

安徽医科大学
硕士学位论文
心率变异性及Poincare plot散点图判断心脏病变的临床应用研究
姓名：韩卫星
申请学位级别：硕士
专业：流行病与卫生统计学
指导教师：臧桐华
2002. 5. 1

心率变异性及 Poincare plot 散点图判断心脏病变的临床应用研究

摘 要

目的 探讨心率变异性 (HRV) 和非线性分析指标 Poincare plot 的正常范围及其对心脏病的判断价值。**方法** 对 518 例正常人和 227 例心脏病人进行 24h 动态心电图监测, 计算机处理全部心电信息, 计算 24h HRV 的各项时域分析和非线性分析的指标, 进行统计学分析和比较。**结果** (1) 24h HRV 的绝大多数指标呈非正态分布, 应用百分位数确定正常值参考范围比较合理并符合临床实际。(2) 24h HRV 的各项指标受年龄影响较大, 随年龄增大而减低, 部分指标与性别有关, 男性 HRV 高于女性。(3) 心脏病人 HRV 明显低于正常组, 不同心脏病变 HRV 降低程度有所不同, 以心肌病变严重的心肌梗死和扩张性心肌病降低最为明显。(4) 非线性分析指标 (VLI、VAI、DI) 与时域分析指标呈现显著的正相关。(5) 正常组 90% 以上为彗星状 Poincare plot, 心脏病人大多出现非彗星状图形 ($80.6 \pm 2.6\%$)。(6) Poincare plot 图形改变与年龄有关, 与性别无关, 随年龄增大, 非彗星状图形增多。(7) 与 SDNN 比较, Poincare plot 散点图的特异度、假阳性率和阳性预测值与 SDNN 相似, 灵敏度、阴性预测值和约登指数均明显增高, 假阴性率低, 差异有高度显著性。**结论:** 24h HRV 能反映心脏病人自主神经功能异常而作为判断罹患心脏病以及病变程度的一个指标, Poincare plot 具有直观、敏感、特异、准确、简便实用、不受性别影响的特点, 更优于 SDNN。

关键词: 心率变异性 非线性分析 混沌分析 Poincare plot (Lorenz 散点图) 动态心电图

A Study of Clinical Usefulness of Heart Rate Variability and Poincare Plot for Diagnosing Heart Diseases

Abstract

AIM: To investigate the normal range of 24-hour Heart Rate Variability(HRV) and Poincare plot, and to evaluate their clinical useful value of diagnosing heart diseases.

METHODS: 518 normal control persons and 227 cases with heart disease were undergone by 24h Dynamic Electrocardiograph Monitoring(DCG).We analyzed all of their data and 24h HRV variances including Time domain method and Non-linear analysis by the computer.

RESUTS: (1) The great majority of 24h HRV variances were non-normal distribution, then using percentile to identify the normal range of HRV was reasonable and according to clinical conditions to define the normal rage of HRV using Percentile. (2) All of HRV variances were influenced by age and decreased along with growing up. A part of HRV variances were related with sex and the variances of male were higher then female. (3) The HRV variances were significantly lower in the heart disease groups than in the normal control ones. It was most clear in Myocardial Infarction (MI) and Dilated Cardiomyopathy(DCM) groups with serious myocardial damage. (4) It was marked positive correlation between the Non-linear variances (VLI,VAI,DI) and the Time domain analysis ones. (5) Poincare plot shaped as Comet form is more than 90% in the normal controls and as Non-Comet form about $80.6 \pm 2.6\%$ in the heart disease cases. (6) The change of Poincare plot shape was related with age but not with sex. The ration of Non-Comet form increased with age. (7) Comparing with SDNN, Poincare plot showed similar Specificity, False positive and Positive predictive value. But it has statistical significant higher Sensitivity, Negative predictive value and Youden's index, and lower

False negative than SDNN.

CONCLUSION: 24h HRV is able to reflect the abnormal function of autonomic nerver system, then it can be use to judge someone with or without heart disease and the degrees of the disease. The characteristics of Poincare plot are audio-visual, sensitive, specificity, accuracy, convenient, and not influenced by sex, so it is better than SDNN for clinical usefulness.

KEY WORDS: Heart Rate Variability(HRV), Non-linear analysis(Chaos analysis), Poincare plot (Lorenz plot), Dynamic Electrocardiograph Monitoring(DCG)

心率变异性及 Poincare 散点图判断心脏病变 的临床应用研究

安徽医科大学附属医院心电功能科 韩卫星
导师 臧桐华

1. 引言

预测猝死的研究是医学界十分关注的课题,近 20 多年来,发现心率变异性(heart rate variability, HRV)分析在预测猝死中有非常诱人的前景,成为国内外的研究热点之一,其作为判断心脏自主神经功能,预测急性心肌梗死病人猝死危险性的独立指标,在临床上应用日益广泛并得到公认。研究较多的集中于对心率变异的时域变化特点,即时域分析(time domain analysis),其次为心率频域功率谱的研究,即频谱分析(frequency domain analysis),而对心率的非线性变异特点研究较少。在临床实践中我们发现 HRV 的非线性分析(no-linear analysis)的 Poincare 散点图具有能够直观显现心率异常改变的特点,因此,我们对 518 例正常人和 227 例心脏病人的 24h 动态心电图(dynamic cardiograph monitoring, DCG)数据进行研究,旨在通过对正常人和心脏病人的 24h 长程 HRV 的时域指标、非线性指标的分析 and 对比,探讨 HRV 的正常参考值范围,性别和年龄对 HRV 的影响,心脏病人 HRV 的变异及其诊断价值,尤其是探讨与时域分析指标比较,非线性分析指标在临床上判断心脏病方面的特殊价值。

2. 资料与方法

2. 1, 研究方法: 采用随机样本调查的方法,对正常成人和不同心脏病人进行 24h DCG 监测,并收集完整的临床资料,按年龄、性别等分组,对 HRV 的时域及非线性分析的各项指标进行分析和相应的统计学处理,应用流行病学筛检试验和病例回

代的方法比较两种分析指标诊断心脏病的价值,对其临床意义做出合理解释。

2. 2, 研究对象: 将 1999 年 1 月~2002 年 3 月来我院体检或就诊的随机样本分成正常对照组和心脏病组。

2. 2. 1, 正常对照组 随机进入正常人组 518 例, 平均年龄 47.66 岁 \pm 13.66 岁 (18 岁-80 岁), 其中男性 312 例, 平均年龄 47.26 岁 \pm 13.59 岁; 女性 206 例, 平均年龄 48.26 岁 \pm 13.78 岁。均经问诊现病史和既往病史、体格检查、胸部 X 线检查、心电图、动态心电图、超声心动图、相关实验室检查 (血脂、血糖、血尿酸等) 等, 部分人进行血 T3、T4、TSH、运动负荷心电图试验、颈椎摄片等检查, 未发现心脏病、糖尿病、内分泌代谢疾病、神经精神疾病以及明显颈椎病变等。按年龄分成 4 组: 第 1 组年龄 \leq 40 岁(173 例), 第 2 组年龄 41-50 岁(113 例), 第 3 组年龄 51-60 岁(128 例), 第 4 组年龄 $>$ 60 岁(104 例)。

2. 2. 2, 心脏病组: 均为随机住院病人, 经上述各项检查, 部分病例进行了冠状动脉造影、心肌酶谱等检查, 已做出明确临床诊断 (以出院诊断为准), 病情稳定, 心功能基本正常 ($EF>50\%$) 的病例共 227 例, 平均年龄 60.34 岁 \pm 11.11 岁(20 岁-83 岁), 其中男性 152 例, 平均年龄 60.05 岁 \pm 11.88 岁, 女性 75 例, 平均年龄 60.93 岁 \pm 9.09 岁。分为冠心病组 (Coronary Heart Disease, CHD) 40 例, 心绞痛组 (Angina Pectoris, AP) 36 例, 陈旧性心肌梗死组 (Old Myocardial Infarction, OMI) 45 例, 均为急性心肌梗死后 3 月以上, 扩张性心肌病组 (Dilated Cardiomyopathy, DCM) 53 例和高血压病性心脏病组 (Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy, EH-LVH) 53 例等。

2. 3, 资料采集: 采用国产 LAND-STAR 三导联动态心电图监测系统 (为中华医学会推荐使用的测定国人 HRV 标准的设备), 对所有研究对象进行 24h 心电信号连续监测, 经人机对话方式, 去除伪差和干扰, 计算机自动测量、分析和计算得出所有 HRV 指标。在进行监测前 3 天及监测中, 所有研究对象均未服用对自主神经功能有影响的药物 (洋地黄类、 β -阻滞剂、钙离子拮抗剂、各种抗心律失常药等)。

2. 4, 误差的控制:

(1). 严格控制进入研究的对象入选条件: 遵循随机入组的原则, 对经检查符合正

常人条件或符合心脏病条件者按就诊先后随机入选。

(2). 监测仪器统一, 数据输入及图形分析由专人负责, 以免人为识图误差。由另一人对录入的资料进行检测核对, 纠正错误。

(3). 剔除干扰过多、或心律失常严重的病例, 要求 24h 记录信号中被用于 HRV 分析的心搏数(利用率)大于 80%。

2. 5. 分析指标:

2. 5. 1, 心率分析指标 以 24h 中某时段的心动周期平均值测算, 单位 ms。

(1) **MaxRR**: 24h 中某 1min.内平均心动周期最大值, 即最低心率的心动周期。

(2) **MinRR**: 24h 中某 1min.内平均心动周期最小值, 即最高心率的心动周期。

(3) **MeanRR**: 24h 所有心动周期的平均值, 即 24h 平均心率的心动周期。

2. 5. 2, **HRV 时域分析指标** 按记录时间顺序对心动周期长短时间差异进行分析的方法。欧洲心血管病学会(European Society of Cardiology, ESC)和北美心脏起搏和电生理学会(North American Society of Pacing and Electrophysiology, NASPE)的专题委员会推荐了部分指标的正常参考值范围(如下)。HRV 时域分析的主要指标有:

(1) **SDNN**: 总体标准差, 指 24h 内全部正常 RR 间期的标准差。反映 24h 内 HRV 的总和, 临床上最常用的指针。正常值为 $141\text{ms} \pm 39\text{ms}$ 。一般认为 $>100\text{ms}$ 为正常, $<100\text{ms}$ 为中度减低, $<50\text{ms}$ 为明显减低。

(2) **CV (Coefficient of Variance)**: 变异系数, 指总体标准差(SDNN)除以同时记录的全部正常 RR 间期平均值。以纠正基础心动周期变异对 HRV 的影响, 便于不同基础心率的时刻和个体间的比较。

(3) **TRI (HRV Triangular Index)**: HRV 三角形指数, 指记录全程的正常 RR 间期的总个数除以 RR 间期直方图的高度(频数最大的心动周期个数)。其与 HRV 成正比, 正常 >25 。

(4) **TINN**: HRV 三角形的底宽, 指记录全程的正常 RR 间期直方图所形成的三角形的底宽。与 TRI 意义相近, 较为稳定, 正常值 $37\text{ms} \pm 12\text{ms}$ 。

(5) **RMSSD**: 差值均方的平方根, 指 24h 的相邻正常 RR 间期差值均方的平方

根值。正常为 $27\text{ms} \pm 12\text{ms}$ 。

(6) **PNN50**: 差值 $>50\text{ms}$ 的百分比, 指全程记录中相邻正常 RR 间期差值 $>50\text{ms}$ 的心搏数占所有心搏数的百分比。

2. 5. 3, HRV 非线性分析: 又称混沌分析 (chaos analysis), 即利用非线性分析技术将连续纪录的 RR 间期变化绘制成的散点分布图, 称为 Poincare 散点图(混沌图)。包括:

(1) **散点标绘图 (Poincare Plots)**, 又称 **Lorenz 散点图**。是以相邻两个心动周期的前一个为横坐标, 后一个心动周期为纵坐标得一点, 依次顺序标绘 24h 中所有正常心动周期而绘制成多个散点构成的分布图。

● **定性分析指标**: **Poincare Plots** 的图形, 主要描述有彗星状、鱼雷状、扇状、短棒状、长棒状、哑铃状、杵状、不规则形状等多种形态(见图)。正常人多呈彗星状, HRV 异常时多呈其它形状。

● **定量分析指标**: ①**VAI (Vector Angel Index)**: 矢量角度指数。指 Poincare plot 的图形沿 45° 角度方向散开的程度。②**VLI (Vector Length Index)**: 矢量长度指数。指 Poincare plots 的图形沿 45° 角直线方向延伸的长度。

(2) **改良散点标绘图 (Modifed Poincare Plots)**, 又称**散点差值标绘图**。是以两个相邻心动周期的差值标绘的散点图, 以前一个差值为横坐标, 后一个差值为纵坐标, 连续标绘 24h 正常心动周期而形成的直角坐标散点图。根据差值的正负, 散点分布于直角坐标的四个象限, 可作定量分析, 反映 RR 差值的离散度。指标有: **Pa**、**Pb**、**Pc**、**Pd** 等, 分别表示散点分布于 A (-, +)、B (+, +)、C (-, -) 和 D (+, -) 等象限数量。

(3) **DI (Difference Index)**: 差数指数。

2. 6, 统计学分析: 统计学处理均应用 SPSS 和 SAS 统计软件包, 由计算机自动计算完成。采用均数、标准差、百分位数等描述资料的分布及确定正常参考值范围; 对指标的性别、年龄间差异采用 t-检验、单因素方差检验、 χ^2 检验等相应的非参数分析等方法作显著性检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 均为双侧检验; 采用流行病学的诊断方法筛选试验和临床病例回代试验等对 HRV 的时域分析指标和非线性分析指标进

行对比。

第一部分 正常人 HRV 的分析

1. 结果

1. 1, 正常人 HRV 指标的分布状态: 经正态性检验、箱线图、茎叶图、直方图及频数表和方差齐性检验发现 HRV 的时域分析和混沌分析的大多数指标不符合正态分布, 呈负偏态分布, 且方差不齐, 经资料转换方法均不能满足正态分布。但本研究样本量例数较大, 对资料的分布可不作要求, 故将参数统计和非参数统计综合分析。

1. 2, 正常人 HRV 指标的正常值范围: 分别应用了均数及标准差 ($\bar{X} \pm 1.96SD$) 和百分位数 ($P_{2.5} \sim P_{97.5}$) 界定 24 小时 HRV 的正常参考值范围 (Tab1)。表中显示以 $\bar{X} \pm 1.96SD$ 确定的 HRV 正常值下限较低, 上限则近似或低于 97.5 百分位数界定的上限。

1. 3, 正常人 HRV 指标与性别、年龄的关系

1. 3. 1, 正常人 HRV 性别间的差异: Tab2、Tab3 显示不同性别的正常人 HRV 指标正常值范围, 经参数检验 (t-检验) 和非参数检验 (秩和检验) 的结果基本相同, 均显示时域分析指标中 SDNN、CV、TINN 等和非线性分析指标中 DI、VAI、VLI、Pa、Pb、Pd 等与性别有关, 差异有显著性。比较男女之间正常参考值上下限点值, 可看出主要差别在上限。

24h 的心率指标中仅 MaxRR 与性别有关, 在控制了年龄因素后, 其性别差异无统计学意义 (见 Tab5)。

1. 3. 2, 正常人 HRV 指标年龄间的差异: 对 4 个阶段的年龄组 HRV 各项指标进行单因素方差检验, 结果显示组间差异有高度显著性, HRV 的时域指标和非线性分析指标均与年龄有关, 随年龄增长, HRV 降低 (见 Tab4)。同时, 24h 的心率指标

MaxRR、MinRR 显示出年龄间的差异有高度显著性（见 Tab4），在控制性别因素后仍显示 MinRR 与年龄明显有关，即随年龄增长，MinRR 逐渐增加，最大心率逐渐减低。

为了判断性别和年龄等因素单独对 HRV 指标的影响，采用双因素方差分析控制性别和年龄（见 Tab5），结果与单因素方差检验相似，显示所有的指标均受年龄影响，部分指标与性别有关，而年龄和性别的交互作用则不明显，仅非线性分析的 Pb 指标 $P=0.035$ 以外，其它指标均 $P>>0.05$ 。

1. 4, HRV 时域分析指标和非线性分析指标的相关性分析

在 Tab6 中我们对时域分析指标和非线性分析指标之间的两两相关性进行了分析，显示非线性分析的定量指标 DI、VAI、VLI 等与时域分析各指标间呈现显著的正相关，Pa、Pd 等指标与时域分析指标呈较弱的正相关，而 Pb、Pc 指标则与时域指标无明显相关或微弱相关，但样本量较大，此统计学改变则无实际意义。

Tab1 正常人 24 小时 HRV 各指标的参考值范围 (例数=518)
The Reference Ranges of 24h HRV in Health Case Group (N=518)

指 标 Variances	平 均 值 Mean		百 分 位 数 Percentile		
	数 ± 标准差 X ± SD	参考值范围 Reference ranges	2.5	50	97.5
心率分析指标					
HR-variances					
MaxRR(ms)	1339 ± 197	953~1725	1045	1313	1820
MinRR(ms)	412 ± 68	279~545	314	400	560
MeanRR(ms)	826 ± 111	608~1044	659	817	1052
时域分析指标					
Time domain analysis					
SDNN(ms)	143 ± 35	74~212	96	137	225
CV	17 ± 4	9~25	11	17	25
TRI	40 ± 11	18~62	24	38	69
TINN	711 ± 210	298~1123	455	659	1287
RMSSD(ms)	36 ± 21	0~62	16	31	83
PNN50(%)	10.63 ± 9.75	0~29.74	0.61	7.24	36.08
非线性分析指标					
No-linear analysis					
DI	1.38 ± 0.52	0.36~2.40	0.68	1.27	2.73
VAI	0.80 ± 0.30	0~1.4	0.41	0.73	1.56
VLI (ms)	202 ± 51	102~302	134	193	327
Pa	27 ± 2	23~31	22	28	32
Pb	23 ± 3	17~29	17	23	28
Pc	22 ± 3	16~28	17	22	27
Pd	28 ± 2	24~32	23	27	32

Tab2 正常人不同性别 24h HRV 各指针的参考值范围 (均数±标准差)
The Reference Ranges of 24h HRV in Health Male and Female Groups ($\bar{X} \pm SD$)

指 标 variances	男 性 Male					女 性 Female				
			(n=312)					(n=206)		
	平 均 数 Mean		百 分 位 数 Percentile			平 均 数 Mean		百 分 位 数 Percentile		
	X±SD	参考值范围 Reference Ranges	2.5	50	97.5	X±S	参考值范围 Reference Ranges	2.5	50	97.5
心率指标										
HR-variances										
MaxRR (ms)	1317±350	631~2003	1045	1330	1835	1311±209	901~1721	1041	1283	1768
MinRR (ms)	411±68	278~544	315	405	558	390±74	245~535	305	390	568
MeanRR (ms)	818±94	634~1002	644	826	1055	814±80	657~971	660	806	1033
时域分析指标										
Time domain analysis										
SDNN (ms)	143±32	80~206	96	142	231	132±28	77~187	95	127	210
CV	18±3	12~24	11	18	26	16±3	10~22	11	16	24
TRI	39±11	17~61	23	39	70	39±9	21~57	24	38	68
TINN (ms)	707±192	331~1083	452	693	1447	660±157	352~968	460	630	1128
RMSSD (ms)	32±15	2~61	15	30	85	37±26	0~88	16	32	82
PNN50 (%)	8±7	0~22	0.56	6.85	35.78	11±9	0~29	0.89	7.86	39.09
非线性分析										
No-linear analysis										
DI	1.29±0.44	0.43~2.15	0.66	1.22	2.73	1.43±0.47	0.51~2.35	0.74	1.37	2.74
VAI	0.73±0.23	0.36~1.18	0.40	0.72	1.49	0.82±0.28	0.27~1.37	0.44	0.80	1.58
VLI (ms)	203±47	111~295	134	201	328	185±44	99~271	133	179	330
Pa	28±2	24~32	23.16	27	32.62	27±2	23~31	23.67	27.63	32.04
Pb	23±3	17~29	17.32	23	28.31	23±3	17~29	16.65	23.06	29.55
Pc	21±3	15~27	17.46	22	27.89	23±2	19~27	17.45	21.48	26.36
Pd	28±2	24~32	23.34	27	32.45	27±2	23~31	23.61	27.69	32.20

Tab3 正常人 24h HRV 各指标性别间差异的显著性检验 (例数=518)

The Significance Test of 24h HRV Variation between Health Male and Female (N=518)

指 标 variances	方差齐性检验 Levene 's Test for Equality of Variances		独立样本 t-检验 t-test for Equality of Means		两个独立样本秩和检验 Mann-Whitney Teat	
	F	P	t	P(2-traited)	Z	P
年龄						
Age	0.751	0.386	-0.740	0.460	-1.025	0.305
心率指标						
HR-variances						
MaxRR	1.549	0.214	2.471	0.014	-2.498	0.012
MinRR	0.408	0.523	1.738	0.083	-1.930	0.054
MeanRR	0.620	0.431	1.949	0.052	-1.834	0.067
时域分析指标						
Time domain analysis						
SDNN	10.120	0.002	4.816	0.000	-4.962	0.000
CV	9.258	0.002	4.840	0.000	-4.822	0.000
TRI	8.256	0.002	1.059	0.290	-0.796	0.426
TINN	9.940	0.002	3.633	0.000	-3.554	0.000
RMSSD	0.240	0.624	-1.286	0.199	-1.843	0.065
PNN50	1.295	0.256	-1.502	0.134	-1.643	0.100
非线性分析						
No-linear analysis						
DI	0.000	0.994	-2.158	0.031	-2.663	0.008
VAI	3.481	0.063	-2.843	0.005	-2.997	0.003
VLI	4.745	0.030	4.562	0.000	-4.895	0.000
Pa	4.889	0.027	-1.306	0.192	-1.358	0.174
Pb	0.230	0.631	-1.720	0.086	-1.635	0.102
Pc	5.096	0.024	3.707	0.000	-3.571	0.000
Pd	4.379	0.037	-0.906	0.366	-0.919	0.358

Tab4 正常人 24h HRV 各指标年龄间差异的显著性检验 (X±SD)

The Significance Test of 24h HRV variation according to Age in Health Male and Female

指标 Variances	年 龄 Age				单因素方差检验 one-way ANOVA	
	≤40y	41~50y	51~60y	>60y	F	P
例数						
Number	173	113	128	104		
心率指标						
HR-variances						
MaxRR(ms)	1404±4	1331±205	1307±184	1279±192	11.234	0.000
MinRR(ms)	388±55	418±68	425±71	427±74	11.243	0.000
MeanRR(ms)	830±99	820±95	839±133	809±115	1.528	0.206
时域分析						
Time domain analysis						
SDNN(ms)	163±38	138±30	137±28	124±27	37.313	0.000
CV	20±3	17±3	16±3.04	15±2.86	47.959	0.000
TRI	46±13	37±9	39±9.31	36±9.04	24.898	0.000
TINN(ms)	819±249	659±146	679±162	628±177	27.792	0.000
RMSSD(ms)	45±28	34±17	31±14.05	30±12.13	18.655	0.000
PNN50(%)	16±11	9±7.69	7.20±7.27	7±7.29	35.526	0.000
非线性分析						
No-linear analysis						
DI	1.66±1.28	1.30±0.41	1.21±0.42	1.24±0.44	28.442	0.000
VAI	0.98±0.58	0.75±0.22	0.69±0.22	0.71±0.25	36.679	0.000
VLI(ms)	230±54	194±43	193±46	175±38	34.238	0.000
Pa	28±2.22	28±2.35	27±2.04	27±2.52	8.167	0.000
Pb	22±2.78	22±2.69	22±2.48	23±11.21	3.146	0.025
Pc	21±2.67	22±2.49	22±2.46	23±2.40	8.900	0.000
Pd	28±2.16	28±2.20	27±2.01	27±2.50	6.765	0.000

Tab5 正常人的性别、年龄对 HRV 影响的双因素方差检验结果

The Influences for HRV of Sex and Age in Health groups						
指标 Variances	性别 (控制年龄) Sex (Age concholled)		年龄 (控制性别) Age (Sex concholled)		性别与年龄的交互作用 Interaction of Sex and Age	
	F	P	F	P	F	P
心率指标						
HR-variances						
MaxRR	2.602	0.108	2.268	0.080	0.499	0.683
MinRR	3.800	0.052	10.935	0.000	0.355	0.786
MeanRR	0.016	0.900	2.027	0.110	0.550	0.648
时域分析						
Time domain analysis						
SDNN	11.368	0.001	14.513	0.000	0.586	0.625
CV	15.179	0.000	22.964	0.000	3.087	0.799
TRI	1.082	0.299	9.329	0.000	0.104	0.958
TINN	5.657	0.018	9.138	0.000	0.521	0.668
RMSSD	1.097	0.213	8.675	0.000	0.326	0.674
PNN50	2.270	0.133	29.910	0.000	0.893	0.445
非线性分析						
No-linear analysis						
DI	2.421	0.121	25.434	0.000	0.524	0.666
VAI	6.277	0.013	38.140	0.000	1.274	0.283
VLI	11.445	0.001	13.938	0.000	0.252	0.860
Pa	1.910	0.168	9.676	0.000	0.539	0.656
Pb	3.120	0.078	7.243	0.000	2.889	0.035
Pc	15.419	0.000	6.201	0.000	1.121	0.340
Pd	0.648	0.421	8.997	0.000	0.653	0.582

Tab6 24h HRV 时域分析指针与非线性分析指标的相关性分析 (n=518)
The Analysis of Correlation between 24h HRV Time-domain and No-linear Analysis

		SDNN	CV	TRI	TINN	RMSSD	PNN50
DI	r	0.402	0.396	0.397	0.352	0.706	0.801
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
VAI	r	0.464	0.382	0.505	0.417	0.678	0.937
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
VLI	r	0.940	0.808	0.700	0.859	0.487	0.551
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Pa	r	0.162	0.027	0.096	0.171	0.090	0.165
	P	0.000	0.533	0.030	0.000	0.041	0.000
Pb	r	-0.243	-0.171	-0.117	-0.213	-0.162	-0.280
	P	0.000	0.000	0.008	0.000	0.000	0.000
Pc	r	-0.053	0.085	-0.052	-0.087	0.006	-0.014
	P	0.226	0.052	0.237	0.047	0.900	0.751
Pd	r	0.187	0.076	0.104	0.190	0.096	0.189
	P	0.000	0.083	0.018	0.000	0.030	0.000

注: 采用 Pearson 相关性分析, 双侧检验, $\alpha=0.01$ 。

2. 讨论

心率变异性作为检测心脏自主神经功能的一种无创性方法,已被临床接受并推广使用,一般认为迷走神经兴奋使心率变异幅度增大,HRV 升高,迷走神经功能受损或交感神经张力增加时心率变异幅度小,HRV 减低,导致心电不稳定,在心肌梗死或严重心肌病变者常可引起心脏性猝死。因此,近 20 多年来国内外研究报道颇多,但因研究用设备、方法尚未统一,以至 HRV 的正常参考值尚无统一标准,尤其是国内众多报道的国人 HRV 正常值范围各不相同。目前多参照 1996 年欧洲心血管学会(ESC)和北美心脏起搏和电生理学会(NASPE)专题委员会发布的正常参考值^[1],并建议在 24h HRV 测定时采用时域分析指标,短程 HRV 测定采用频域分析指标,而对非线性分析指标未做规定。

在既往国内外的研究中都是应用参数分析的统计方法对 HRV 的各指标资料进行处理。考虑多数指标呈偏态分布,因此本研究将参数统计和非参数统计结合分析,结果发现:

2. 1, 采用均数和标准差测算的 HRV 正常参考值为:SDNN $143\text{ms} \pm 35\text{ms}$, TRI 为 40 ± 11 , RMSSD 为 $36\text{ms} \pm 21\text{ms}$, 与 ESC 和 NASPE 推荐的正常值相近。采用百分位数确定的正常值范围高于平均数方法测算的范围,其下限($P_{2.5}$)和上限($P_{97.5}$)均高于相应的 $X \pm 1.96SD$ 所确定的范围,如最常用的指标 SDNN,百分位数的 95%下限为 96ms,上限为 225ms,而均数所确定的下限为 74ms,上限为 212ms; TRI 的百分位数 95%下限为 24,上限为 69,其均数确定的下限为 18,上限为 62; RMSSD 的百分位数 95%下、上限分别为 16ms 和 83ms,其均数确定的下、上限为 0 和 62ms。

目前,临床上常根据 SDNN 的数值判断 HRV 是否异常,一般认为 $SDNN > 100\text{ms}$ 为正常,50-100ms 为 HRV 轻度减低,<50ms 为显著减低,预示病人的预后较差,有猝死的危险性,尤其是急性心肌梗死病人。因为均数方法确定的下限明显低于 100ms,百分位数确定的下限较为接近 100ms,因而,HRV 的正常范围以百分位数表示较为合理,并与临床符合。

1. 2, 既往众多报道在不同性别之间, 不同年龄之间的 HRV 正常范围存在有统计学意义的差异, 一般男性 HRV 高于女性, 年轻者高于年长者^[2, 3, 4]。本研究中参数检验和非参数检验结果均发现 HRV 存在性别差异和年龄差异。

HRV 的部分指标有性别差异, 男性的 HRV 时域分析指标和非线性分析指标均高于女性, 提示正常男性迷走神经张力高于正常女性。从实际数值差异可见指标的下限差别不大, 而上限则有较大的差异, 由此考虑其性别和年龄间的差异可能主要在指标的上限。而从目前的研究和临床观察, 尚未发现 HRV 升高有明显危害, 因此尚未引起研究者和临床医生的重视。因而, HRV 的性别差异和年龄差异的实际临床意义有待进一步探讨。

所有 HRV 指标在各年龄组间存在的差异均有显著或非常显著的统计学意义, 即随年龄增大, HRV 减低。虽然本研究因样本例数限制不能进行深一层的分析, 但已能说明 HRV 确实存在年龄间的差异, 随年龄增大, 迷走神经的张力逐渐减低, 交感神经的张力逐渐增高。

在双因素方差分析控制性别或年龄后, 仍显示年龄对 HRV 的影响较之心率对年龄的影响大, 二者之间不存在对 HRV 的交互影响。因而, 在临床上应用 HRV 指标诊断疾病时应注重考虑年龄因素, 而性别间的差异较为次要。

2. 3, 临床上常将 24h 的心率指标变化作为粗略判断 HRV 的简单方法, 心动周期的缩短, 心率增快, 提示 HRV 减低。本研究发现结合年龄和性别因素分析心率指标的变化, 尤其是 MinRR (即最大心率) 的减低, 可以提示 HRV 异常的线索。

2. 4, 经 Pearson 相关性分析和显著性检验发现 HRV 时域分析指标与非线性分析指标之间有良好的相关性, 尤其是散点标绘图 (Poincare plot) 的定量指标均与时域分析指标呈高度正相关, DI 与 PNN50 的相关系数为 0.801, VAI 与 PNN50 的相关系数为 0.937, VLI 与 SDNN 的相关系数为 0.940。而差值散点标绘图的定量指标与时域指标的相关较小 ($r < 0.2$), 可以认为在实际工作中没有意义。

有学者认为, 只要样本量足够大 ($n > 100$), 相关系数 > 0.7 即可看作高度相关。因此, 理论上认为可单独选用 HRV 的时域指标或 Poincare plot 定量指标即可, 无需重复选用其它相关指标, 将有利于临床应用。目前临床实践中也主要应用时域分析指标, 尤其是 SDNN 等应用较为广泛, 是有统计学根据的。

3, 结论

3. 1, 用百分位数确定心率变异性的正常参考值范围较为合理, SDNN 的正常参考值范围为 96ms-225ms。

3. 2, HRV 确实存在着性别和年龄间的差异, 二者之间不存在交互影响。年龄对 HRV 的影响最为明显, 男性的 HRV 高于女性, 年轻人 HRV 高于年长者。说明男性和年轻人的心脏迷走神经张力高于女性和年长者。年龄对 HRV 的影响最为明显, 临床应用中不容忽视。

3. 3, HRV 的时域分析指标和非线性分析的 Poincare plot 指标间存在着良好的正相关性, 主要在 PNN50 与 DI、VAI, SDNN 与 VLI 等指标间。差值散点标绘图的指标则与时域指标间无明显相关。为便于使用, 临床上可选用其中一组指标。

3. 4, 结合年龄和性别, 24h 心率变化可以提供 HRV 异常的线索。

第二部分 心脏病人的 HRV 的分析

1, 结果

对 24h HRV 的时域分析和非线性分析定量指标进行分析比较, 其结果为:

1. 1, 心脏病人的 HRV 各项指标变化及其与正常人的比较 为了排除非研究因素的干扰, 减少误差, 增加可比性, 特按照心脏病组中性别和年龄的构成情况, 在相应性别和年龄段的正常人组中随机抽取 227 例作为对照组, 使两组的年龄与性别之间对比条件齐同。

在 Tab7 中显示心脏病人的 24h 心率指标与对照组的差异无显著性, 但绝大多数 HRV 指标明显低于正常人, 参数检验和非参数检验均显示两组间 HRV 的各项指标 (除 RMSSD、PNN50 和 VAI 外) 差异有显著性或高度显著性。

Tab7 正常人与心脏病病人 24h HRV 指标的差异显著性检验 (X±SD)

The Statistical Test of 24h HRV Variation between the Control Cases and the Heart Disease Group

指标	对照组	心脏病组	方差齐性检验		两样本均数 t-检验		两样本非参数检验	
Variances	Control	Disease	Levene' s Test for		t-test for Equality		Mann-Whitney	
	(n=227)	(n=227)	Equalisty of Variances		of Mean		Test	
			F	Sig.	t	Sig.	Z	Sig.
性别 (男: 女)								
Sex (M: F)	152: 75	152: 75						
年龄 (岁)								
Age (y)	58.82±9.79	60.34±11.11	4.690	0.031	-1.542	0.124	-1.918	0.055
心率指标								
HR-variances								
MaxRR (ms)	1307.09±194.99	1309.88±221.20	3.708	0.055	-0.143	0.887	-0.145	0.885
MinRR (ms)	425.10±68.04	442.01±91.15	13.418	0.000	-2.239	0.026	-1.665	0.096
MeanRR (ms)	823.81±98.85	826.86±115.00	3.615	0.058	-0.303	0.762	-0.604	0.546
时域分析								
Time domain analysis								
SDNN (ms)	134.10±29.66	107.71±30.28	0.470	0.494	9.378	0.000	-8.177	0.000
CV	16.34±3.26	13.30±3.85	3.240	0.073	9.069	0.000	-8.578	0.000
TRI	37.03±8.96	30.83±9.83	2.842	0.093	7.024	0.000	-6.526	0.000
TINN (ms)	660.72±174.92	542.25±182.34	1.034	0.310	7.064	0.000	-6.960	0.000
RMSSD (ms)	32.10±16.14	30.53±17.41	6.859	0.009	-1.541	0.124	-1.220	0.223
PNN50 (%)	7.81±7.64	8.69±9.44	3.481	0.063	-1.097	0.273	-0.500	0.617
非线性分析								
Non-linear analysis								
DI	1.27±0.49	1.59±0.81	33.144	0.000	-5.192	0.000	-4.438	0.000
VAI	0.72±0.26	0.72±0.32	7.661	0.006	-0.142	0.887	-1.105	0.269
VLI (ms)	189.67±45.80	156.98±55.35	2.905	0.089	-8.505	0.000	-7.979	0.000
Pa	27.89±2.41	30.26±3.41	3.246	0.072	-8.437	0.000	-8.585	0.000
Pb	22.50±2.90	19.78±3.34	4.168	0.042	9.252	0.000	-8.338	0.000
Pc	21.74±2.61	20.22±2.62	0.130	0.718	-8.551	0.000	-8.612	0.000
Pd	27.91±2.36	29.82±2.44	0.658	0.418	6.856	0.000	-7.334	0.000

1. 2, 不同类型心脏病病人 HRV 的变化 根据 Tab 8 中的资料, 各组病人的年龄存在差异, 由大到小依次为: 心肌梗死(OMI)组>高心病(EH-LVH)组和冠心病(CHD)组病人>对照组(Control)和心绞痛(Angina)组>扩张性心肌病(DCM)组。

结果显示对照组和各种类型的心脏病组之间, 时域分析指标中 SDNN、CV、TRI、TINN 和非线性分析指标中 VLI、Pa、Pb、Pd 等指标均存在有意义的差异, 心脏病病人 HRV 明显低于正常人。在不同类型心脏病病人中, 几乎所有指标均显示在扩张性心肌病组最低, 心肌梗死组的 HRV 也低于其它心脏病组。

心率指标中 MaxRR 和 MinRR 在对照组和各类心脏病组之间均无显著性差异, MeanRR 则以扩张性心肌病组最小(心率最快), 心肌梗死组最高(心率最慢), 差异有显著性。

Tab8 不同心脏病病人 24h HRV 各指标的范围 (X±SD)

The Range of 24h HRV in the Different Heart Diseases Cases

指标 Variances	对照组 Control (n=227)	心绞痛组 Angina (n=36)	高心病组 EH-LVH (n=53)	冠心病组 CHD (n=53)	扩张性心肌病组 DCM (n=40)	心肌梗死组 MI (n=45)
性别(男:女)						
Sex (M: F)	152: 75	20: 16	31: 22	35: 18	30: 10	36: 9
年龄*						
Age (y)	60.28±6.18	59.89±11.63	62.23±9.43	62.47±8.64	55.18±13.60 ^{a,b,c,d}	64.49±9.06 ^{a,b,c}
心率指标						
HR-variances						
MaxRR (ms)	1295±188	1349±217	1335±243	1301±198	1256±236	1308±210
MinRR (ms)	426±72	450±95	440±88	432±73	429±105	461±98
MeanRR (ms)*	825±126	860±111	823±115	811±111	770±99 ^{a,b,c}	874±113 ^{a,c,d,e}
时域分析						
Time domain analysis						
SDNN (ms)*	131±28	109±26 ^a	114±29 ^{a,b}	115±26 ^{a,b}	94±37 ^{a,b,c,d}	103±31 ^{a,c,d}
CV*	16±3	13±3 ^a	14±4 ^{a,b}	15±3 ^{a,b,c}	12±5 ^{a,b,c,d}	12±4 ^{a,c,d}
TRI*	38±9	32±8 ^a	31±9 ^{a,b}	34±9 ^{a,b,c}	27±12 ^{a,b,c,d}	29±8 ^{a,b,c,e}
TINN (ms)*	656±171	552±143 ^a	562±191 ^a	591±159 ^{a,b,c}	477±215 ^{a,b,c,d}	512±181 ^{a,c,d,e}
RMSSD (ms)*	31±13	32±13	34±18	33±18	43±22 ^{a,b,c,e}	32±13
PNN50 (%)*	7.16±7.27	6.50±6.12	7.00±6.14	8.24±8.92	13.13±11.08 ^{a,b,c,d}	9.02±12.46 ^e
非线性分析						
Non-linear analysis						
DI*	1.22±0.43	1.25±0.40 ^a	1.54±0.85 ^{a,b}	1.52±0.75 ^{a,b}	2.22±1.03 ^{a,b,c,d}	1.46±0.59 ^{a,b,e}
VAI*	0.70±0.23	0.64±0.21	0.66±0.25	0.72±0.32	0.95±0.47 ^{a,b,c,d}	0.66±0.21 ^e
VLI*	185±44	155±36 ^a	176±73 ^b	166±41 ^{a,e}	136±62 ^{a,c}	146±44 ^{a,c}
Pa*	28±2	29±3 ^a	30±2 ^a	29±3 ^a	33±5 ^{a,b,c,d}	30±2 ^{a,e}
Pb*	23±3	21±3 ^a	20±3 ^a	20±4 ^a	18±4 ^{a,b,c,d}	20±2 ^{a,e}
Pc*	22±2	21±3	21±2	21±2	18±2 ^{a,b,c,d}	20±2 ^{a,b,c,d,e}
Pd*	28±2	29±3 ^a	30±2 ^a	29±3 ^a	31±3 ^{a,b,c,d}	30±2 ^{a,e}

注: 各组性别构成的比较用列联表资料的 χ^2 检验。表中计量资料采用方差检验, 符号“*”代表组间存在差异, $P<0.01$; “a”代表与对照组比较; “b”代表与心绞痛组比较; “c”代表与高心病组比较; “d”代表与冠心病组比较; “e”代表与心肌病组比较, 均表示 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 。

2. 讨论

1978 年 Wolf 等提出 AMI 后的 HRV 减低与严重心律失常及猝死密切相关,此后,HRV 在心血管疾病诊断和预后判断上的作用越来越受到重视,研究发现不同类型的心脏病人大多存在心脏自主神经功能失平衡,表现为交感神经活力增强,迷走神经张力降低^[4, 5, 6],HRV 减低,其确切的发生机制尚不清楚。但自主神经功能紊乱在各种心血管疾病的发生、发展以及预后等方面起着非常重要的作用^[7, 8, 9]。

本研究结果显示心脏病人的 HRV 均明显低于正常对照组,说明确实存在心脏自主神经功能障碍。在不同类型的心脏病人之间也存在 HRV 的差异,尤其是表现出随着心脏病严重程度的加重,HRV 的减低更为明显的趋势。如在不同程度的冠心病病人中,以无心绞痛发作的冠心病病人 HRV 相对较高,其次为有心绞痛发作者,HRV 最低的是心肌梗死病人,以指标 SDNN 为例,依次为 $115\text{ms} \pm 26\text{ms}$ 、 $109\text{ms} \pm 26\text{ms}$ 、 $103\text{ms} \pm 31\text{ms}$, 差异有高度显著性 ($P < 0.01$)。

高血压心脏病人的 HRV 较正常人减低 ($P < 0.01$),与无心绞痛的冠心病病人相似,而心肌梗死、心肌病等具有严重心肌缺血、坏死或心肌损害的病人,HRV 减低更明显,尤其是心肌病患者虽然年龄较小,但反而 HRV 减低最为明显 (SDNN 为 $94\text{ms} \pm 37\text{ms}$),这意味着心肌病变越严重,心脏自主神经功能失衡越明显,因此可导致严重的心肌电活动不稳定,诱发高危性、致命性心律失常,甚至猝死。长期的临床实践也可观察到急性心肌梗死、心肌病患者,突发急性心血管事件及心源性猝死的发生率明显高于其它心脏疾病。许多临床研究文献也有类似报道^[10, 11]。

在严重心肌损害的心肌病和心肌梗死病人组的平均心率相似,但高于正常对照组和其它类型的心脏病,也证实心肌的损害程度越大,24h 平均心率越高,HRV 的异常越明显。同时,也说明心率指标可以大致反映 HRV 的变化。

3, 结论:

3. 1, 心脏病病人 24h HRV 明显低于正常人, 并随心肌病变程度的加重, HRV 减低越显著, 心脏自主神经功能紊乱越明显。

3. 2, 24h 平均心率的增高, 可反映心肌病变严重程度和 HRV 异常程度。最大心率和最小心率则不能反映 HRV 异常的程度。

第三部分 Poincare plot 散点图对心脏病的诊断价值分析

Poincare plot 散点图(散点标绘图)是 HRV 非线性分析(混沌分析)的定性指标, 是直观的图形改变而判断 HRV 异常的方法。本研究仅就 Poincare plot 散点图在正常人和心脏病病人中的图形变化, 以及其与已被临床公认并应用的时域指标 SDNN 比较对心脏病的自主神经功能异常判断价值作出分析。

1. 结果:

1. 1, 正常人和心脏病病人 Poincare plot 散点图形分析

1.1.1, 正常人 Poincare plot 散点图分布: Tab9 和图 1、图 2、图 3 均显示正常人组 Poincare plot 散点图以彗星状图形为主, 占 90%以上, 非彗星状图形呈现多种形态, 在<60 岁的正常人中共占据不到 10%的比例。在不同性别之间差异无显著性; 而不同年龄组间的差异有显著性, 随年龄增长, 彗星状图形依次减少, 差异主要在≤40 岁与 50 岁以上的各组之间 ($P<0.05$, <0.005), ≤40 岁组 96.6%呈彗星状图形, >60 岁组为 86.7%。

Tab9 正常人 Poincare plot 散点图形分布 例 (%)

Poincare plot 图形 Shape	全组 All	性 别 Sex		年 龄 Age			
		男性 Male	女性 Female	≤40y	41~50y	51~60y	>60y
正常对照组 Normal control group	518	312	206	173	113	128	104
彗星状 Comet form	476(91.89)	286(91.67)	190(92.23)	167(96.53)	103(91.15)	116(90.63)	90(86.53)
鱼雷状 Torpedo form	31(5.98)	21(6.73)	10(4.85)	3(1.73)	9(7.96)	8(6.25)	11(10.58)
棒 状 Stick form	3(0.06)	0	3(1.45)	2(1.16)	0	1(0.08)	0
斑块状 Spots form	1(0.02)	1(0.03)	0	0	0	0	1(0.10)
不规则状 Irregular form	1(0.02)	1(0.03)	0	0	0	0	1(0.10)
其 他 Others	6(1.16)	3(0.10)	3(1.45)	1(0.06)	1(0.09)	3(2.34)	1(0.10)

注：各组间呈彗星状和非彗星状的显著性检验用 χ^2 检验。性别间比较 $\chi^2=0.0534$, $P>0.05$ 。年龄组间比较总体 $\chi^2=9.351$, $P<0.05$ 。各年龄组两两间比较, ≤40 岁与 51~60 岁比较 $\chi^2=4.5663$, $P<0.05$; ≤40 岁与 >60 岁比较 $\chi^2=9.6831$, $P<0.005$; 其余各年龄组间比较均为 $P>0.05$ 。

图1 正常人Poincare ploat图形分布

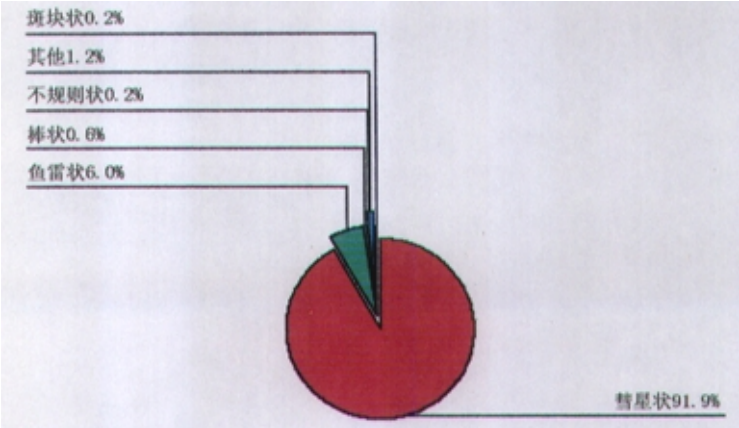


图2 男性正常人Poincare ploat图形分布

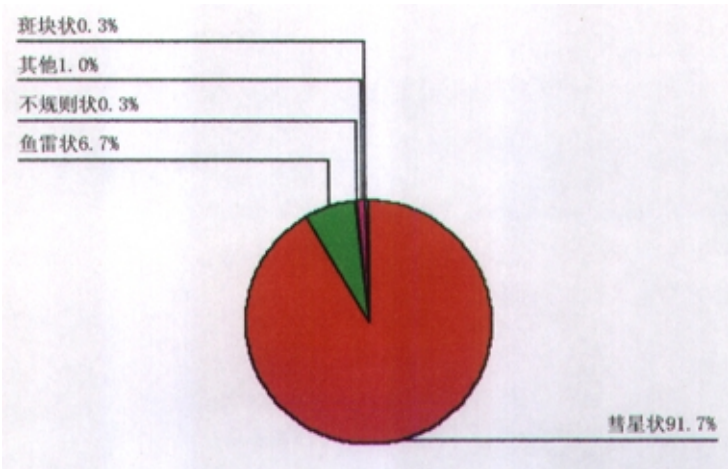
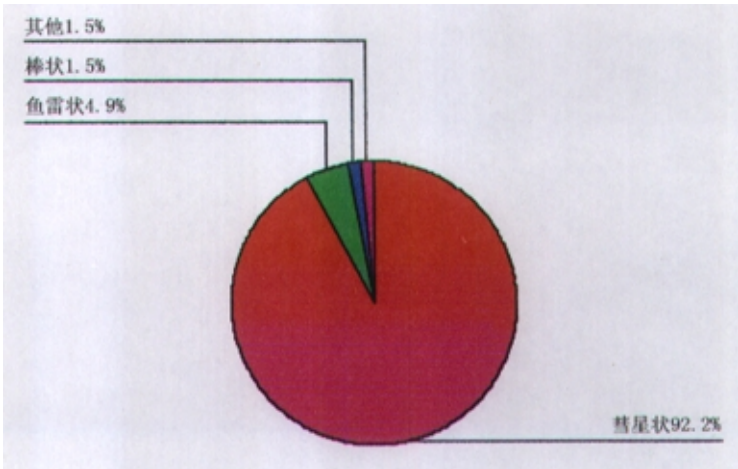


图3 女性正常人Poincare ploat图形分布



1.1.2, 心脏病病人 HRV 的 Poincare plot 散点图分布及其与正常人的比较 为了消除性别和年龄等因素的影响, 增加可比性, 研究中采用总体匹配的随机样本 (见上述第二部分), 包括正常对照组 227 例和病例组 227 例, 男女比例均为 152:75, 年龄差异无显著性 (分别为 58.82 岁 \pm 9.79 岁, 60.34 岁 \pm 11.11 岁)。

结果如 Tab10 和图 4 所示: 心脏病病人的 Poincare plot 散点图呈彗星状图形的仅占近 1/5 (1938%), 非彗星状图形则占有 4/5。图 5、图 6 所示男性病人和女性病人的散点图形状改变基本相似。

统计学结果显示: 心脏病病人 HRV 的 Poincare plot 散点图形状改变与正常人群之间有很大区别, 差异有高度显著性。

Tab10 心脏病人与正常人 Poincare plot 的图形变化的比较 例 (%)
The Shape of Poincare Plot in the Normal Control Group and Heart Disease Group n (%)

Poincare plot 图形 Shape	全组 All	性 别 Sex		年 龄 Age			
		男性 Male	女性 Female	$\leq 40y$	41~50y	51~60y	>60y
正常对照组 Normal control group	227	152	75	10	32	95	90
彗星状 Comet form	203(89.43)	137(90.13)	66(88.0)	9(90.0)	32(100.0)	86(90.53)	76(84.44)
鱼雷状 Torpedo form	18(7.93)	13(8.55)	5(6.67)	0	0	7(7.37)	11(12.22)
棒 状 Stick form	1(0.04)	0	1(1.33)	1(10.0)	0	0	0
斑块状 Spots form	1(0.04)	1(0.07)	0	0	0	0	1(1.11)
不规则状 Irregular form	1(0.04)	1(0.07)	0	0	0	0	1(1.11)
其 他 Others	3(1.32)	0	3(4.0)	0	0	2(2.11)	1(1.11)
心脏病组 Heart disease group	227	152	75	9	32	78	108
彗星状 Comet form	44(19.38)	27(17.76)	17(22.67)	2(22.22)	9(28.13)	14(17.95)	19(0.10)
鱼雷状 Torpedo form	32(14.10)	21(13.82)	11(14.67)	1(11.11)	5(15.63)	9(11.54)	17(15.74)
棒 状 Stick form	26(11.45)	20(13.16)	6(8.0)	1(11.11)	1(3.13)	14(17.95)	10(9.26)
斑块状 Spots form	14(6.17)	7(4.61)	7(9.33)	1(11.11)	1(3.13)	3(3.85)	9(8.33)
不规则状 Irregular form	58(25.55)	44(28.95)	14(18.67)	3(33.33)	7(21.88)	33(42.31)	26(24.07)
其 他 Others	53(23.35)	33(21.71)	20(26.67)	1(11.11)	8(25.0)	16(20.51)	27(25.0)
χ^2	224.48	160.21	64.76		33.854	92.50	87.90
P	0.000	0.000	0.000	0.0006*	0.000	0.000	0.000

注: 两正常对照组与心脏病组呈彗星状与非彗星状的组间比较用 χ^2 检验, $\alpha=0.05$ 。

符号“*”为四格表的确切概率法计算P值。符号“#”为校正 χ^2 值。

图4 心脏病病人Poincare ploa图形分布

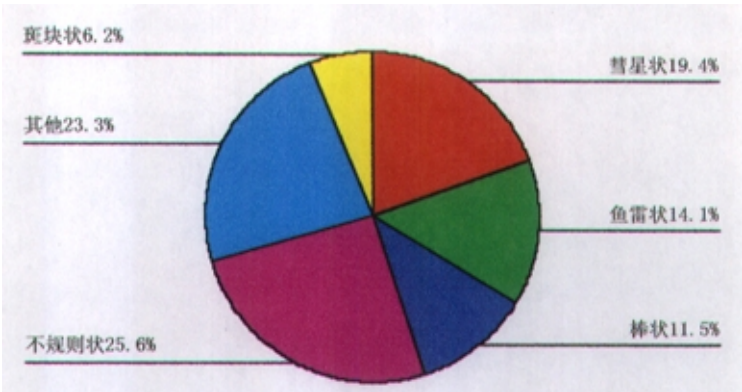


图5 男性心脏病病人Poincare ploa散点图形分布

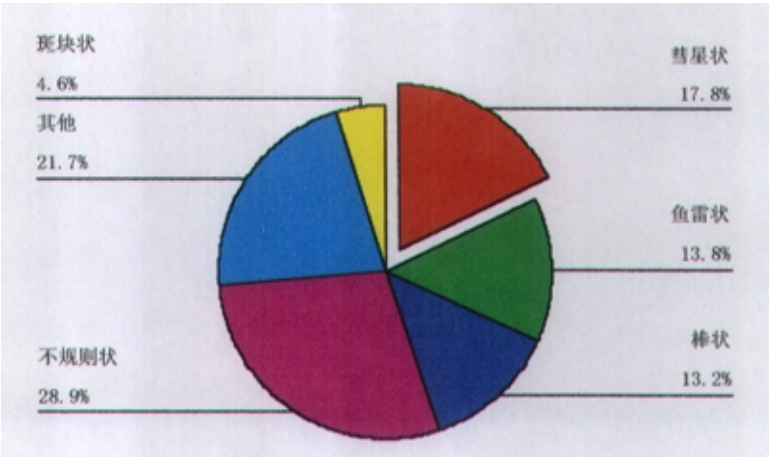


图6 女性心脏病病人Poincare ploa散点图形分布



1.1.3, Poincare plot 散点图诊断心脏病的筛检试验: 取 HRV 时域分析的指标 SDNN 和非线性分析的 Poincare plot 散点图作为诊断指标, 将 $SDNN \geq 100ms$ 或散点图呈彗星状判为正常(阴性), 将 $SDNN < 100ms$ 或非彗星状散点图判为异常(阳性)。病例组均是住院经相关检查已明确临床诊断的心脏病人。筛检试验的分析指标:

(1) 灵敏度(sensitivity): 敏感度, 筛检试验能将实际有病的人正确的判定为患者的能力。计算: 灵敏度 = (病例组试验阳性例数 / 病例组总例数) $\times 100\%$

(2) 特异度(specificity): 筛检试验能将实际无病的人正确的判断为非患者的能力。计算: 特异度 = (试验阴性的对照组例数 / 对照组总例数) $\times 100\%$

(3) 假阳性率(false positive, FP): 实际无病的人被筛检试验错判为有病的百分率。计算: 假阳性率 = (对照组假阳性例数 / 对照组总例数) $\times 100\%$

(4) 假阴性率(false negative, FN): 实际患病的人被筛检试验错判为无病的百分率。计算: 假阴性率 = (病例组假阴性例数 / 病例组总例数) $\times 100\%$

(5) 正确指数(Youden's index): 判断筛检试验真实性, 范围 0~1, 愈大, 则真实性愈大。计算: 正确指数 = (灵敏度 + 特异度) - 1

(6) 阳性预测值(positive predictive value): 筛检阳性者中患病的可能性。

计算：试验阳性预测值=（真阳性例数 / 真阳性例数+假阳性例数）×100%

（7）阴性预测值（negative predictive value）：筛检阴性者真正为非患者的可能性。

计算：试验阴性预测值=（真阴性例数 / 真阴性例数+假阴性例数）×100%

1.1.3.1,SDNN 和 Poincare plot 散点图独立诊断心脏病的价值评价 Tab11 中可见作为独立指标判断心脏病存在与否，散点图与 SDNN 比较，散点图的灵敏度高，假阴性率降低，与 SDNN 的差异有高度显著性（ $P=0.000$ ），特异度和假阳性率与 SDNN 相似（ $P>0.05$ ）。同时散点图的正确指数和阴性预测值均明显高于 SDNN 分别为 0.70/0.295，82.8%/59.5%（见 Tab13）。

Tab11 SDNN 和 Poincare plot 散点图诊断价值的比较

The Value of Diagnosing Heart Diseases by SDNN and Poincare Plot								
指 标 Variances	正常对照组			心脏病组			X^2	P
	Normal Control Group			Heart Disease Group				
	SDNN	Poincare plot	合计 Sum	SDNN	Poincare plot	合计		
阳性 (n Positive	18	24	45	85	183	268	56.37 ^a	0.000 ^a
阴性 (n Negative	209	203	419	142	44	186	224.48 ^b	0.000 ^b
合计 (N Sum	227	227	464	227	227	454		
特异度(%) Specificity	92.07	89.43						
灵敏度(%) Sensitivity				37.38	80.62			
X^2			0.9445			87.47		
P			>0.05			0.000		

注：各组间率的比较采用 Chi-Square Test (四格表)。“a”为指标 SDNN 在正常组与心脏病组之间的 Chi-Square 检验结果；“b”为散点图在正常组与心脏病组之间的 Chi-Square 检验结果。

1.1.3. 2, SDNN 和 Poincare ploat 散点图联合判断心脏病的价值 串联筛检试验（两个指标均阳性者才判断为阳性）可以提高特异性，并联筛检试验（任何一种指标为阳性即判断为阳性）可以提高敏感性。本研究将 HRV 时域指标 SDNN 和非线性指标 Poincare plot 作联合筛检试验的分析，根据二者（+）或（-）的结果，将样本的表现定义为以下 4 组情况：1 组=SDNN（+）合并 Poincare plot（+）；2 组=SDNN（+）合并 Poincare plot（-）；3 组=SDNN（-）合并 Poincare plot（+）；4 组=SDNN（-）合并 Poincare plot（-）。

结果如 Tab12 串联筛检试验的灵敏度低（35.7%）、假阴性率较高 64.3%、阴性

预测值较低 (60.6%)、正确指数仅为 0.33, 均与 SDNN 指标独立应用时相近, 低于 Poincare plot 散点图 ($P<0.05$); 但特异度最高达 97.0%, 假阳性率很低 (7.95%), 与各组间的差异有显著性或高度显著性; 其阳性预测值也高于 SDNN ($P<0.05$)。并联试验的灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值均较高($>80\%$), 假阳性率和假阴性率也较低, 正确指数达 0.66, 均与 Poincare plot 散点图独立应用时相似。

Tab12 SDNN 和 Poincare plot 散点图联合筛检试验的结果
The Results of the Combined Test of SDNN and Poincare Plot

指 标	1 组	2 组	3 组	4 组	合计	串联试验 n (%)		并联试验 n (%)		χ^2	P
Variances	1 group	2 group	3 group	4 group	Sum	Series	Test	Parallel	Test		
	(n)	(n)	(n)	(n)		(+)	(-)	(+)	(-)		
对照组	7	17	11	194	227	7 (3.1)	220 (96.9)	35 (15.4)	194 (84.6)	20.57	0.000
Control group											
心脏病组	81	4	102	40	227	81 (35.7)	146 (64.3)	187 (82.4)	40 (17.6)	102.33	0.000
Disease group											
合 计	88	16	121	234	459	88	366	222	234		
Sum											
χ^2	203.66*		77.19**								
P	0.000*		0.000**								

注：“*”为并联试验的 χ^2 检验结果；“**”为串联试验的 χ^2 检验结果。

Tab13 SDNN 和 Poincare ploat 散点图筛检试验的评价
The Valuation of the Screening Test of SDNN and Poincare plot

指 标	筛检试验		联合筛检试验		显著性检验结果			
Variances	Screening Test		Combined Test		Significance Test			
	SDNN	散点图	串联	并联	χ^2_a	χ^2_b	χ^2_c	χ^2_d
		Plot	Series	Parallel				
灵敏度 (%)	37.4	80.6	35.7	82.4	0.152	94.167**	95.415**	0.234
Sensitivity								
特异度 (%)	92.1	89.4	96.9	84.6	5.964*	11.770**	7.220**	2.610
Specificity								
正确指数	0.295	0.700	0.326	0.670				
Youden's index								
假阳性率 (%)	7.9	10.6	3.1	15.4	5.964*	11.770**	7.220**	2.610
False positive								
假阴性率 (%)	62.6	19.4	64.3	17.6	0.152	94.167**	95.415**	0.234
False negative								
阳性预测值 (%)	82.5	88.4	92.0	84.2	4.332*	1.262	0.095	1.706
Positive predictive value								
阴性预测值 (%)	59.5	82.8	60.1	83.6	0.308	33.283**	34.658**	0.022
Negative predictive value								

注：每两组间进行 χ^2 检验， χ^2_a 表示 SDNN 与串联试验之间的检验结果； χ^2_b 表示散点图与串联试验之间的检验结果； χ^2_c 表示 SDNN 与并联试验之间的检验结果； χ^2_d 表示散点图与并联试验之间的检验结果。符号 “*” 示 $P<0.05$ ；“**” 示 $P<0.01$ 或 $P<0.005$ 。

1.1.3. 3, 筛检试验的病例回代试验分析： 为了检验 Poincare plot 筛检试验的结果

是否与临床实践相符，特在近期进行动态心电图检查的人员中，按检查顺序由后向前抽取 100 例随机样本做回代研究，其中包括相对正常人（无心脏病、糖尿病、甲状腺疾病、颈椎病、更年期综合征等疾病）31 例，已明确临床诊断的各类心脏病（住院病人）69 例。将彗星状的 Poincare plot 散点图作为 (-)，非彗星状散点图为 (+)，SDNN ≥ 100 ms 为 (-)， <100 为 (+)。结果见 Tab14 和 Tab15: SDNN 和 Poincare plot 散点图等指标，无论是作为单项指标独立应用或联合应用，对心脏病的判断价值在回代试验的结果与筛检试验的结果相近， P 值均大于 0.05。

Tab14 SDNN 和 Poincare plot 散点图筛检试验和回代试验结果分析

The Screening Test and Repeat Check Test for Poincare Plot									
指 标	组 别	结 果	回代试验		筛检试验		合计	χ^2	P
Variances	Groups	Results	Check Test		Screening Test		Sum		
			例数	阳性率 (%)	例数	阳性率 (%)	(例)		
			n	Positive rate	n	Positive rate	(n)		
散点图 plot	对照组 Controls	(+)	3	9.67	25	11.01	29		
		(-)	28		202		234		
		合计	31		227		263	0.0069*	>0.05
	Sum								
	病例组 Diseases	(+)	53	76.81	183	80.62	236		
		(-)	16		44		60		
		合计	69		227		296	0.0009	>0.05
Sum									
SDNN	对照组 Controls	(+)	2	6.45	18	7.93	21		
		(-)	29		209		242		
		合计	31		227		263	0.0048*	>0.05
	Sum								
	病例组 Diseases	(+)	20	28.99	85	37.44	105		
		(-)	49		142		191		
		合计	69		227		296	1.6543	>0.05
Sum									

注：回代试验和筛检试验间的比较用四格表 χ^2 检验，“*”表示为校正 χ^2 值，因理论频数 $T<5$ 。

Tab15 HRV 指标联合筛检试验及回代试验的结果 (n%)
The Combined Test and Check test of HRV Variances

	正 常 人 Normal control group				心 脏 病 人 Heart diseases group			
	回代试验	筛检试验	χ^2 值	P 值	回代试验	筛检试验	χ^2 值	P 值
散点图(+),SDNN(+)	2/6.5	7/3.08			20/29.0	81/35.7		
散点图(+),SDNN(-)	1/3.2	11/4.85			33/47.8	102/44.9		
散点图(-),SDNN(+)	0/0.0	17/7.49			3/4.3	4/1.8		
散点图(-),SDNN(-)	28/90.3	192/84.58			13/18.8	40/17.6		
合 计	31	227			69	227		
并联筛检试验			0.3317*	>0.05			0.054	>0.05
串联筛检试验			0.1908*	>0.05			1.056	>0.05

注：显著性检验采用四格表 χ^2 检验。“*”表示为校正 χ^2 值，因四格表中有理论频数 $T < 5$ 。

2, 讨论

在既往 HRV 的研究中，主要集中在时域分析指标方面，其次为频域指标的分析，而对非线性分析指标的应用意义研究不多。本研究着重于对非线性分析的 Poincare plot 散点图进行定性和定量的分析。研究发现：

2. 1, 正常人中绝大多数人的 Poincare plot 散点图表现为彗星状图形 (>90%)，少数人可出现鱼雷状、棒状等其它图形。这与既往为数不多的研究报道结果相似^[12, 13, 14]，说明在正常人心脏自主神经功能均衡状态下，散点图的形状类似彗星状。

2. 2, Poincare ploat 散点图的形态与性别无明显关系，是其明显优越之处，临床使用更方便。

2. 3, Poincare plot 与年龄有关^[15]，随年龄增长非彗星状散点图有增多趋势，其差异有显著性。此结果与上述 HRV 定量分析指标随年龄增大而减低的结果一致；也证实了散点图与时域分析指标的正相关性。

2. 4, 心脏病人的 Poincare plot 散点图形呈现多种形态，彗星状散点图仅占 1/5，明显低于正常人 ($P=0.000$)，证明心脏病人大多存在心脏自主神经功能异常^[16, 17]，这与定量分析的结果一致。

2. 5, Poincare plot 散点图的图形改变是判断心脏病变存在以及心脏自主神经的良

好指标^[14, 18, 19]，与临床上普遍应用的时域分析指标 SDNN 比较，其具有高敏感度、高特异度、假阴性较低的特点，真实性良好；并具有较高正确指数、阳性预测值和阴性预测值，即具有良好效益；同时，图形的直观性更使散点图具有方便实用的优势，便于在临床上推广应用。

2. 6, 目前，临床上将 $SDNN \geq 100ms$ 视为正常，本研究发现此标准的特异度很高（92.1%），但灵敏度不高（37.4%），假阴性率颇高（62.6%），正确指数仅有 0.29，因而，在临床使用中将会出现较多漏诊现象。据此，笔者认为在单独使用 SDNN 指标时应考虑更改判断标准。

2. 7, 经过联合筛检试验研究，发现串联筛检试验虽然特异性高，假阳性少，阳性预测值也较高，但灵敏度低，假阴性多，常可导致漏诊，因而，临床实用价值较低。并联筛检试验各项指标均较好，但与 Poincare ploa 散点图的各项指标的差异没有统计学意义，因此，可以独立应用 Poincare ploa 散点图判断心脏病的存在，应该是可行的。

2. 8, 病例回代试验的结果与筛检试验的结果是一致的，再次证明筛检试验的结果是可信的，在早期判断心脏病及其心脏自主神经功能异常方面，Poincare ploa 散点图确实有敏感、特异、准确、可靠、直观、简便、实用价值高的特点，是一个值得在临床上推广使用的良好指标。

3, 结论

Poincare plot 散点图是 HRV 的非线性定性分析指标，90%以上的正常人 Poincare plot 散点图为彗星状，随着年龄增长，非彗星状图形也增多。心脏病人大多出现鱼雷状、棒状、不规则状等非彗星状图形。

与临床常用的时域分析定量指标 SDNN 相比较，其具有敏感、特异、准确、可靠、直观、简便、实用价值高的特点，尤其是不受性别影响，可以早期判断心脏自主神经紊乱，提供心脏病变的早期诊断依据。临床上应用时应注意年龄的影响，如结合 SDNN 等指标的变化，能提高诊断的特异性。

参考文献

- 1, 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;93(5):287-289
- 2, 范中杰, 林沁, 左文宝等, 40 岁以上正常人的心率变异性分析。心脏起搏与心电生理杂志, 1995;9(2): 65-67
- 3, 陈新, 心率变异性。第四次全国临床心电学学术研讨会会议资料。1997;5:1-3
- 4, 曲秀芬, 黄永麟, 朴晶燕等, 正常人群的心率变异性分析。心脏起搏与心电生理杂志, 1995;9(2):65-67
- 5, Bigger JT JR, Albrecht P, Steinman RC, et al. Comparison after cardiac parasympathetic activity in Holter recording after myocardial infarction. Am J Cardiol, 1989;64(9):536-548
- 6, Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 1991;68(5):434-438
- 7, 杨华, 陈忠培, 心率变异—判断心血管疾病预后的新方法。临床心血管病杂志, 1996;12(2):98-101
- 8, Kleiger RE, Moller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction, AM J Cardiol, 1987;59(2):256-260
- 9, Cripps TR, Malik M, Camm AJ: Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: Clinical evaluation of a new analysis method. Br. Heart J. 1991;65(1):14-19
- 10, Stein PK, Rich MW, JN et al.: Stability of index of heart rate variability in patient with congestive heart failure. AM Heart J. 1995;129(4):975-981
- 11, 韩姬玲, 梁瑞珍, 武留信等, 心率变异、心室晚电位、Q-T 离散度对心肌梗死患者心脏事件发生的预测价值。中华心血管病杂志, 1997;25(3):274-275
- 12, Anan T, Sunagawa K, Araki H, et al. Arrhythmia analysis by successive RR plotting. J Electrocardiol. 1990;23:243-246.
- 13, Kamen PW, Krum H, Tnkin AM. The effect of autonomic perturbations on heart rate

variability in normal subjects: Quantitative analysis of the Poincare plot. *Circulation*, 1995;92:1-144A.

14, 郭成军、胡大一、郭晋萍等。运用 Poincare 混沌图跟踪心脏 RR 间期变化的研究。中国心脏起搏与心电生理杂志, 1998;2(3):137-140。

15, 宋成运、张秋林、张淑文等。年龄及平均心率对心率变异指标的影响。心电学杂志, 1996,15(2):69-70。

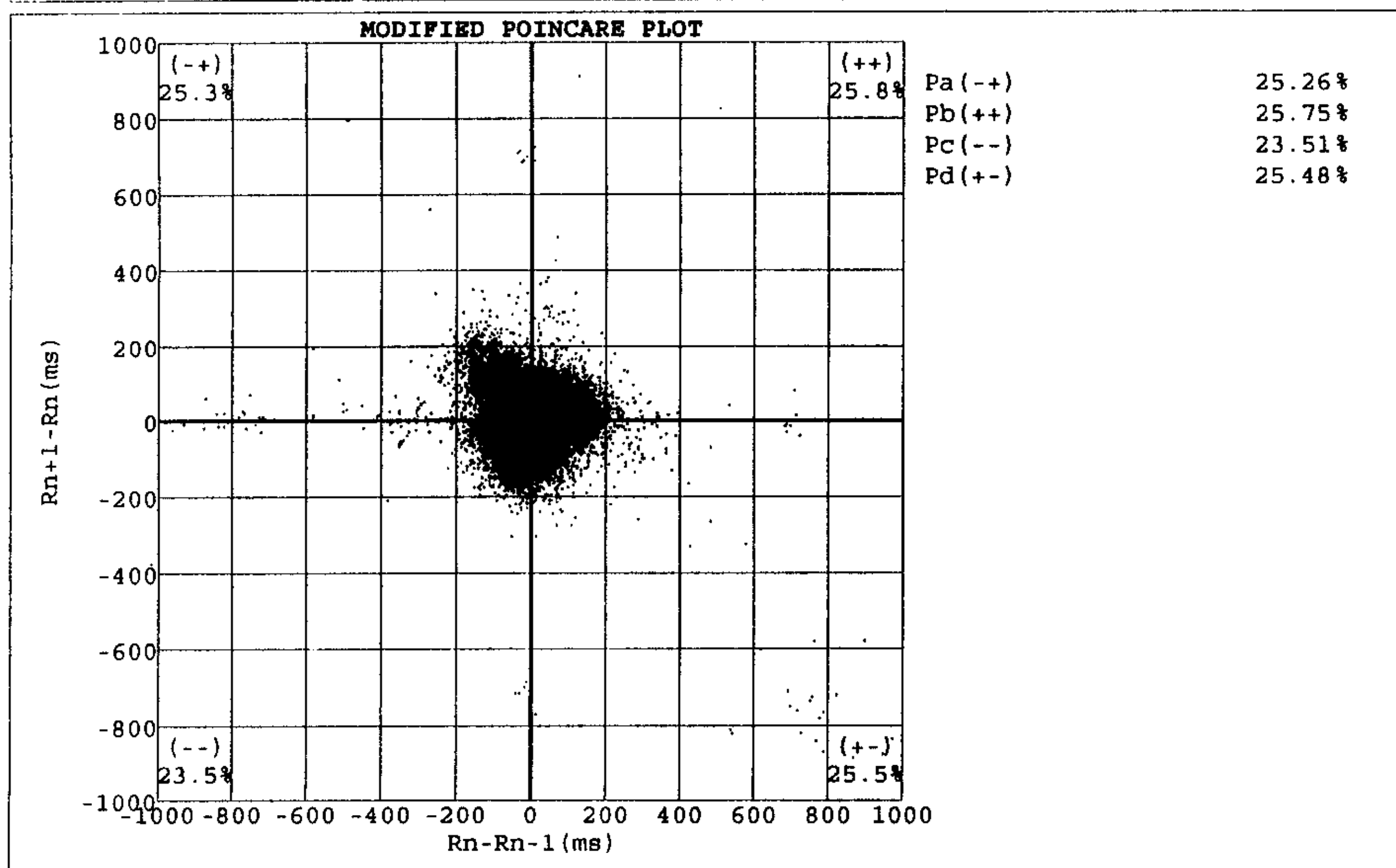
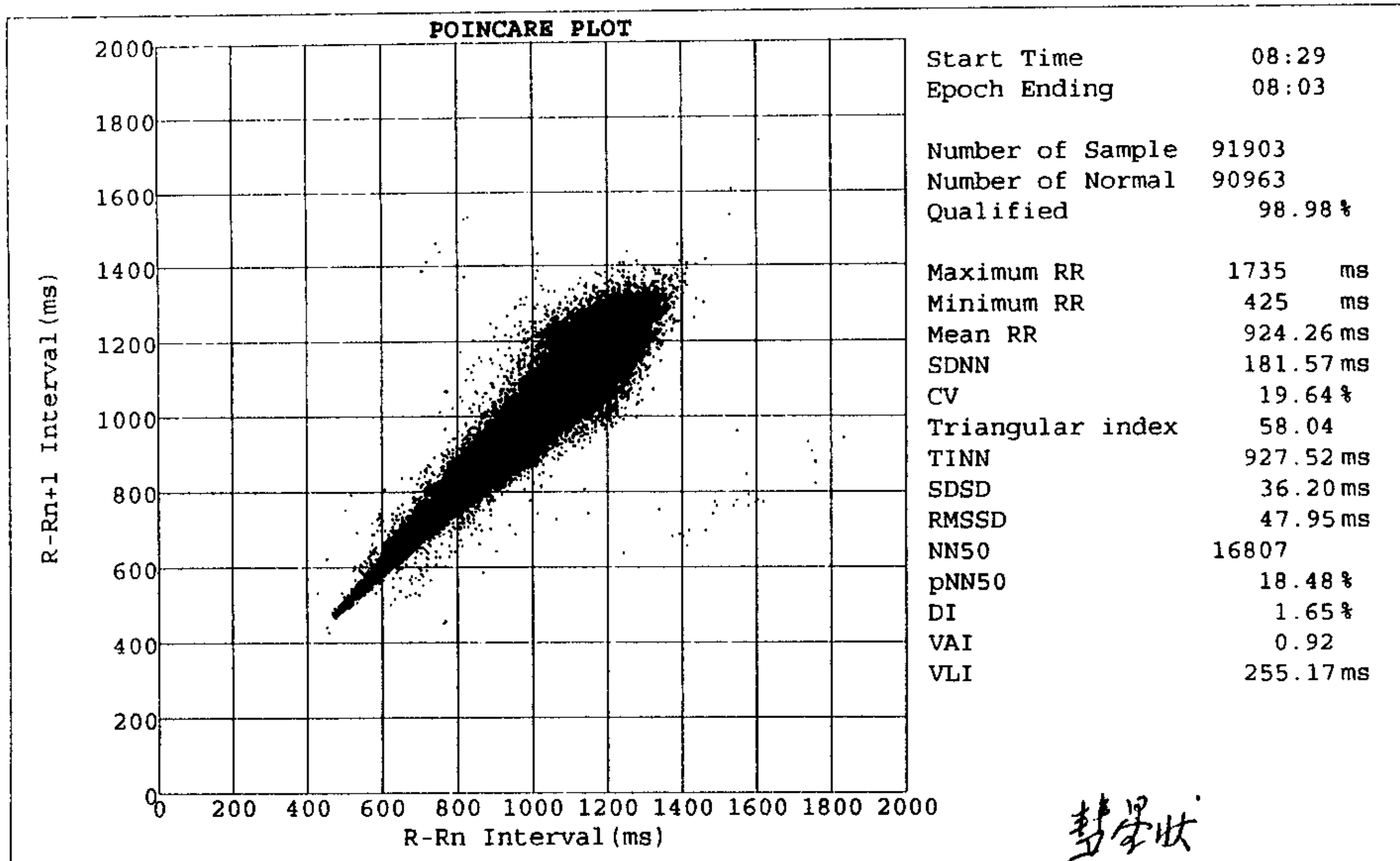
16, 叶玉玲、陈训、罗福成等。冠心病患者心率变异向量长度和角度指数的非线性分析。中华心血管病杂志, 1996;24(5):359-362。

17, 武留信、王露金、阎春莲等。心肌梗塞患者心率变异性时域分析与散点图定量分析相关性研究。中华心律失常学杂志, 1998;2(4):270-273。

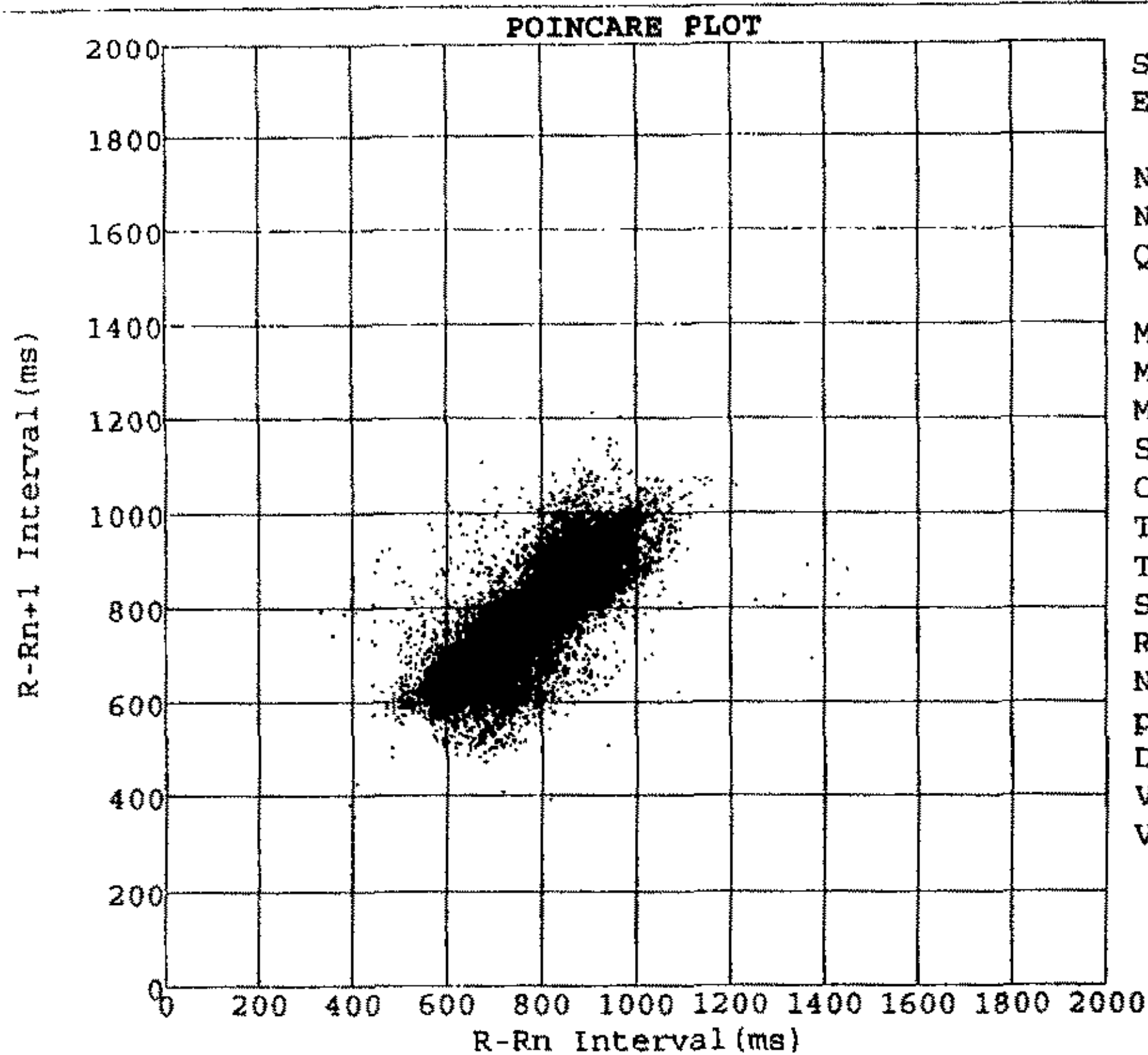
18, 唐丽萍、庄亚纯、金继红等。非线性检测心率变异初探。中国心脏起搏与心电生理杂志, 1996;10(4):173~176。

19, Khadra-LM; Maayah-TJ; Dickhaus-H. et, al. Detecting chaos in HRV signals in human cardiac transplant recipients. *Comput-Biomed-Res*. 1997;30 (3):188-99.

R-R INTERVAL NONLINE ANALYSIS

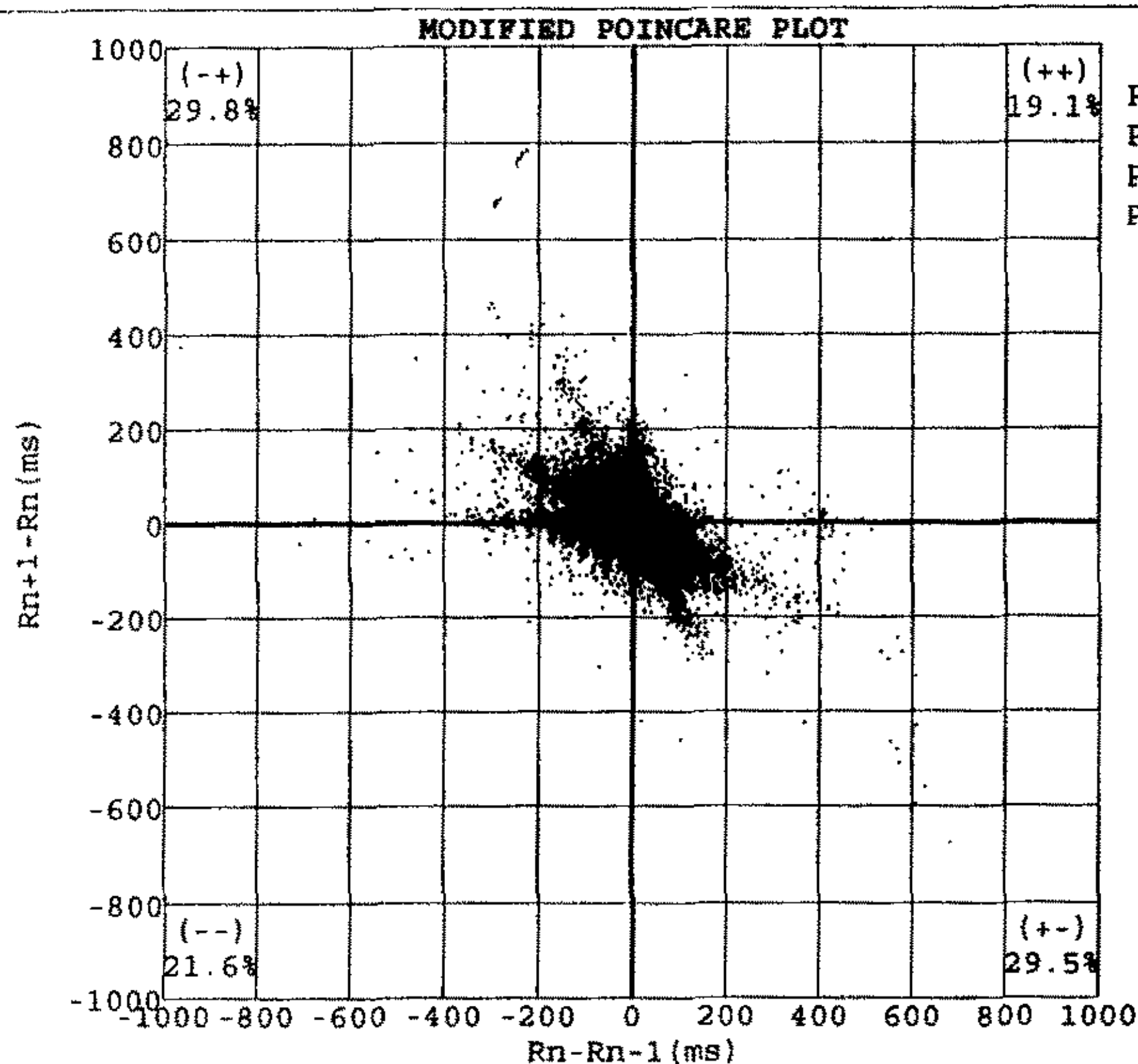


R-R INTERVAL NONLINE ANALYSIS

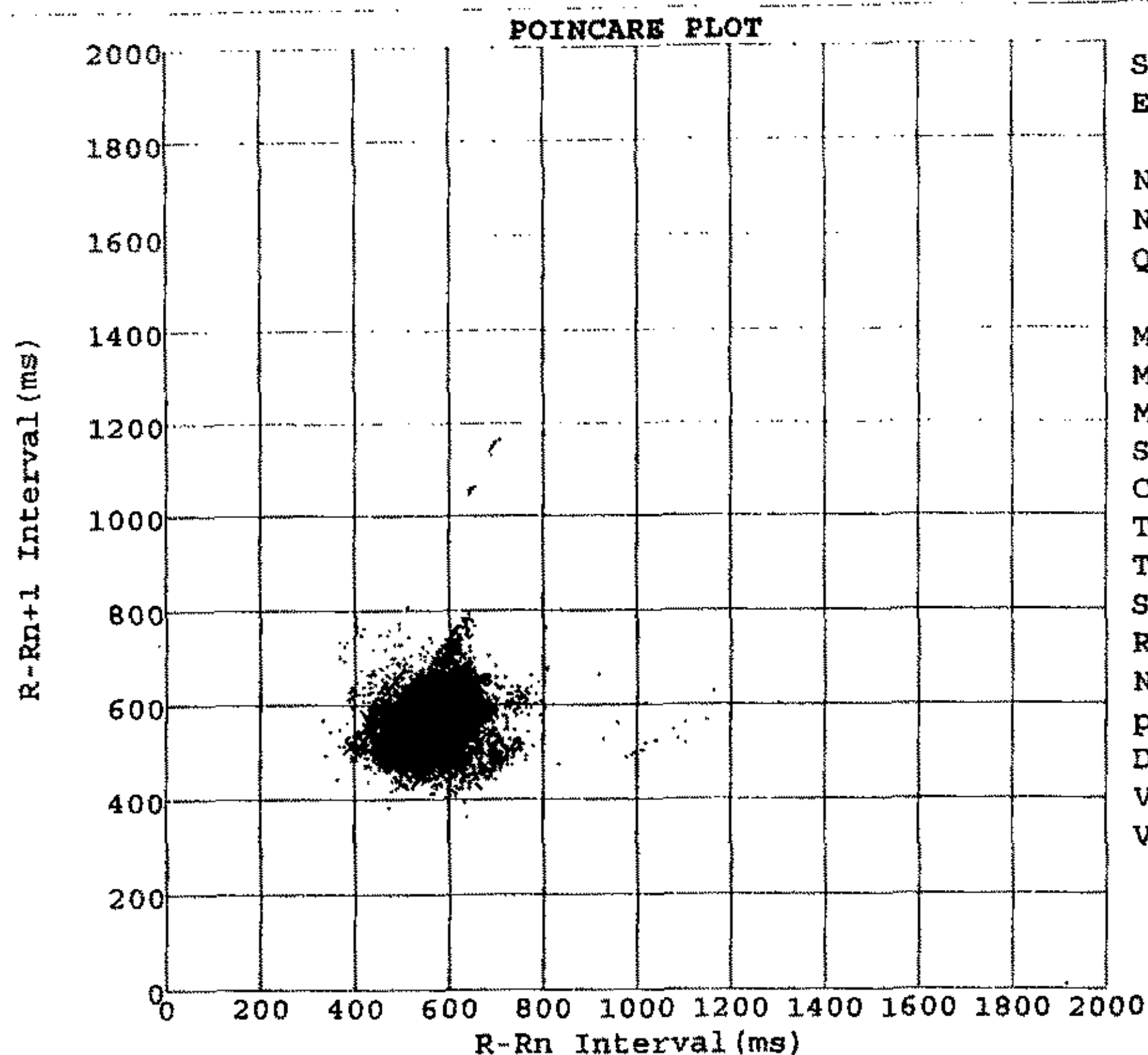


Start Time	09:10
Epoch Ending	06:15
Number of Sample	98189
Number of Normal	91121
Qualified	92.80%
Maximum RR	1210 ms
Minimum RR	355 ms
Mean RR	761.87 ms
SDNN	89.35 ms
CV	11.73%
Triangular index	26.53
TINN	449.91 ms
SDSD	26.99 ms
RMSSD	32.37 ms
NN50	5826
pNN50	6.39%
DI	1.78%
VAI	0.67
VLI	124.62 ms

不规则

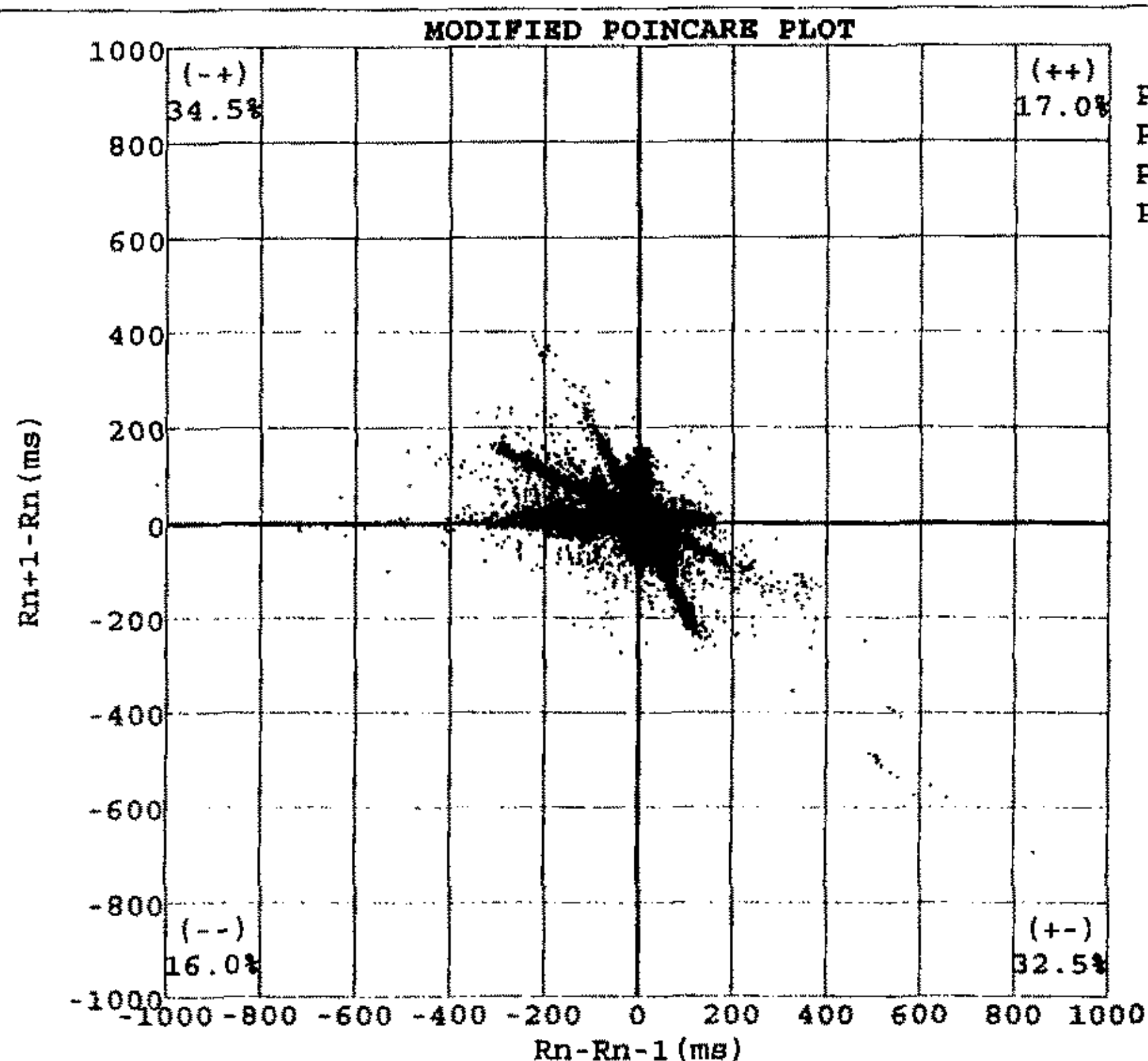


R-R INTERVAL NONLINE ANALYSIS



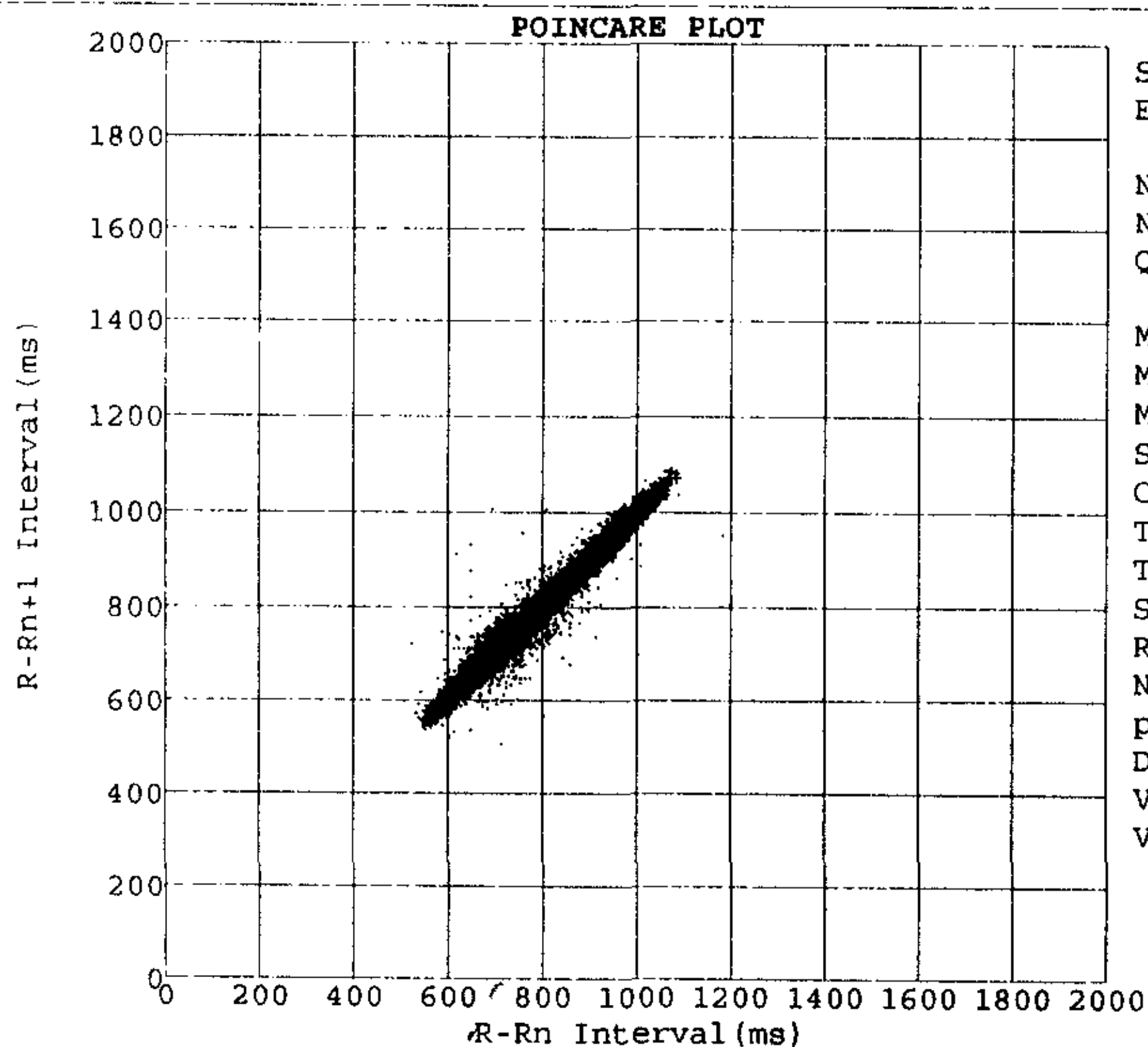
Start Time	09:54
Epoch Ending	08:58
Number of Sample	146957
Number of Normal	127297
Qualified	86.62%
Maximum RR	805 ms
Minimum RR	360 ms
Mean RR	559.72 ms
SDNN	38.63 ms
CV	6.90%
Triangular index	11.64
TINN	193.31 ms
SDSD	22.68 ms
RMSSD	25.88 ms
NN50	5502
pNN50	4.32%
DI	1.99%
VAI	0.64
VLI	52.20 ms

致王队长



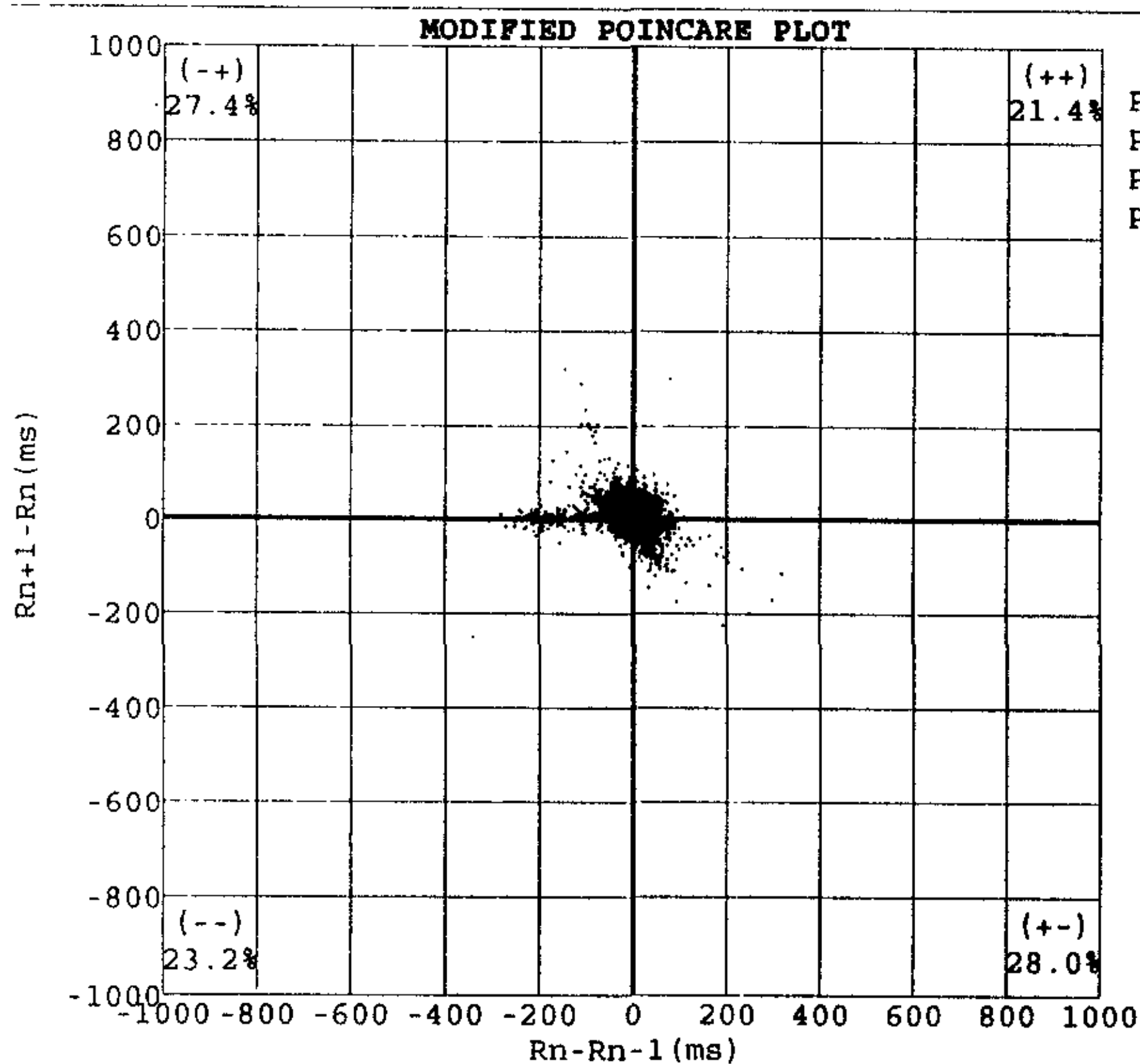
Pa (-+)	34.46%
Pb (++)	17.05%
Pc (--)	16.02%
Pd (+-)	32.47%

R-R INTERVAL NONLINE ANALYSIS

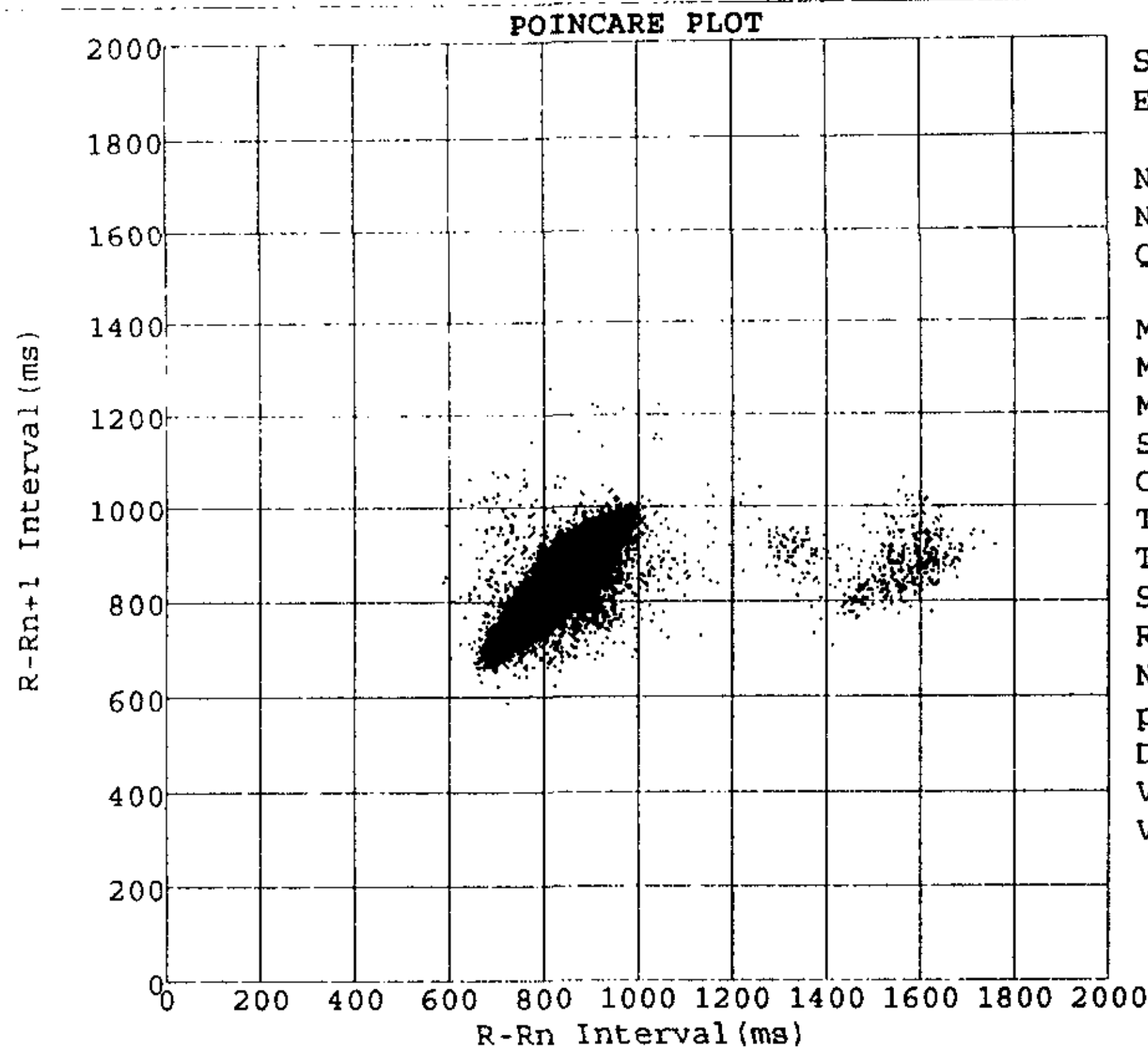


Start Time	08:50
Epoch Ending	07:58
Number of Sample	102766
Number of Normal	102038
Qualified	99.29%
Maximum RR	1090 ms
Minimum RR	505 ms
Mean RR	811.02 ms
SDNN	108.52 ms
CV	13.38%
Triangular index	28.79
TINN	583.82 ms
SDSD	8.92 ms
RMSSD	12.83 ms
NN50	298
pNN50	0.29%
DI	0.59%
VAI	0.33
VLI	153.20 ms

奥雷状



R-R INTERVAL NONLINE ANALYSIS

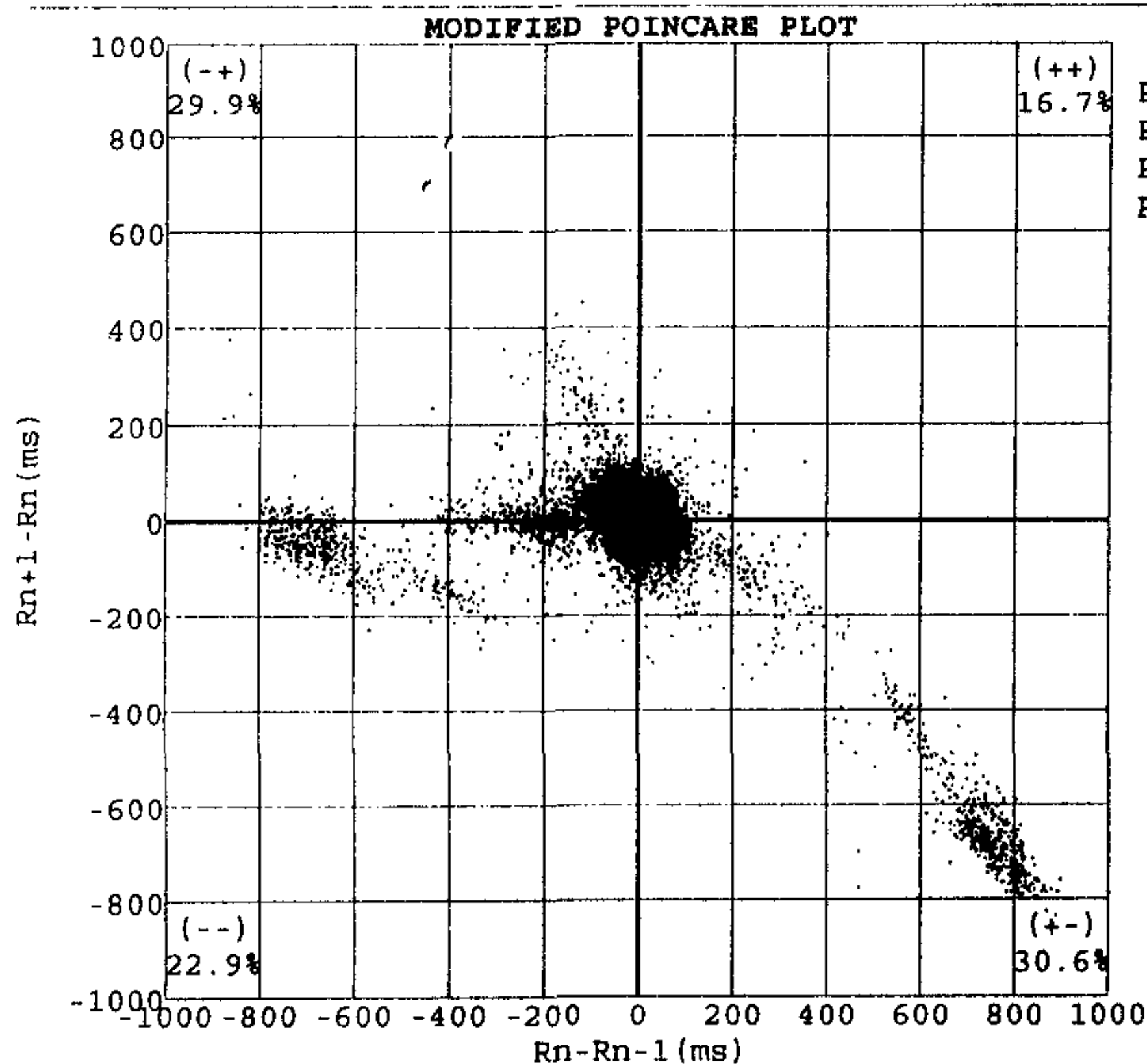


Start Time 08:22
Epoch Ending 07:55

Number of Sample 101323
Number of Normal 97926
Qualified 96.65%

Maximum RR 1255 ms
Minimum RR 585 ms
Mean RR 834.48 ms
SDNN 59.47 ms
CV 7.13%
Triangular index 18.33
TINN 288.85 ms
SDSD 51.31 ms
RMSSD 57.10 ms
NN50 7833
pNN50 8.00%
DI 2.29%
VAI 0.82
VLI 91.83 ms

授狀



Pa (-+) 29.86%
Pb (++) 16.66%
Pc (--) 22.91%
Pd (+-) 30.57%

附 录

个人简历

韩卫星，女，1957年7月出生于合肥，祖籍河北省磁县。

一、简历：

1972年1月至1976年12月	安徽省萧县一中读书
1977年1月至1978年1月	安徽省萧县杜楼公社插队
1978年2月至1982年8月	安徽医学院临床医学系读书
1982年9月至1987年11月	安徽医科大学第一附属医院内科住院医师
1987年12月至1993年11月	安徽医科大学第一附属医院干部病房内科主治医师，讲师，诊断学教研室秘书
1993年12月至1999年11月	安徽医科大学第一附属医院心电图功能科，内科副主任医师，副教授，任科副主任、诊断学教研室秘书、党支部书记
1999年12月至今	安徽医科大学第一附属医院心电图功能科，内科主任医师，副教授，任科主任，诊断学教研室主任，党支部书记
1995年9月至1996年7月	安徽大学外语系进修英语
1999年9月至今	安徽医科大学同等学力硕士研究生课程教师进修班学习

二、荣誉：

1979 年度，荣获安徽省“新长征突击手”称号。

1989 年度被评为安徽医科大学第一附属医院“先进工作者”。

1993 年度被评为安徽医科大学第一附属医院“优秀党员”。

1994~1995 年度被评为安徽医科大学“优秀教育工作者”。

1995~1997 年度被评为安徽医科大学“优秀教师”。

1996~1997 年度安徽医科大学第一附属医院“优秀党员”。

1997 年度、1999 年度被评为安徽医科大学第一附属医院“十佳医生”。

2000 年度，全科荣获安徽医科大学第一附属医院“满意科室”称号。

2001 年度，诊断学教研室荣获安徽医科大学第一附属医院“先进教研室”称号。

三、科研：

1、1991 年，参与研制“DCG-III型便携式动态心电监测记录仪”，获安徽省科学技术成果及科技进步四等奖。

2、1998 年，与新科公司合作主持研制“DCG-9000 型便携式动态心电监护仪及分析系统”，获安徽省科技成果及科技进步四等奖（98-4-084-2）。

3、1999 年，主持安徽省教育厅课题“心脏起搏器安装术前后血液动力学改变的研究”，即将结题。

4、1999 年，主持安徽医科大学课题“心率变异性分析 Poincare 散点图的临床应用研究”，即将结题。

5、2000 年，主持美国人类健康教育基金会资助课题“心率变异性判断更年期妇女自主神经功能的研究”，即将结题。

6、2000 年，参与安徽省教育厅自然科学基金课题“人内抑素 ELISA 检测试剂盒研制及应用研究”，排名第二。

四、论文及论著：

1984 年以来，在 CN 刊物上共发表第一作者论文 13 篇，第二作者论文 14 篇，参与编写论著 2 部，协编教材 1 部，分别为副主编兼编者、编者。

1999 年攻读研究生课程以来，发表的主要论文有：

- 1、1999 年，“普罗帕酮治疗心律失常的疗效分析”，《中国新药与临床》Vol.18 No.5: 272-274，第一作者。
- 2、2000 年，“健康成人心率变异性的昼夜节律变化”，《中国基层医药》Vol.7, No.5: 37-38，第一作者。
- 3、2000 年，“重组葡激酶对实验性猫冠状动脉血栓的影响”，《中国药理学通报》Vol.16, No.3: 316-318，第一作者。
- 4、2002 年，“原发性高血压患者心率变异性昼夜节律变化”，《实用心电学杂志》Vol.11, No.2: 87-88，第一作者。
- 5、1999 年，“搞好成人医学教育诊断学的教学”，《中国成人教育杂志》No.9: 36，独著。
- 6、2000 年，论著《临床诊断学》（21 世纪成人高等教育教材-供医学类专科起点本科生用），河南医科大学出版社发行，ISBN7-81048-412-5，本人担任副主编及编者。

致 谢

首先，真诚感谢我的导师臧桐华教授对我的谆谆教诲和耐心指导，使我在近 3 年的时间内，修习完所有研究生课程和学分，并通过卫生统计学及流行病学专业综合考试和国家同等学历硕士学位的英语考试。同时，在臧老师指导下完成了对课题选择、设计思想和方案确定、研究的实施、资料的统计分析以及结果讨论，直至最后成文。在这些过程中处处凝结着臧教授的心血，她认真的科研态度、忘我的敬业精神、严谨的治学风范，都给我留下了深刻印象，永远是我学习的榜样。

我由衷地感谢安医大附院心电心功能科的全体医生，在三年的学习和研究期间给予我的关心、支持和帮助。没有他们的大量工作，我的研究课题是不可能完成的。

我十分感谢安医大公共卫生学院的领导和教师所给予的指导和帮助，尤其是感谢卫生统计学和流行病学教研室的程华教师对我的课题所倾注的心血。

感谢安医大科研处、人事处、附院以及科教处的各级领导，为我提供了难得的学习机会，并给予的支持和帮助。

在我的学习期间，我的丈夫、儿子和家人，一直予以关心、爱护和支持，对他们的默默的付出，我表示深深的谢意，并将此文献给他们。

综述

心率变异性分析及 Poincare 散点图的研究现况

心率变异是指逐波心动周期之间的时间变异数。正常人心律并不绝对整齐，两次心搏之间有微小的时间差异，通过测量连续的正常窦性心搏间期之间的变异数，即可了解心率变异性（Heart rate variability, HRV）。

1, HRV 研究以及 Poincare 散点图应用的历史

早在 1733 年 Hale 就发现动脉血压、呼吸周期与心率的变化相关。1903 年心电图机用于临床以后发现了窦性心律不齐的现象。1963 年 Hon 和 Lee 在产程中检测胎儿时发现：当胎儿的心率变化减低时，提示宫内窘迫，应加速分娩。70 年代以来，随着计算机技术的进步和数字信号处理方法的应用，心率变异的研究发展迅速，发现其中蕴藏着大量有关心血管调节的信息，对这些信息进行提取和分析可定性和定量评估心脏交感神经、迷走神经的张力、两者间的均衡性及其对心血管活动的影响，从而提出了心率变异性（HRV）的概念和指标。近二十多年来，人们采用线性的数据处理方法对逐搏心率变化进行分析，得出时域分析（标准差法）和频域分析（功率谱分析法）的各项指标，已证明迷走神经兴奋时心率变异幅度增大，HRV 升高，迷走神经功能受损或交感神经兴奋时心率变异幅度小，HRV 减低。正常人的 HRV 较大，患严重心脏病，尤其是冠心病、心肌梗死等病人 HRV 明显减低。自主神经功能紊乱在各种心血管疾病的发病、病情发展及预后等方面起着重要的作用^[1, 2, 3]。

随着预测猝死的研究越来越成为医学科学界关注的课题，HRV 作为评价心脏自主神经功能及其平衡状态、估计冠心病心肌梗死等疾病预后的独立指标，具有非侵入性和有效、简便实用等特点，在临床上有着广泛而重要的应用价值。

HRV 的时域分析方法和频域分析方法都是线性分析方法，虽多年来被临床研究

工作采用,也有大样本长期随访的研究结果验证,国际上有相应的正常参考值范围^[4],但由于心率变化同人体中许多生理现象一样,心脏具有生理节律性、周期性,受血液动力学、电生理及激素的变化、自主神经和中枢神经等多项因素的影响的非常复杂的过程,不仅具有线性变化的特点,而且更具有非线性变化的特点,即各种生理因素使心率的总变化不是各因素作用的简单迭加,而线性分析方法并不能揭示出心率变化中所蕴藏的所有有意义的信息。1990年 Anan 等开始研究应用非线性方法分析心脏 RR 间期的动态变化^[5~10]。Poincare 散点图即是采用混沌学的原理,用非线性的分析技术,跟踪动态过程的轨迹,对心率变化进行分析^[5]。这些工作对 Poincare 散点图的几何图形进行了研究,提出心脏病人的 Poincare 散点图形较正常人复杂,对心力衰竭伴发猝死及婴幼儿猝死有预测价值^[7, 8, 11]。1995年 Kamen 等提出了 Poincare 散点图的宽度定量指标测量迷走神经张力^[12]。1998年国内学者也开始研究混沌图的临床应用^[13~14]。目前尚无公认的正常参考值范围,其临床使用的意义也在探讨之中。

2, HRV 研究的基本方法及分析指标:

基于 HRV 分析的重要性,各种自动检测 HRV 的仪器设备不断推出,各类研究文章也急剧增加,但由于各厂家的软件设计无统一标准,各研究者采用不同测量方法和指标,临床上选用指标不当,对其意义缺乏正确的理解等问题,导致 HRV 的研究无法深入提高。为了解决这一问题,1991年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)和美国的北美心脏起搏与电生理协会(North American Society of Pacing and Electrophysiology, NASPE)共同组成了包括数学、工程、生理和临床等方面知名专家的专题委员会(Task Force),经过5年的研究和讨论,于1996年发表了具有权威性的长篇专题报告^[4],规范了 HRV 的研究和临床应用,对 HRV 指标的命名及确定意义、测量方法予以标准化。此后,国内外研究者多以此作为参考。目前,HRV 测定方法主要有短程静息 HRV 分析和长程动态 HRV 分析两种,分析方法主要有三大类:时域分析、频域分析和非线性分析等。ESC 和 NASPE 推荐短程

HRV 测定采用连续记录 5min 的心搏，以频域分析指标为主；长程 HRV 测定采用 24h 连续记录的心电信息，以时域分析指标为主。并规定了相应指标的正常参考值范围。短程和长程 HRV 分析指标不能相互取代。

1, 时域分析 (Time Domain Analysis): 又称标准差法。是对连续记录的正常窦性心搏，按时间或心搏顺序排列的 RR 间期的数值，进行数理统计学分析的方法。常用指标有：

(1) SDNN(Standard deviation of all normal to normal RR intervals) 总体标准差，指记录时间内全部正常 RR 间期的标准差，单位为 ms。推荐正常参考值范围 $141\text{ms} \pm 39\text{ms}$ 。是临床上最常用的指标，包含心率变异中各频率的成分。一般认为 $\text{SDNN} > 100\text{ms}$ 为正常， $< 100\text{ms}$ 为减低， $< 50\text{ms}$ 为明显异常。

(2) SDANN(Standard deviation of all mean 5-minute RR intervals) 均值标准差，指全部时间内记录的 RR 间期，按时间顺序计算每 5 分钟一段的正常 RR 间期平均值的标准差，单位为 ms， $< 40\text{ms}$ 为异常。

(3) RMSSD(The root mean square of successive differences between adjacent normal cycles) 差值均方的平方根，指记录全程的相邻 RR 间期差值均方的平方根，单位为 ms。多反映 HRV 中快速变化的成分， $< 15\text{ms}$ 为异常。

(4) SDNNindex(Mean of the standard deviation of all RR intervals for all 5-minute segments of 24-hour) 标准差均值，指全程连续记录的正常 RR 间期，按每 5 分钟分段计算标准差，再计算标准差的均值，单位 ms。可以 HRV 中较缓慢变化的成分，正常参考值为 $81\text{ms} \pm 24\text{ms}$ ， $< 20\text{ms}$ 为异常。

(5) NN50(The number of time that the difference between adjacent normal RR intervals is great than 50ms) 指全部记录中的相邻心动周期差值 $> 50\text{ms}$ 的心搏总数。

(6) pNN50(Percent of NN50 in the total number of RR intervals) 差值 $> 50\text{ms}$ 的百分比，指全程记录中相邻正常 RR 间期差值 $> 50\text{ms}$ 的心搏数占所有心搏数的百分比。反映心动周期的逐搏变异。

(7) TRI (HRV Triangular Index) HRV 三角形指数，指记录全程的正常 RR 间期的总个数除以 RR 间期直方图的高度。即心动周期的总数与频数最大的组段心动周期个数之比。受伪差干

扰较少, 正常值 >25 。

(8) TINN(The triangular interpolation of RR interval histogram) HRV 三角形的底宽, 指记录全程的正常 RR 间期直方图所形成的三角形的底宽, 单位为 ms。

(9) CV 变异系数, 指总体标准差除以全部正常 RR 间期平均值。消除了基础心动周期对 HRV 的影响, 有利于不同基础心率时刻及不同个体间的比较。

(10) 简单指标: 又称心率指标。测量某段时间内的平均正常心动周期, 得出最大、最小心动周期及其比值或差值, 或心率骤然变化的次数 >10 次/分并持续 5-15 分钟的次数。如最大与最小心动周期差值减小或心率突然变化的次数减少 HRV 降低。

2. 2, 频域分析: 运用快速傅立叶变换 (FFT) 及自回归参数模型法 (AR) 将心电信号转变为频谱, 形成以频率为横坐标, 功率谱密度为纵坐标的功率谱面积图, 对其中各频率的功率密度分布及变化进行分析。

因为频域分析时要求较高的采样率 (250-500Hz 或以上), 易受环境条件、情绪、吸烟、饮酒、饮茶等影响, 易变不稳定, 因此仅推荐用于短程静息 HRV 的分析。常用的指标有:

(1) TOT (total power) 总功率, 频率范围 0-0.4Hz, 单位 ms^2 , 正常参考范围 $3466\text{ms}^2 \pm 1018\text{ms}^2$ 。

(2) VLF (Very Low Frequency Power) 极低频功率, 频率范围 0-0.04Hz, 单位 ms^2 。

(3) LF (Low Frequency Power) 低频功率, 频率范围 0.04Hz-0.15Hz, 正常参考范围 $1170\text{ms}^2 \pm 416\text{ms}^2$ 。受交感神经和迷走神经共同调节, 反映压力感受性反射和血压调节引起的心率变化。

(4) HF (High Frequency Power) 高频功率, 频率范围 0.15Hz-0.4Hz, 正常值 $975\text{ms}^2 \pm \text{ms}^2$ 。与呼吸性心律变化有关, 反映迷走神经活性指数。

(5) LFnorm 标化的低频功率 $=\{\text{LF}/(\text{TOT}-\text{VLF})\} \times 100\%$, 正常值 $54\text{nu} \pm 4\text{nu}$ 。

(6) HFnorm 标化的高频功率 $=\{\text{HF}/(\text{TOT}-\text{VLF})\} \times 100\%$, 正常值 $29\text{nu} \pm 3\text{nu}$ 。

(7) LF/HF 低频与高频功率的比值, 正常值 1.5-2.0, 反映交感神经与迷走神经平衡的指标, 比值增大为异常。

在二维频域分析的基础上, 以时间为第三维, 按一定时间分段分析后, 按顺序进行

排列,可绘制出三维立体图形,可以对病人在不同时间内的频域变化一目了然。

2. 3, 非线性分析: 又称混沌分析,即利用非线性分析技术将连续纪录的 RR 间期变化绘制成的散点分布图,称为 Poincare 混沌图(散点图),或称 Lorenz 散点图,可以反映每搏的瞬间变化。

2. 3. 1, 散点标绘图 (Poincare plot) 以相邻的两个窦性心动周期的前一个 RR 间期长度 RR_1 (ms) 为横坐标,以后一个 RR 间期 RR_1+1 为纵坐标绘制一点,如此连续绘制一定时间 (5min 或 24h) 的心动周期,形成散点分布图。该图因 RR 间期的差异表现出一定的形态特征,直接反映了一定时间内的心率总体变化、每一个心率下 RR 间期的离散度以及心率变化的瞬时 HRV 改变。

(1) 定性分析 不同的学者对散点图的形状分类各有不同,主要描述有彗星状、鱼雷状、扇状、短棒状、长棒状、哑铃状、杵状、不规则形状等多种形态。也有学者将后几种形状统称为不规则状。

(2) 定量分析 对 Poincare plot 散点图的长度和散开角度进行定量分析,长度和角度越大,HRV 越大。

① 矢量角度指标 (VAI) 指图形在沿 45° 角度方向散开的程度。

② 矢量长度指标 (VLI) 指图形沿 45° 角直线方向延长的长度。

2. 3. 2, 差值标绘散点图; 又称改良标绘散点图 (Modifed poincare plot) 以前一个相邻 RR 间期差值(R_n-R_{n+1})为横轴,以后一个相邻的 RR 间期差值($R_{n+1}-R_{n+2}$)为纵轴,绘制出一点,并连续绘制一定时间内 (5min 或 24h) 的 RR 间期差值散点图。其散点围绕坐标原点分散在四个象限 (A、B、C、D),各象限根据其在横轴和纵轴上的正负分别为 A (-、+), B (+、+), C (-、-) 和 D (+、-)。此图反映 RR 间期差值的离散度,分布 A、D 象限越多,说明离散度越大,HRV 越大。其定量指标包括:

(1) P_a 、 P_b 、 P_c 、 P_d 分别代表分布在 A、B、C、D 等象限的散点数量。

(2) DI (Differential Index) 差值指数。

3, HRV 的临床应用研究:

目前, HRV 用于临床的研究非常广泛, 几乎包括了所有的心血管疾病和糖尿病等非心血管疾病。主要的研究方法及 HRV 的临床意义有以下几个方面。

3. 1, 心率变异性分析研究中统计学方法的应用: 心率变异性作为新启用的临床上判断心脏自主神经张力及其平衡状态的指标, 临床医生主要对 HRV 各项指标的临床应用价值进行多方探讨, 采用的假设检验的方法主要有:

3.1.1, 心率变异性的资料主要是定量的计量资料 (数值变量), 因而, 大多数研究者采用的是不同人群的指标 (变量) 之间均数的比较, 如: 用 t-检验对两组间指标比较进行检验, 或采用方差检验对多组间指标或 q 检验进行比较等。多用于正常人不同性别、年龄组之间 HRV 的差异, 正常人与心脏病、糖尿病等具有自主神经功能异常的人群之间 HRV 指标的差异, 影响自主神经张力的药物对 HRV 的作用等方面的研究^[10-29]。

部分研究者采用点相关或直线相关分析两个不同指标间的相关性^[12, 14, 15, 16, 18, 27, 28], 探讨 HRV 各项指标之间的相关关系及程度。

少数学者采用单向协方差显著性检验等方法对多组定量连续指标进行比较^[29]。认为 Poincare 散点图能客观的反映多种心脏节律 RR 间期波动的程度、速度、方向、节律变化的类型及心率正、负性调节的有关信息, 可作为实时跟踪与分析心脏 RR 间期波动的定性和定量方法。

部分报道对 HRV 的正常值范围进行了探讨, 多采用均数 \pm 1.96 标准差确定范围^[30, 31, 32, 33], 主要是对 HRV 的时域分析和频域分析指标的研究。

3.2, HRV 及 Poincare 散点图的临床应用及意义:

3.2. 1, HRV 降低是预测急性心肌梗死后猝死危险的独立指标。SDNN $<$ 50ms, TRI $<$ 15 是高危险性的指标, SDNN $<$ 100ms, TRI $<$ 20 提示中度危险性^[1, 2, 9]。这在临床实践和研究中以具肯定价值。Voss 等应用判别分析方法分析了多参数结合应用和单参数应用对心肌梗死猝死的预测价值, 发现多参数的阳性预测准确性为 70%, 是单参数的 2 倍, 尤其是非线性分析指标的预测价值更好^[28]。

3. 2. 2, HRV 降低是糖尿病致神经病变的早期警告。这也是已经确认的 HRV 临床价值。对照研究中发现定量分析的, 在糖尿病 SDNN、RMSSD、HF、VLI 和 VAI 等指标减低是自主神经病变的早期表现。根据 HRV 的定量评估自主神经活动状况, 可以分析判断糖尿病性神经病变的程度和发展趋势。

3. 2. 3, 在许多心血管疾病中都存在 HRV 异常。众多研究发现在高血压病、心脏病、冠心病等心血管疾病者, HRV 可以不同程度的减低, 尤其是心功能不全时更甚, SDNN、HF、VLI、VAI 等指标明显降低, LF/HF 则可升高^[8, 14, 16, 28]。

3. 2. 4, HRV 在其它方面的应用。

(1) HRV 的变化可以帮助判断心脏移植手术后的排斥反应和心脏存活情况。在心脏移植术后 HRV 明显减小甚至消失, 一旦发生排斥反应, HRV 可明显增加^[34]。在移植术后 3 个月, HRV 及其 Poincare 混沌图可近似于正常人^[25]。

(2) 有研究提示 HRV 的变化受遗传基因作用和家庭环境的影响, 因而认为 HRV 分析可以作为描述心血管疾病严重遗传改变的有用方法^[21]。

(3) 许多非心血管疾病中常可发现 HRV 异常, 如甲状腺功能亢进、颈椎病(尤其是交感型的)、酒精性神经病变、家族性多发性神经病变、呼吸窘迫综合征以及更年期综合征、神经衰弱等病人, 可出现 HRV 降低, 可协助病情判断。

(4) **对心血管药物影响心脏自主神经功能的监测。**Bekheit 等发现 β -受体阻滞剂 Metoprolol 和钙离子拮抗剂 Diltiazem 等可使心肌梗死患者的心率减慢, HRV 增高, 具有抑制交感神经活动的作用, 而钙离子拮抗剂 Nifedipine 则无此作用^[34]。笔者也发现抗心律失常药 Propafenone 也具有提高 HRV 的作用^[35]。

4, 非线性分析及 Poincare 散点图的应用:

4. 1, 24h HRV 的 Poincare 混沌图的形状:目前的研究发现正常人 90%以上为彗星状, 少数可呈不典型彗星状, 或不典型棒状等。心脏病患者较少出现彗星状, 而呈现鱼雷状、长短棒状、扇形等不规则形, 说明心脏病患者的心脏自主神经功能失调, 交感神经功能相对亢进, 迷走神经功能降低^[5, 6, 7, 8, 13, 14, 15, 16, 23]。

4. 2、非线性分析指标与其它指标间的关系：时域分析、频域分析指标之间有一定相关性，而非线性分析指标可更好的反映心肌梗死 HRV 改变的特征及程度，尤其是用于评价急性心肌梗死的预后优于时域和频域指标^[20]，说明非线性分析更符合心动周期复杂的动力学特性，可得到更多的、更有价值的资料^[24,25]。

5, HRV 研究和应用的前景与研究中存在的问题或不足：

5. 1, HRV 研究和应用的前景：作为评价心脏自主神经张力和均衡状态、预测心脏性猝死高危因素的有效指标，HRV 分析具有广泛的研究和应用前景。有研究表明在对心肌梗死后猝死和室性心动过速的预测上比心室晚电位、左室 EF 值等更敏感，相关性更强。对某些生理现象、某些疾病的病理生理机制等研究提供依据。并有望以 HRV 作为指标,开发和寻找更好的调整自主神经活动、控制心律失常和心肌缺血、预防心脏性猝死的新药和新疗法，指导临床治疗。

5. 2, 存在问题：

5. 2. 1, HRV 分析检测方法的标准化问题。目前，国内外所用的检测设备种类繁多，方法有差别，有待于标准化。

5. 2.2, 国人正常参考值的建立。目前，国内尚无统一的正常标准，仍参照 1996 年欧洲心血管学会（ESC）和北美心脏起搏和电生理学会（NASPE）专题委员会发布的长程时域分析和短程频域分析的各指标正常参考值。应尽快研究确定 HRV 各项指标的国人正常参考值范围。1999 年以来，中华医学会推荐国内统一使用西安 Land-Star 动态心电图系统，在全国范围内进行多中心研究国人 HRV 正常值，目前尚在进行中。

5.2.2, 研究中统计学方法的选用有待统一。按照统计学要求，任何资料的处理之前应对其分布情况进行检验，如不能满足正态分布，应采取数据转换为正态分布，或采用非参数检验方法。在以往的研究中多数采用均数、标准差及参数检验方法对 HRV 进行分析研究，而未对 HRV 的数据分布做正态性检验及方差齐性检验。虽然在样本量足够大时，可以忽略样本的分布状态，均采用参数检验。但许多研究中的样本量

不够大,因而容易出现Ⅱ类错误。目前,有关 24h HRV 各项指标的分布情况尚未见报道。

5. 2. 3, HRV 非线性分析研究相对较少。有关非线性方法用于 HRV 分析的可行性,仍有部分学者提出质疑,认为这种方法涉及十分复杂的数学现象,用于生物学资料的分析是否妥当。目前国内外均无正常参考值范围,ESC 和 NASPE 也未推荐使用非线性分析方法,现有的报道虽已显示 HRV 非线性分析具有独特的优势,但样本量较小,方法也不成熟,所得结果的生理学解释仍很不够,指标的选用和确立,及其预测效果还需要进行大样本,长期随访的临床研究证实。

5.2.4,HRV 分析的三种方法(时域、频域、非线性分析)的相关性、敏感性、临床特异性以及对不同心脏病引起的自主神经功能损害判别作用等尚不清楚。

5. 2. 5, HRV 对心脏病人的危险性预测价值尚待进一步研究。对于急性心肌梗死后病人的存活时间,猝死的危险性评估等已进行了大量的研究工作,对其它心脏病猝死的预测价值仍应继续进行前瞻性研究,同时,评估 HRV 与其它方法(VLP、QTd)等联合预测心脏性猝死的价值,提高和改善心脏病人的危险性预报的准确性。

5. 2. 6, 其它问题:如长程和短程纪录的 HRV 分析,何者最佳?二者关系如何?HRV 分析的可重复性尚待进一步证实。在相关回归分析时大多是采用两变量直线相关分析,对多变量间多元回归分析较少,对 HRV 的影响因素研究不够,等等。

总之,HRV 是检测心脏自主神经功能的有效指标,对于判断自主神经在正常人和心血管及非心血管疾病中所起的作用,是一项十分有价值的手段,是预测冠心病、心肌梗死等严重心脏病预后的独立指标之一。HRV 的研究可以帮助我们了解一些生理现象、疾病的病理生理机制以及药物的作用机制等。HRV 有着广阔的临床应用和研究前景,尤其是非线性分析的 Poincare 混沌图的应用和价值更值得研究。目前,迫切的任务是提高 HRV 的有关知识水平,规范使用仪器和软件,统一选用指标和标准,进行前瞻性的大样本研究,尽早得出我国自己的权威性正常值范围,促使 HRV 的研究和应用正常发展。

参 考 文 献

- 1, Kleigeer RE, Miller JPM, et al: Deceased heart rate variability and association with increased mortality after acute myocardial infarction. *AM J Cardiol* 1987;59:256-258
- 2, Cripps TR, Malik M, Camm AJ: Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction : Clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991; 65: 14-19
- 3, Stern PK, Rich MW, Rottman JN, et al : Stability of index of heart rate variability in patient with congestive heart failure. *AM. Heart J.* 1995; 129: 975-981
- 4, 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;93(5): 287-289
- 5, Gleik J. Chaos: making a new science. New York; Viking Penguin Inc. 1987; 43(3): 142-145
- 6, Anan T, Sunagawa K, Araki H, et al. Arrhythmia analysis by successive RR plotting. *J Electrocardiol.* 1990;23:243-246
- 7, Suyama CA, Sunagawa K, Hayashida K, et al. Identification of the rate-dependent functional refractory period of the atrioventricular node in simulated atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 1991;121: 820-825
- 8, Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, et al. Patterns of beat to beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am. Heart J.* 1992; 123:704-708
- 9, Schechtman VL, Raetz SL, Harper RK, et al. Dynamic analysis of cardiac RR intervals in normal infants and in infants who subsequently succumbed to sudden infant death syndrome. *Pediatric Res.* 1992;31:606
- 10, Suyama AC, Sunagawa K, Aizawa M, et al. Differentiation between aberrant ventricular conduction and ventricular ectopy in atrial fibrillation using RR interval scattergram. *Circulation*, 1993;88:2 307

- 11, Woo MA, tevendon WG, moser DK, et al. Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure. J Am. Coll Cardiol. 1998;86:215-217
- 12, Kamen PW, Krum H, Tnkin AM. The effect of autonomic perturbations on heart rate variability in normal subjects: Quantitative analysis of the Poincare plot. Circulation, 1995;92:1-144A.
- 13, 郭成军、胡大一、郭晋萍等。运用 Poincare 混沌图跟踪心脏 RR 间期变化的研究。中国心脏起搏与心电生理杂志, 1998;12(3):137-140
- 14, 叶玉玲、陈训、罗福成等。冠心病患者心率变异向量长度和角度指数的非线性分析。中华心血管病杂志, 1996;24(5):359-362
- 15, 严孙杰, 潘时中、郑勇等。心率变异时域分析对糖尿病患者自主神经功能的评价。中国心脏起搏与心电生理杂志, 1998;12(1):34-36
- 16, 高明明、胡大一、郭晋平等。心率变异对甲状腺机能亢进患者自主神经功能的评价。1998;12(1):37-38
- 17, 武留信、王露金、阎春莲等。心肌梗塞患者心率变异性时域分析与散点图定量分析相关性研究。中华心律失常学杂志, 1998;2(4):270-273
- 18, 李小鹰、史扬、曾青云等。血管紧张素转换酶抑制剂对老年高血压左室肥厚患者心率变异性的影响。中华心律失常杂志, 1998;2(4):267-269
- 20, 宋成运、张秋林、张淑文等。年龄及平均心率对心率变异指标的影响。心电学杂志, 1996;15(2):69-70
- 20, 尹德录、刘志华、蒋文平等。无器质性心脏病室性心律失常患者的心率变异性分析。心电学杂志, 1998;17(4):200-201
- 21, 李长清、董为伟等。急性大脑半球梗塞患者 24 小时心率变异性变化。中华心律失常学杂志, 1999;3(1):22-24
- 22, 张海澄、白文佩、郭继宏等。围绝经期妇女更年期症状与心率变异性的关系。中华心律失常杂志, 1999;3(1):25-27
- 23, 唐丽萍、庄亚纯、金继红等。非线性检测心率变异初探。中国心脏起搏与心电

生理杂志, 1996;10(4):173-176

24, Voss-A ; Busjahn-A ; wessel-N, et al., Familial and genetic influences on heart rate variability . J-Electrocardiol. 1996;29(Suppl):154-60

25, Silke-B; Ridde-JG. et,al. Evaluation of the effect on heart rate variability of some agents acting at the beta-adrenoceptor using nonlinear scatter plot and sequence methods. Cardiovasc-Drugs-Ther. 1998;12(2):439-48

26, Braun-C; Kowallik-P; Freking-A. et,al. Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. Am-Physiol. 1998;275 (5 pt 2):H1577-84

27, Silke-B; Riddell-JG. et, al. Heart rate variability effects of an agonist or antagonists of the beta-adrenoceptor assessed with Scatter plot and sequence analysis. Clin-Auton-Res. 1999;8 (3):145-53

28, Khadra-LM; Maayah-TJ; Dickhaus-H. et, al. Detecting chaos in HRV signals in human cardiac transplant recipients. Comput-Biomed-Res. 1997;30 (3):188-99

29, Otsuka-K; Cornelissen-F et,al. Age, gender and fractal scaling in heart rate variability. Clin-Sci-Colch, 1999;93 (4):299-308

30, Voss-A,; Hnatkova-K; Wessel-N, et,al. Multiparametric analysis of heart rate variability used for risk stratification among survivors of acute myocardial infarction. Pacing-Clin-Electrophysiol. 2000;21 (1 pt 2):186-92

31, Hnatkova-K, Copie-X; Staunton-A; et al. Nonlinear processing of Lorenz plots of RR intervals of long-term ECGs. Comparison with time-domain measures of heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. J-Electrocardiol. 1995;28 (suppl):74-80

32, Copie-X; Le-Heuzey-JY; Iliou-MC. et,al. Correlation between time-domain measures of heart rate variability and scatterplots in postinfarction patients. Pacing-Clin-Electrophysiol. 1996;19 (3):342-7

33, 金倡泓、许祥林等。健康成人 135 例心率变异时域分析。遵义医学院学报, 1998;21(1):24-26

- 34, 健康老年人心率变异性昼夜变化规律。常志文、刘琦、沈慧安等, 心肺血管病杂志, 1996;24(5):359-362
- 35, 丁玉珍、韩卫星等。150 例健康成人心率变异分析。安徽医科大学学报, 1998;33(3):203-204
- 36, Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, et al. RR variability in healthy, middle-age persons compared with patients with chronic coronary heart diseases or recent acute myocardial infarction. Circulation, 1995;91:1936-1941
- 36, 韩卫星, 马兰, 丁玉珍等, Propatonen 对心律变异性的影响。中国新药与临床, 1999; 18(5): 272-274