV 的连续频谱图, 给药时间在 2000 秒。上图为 SBPV, 下图为 HRV

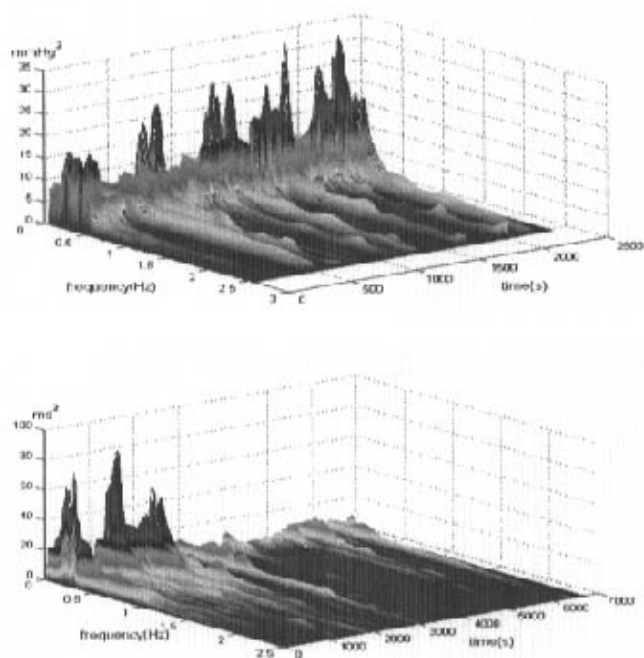


图 5.3 注射阿托品过程中 SBPV 和 HRV 的连续频谱图, 给药时间在 2000 秒。上图为 SBPV, 下图为 HRV

3. 阿托品

阿托品, 使心率增大, RR 间期减小, 而对血压的影响不大。如表 5.7 和图 5.3 中所示, HRV 中 LF 和 HF 均下降, 而 LF/HF 升高; 而 SBPV 的 LF 和 HF 都增高, 但 HF 的增高并无显著性。

表 5.7 注射普奈洛尔前后 HRV 和 SBPV 的比较

	HRV (ms^2)			SBPV (mmHg^2)	
	LF	HF	LF/HF	LF	HF
注射前	2.43±5.83	1.62±3.93	1.69±1.48	3.09±3.01	1.64±4.56
注射后	0.53±1.05‡	0.18±0.36‡	1.98±2.95†	5.41±8.58‡	1.96±4.95

药物注射前后进行比较: † $p < 0.05$, ‡ $p < 0.01$

第六章 分析与讨论

§ 6.1 临床结果分析

§ 6.1.1 高血压组 HRV 的变化

由表 5.1 和表 5.2 可知, 高血压组与正常组相比, HRV 各时频域参数都显著下降, 显示其心血管调节功能严重受损。其中, HRV 的 LF 和 HF 都下降, 可能说明交感神经和副交感神经的功能都受到了损害。除了各频率成分的下降, 从归一化参数还可以看出, LFnu 和 HFnu 的数值下降, 而 VLFnu 上升, 显示高血压患者 HRV 的能量向频率更低的方向转移。可能的原因是, 高血压患者自主神经功能受损, 而体液调节等其他血压调节方式变得更加活跃。例如, 肾素-血管紧张素系统在高血压中可能变得更加活跃, 这也为各种研究所证实(Mancia *et al.* 1990)。

在表 5.2 中可见, 当正常组体位发生改变时, 其极低频成分变化不大(正常组 VLFnu, 卧姿 vs. 立姿: 44.20 ± 13.15 vs. 44.60 ± 12.01 , $p > 0.05$), 主要通过交感神经活动增加(正常组 LFnu, 卧姿 vs. 立姿: 32.33 ± 11.36 vs. 38.36 ± 11.71 , $p < 0.05$), 迷走神经活动减弱(正常组 HFnu, 卧姿 vs. 立姿: 16.85 ± 12.29 vs. 11.90 ± 11.40 , $p < 0.05$)来实现血压的调节。而在高血压组中, 体位改变时, 则是 HRV 的极低频成分发生了显著变化(高血压组 VLFnu, 卧姿 vs. 立姿: 51.83 ± 12.82 vs. 54.55 ± 12.28 , $p < 0.05$)。这些说明, 在高血压患者中, 体液调节因素在体位改变时发挥了更大的作用, 即体液调节系统变得更活跃, 这与前述的结果相一致。

从表 5.4 可见, 一些 HRV 的非线性参数, 如 Power Law 和 DFA, 在高血压组中也发生了显著变化, 显示了心血管调节系统复杂度的下降和非线性动力学特性的消失。这可能表明高血压患者的心血管系统已经发生了更深层次的病变, 其发生心血管事件的危险性大大提高。

另外, 本研究中, 高血压组 HRV 的 LF/HF 在卧姿时与正常组并无差别, 而在立姿时表现为数值降低。一些前人的研究认为, 在高血压中, LF/HF 升高(Piccirillo *et al.* 1996), 并被解释为反映了高血压中交感神经过兴奋, 而迷走神经

受到抑制,这与本研究中的结果不同。但这些研究通常以轻度高血压(mild hypertension)为研究对象。而另有其他研究表明,随着高血压发展,在长期高血压中 LF/HF 则表现为降低(Huikuri *et al.* 1996)。由于在我们的研究中没有对高血压的严重程度进行分级,所以其中高血压组 LF/HF 的数值没有变化是合理的。在一些与我们方法类似的研究中,同样存在高血压组 LF/HF 相对正常人没有差异的情况(Sevre *et al.* 2001)。

§ 6.1.2 正常高值血压组 HRV 参数的变化

同高血压组类似,对于血压处于正常高值范围内的人群,其 HRV 也出现了明显的下降(见表 5.1 和 5.2)。这种下降遍及大部分的时域和频域参数,尽管卧姿时一些频域参数的变化并没有出现显著性,但从数值上看也发生了较大的变化。这表明在高血压发生之前,即处于正常高值血压的阶段,HRV 参数已经发生了改变,自主神经功能受到损害。以往基于大规模人口范围的随访研究表明,那些后来发展为高血压的人群在未患病时其 HRV 参数已经变低,显示在高血压发病之前已发生自主神经受损的情况(Singh *et al.* 1998)。所以,正常高值血压人群中 HRV 参数的下降,预示着其罹患高血压的危险性增加,也解释了这一人群心血管事件发生率的提高。

正常高值组与高血压组相比,虽然 HRV 数值较大,但两者的数值差距并不大,只在两个参数上存在显著差异,即卧姿时的 HF 和立姿时的 LF/HF(见表 5.2)。这些结果表明,正常高值血压者自主神经活动水平,已有别于正常人,而与高血压者更加接近,这可能是导致这些人最终发展为高血压的重要原因。另一方面,高血压患者,相对正常高值人群,其自主神经进一步受损,但从 HRV 数值上看这种变化并不大。

但通过体位改变的测试,本研究发现两者的心血管调控活动还存在着进一步的差异。在表 5.3 中可见,对于体位改变引起的 HRV 数值的改变,高血压组的 ΔHF 明显小于另外两组人。这可能说明高血压患者的迷走神经功能相对于正常高值者进一步受损,这也符合§6.2.2 中的结果。在表 5.3 中还可以看出,当体位改变时,正常高值组 HRV 参数的变化,与正常组更接近,而 ΔHF 和 $\Delta LF/HF$ 两种参数的数值大于高血压组。这可能说明当面对体位改变这种外界刺激时,正常

高值人群尽管自主神经功能受损仍能做出一定的反应,而高血压患者对此的反应则较为迟钝,无法充分应对这种变化。

所以,通过 HRV 参数的分析,可以有效地区分了正常血压组、正常高值血压组和高血压组,显示了 HRV 的临床应用价值。尽管也有一些前人的研究讨论了正常高值人群的 HRV,并认为这一人群的 HRV 与正常人和高血压患者都不同,代表了高血压发病的连续过程中的一段十分重要的时期,其自主神经功能变化也与高血压的发病有重要联系(Lucini *et al.* 2002)。但这些研究通常将正常高值的血压范围定义为,收缩压 130~140mmHg 和(或)舒张压 85~90mmHg。而最新的高血压防治指南,则定义了更宽的范围,即收缩压 120~140mmHg 和(或)舒张压 80~90mmHg,并认为在这样的血压范围内,发生高血压和心血管事件的几率已经增加,相应的人群应注意检测血压和改善生活习惯等,以预防高血压的发生。从这一点来看,我们的研究更有意义。

§ 6.2 动物实验结果分析

§ 6.2.1 变异性参数的生理意义

如前所述,根据已有的生理学知识,变异性参数与自主神经系统有密切的联系,各个频域分量可能代表着自主神经的各种神经支路。综合前人的论述,考虑人体心血管调节的过程和前面的闭环反馈模型,对于以上的实验现象,可以做如下的解释。

使用交感神经阻断剂时,HRV 和 BPV 的 LF 都降低,说明了低频成分与交感神经的联系。尽管 HRV 的 HF 也降低了,但一般认为交感神经系统的响应频率较慢,无法调节高频成分的变化(Malpas *et al.* 2001)。所以 HF 的这种变化,被认为是如下机制造成的,交感神经阻断剂引起血压下降,刺激压力感受反射,导致副交感神经受到抑制,进而使得 HRV 的 HF 降低。也因此,依然是迷走神经或呼吸的作用与变异性参数的 HF 有关。

另外,在交感神经阻断条件下,BPV 的 HF 只是略有下降,阿托品对这一频率成分的影响也没有显著性。所以,一般认为 BPV 的 HF 主要受呼吸的机械作用影响,而独立于自主神经系统,或受自主神经系统影响不大。

下面讨论使用各种不同的受体阻断剂时 BPV 和 HRV 参数的变化。

α 受体阻断剂

酚妥拉明降低了 BPV 的 LF, 表明了 BPV 的 LF 与 α 交感神经的密切关系。但酚妥拉明不仅降低了 BPV 的 LF, 同时也使 HRV 的 LF 降低, 有文献表明它还同时降低了交感神经放电信号中的 LF 成分。根据 De Boer 的模型, HRV 和 BPV 的 LF 可以在压力反射的闭环回路中进行传播, 进而相互叠加形成了一种共振效应, 而受体阻断剂破坏了闭环回路, 从而减低了 LF 的数值。还有文献认为, α 受体阻断剂降低了压力反射敏感性, 这也可能造成 HRV 中 LF 的下降(Stauss *et al.* 1995)。这种观点实际上认为变异性参数反映了整个生理系统的一种变化性, 即动态调节活动的大小, 而不是自主神经的绝对活动水平, 压力反射敏感性降低, 则机体的心血管调节能力降低, 就会造成 HRV 下降。

β 受体阻断剂

普奈洛尔, 显著降低了 HRV 的 LF 和 HF, 并且使得 LF/HF 降低, 显示此时心交感神经受到抑制, 副交感神经相对兴奋。同时如前所述 HRV 的 HF 并不受交感神经影响, 所以 HRV 的 LF 显然受到了 β 交感神经的影响和控制。此外, 普奈洛尔还降低了 BPV 的 LF, 此中原因应该与 α 受体阻断剂影响 HRV 的 LF 类似。

副交感神经阻断剂

在使用阿托品时, HRV 的 LF 和 HF 都下降, 可见它们都受到了副交感神经的影响。而 HRV 中 LF/HF 升高, 即 HRV 的 HF 受阿托品的影响更大, 下降得更多, 显示此时副交感神经受到抑制, 而交感神经相对活跃。同时, BPV 的 LF 上升, 可能是因为此时副交感神经受到抑止, 使得交感神经相对变得活跃。而 BPV 的 HF 上升, 则被认为与呼吸的影响有关, 因为阿托品亦阻断了人体的呼吸调节回路, 使得呼吸加深、加粗。另一方面 BPV 的上升也可以这样解释, 心脏对血压起调节作用, 使得 BPV 不致过高, 而心脏活动主要还是受到迷走神经调节的, 当迷走神经被阻断时, 心脏对血压的调节能力减弱, 于是 BPV 就会上升。

以上所涉及的实验现象和结论, 多数与以往的研究结果相同或类似。但一些研究认为, HRV 的 LF 同时受 β 交感神经和迷走神经的支配, 而 BPV 的 LF 则主要反应了 α 交感神经的活动(Cerutti *et al.* 1991), 但通过我们的实验, 并没有发现

BPV 和 HRV 的 LF 与两种交感神经的这种对应的关系。因为在分别使用 α 和 β 受体阻断剂时都可以导致 BPV 和 HRV 的 LF 的下降, 所以我们的结果只能确定变异性参数的 LF 与交感神经整体活动有关, 而不能表明 HRV 的 LF 对应于 β 交感神经的活动, BPV 的 LF 对应于 α 交感神经活动。

通过上述分析, 我们得出了以下主要结论。BPV 的 LF 一定程度上反应了交感神经的活动情况, 因为两种交感神经阻断剂都可以有效地改变这一参数的数值; BPV 的 HF 主要受呼吸作用的影响, 而与自主神经系统关系较弱。HRV 的 LF/HF 则可能反应了交感神经和迷走神经之间的平衡情况。HRV 的 LF 同时受迷走和交感神经的调节, 而 HF 受迷走神经调节。但还有以下两点需要说明:

1. 同时使用 BPV 和 HRV 的参数能够更好地评估心血管调节活动的情况。在本研究中, 一种阻断剂的施加可以引起多种变异性参数的变化, 相应的, BPV 和 HRV 参数的也发生了复杂的变化。例如, 当使用 β 受体阻断剂时, 尽管该药物只作用于心脏, 但会使 BPV 和 HRV 都降低, 并刺激压力反射过程, 以维持血压水平。这说明了生理调节机制的复杂性, 当人体某一生理机制发生变化时, 会相应的引起各种生理机制发生连带性的变化。通过分析变异性参数的变化, 则使我们充分理解了这些生理上的变化。

2. 变异性参数可能不仅与交感神经活动相关, 而且与压力反射敏感性等一系列心血管调节机制有关。当使用 α 交感神经阻断剂时, 血压下降, 由于反射性调节的作用, 此时交感神经活动增加, 心率加快。但本研究中虽然可以观察到 RR 间期的降低, HRV 的 LF 却是减小的。我们推测, 造成这种现象的原因, 可能是机体对外界的调节能力与变异性参数的数值有密切的关系。当施加各种受体阻断剂时, 由于压力反射回路的打断, 自主神经失去了对目标器官的调节能力, 而多数阻断剂还会降低压力反射敏感性, 这样就会导致变异性参数的减小, 尤其 HRV 数值减小。所以, 在本研究中, 使用阻断剂受体后, HRV 的数值都是下降。进而, 变异性参数的数值, 可能是由自主神经活动情况, 压力反射敏感性和自主神经对效应器的支配能力等多种因素共同决定的。当使用变异性参数分析心血管活动的状况时, 也应充分考虑以上的这些因素。

§ 6.2.2 血压变异性与心率变异性的关联性

BPV 和 HRV 分别代表了自主神经系统的不同控制支路,有研究认为在一些疾病中 BPV 可能比 HRV 更敏感地反映了自主神经系统的变化(Takalo *et al.* 1994),而且同时使用这两种参数可以更全面地评估自主神经系统的活动。但是,由于用无损方法难以获得每搏血压,相关研究通常多集中于 HRV。所以,阐明 BPV 与 HRV 之间的关系,有助于对自主神经系统的评估,有利于将这两种参数应用于心血管疾病的预防与治疗。

血压和心率分处压力感受器的两端,心率参与压力反射调节机制,使血压的波动不致过大。由于 HRV 反映了心脏的调节功能,BPV 的数值一定程度上反映了血压的波动性,BPV 和 HRV 的关系一定程度上反映了上述调节,即 HRV 对 BPV 有缓冲性调节作用,使得 BPV 维持在合理的范围,不会对心血管系统造成负担。由于心脏主要通过迷走神经进行调节,当使用阿托品时,迷走神经的阻断使得心脏调节能力极度降低,HRV 的总功率下降,相应地导致血压波动性增大,BPV 的上升。所以,当人体调控能力发生较大变化时,HRV 和 BPV 的变化趋势是相反的。

以上是从宏观上、整体上分析 BPV 和 HRV 的数值。而从连续的、瞬时的角度来考察时,由于 BPV 和 HRV 的 LF 都反映交感神经的活动,两者是有一定相关性的。注射硝普钠(nitroprusside)和苯肾上腺素(phenylephrine),会引起血压的下降和上升,同时刺激自主神经和压力反射,在这一过程中发现 BPV 和 HRV 的 LF 有明显的相关性,且都与血压和心率有相关性(Pagani *et al.* 1997)。在本研究中,当使用两种交感神经的阻断剂时,两者的变化方向一致,都被削弱。所以在压力反射敏感性等内外条件相同时,BPV 和 HRV 的 LF 是有一定相关性的,并可能具有相同的变化趋势。

总之,由于人体心血管调控机制的复杂性,BPV 和 HRV 有一定相关性,即具有相同的变化趋势,但在内外条件下发生变化时,由于心率对血压的缓冲调节,却有可能呈现相反的变化趋势,而在病理条件下两者的关系也可能发生变化,所以同时使用这两种参数将有助于更好地了解人体的心血管调控活动。

§ 6.3 对临床结果的进一步分析

根据前述动物实验的结论, 我们尝试对临床 HRV 分析中一些模糊的地方, 进行进一步的探讨。

§ 6.3.1 高血压人群的自主神经活动

高血压患者的心率变异性降低, 其中 LF 的降低通常被解释为交感神经功能的受损, 但这似乎与高血压中交感神经的过兴奋, 即放电增加, 相矛盾。而且, 本研究中也沒有任何参数能表明交感神经的这种兴奋状态, 通常被认为反应了交感一副交感平衡性的参数 LF/HF 也没有反映出这种情况。在动物实验中, 我们推断, 变异性参数可能不仅与交感神经活动相关, 而且与压力反射敏感性等一系列心血管调节机制有关。这样, HRV 就成为对心血管系统变化性的一种度量, 即受外界刺激时系统做出反应和进行调节的能力, 而不是反映自主神经的绝对活动水平。当 HRV 较大时, 人体即可在较大的范围内更灵敏地对整个心血管系统进行调节。在高血压中, 由于某些病理原因, 心血管调节能力下降, 导致 HRV 的数值下降。具体到 LF 的降低, 则表明尽管此时交感神经比较兴奋, 但是对外周的调节能力却是下降的。这可能是压力反射敏感性的降低或交感神经对效应器的作用下降等原因造成的。而在这种调节能力的不足的情况下, 机体为了加强调节, 可能反而导致了交感神经始终处于过兴奋的状态, 这样就引起心率加快和血管收缩, 从而维持血压处在较高的水平上。

所以, 高血压患者 LF 和 HF 的降低, 应该被看作交感和迷走神经调节能力的下降。其中, 迷走神经调节能力的下降, 有可能是交感神经的过兴奋抑制了迷走神经的活动, 也有可能是迷走神经本身的功能已经受到了损害。

§ 6.3.2 正常高值血压人群的自主神经活动

同样的, 正常高值血压人群的 HRV 发生了类似于高血压患者的变化, LF 和 HF 的降低, 同样表明交感和迷走神经调节能力的下降。

而正常高值血压组和高血压组相比, 两者的大多数 HRV 参数较为接近, 显示两者的自主神经调控能力较为类似。有两个参数在这两组人中不同, 高血压中

HF 的降低,代表了迷走调节能力的下降,可能是交感神经长期兴奋导致迷走神经活动受到抑制或迷走神经功能的受损,当然也有可能是其他的影响因素造成的;而高血压中立姿时, LF/HF 的降低还需要进一步的说明。

前面已经述及,高血压组的 LF/HF,与其他两组人相比无变化,可能是因为没有对高血压患者按疾病程度进行分组。但体位变化后,为什么其 LF/HF 会比其他两组人低呢?有研究发现,非杓型高血压与杓型高血压相比,平躺时 LF/HF 没有差异,而直立后其数值小于杓型高血压者,由于这种体位改变是刺激压力反射的过程,因此他们推断是由于非杓型高血压者的压力反射敏感性降低,导致其 LF/HF 在直立后的增大非常有限,从而低于杓型高血压者此时的 LF/HF(Hojo *et al.* 1997)。尽管研究对象不同,我们推断本研究中的现象也应该与压力反射敏感性有关,即坐姿时高血压人群的 LF/HF 降低,表明他们的压力反射敏感性比正常高值人群降低。在正常高值人群中,其压力反射敏感性还比较正常,所以体位改变后, LF/HF 显著升高,且仍与正常人的数值类似。而高血压者由于压力反射敏感性降低,体位改变后,不能引起自主神经系统的相应变化,因此 LF 的升高和 HF 的下降都有限,于是坐姿时 LF/HF 低于其他两组人。

综上所述,高血压人群与正常人相比,自主神经的调节功能已经发生了明显的变化。而且,这种变化在正常高值血压人群中即已出现,该人群自主神经的活动水平更接近于高血压患者,是高血压发生发展中的重要阶段,应该注意高血压的预防。而高血压患者与正常高值人群相比,迷走神经进一步受损,压力反射敏感性降低。

进一步,综合以上分析,对于高血压的发病过程,我们做出如下推断。最开始由于某种生活方式或病理原因,导致血压升高至正常高值范围,自主神经工作在一种不正常的状态中,交感神经兴奋性升高,无论是交感还是迷走神经对外周器官的调节能力都下降,这样就会使 HRV 的数值全面下降。如果此时不采取有效手段进行干预,这种状态持续下去,就会发展为高血压,同时伴有压力反射敏感性下降和迷走神经功能受损。从本研究的结果来看,从正常高值到高血压,交感神经的调节功能变化不大,而是迷走神经调节能力变弱了。而 HRV 参数的变化反映了高血压发生发展过程中人体心血管调节机制的一系列内在变化,可以对

正常血压人群、正常高值人群和高血压人群这三者进行区分,显示了一定的临床应用价值,希望未来可以应用在对高血压疾病的预防和治疗中。

§ 6.4 讨论

1. HRV 的参数,如 LF 和 HF 等,可能并不是反映自主神经活动的平均水平。当对大鼠注射 α 交感神经阻断剂时,会引起血压下降,这样会刺激压力感受反射引起交感神经兴奋和心率加快等反应,但是在我们的实验中 HRV 的 LF 反而是下降的。同时,在交感神经活动水平提高的高血压患者中,也没有 HRV 参数可以表征交感神经的这种兴奋性。所以,我们推断 HRV 参数实际上反映的是人体对心血管系统的调节能力,其数值与心血管调节过程中的一系列环节都有关系,如压力反射敏感性、自主神经的活动水平和自主神经对效应器的控制能力等。在大鼠实验中,注射 α 受体阻断剂,影响了交感神经的传出通路,就会引起 HRV 中 LF 的下降。在某些病理情况下,如高血压中,人体的心血管调节能力下降,也会引起 HRV 的下降。

2. BPV 的绝对值可能更多地反映的是一种心血管调节后的结果。如果心血管调节能力减弱,HRV 下降,就会引起 BPV 升高。当注射阿托品时,对心脏的调节功能影响较大,就会导致 BPV 的上升;而交感神经的阻断剂,可能对心血管调节功能影响较小,所以不会导致 BPV 上升。实际上,高血压者的自主神经活动与施用阿托品后的情况较为类似,都表现为迷走神经受到抑制,以及交感神经的兴奋,因此高血压者的 BPV 也是升高的。而在正常高值人群中,由于其 HRV 与高血压者较为接近,则其 BPV 相对于正常人,我们推断也是升高的。所以,进一步分析 BPV 在高血压各个阶段的变化,将有助于更深入地了解高血压中心血管系统的状况。

3. 当使用这些参数时,由于变异性参数没有反应自主神经活动的平均水平,应该保持谨慎。因为并不只是自主神经的活动影响了变异性参数的数值,不能根据某一频段功率谱数值的降低,即简单的认为相应的自主神经通路活动减弱。我们认为,在使用这些参数评价生理变化时,应该充分考虑心血管调节过程中的各个生理环节,才能得到更合理的结果,而在其他生理因素不变的条件下,BPV 和 HRV 参数也许能较好地反映自主神经的活动情况。BPV 和 HRV 参数在很多

病理条件下的敏感性已被证实,对这些病理变化做出更好地解释,将有助于 HRV 分析在临床中的应用。

综上所述,由于生理系统的复杂性,对于 BPV 和 HRV 的研究还有许多工作需要做。影响变异性参数的因素很多,包括呼吸、压力反射敏感性和自主神经活动等,而人体的闭环反馈系统将各种因素叠加在一起,使得完全辨明变异性参数的生理意义更加困难。更完善的实验和更复杂的分析方法还需要引入这一领域,以更好地阐明心血管变异性与自主神经系统的关系,并提取更有临床意义的参数。

第七章 总结与展望

§ 7.1 总结

本研究中通过一系列临床研究和动物实验得出了以下主要结论:

1. 变异性参数的生理意义

BPV 的 LF 一定程度上反映了交感神经的活动情况,因为两种交感神经阻断剂都可以有效地改变这一参数的数值;BPV 的 HF 主要受呼吸作用的影响,而与自主神经系统关系不大。HRV 的 LF/HF 则可能反映了交感神经和迷走神经之间的平衡情况。HRV 的 LF 同时受迷走和交感神经的调节,而 HF 受迷走神经调节。

变异性参数实际上反映的是人体对心血管系统的调节能力,其数值与心血管调节过程中的一系列环节都有关系,如压力反射敏感性、自主神经的活动水平和自主神经对效应器的控制能力等。调节能力降低,则会导致 HRV 数值的降低和 BPV 数值的升高。

2. 高血压中 HRV 的变化

高血压人群与正常血压者相比,自主神经的调节功能已经发生了明显的变化。而且,这种变化在正常高值血压人群中既已出现,该人群自主神经的活动水平更接近于高血压者,应该注意高血压的预防。HRV 的变化很好地反映了高血压发生发展过程中人体心血管调节机制的这些内在变化,可以对正常血压人群、正常高值人群和高血压人群这三者进行区分,显示了一定的临床应用价值,希望未来可以应用在对高血压疾病的预防和治疗中。

3. 血压变异性和心率变异性的关系

BPV 和 HRV 的 LF 反映交感神经的不同支路,具有一定相关性;另一方面,即 HRV 对 BPV 有缓冲性作用,使得 BPV 维持在合理的范围,不会对心血管系统造成负担。由于人体心血管调控机制的复杂性,在不同的外界条件下,两者的关系呈显不同的特性。所以,同时使用这两种参数将有助于更好地了解人体的心血管调控活动。

§ 7.2 未来的研究方向

1. 为进一步探讨变异性参数的生理意义, 在动物实验中, 可同时测量大鼠的血压、心电和交感神经放电, 具体探讨血压和心率变异性与交感神经活动的关系。可使用各种受体阻断剂, 或硝普钠 (nitroprusside) 和苯肾上腺素 (phenylephrine), 来刺激自主神经系统的活动发生变化。观察此时各变异性参数发生的变化, 分析它们的相关性。尤其是, 交感神经放电的时域和频域参数之间的关系, 以及它们与 BPV 和 HRV 参数的关系。同时类似的实验还可以在 SHR 大鼠中实施, 比较其与普通大鼠之间的差异。
2. 采用新的方法分析现有数据。如采用系统识别的方法, 识别 RR 间期与血压之间的系统传递参数。在我们的大鼠实验中, 可以同时获得心率和血压的数据, 进而对大鼠的生理系统进行识别。还可以观察在不同受体阻断剂下, 生理系统所发生的变化。
3. 进一步探讨非线性参数的生理意义。除本研究中介绍的非线性参数, 常用的还有相关维和李氏熵等, 可利用现有数据探讨受体阻断剂对这些参数的影响, 进而了解自主神经各控制支路与这些非线性参数的关系。当然, 也可以分析这些非线性参数在高血压疾病中的变化。
4. 进一步分析高血压病人的 HRV 数据。例如, 对高血压病人根据病情的严重程度进行进一步的分级, 分析其 HRV 的变化。希望可以将这些 HRV 的分析, 应用到高血压疾病的预防与优化治疗当中。
5. 将对 HRV 参数的分析, 应用到其他疾病预防与治疗当中, 如心力衰竭和糖尿病。

硕士研究生期间相关研究成果

Gangmin Ning, Yan Bai, Xiaoying Wang, Fangmin Yu, Xiaoxiang Zheng, New Approaches to Physiological Study by Telemetry Technology, the 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Shanghai, China, September 1-4, 2005.

Gangmin Ning, Yan Bai, Weimin Yan and Xiaoxiang Zheng, Investigation of beat-to-beat cardiovascular activity of rats by radio telemetry, *Clinical Hemorheology & Microcirculation*, Vol. 33, No. 2: 363-371, February 2006.

宁钢民, 俞方敏, 白岩, 李海燕, 郑筱祥. 基于遥测技术的大鼠 24 小时心率变异性分析. 生物医学工程学杂志, Vol. 23, No. 2: 235-238, 2006.

宁钢民, 苏杰, 杜娟, 李晨虹, 代开勇, 白岩, 郑筱祥. 发明专利: 基于人工神经网络的高血压患者心血管危险分层评估方法, 中华人民共和国国家知识产权局, 2005 年 10 月 18 日, 申请号: 200510061152.3 (公示中)
局, 2005 年 10 月 18 日, 申请号: 200510061152.3 (公示中)

参考文献

- Akselrod S, Eliash S, Oz O and Cohen S. "Hemodynamic regulation in SHR: investigation by spectral analysis." *Am J Physiol*, 1987, **253**(1 Pt 2): H176-83.
- Akselrod S, Gordon D, Madwed J B, Snidman N C, Shannon D C and Cohen R J. "Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis." *Am J Physiol*, 1985, **249**(4 Pt 2): H867-75.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel F A, Shannon D C, Berger A C and Cohen R J. "Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control." *Science*, 1981, **213**(4504): 220-2.
- Almog Y, Eliash S, Oz O and Akselrod S. "Nonlinear analysis of BP signal. Can it detect malfunctions in BP control?" *Am J Physiol*, 1996, **271**(2 Pt 2): H396-403.
- Almog Y, Oz O and Akselrod S. "Correlation dimension estimation: can this nonlinear description contribute to the characterization of blood pressure control in rats?" *IEEE Trans Biomed Eng*, 1999, **46**(5): 535-47.
- Aubert A E, Ramaekers D, Beckers F, Breem R, Denef C, Van de Werf F and Ector H. "The analysis of heart rate variability in unrestrained rats. Validation of method and results." *Comput Methods Programs Biomed*, 1999, **60**(3): 197-213.
- Braun C, Kowallik P, Freking A, Haderl D, Kniffki K D and Meesmann M. "Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons." *Am J Physiol*, 1998, **275**(5 Pt 2): H1577-84.
- Brueren M, Petri H, Schouten H, van Weel C and van Ree J. "Are four duplicate remeasurements sufficient for diagnosing mild hypertension?" *J Hum Hypertens*, 1996, **10**(6): 349-52.
- Cerutti C, Gustin M P, Paultre C Z, Lo M, Julien C, Vincent M and Sassard J. "Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach." *Am J Physiol*, 1991, **261**(4 Pt 2): H1292-9.
- Dassi S, Balsama M, Guzzetti S, Ponti G B, Magni L, Pagani M and Malliani A. "Twenty-four-hour power spectral analysis of heart rate variability and of arterial pressure values in normotensive and hypertensive subjects." *J Hypertens Suppl*, 1991, **9**(6): S72-3.
- deBoer R W, Karemaker J M and Strackee J. "Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model." *Am J Physiol*, 1987, **253**(3 Pt 2): H680-9.
- Eckberg D L. "Sympathovagal balance: a critical appraisal." *Circulation*, 1997, **96**(9): 3224-32.
- Eyal S, Almog Y, Oz O, Eliash S and Akselrod S. "Nonlinear dynamics applied to blood pressure control." *Auton Neurosci*, 2001, **89**(1-2): 24-30.
- Floras J S, Hassan M O, Jones J V, Osikowska B A, Sever P S and Sleight P. "Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans."

- Hypertension*, 1988, 11(3): 273-81.
- Goldberger J J, Challapalli S, Tung R, Parker M A and Kadish A H. "Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect." *Circulation*, 2001, 103(15): 1977-83.
- Guzzetti S, Dassi S, Pecis M, Casati R, Masu A M, Longoni P, Tinelli M, Cerutti S, Pagani M and Malliani A. "Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension." *J Hypertens*, 1991, 9(9): 831-8.
- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M and Malliani A. "Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability." *J Hypertens*, 1988, 6(9): 711-7.
- "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology." *Circulation*, 1996, 93(5): 1043-65.
- Hojo Y, Noma S, Ohki T, Nakajima H and Satoh Y. "Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers." *J Hum Hypertens*, 1997, 11(10): 665-71.
- Hon E H and Lee S T. "Electronic Evaluation of the Fetal Heart Rate. Viii. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations." *Am J Obstet Gynecol*, 1963, 87: 814-26.
- Huikuri H V, Ylitalo A, Pikkujamsa S M, Ikaheimo M J, Airaksinen K E, Rantala A O, Lilja M and Kesaniemi Y A. "Heart rate variability in systemic hypertension." *Am J Cardiol*, 1996, 77(12): 1073-7.
- Irvine R J, White J and Chan R. "The influence of restraint on blood pressure in the rat." *J Pharmacol Toxicol Methods*, 1997, 38(3): 157-62.
- Japundzic N, Grichois M L, Zitoun P, Laude D and Elghozi J L. "Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers." *J Auton Nerv Syst*, 1990, 30(2): 91-100.
- Kramer K, Voss H P, Grimbergen J A, Mills P A, Huetteman D, Zwiers L and Brockway B. "Telemetric monitoring of blood pressure in freely moving mice: a preliminary study." *Lab Anim*, 2000, 34(3): 272-80.
- Laude D, Elghozi J L, Girard A, Bellard E, Bouhaddi M, Castiglioni P, Cerutti C, Cividjian A, Di Rienzo M, Fortrat J O, Janssen B, Karemaker J M, Leftheriotis G, Parati G, Persson P B, Porta A, Quintin L, Regnard J, Rudiger H and Stauss H M. "Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study)." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 286(1): R226-31.
- Lucini D, Mela G S, Malliani A and Pagani M. "Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability." *Circulation*, 2002, 106(21): 2673-9.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F and Cerutti S. "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain." *Circulation*, 1991, 84(2): 482-92.
- Malpas S C. "Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and

- pitfalls." *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, **282**(1): H6-20.
- Malpas S C, Leonard B L, Guild S J, Ringwood J V, Navakatikyan M, Austin P C, Head G A and Burgess D E. "The sympathetic nervous system's role in regulating blood pressure variability." *IEEE Eng Med Biol Mag*, 2001, **20**(2): 17-24.
- Mancia G, Perondi R, Saino A, Tio R, Pomidossi G, Gregorini L and Zanchetti A. "Haemodynamic effects of ACE inhibitors." *Eur Heart J*, 1990, **11 Suppl D**: 27-32.
- Montano N, Cogliati C, Dias da Silva V J, Gneccchi-Ruscone T and Malliani A. "Sympathetic rhythms and cardiovascular oscillations." *Auton Neurosci*, 2001, **90**(1-2): 29-34.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E and et al. "Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog." *Circ Res*, 1986, **59**(2): 178-93.
- Pagani M and Lucini D. "Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability." *Auton Neurosci*, 2001, **90**(1-2): 76-82.
- Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud F M, Birkett C and Somers V K. "Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans." *Circulation*, 1997, **95**(6): 1441-8.
- Pan J and Tompkins W J. "A real-time QRS detection algorithm." *IEEE Trans Biomed Eng*, 1985, **32**(3): 230-6.
- Panza J A. "High-normal blood pressure--more "high" than "normal"." *N Engl J Med*, 2001, **345**(18): 1337-40.
- Parati G, Frattola A, Omboni S, Mancia G and Di Rienzo M. "Analysis of heart rate and blood pressure variability in the assessment of autonomic regulation in arterial hypertension." *Clin Sci (Lond)*, 1996, **91 Suppl**: 129-32.
- Peng C K, Havlin S, Stanley H E and Goldberger A L. "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series." *Chaos*, 1995, **5**(1): 82-7.
- Piccirillo G, Munizzi M R, Fimognari F L and Marigliano V. "Heart rate variability in hypertensive subjects." *Int J Cardiol*, 1996, **53**(3): 291-8.
- Pomeranz B, Macaulay R J, Caudill M A, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn K M, Barger A C, Shannon D C, Cohen R J and et al. "Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis." *Am J Physiol*, 1985, **248**(1 Pt 2): H151-3.
- Pumpila J, Howorka K, Groves D, Chester M and Nolan J. "Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications." *Int J Cardiol*, 2002, **84**(1): 1-14.
- Schlaich M P, Lambert E, Kaye D M, Krozowski Z, Campbell D J, Lambert G, Hastings J, Aggarwal A and Esler M D. "Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin

- neuromodulation." *Hypertension*, 2004, 43(2): 169-75.
- Schroeder E B, Liao D, Chambless L E, Prineas R J, Evans G W and Heiss G. "Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study." *Hypertension*, 2003, 42(6): 1106-11.
- Schutz W, Hortnagl H and Magometschnigg D. "Function of the autonomic nervous system in young, untreated hypertensive patients." *Int J Cardiol*, 1986, 10(2): 133-40.
- Seely A J and Macklem P T. "Complex systems and the technology of variability analysis." *Crit Care*, 2004, 8(6): R367-84.
- Sevre K, Lefrandt J D, Nordby G, Os I, Mulder M, Gans R O, Rostrup M and Smit A J. "Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender." *Hypertension*, 2001, 37(6): 1351-6.
- Singh J P, Larson M G, Tsuji H, Evans J C, O'Donnell C J and Levy D. "Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study." *Hypertension*, 1998, 32(2): 293-7.
- Stauss H M, Mrowka R, Nafz B, Patzak A, Unger T and Persson P B. "Does low frequency power of arterial blood pressure reflect sympathetic tone?" *J Auton Nerv Syst*, 1995, 54(2): 145-54.
- Takalo R, Korhonen I, Turjanmaa V, Majahalme S, Tuomisto M and Uusitalo A. "Short-term variability of blood pressure and heart rate in borderline and mildly hypertensive subjects." *Hypertension*, 1994, 23(1): 18-24.
- Tarvainen M P, Ranta-Aho P O and Karjalainen P A. "An advanced detrending method with application to HRV analysis." *IEEE Trans Biomed Eng*, 2002, 49(2): 172-5.
- Taylor J A, Williams T D, Seals D R and Davy K P. "Low-frequency arterial pressure fluctuations do not reflect sympathetic outflow: gender and age differences." *Am J Physiol*, 1998, 274(4 Pt 2): H1194-201.
- Tulppo M P, Makikallio T H, Seppanen T, Shoemaker K, Tutungi E, Hughson R L and Huikuri H V. "Effects of pharmacological adrenergic and vagal modulation on fractal heart rate dynamics." *Clin Physiol*, 2001, 21(5): 515-23.
- 李海燕. "高血压大鼠模型的建立及抗高血压药效评价指标体系研究." 浙江大学硕士学位论文, 2004
- 宁钢民, 俞方敏, 白岩, 李海燕, 郑筱祥. "基于遥测技术的大鼠 24 小时心率变异性分析." *生物医学工程学杂志*, 2006, 23(2): 235-38.
- 张镜如, 乔健天主编. "生理学." 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- 张立藩, 王守岩, 牛有国. "心率与血压变异性的多变量、多维信号分析进展." *航天医学与医学工程*, 2002, 15(3): 157-62.
- 郑达安. "心率与血压变异性." *医用生物力学*, 1996, 11(1): 54-59.
- 2004 年中国高血压防治指南修订委员会. "2004 年中国高血压防治指南 (实用本)." *高血压杂志*, 2004, 12(6): 483-86.

致 谢

首先非常感谢我的导师宁钢民副教授在我三年研究生生涯中给予的关心与帮助,他在我的科研工作中倾注了许多心血,他对我和实验室的其他同学,不仅在具体的科研方法上进行事无巨细地指导,而且帮助我们从全局上了解当前研究的意义,并及时地总结已有的工作,无论将来身处何种工作岗位,这些都将使我受益匪浅。而他严谨的治学态度和忘我的工作精神,也将激励着我在日后的学习工作生活中更加勤奋、努力。

我还要感谢实验室其他老师对我研究工作的指导和帮助。其中,郑筱祥教授在生物医学工程领域开阔的学科视野、对研究方向高屋建瓴的把握以及永远站在科研最前沿的精神都给我留下了深刻印象。而严伟民、张恒义、孙永红和杨勇等老师,则在我的实验室工作中给予许多热情的帮助和宝贵的意见。

感谢本课题组的全体成员:金强、李晨虹、杜娟、代开勇、苏杰、于毅、隋美蓉、陈淑珍和胡其军等同学。在科研中,我们一起讨论项目的进展和工作安排,互相了解各自课题的情况并查疑补缺,互相扶持,互相帮助,这些难忘的点滴将使我永远怀念。

还要谢谢实验室里的师兄师姐和同学们:俞方敏、李海燕、周骏、张敏、陈庆梅、封宁、张韶岷、曾祥慧、王天楠、吴向平、毛翠平、张乐、张科平、邵晓卓、郑秀娟、贺雯艳、刘珂舟和罗静等。他们都我的科研工作给予了极大的帮助,有些指导了我的工作,是我科研上的领路人,有些帮助我开拓科研思路和实施具体实验,有些更成为我永远的挚友。

感谢那些陪我度过八年浙大生活的兄弟姐妹们:高波、黄正行、胡萌、李毅、曹明富、惠国华、朱丹华、陈星、王冠、王明来、李顶立、汪洋旦、杨明艳、李燕、郑茜茜、张虹淼和张清楠等。他们和我一起经历了最美好的青春年华。

感谢所有给我快乐和帮助的人,无论那些提到的和没有提到的,记得的和已经被遗忘的,谢谢他们。

最后,感谢我的家人,感谢我的父母和姐姐。

白岩

06年5月于求是园

学位论文独创性声明

本人声明，所呈交的学位论文系在导师指导下本人独立完成的研究成果。文中依法引用他人的成果，均已做出明确标注或得到许可。论文内容未包含法律意义上已属于他人的任何形式的研究成果，也不包含本人已用于其他学位申请的论文或成果。

本人如违反上述声明，愿意承担以下责任和后果：

- 1、交回学校授予的学位证书；
- 2、学校可在相关媒体上对作者本人的行为进行通报；
- 3、本人按照学校规定的方式，对因不当取得学位给学校造成的名誉损害，进行公开道歉；
- 4、本人负责因论文成果不实产生的法律纠纷。

论文作者签名： 白岩

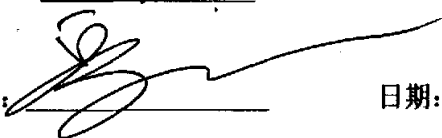
日期： 06 年 6 月 1 日

学位论文知识产权权属声明

本人在导师指导下所完成的论文及相关的职务作品，知识产权归属学校。学校享有以任何方式发表、复制、公开阅览、借阅以及申请专利等权利。本人离校后发表或使用学位论文或与该论文直接相关的学术论文或成果时，署名单位仍然为浙江大学。

论文作者签名： 白岩

日期： 06 年 6 月 1 日

导师签名： 

日期： 2006 年 06 月 01 日

(本声明的版权归浙江大学所有，未经许可，任何单位及任何个人不得擅自使用)