

无创心电技术评价自主神经功能的现状与展望

黄永麟

【关键词】无创心电学；自主神经；胺碘酮；临床试验

【中图分类号】R541.4 R541.7 【文献标识码】A 【文章编号】1005-0272(2009)03-161-11

当今，已知自主神经功能失调与心血管事件密切相关，一些自主神经功能状态的参数异常是疾病预后不良的标志。多年来学者们不懈地努力，迄今已研发出一系列定量地评价自主神经功能的无创方法，主要包括心率变异性（heart rate variability, HRV）、心率震荡（heart rate turbulence, HRT）、压力反射敏感性（baroreflex sensitivity, BRS）和心脏变时性。以上方法简便、可靠、价廉，并以其无创的绝对优势，在临床上得以广泛应用。本文将对上述临床常用的无创技术进行评价，并对其发展前景进行探索。

一. 心率变异性

（一）概述

1. 历史回顾

心率变异性是指窦性心律下，逐次心动周期之间的时间变异数。HRV 分析是一项定量判断自主神经功能的无创心电检测技术，具有良好重复性。最早由妇产科医师 Hon 和 Lee 在 1965 年首先提出，他们在胎儿宫内窘迫的研究中，用 RR 间期监测胎儿心率，发现心率变化减少提示胎儿宫内窘迫。20 世纪 70 年代，Ewing 等通过测定 RR 间期差异来检测糖尿病患者自主神经病变，发现糖尿病合并自主神经病变者 HRV 明显减小。1978 年 Wolf 报道心肌梗死后 HRV 降低与恶性心律失常事件及心脏性猝死相关，1987 年 Kleiger 等首先提出心肌梗死后 HRV 下降是预测心脏性猝死和室性心律失常有价值的指标。此后，HRV 分析成为心血管病及一些非心血管疾病研究的热点。

2. 分析方法

HRV 分析方法包括时域、频域和非线性分析法。其中，时域及频域分析理论成熟，各项指标意义明确，易于临床广泛应用。而非线性分析法是一个有价

值的方向，目前还处于研究阶段。

时域法是对以时间为自变数的 NN 间期数据直接进行运算，而得到 HRV 指标的方法，其抗干扰能力很强，适于长程检测分析，能够概括性地评价自主神经系统对心率的调控作用，分为统计法和图解法两大类。频域法是用计算机对心率变异的速度和幅度进行频谱分析，从而得到心率功率谱图的方法。时域法不能仔细辨别交感和迷走神经（尤其是交感神经）各自的活动情况，频域法则可弥补这一不足，具有敏感、精确、定量性强的优点，在良好地控制检测条件的基础上，能够定量地分析交感及迷走神经活性的综合情况，以及受检者自主神经的昼夜变化规律。主要包括快速傅立叶变换法（FFT 算法）和自回归分析法（AR 算法）。近年又研制成功一种新的通过微波转换方式的频域分析方法，其优点是不受窦房结功能的影响，且能获得任意时段的数据，对信号进行实时、连续的动态分析。

3. 数据采集

HRV 检测有两种采样方式，一种是采用 Holter 记录器连续采集 24h 心电信号（长程检测），另一种是使用 HRV 分析仪器进行短程采样分析（短程检测）。长程 HRV 检测时，只需要注意保持研究条件的可比性，则既可进行长程 HRV 分析，又同时能获得短程 HRV 分析的结果，从而了解 HRV 与 Holter 记录的心脏事件的相关性。然而，HRV 容易受诸多因素的影响，在 Holter 记录时应认真做到以下几点，以确保检测结果的可靠性：①测定前 24h 开始避免饮用咖啡、酒精及剧烈运动；②检测前 8h 开始不吸烟；③睡眠时卧室温度要求 22℃~24℃，卧具舒适；④保持睡眠充足，避免情绪波动；⑤采样时间最好选择在 8~10 时，采样前安静休息至少 15min；⑥尽量停用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、α 受体阻滞剂、胆碱能和抗胆碱能药物、钙离子拮抗剂、洋地黄

类药物、抗心律失常药物等对自主神经功能有影响的药物,如病情不允许停药,应将用药情况予以详细记录,以备分析时参考;⑦睡眠及起床时间、活动情况等资料也要在日志中进行详细记录。

(二)研究现状

有研究认为,HRV分析可能会揭示局部动脉粥样硬化的进展情况,因为自主神经调节失衡可以加速动脉粥样硬化斑块病变的进展,从而增加发生急性并发症的危险,导致非致命性心脏事件、猝死或者心衰进展。

1.心肌梗死

1978年,Wolf首次报道急性心肌梗死患者HRV的改变之后,学者们对此进行了大量研究。通常自主神经在心肌梗死后2周开始恢复,推荐在心梗后1周进行心率变异性分析。此外,研究显示入院初48h的HRV分析对预后亦有重要价值。对CAST人群资料的回顾性分析显示,随访1年的心梗患者进行HRV分析仍具有预后意义。

ATRAMI试验是迄今最大规模的前瞻性、多中心研究,对1284例新近发生的心梗患者随访2年,检测HRV时域指标SDNN(全部正常窦性心搏间期NN的标准差)对心脏死亡率的预测价值。结果发现,SDNN<70ms的患者心脏猝死发生风险增加5倍。EMIAT研究对1216名LVEF<40%的心梗患者亚组分析中,发现SDNN<50ms,心率变异三角指数<20是心梗患者总死亡率的独立预测指标,同时发现,HRV减低的患者会从预防性应用胺碘酮中获益。近期的ALIVE研究是对抗心律失常药阿齐利特进行的前瞻性随机安慰剂对照研究,该研究入选3717名心梗患者,结果显示,心率变异三角指数<20是心梗后1年总死亡率的独立预测指标。

据报道,非线性动力学参数可作为心梗患者心脏死亡率的预测指标。DIAMOND研究中的446名患者的亚组分析显示,2年随访中,LVEF<36%的患者DFA1是优于传统的时域、频域参数,对总死亡率、心律失常死亡率、心脏死亡率有价值的预测指标。对CAST试验人群的数据分析显示,非线性参数DFA1、SD12以及Power law slope均显示了优于传统时域、频域参数的预测价值,SD12>55%未接受搭桥或非糖尿病患者的生存率明显下降(图1)。

有研究报道,低频段RR间期功率谱和/或血压波动的特定分布,与该频段总的功率谱相比,能够提供更多的信息。曾有多种方法用于描述这一现象,包

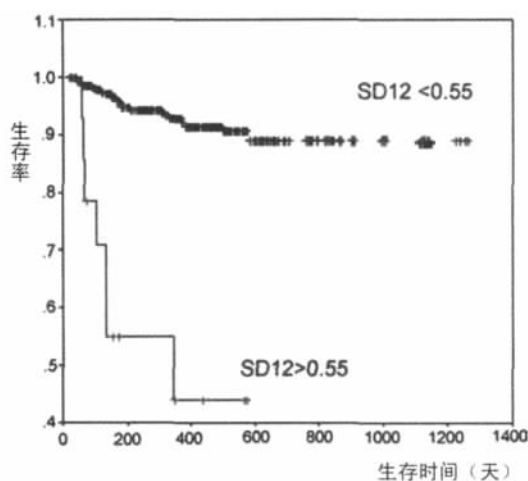


图1 生存曲线显示SD12>55%时,未接受搭桥或非糖尿病患者的生存率明显下降

括来源于自回归模型的中心频率,以及源自低频带傅立叶分析的正中频率等。发现其中一些参数在识别健康个体和患者,如糖尿病、高龄、临界高血压和冠心病时,优于传统的HRV参数。多项研究结果显示,与健康对照组比较,患者的低频段RR间期或血压振荡趋于向该频段中较低频谱方向移动,且随器质性心脏病程度加重该趋势呈进行性增加。心率低频振荡(Prevalent low-frequency oscillation, PLF)是新近提出的一种HRV的分析方法。优于HRV的其它参数,PLF可以对动态的、瞬时的RR间期变化定量。PLF的方法学:将低频段中较其它相邻功率谱密度均高的光谱位置确定为局部峰值,用于PLF的计算。计算出的全部片段最高峰频率的平均值为PLF值(每5min片段≤1)。有效的PLF值计算,要求每个Holter记录在至少10个片段中有可探测到的峰值。Wichterle D等研究发现与中心频率或正中频率不同,较高的PLF值独立地与临床终点之间显著相关(图2),PLF几乎与所有已知的危险分层指标均不相关,是心梗患者有价值的、独立的危险预测因子(图3)。

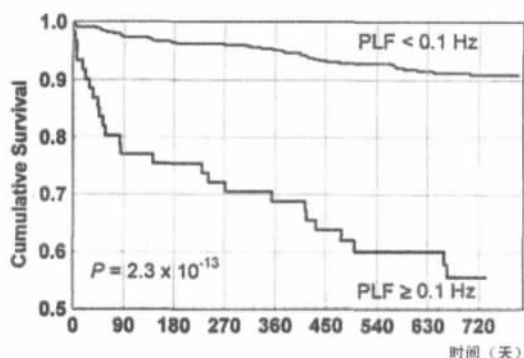


图2 PLF≥0.1Hz较PLF<0.1Hz存活率明显降低

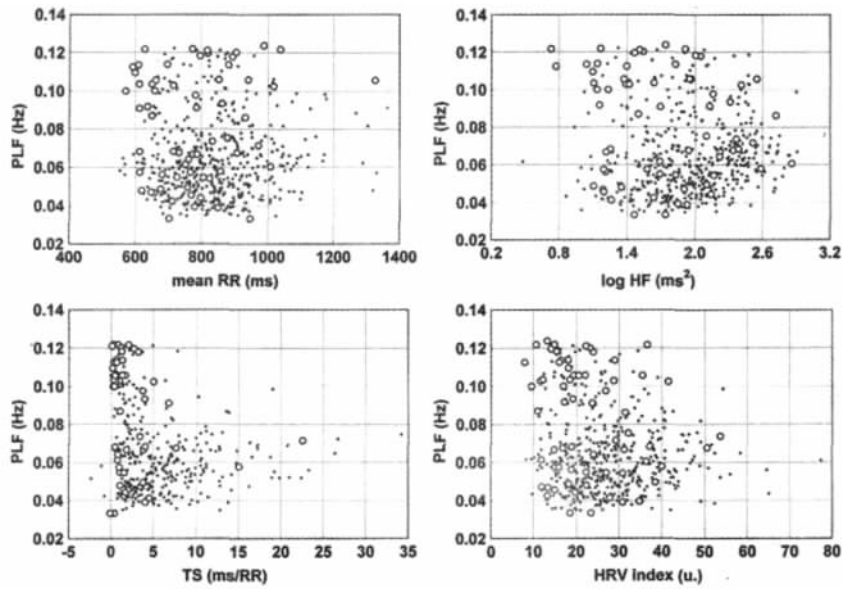


图 3 显示 PLF 与 mean RR、logHF、TS、HRV index 均不相关

2. 糖尿病

Kataoka 等对 3089 例 2 型糖尿病患者及 5828 名非糖尿病个体进行观察, 随访 5.2 年时共 56 人发生心源性猝死, 发现心率变异系数(CVRR)减低的 2 型糖尿病患者心源性猝死发生率显著增高, 提示 HRV 减低是 2 型糖尿病患者心脏性猝死的危险因素之一。

3. 心力衰竭

1988 年, Saul 等首次报道了心衰患者的 HRV 改变。迄今为止, 有关 HRV 作为其远期死亡率预测指标的研究并不多, 来自 UK-heart 研究的前瞻性分析数据为此提供了有力的证据。该试验观察了 433 名充血性心力衰竭的门诊患者, 发现较其它常规的临床测量方法, SDNN 减低是基于心衰进展死亡危险的更有力的预测指标。La Rovere 等对中、重度充血性心衰患者的 HRV 进行短程分析, 发现 LF 降低是心衰患者猝死有力的独立预测指标。199 名 NYHA Ⅱ~Ⅲ级心衰患者, 记录入院当天的 24h 动态心电图进行 HRV 时域、频域分析, 结果显示 HRV 参数(SDNN、SDANN、TP、ULF) 为心衰患者 1 年总死亡率提供了有价值的预测信息。最近报道了一项 HRV 和心肌摄取碘¹²³-间碘苯甲胍的前瞻性研究, 入选 52 名继发缺血性或原发扩张型心肌病心衰患者, LVEF 平均值 $31 \pm 12\%$ 。结果显示, 存活和死亡患者的 HF 减低与猝死危险增加有关, 与总死亡率无关。两者间其它 HRV 时域、频域参数无显著差异。HRV 在心衰患者中的预测价值不完全一致的原因尚不明确, 经分析发现每项研究中患者的临床状况有所不同。心肌梗

死是事件发生后失衡状态的修复过程, 而心衰则是自主神经失衡的持续进展过程, 故很难确定心衰患者 HRV 检测的参考点, 在具有相似临床状况的心衰患者间进行 HRV 比较也很难做到。这些局限性可能是 HRV 预测价值不一致的原因。

4. 心肌缺血

Tan BH 等应用微波转换频域法分析 21 次变异型心绞痛事件 ST 段抬高前 30min 的 HRV 变化情况, 发现患者 ST 段抬高前 5~10min 时 LF 降低, 4min 时 HF 增高, 最后 2min 时 LF 增高, 3~10min 时 LF/HF 出现有意义的降低, 最后 2min 时增高。结果提示, 变异型心绞痛患者自发性冠状动脉痉挛与自主神经功能的急性变化密切相关, 交感神经活性降低及随后的迷走神经活性增加可能触发冠状动脉痉挛, 当交感神经再次激活时, 促使冠脉痉挛程度加重, 引起心绞痛发作(图 4、5)。

HRV 作为一个定量评价自主神经功能的指标, 在预测心梗后心脏猝死危险和糖尿病自主神经病变方面的价值已得到认可。目前, 对其他心脏疾病以及心外疾病的大量研究, 更展现了 HRV 广泛的临床应用前景。对其病理生理机制的深层揭示将为进一步阐明 HRV 的临床意义提供有力的支持。

二. 心率震荡

(一) 概述

室性早搏后窦性心率先加速, 随后发生减速, 这种典型的双相涨落式的变化称为心率震荡(heart rate turbulence, HRT)。见于正常人及心脏性猝死的低危

患者。如果室性早搏后窦性心律的 RR 间期无明显变化,表明心率震荡减弱或消失,见于器质性心脏病猝死的高危人群(图 6)。

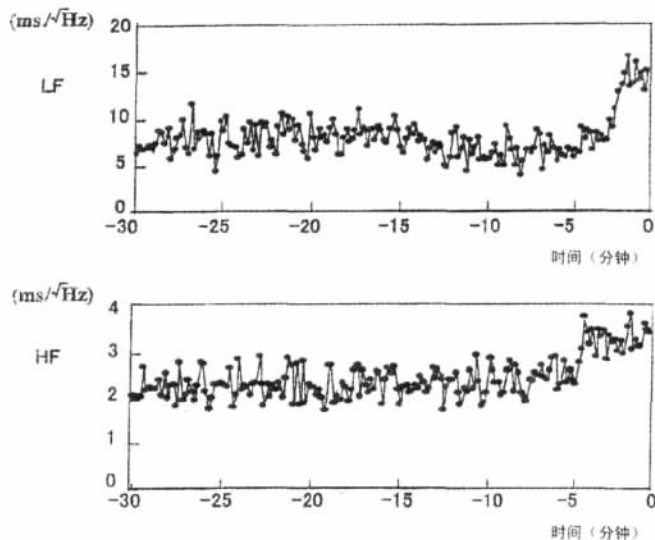


图 4 在发作前 5~10min,交感神经(LF)张力降低,使冠脉扩张

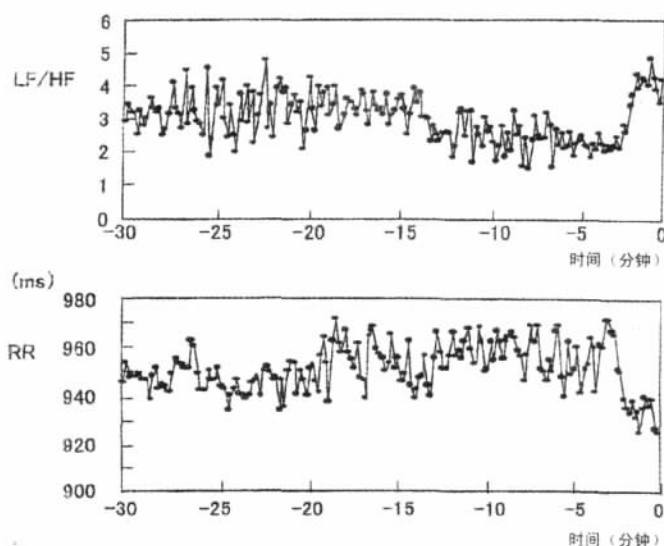


图 5 在发作前 4min,迷走神经张力增高,前 2min 交感神经张力增高,且 LF/HF 比值增大,同时伴有 RR 缩短(心率增快),导致心绞痛发作

1. 历史回顾

早在 1909 年 Erlanger J 和 Blackman JR 在动物实验中发现一次室性早搏可引起其后窦性心律的频率短暂加速,并称为室相性窦性心律不齐(ventriculo-phasic sinus arrhythmia, VSA),是指心室收缩干扰了窦房结的起搏功能与电脉冲的发放。1914 年 Hecht 首次报告 1 例阿斯综合征患儿存在室相性窦性心律不齐,室相性窦性心律不齐多见于二度、高度或完全性房室阻滞时,包含有 QRS 波群的窦性 PP 间期较

其它不含 QRS 波群者短,其机制可能与心室射血激活动脉内压力感受器,反射性引起心率减慢有关。室相性窦性心律不齐也可见于室性早搏或交界性早搏后,心电图表现为含有室性早搏或交界区早搏的窦性 PP 间期短于不含上述早搏的窦性 PP 间期。近年来,在植入 VVI 起搏器患者中也发现存在室相性窦性心律不齐的现象。室相性窦性心律不齐、神经性窦性心律不齐、窦性节律重整后的窦性心律不齐为继发性窦性心律不齐的 3 种常见原因。此后,将单次、多次室性心律或心室起搏、交界区心律使窦性心律加速的现象称为钩拢现象(anchorage phenomenon),钩拢现象最早由 Segers 在受试的蛙心上观察到,随后在人体也观察到室性或其它共存的心律对窦性心律的正性频率干扰作用。

近年的研究表明,一次室性早搏对窦性心律不仅有加速作用,还可表现为加速和减速的多重作用,这种多重作用曾经称为窦性心律的涨落现象(fluctuation sinus rhythm cycle length after single ventricular premature beat)。晚近,德国慕尼黑流行病和医学技术学院以及英国圣乔治医学院的学者对室性早搏后窦性心律的双向变时性改变进行了深入研究,1999 年 Schmidt 等首次提出心率震荡(heart rate turbulence, HRT)的概念,并在 Lancet 上发表了关于室性早搏后心率震荡作为心肌梗死后患者猝死高危预测指标的文章,随后这一方法在临床应用逐渐增多。

2. 分析方法

目前最常用于检测心率震荡的两个参数是震荡初始(turbulence onset, TO)和震荡斜率(turbulence slope, TS)。晚近一些研究针对心率震荡参数和联律间期的关系以及影响心率震荡的因素等,提出了几个心率震荡的新参数。

(1)动态心率震荡(turbulence dynamicity, TD):指心率震荡参数 TS 与当时心率的比值(TS/HR),反映了 TS 与室早之前心率的关系。研究表明 TD 与死亡率高度相关,单变量分析中,TD 为第一、TS 为第二强大的危险预测因素,多变量分析中,只有 TD 和心肌梗死病史为独立的预测因素,认为 TD 作为一项死亡危险预测的独立指标,可能包含了 TS 以外的预测信息。

(2)震荡点(turbulence timing, TT)指 TS 所在的 5 个连续 RR 间期的第 1 个心搏序号,意即在此点心率震荡最激烈。TT 依赖于心率,心率慢时, HRT 的窦

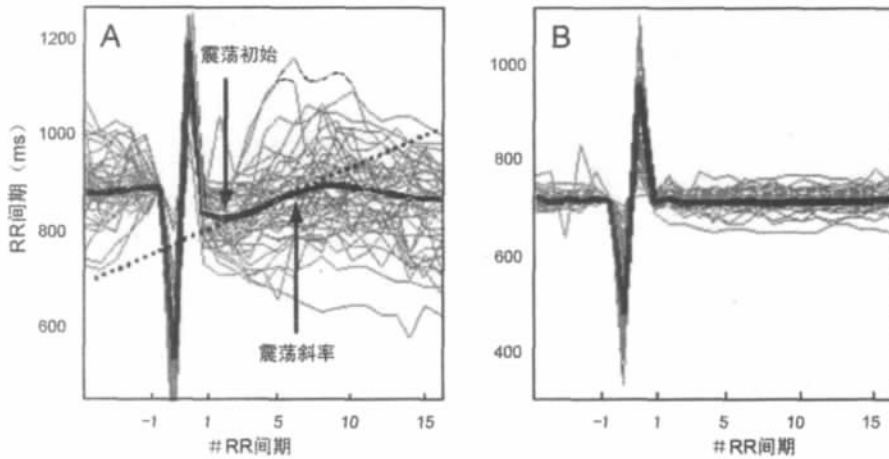


图 6 正常和异常 HRT 记录图

灰色线为根据 Holter 记录的 RR 间期值与心搏序号绘制的曲线,黑色线为健康(左)和异常(右)的平均反应。TO 量化室早后 RR 间期的缩短,TS 为室早后 RR 间期延长的斜率

性减速阶段会出现得更早一些。

(3)震荡跳跃(turbulence jump, TJ):指相邻 RR 间期的最大差值,表明在此处 RR 间期发生了跳跃,发现可用于预测扩张型心肌病患者置入 ICD 后室速与室颤的再发生率。

(4)震荡斜率相关系数(correlation coefficient of TS, CCTS):是震荡斜率的 5 个 RR 间期的回归直线的相关系数,对于心肌梗死后患者的死亡率有独立预测价值,但危险度较 TO 和 TS 低。

(5)震荡频率下降(turbulence frequency decrease, TFD)是心率震荡分析的频域指标,指代偿间期后 RR 值的频谱按正弦曲线波的方式随时间逐渐降低,似乎不依赖时域参数 TO、TS 而独立包含死亡率的预测信息,是除 TO、TS 之外独立预测心脏性死亡的指标。

(二)研究现状

目前认为心率震荡是自主神经介导的压力反射功能的体现,反映了心血管系统对室早后灌注降低所致心输出量减少,以及随后心搏出量代偿增加的敏感性。因此,HRT 异常可能反映心血管系统对血压或心率变化的适应能力的丧失。几项大规模临床循证医学资料表明,HRT 对心肌梗死患者总死亡率、心脏骤停猝死具有预测价值,Barthel 等对 1942 例急性心肌梗死患者的研究提示可根据心率震荡对 AMI 患者进行危险分层。近年 HRT 对猝死高危人群的检测已从原来的急性心肌梗死扩大到心力衰竭、心肌病等人群。Roach D 等观察发现器质性心脏病患者,HRT 的两个指标 TO 和 TS 的绝对值均较正常人显著减低。近来曲秀芬等的研究结果与之一致,提示器

质性心脏病患者的心率震荡反应较非器质性心脏病患者迟钝。此外,已有若干研究提示 HRT 对糖尿病等非心脏疾病自主神经检测也有一定的应用价值。

心率震荡最初用于描述窦房结起搏点对室早的反应,那么窦房结对房早又会作出如何反应呢?是否也会出现 HRT 并用 TO、TS 来定量描述呢?观察发现室早后存在心率早期加速和随后的减速,而房早后表现为心率突然下降,随即迅速回到基线,紧接着又出现第 2 次一过性的心率下降。为与室早后 HRT 区分,房早后 HRT 用 TOA、TSA 来表示。与室早后 TO 通常为阴性相比,TOA 通常为阳性,且明显变小。

房早后心率震荡的发生机制尚未完全阐明。有文献报道,TOA 与心率变异性任何指标均不相关,与 TS 呈弱相关,提示房早后 RR 间期的调节除受到自主神经的影响,可能还涉及其它一些机制因素,其中一种可能是窦性节律重整,是窦房结对房早的一种反应。然而,TOA 与房早的配对间期不相关,提示窦房结节律重整可能并非导致一过性 TOA 改变的主要因素。最可能的是,潜伏期和时程均短的迷走神经效应与电生理节律重整现象二者共同决定了房早后 RR 间期的变化。Hedde WF 等研究发现 TOA 与窦房结恢复时间可能有相关关系,认为理论上房早后 TOA 可能是由快速的迷走神经放电引起。虽然窦房结对房早的反应与室早不同,然而房早与室早后心率的晚期减速有着相似的病理生理机制。房早后晚期减速,TSA 可能与室早 TSV 的发生机制相同,这一结论由以下研究结果支持:起搏和动态心电图研究发现同一个体 TSA 与 TSV 之间存在明显的相关关

系, TSA 与联律间期之间呈逆相关关系, TSA 具有多方面的预测作用。虽然 Lindgren 等发现, 与 TSV 不同, TSA 与 BRS 无相关关系, 但他们的研究对象只有 28 例, 而且是用 Valsalva 法来评估 BRS。Wichterle D 等发现 ATRAMI 试验入选的患者 TSA 与 BRS 之间存在明显的相关关系, 其中 BRS 是用更为精确的新福林法评价的。这一发现提示与 TSV 相似, TSA 同压力反射调节关系密切, 其发生受到自主神经的驱使, 其减低提示压力反射敏感性受损和迷走神经活性下降。

EMIAT 试验的 364 例患者中, TSA 在敏感度为 39% 时, 对于总死亡率其阳性预测准确值为 21%, 单变量分析显示 TSA (1.6ms/RR 为其临界点), 对各种病因的死亡率其相对危险度为 1.88, 较 TSV 明显减低。多变量分析中, TSA 是心梗后患者死亡率的一个有力预测指标, 并且独立于 LVEF。心率变异性分析已被广泛用于阵发性房颤(PAF)发生前心脏自主神经功能的评价。然而在房颤发作前常常伴随房早数量增加, 而用任何插入方法替代异位搏动和代偿间期在 HRV 分析时都有可能产生潜在的偏差, 这可能是应用 HRV 分析阵发性房颤发作前自主神经改变结论不一致的原因之一。Vikman 等分析 39 例器质性心脏病房颤和 29 例孤立性房颤患者 PAF 发作前 1h 与无 PAF 发作时房早后 HRT, 结果显示 PAF 发作前 1 小时 TOA 较其他时段明显增加, TSA 无显著差异, 提示房早使迷走神经活动增强, 引起房早后第 1 个 RR 间期延长和房颤发作。曲秀芬等的研究结果也提示房颤发作前 1 小时 TOA、TSA 均较发作后 1h 明显增高。另外, 房早后心率震荡的研究才刚刚起步, 其测量方法和临床意义尚存在争议, 还需要大规模试验研究的进一步证实。

HRT 初期临床研究结果为进一步深入研究奠定了基础。它简便、无创、可靠、价廉, 在应用新疗法提高了心肌梗死患者存活率的背景下, 对心脏性死亡率仍具有强大的预测价值。但由于影响 HRT 的因素众多, 可直接或间接影响其测量结果, 因此目前亟待解决的问题是能否建立基于年龄、病理学或心率的 HRT 正常范围的公式, 以提高 HRT 的敏感性和阳性预测准确性。目前有关 HRT 机制的基础研究还比较有限, 例如, 尚不清楚 HRT 减低是死亡率增加的一个原因, 还是仅仅为患病心脏的一个表现。因此尚需大量 HRT 基础的生理学方面的研究, 以帮助理解 HRT 的意义和寻找提高其预测准确性的方法。

三、心脏变时性

(一)概述

人体运动时, 或在各种生理及病理因素的作用下, 心率能够跟随机体代谢需要的增加而适宜增加的功能称为变时性功能(图 7), 当心率对机体代谢的

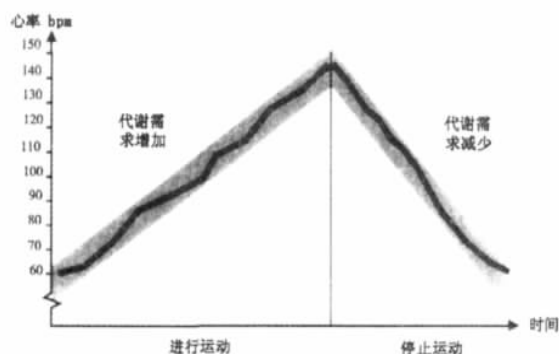


图7 变时性正常者运动时心率变化曲线的示意图

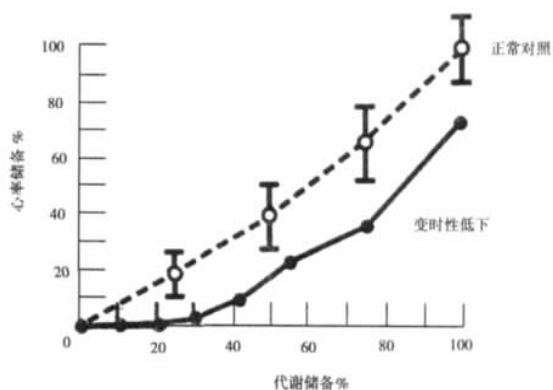


图8 心房颤动伴变时性功能不良的代谢—变时性关系曲线

图中虚线系 100 个变时性功能正常者的代谢—变时性关系曲线, 作为对照, 实线为变时性低下者的代谢—变时性关系曲线

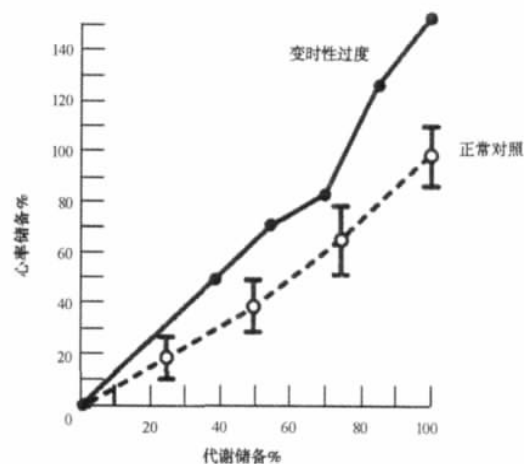


图9 心房颤动伴变时性过度的代谢—变时性关系曲线

图中虚线与图8相同, 实线为房颤伴变时性过度的代谢—变时性关系曲线, 运动后其最高心率超过了预测最大心率值的

需要发生了不适当性变化称为心脏变时性不良 (Chronotropic incompetence), 包括变时性低下与过度 (图 8、9)。当率不能随着机体代谢需要的增加而增加并达到一定程度或者不能满足机体代谢需求时称为变时性低下; 心率增快的反应超过了运动时机体的代谢需要, 运动后心率高于预测最大心率, 称为变时性过度。

1. 历史回顾

70 年代初期, Ellestad 为一位 51 岁男性进行运动试验检查时发现, 该患者有良好的运动耐力, 且无 ST 段下移或心绞痛, 但最大心率只能达到 110bpm。此后不久患者突然死亡, 尸检显示患者前降支和回旋支狭窄 80%。这一事件促使 Ellestad 调阅并分析了 2700 位患者的随访资料, 结果发现运动试验心率反应减低比 ST 段下移者发生心肌梗死、心绞痛以及心脏性死亡的危险性更高, Ellestad 当时称之为不适当的心动过缓, 后来决定把这一现象命名为变时功能不良, 此后这一术语广泛用于运动试验心率反应减低的不同群体患者中。

2. 发生机制

目前, 心脏变时性不良的发生机制尚未阐明。研究显示, 与变时性不良发生的相关因素很多, 包括心肌缺血、心肌损害、自主神经功能失调、内皮功能失调与炎症反应、颈动脉粥样硬化与压力反射敏感性、可能的分子机制以及年龄、窦房结功能障碍、抗心律失常药物、吸烟等。一般情况下, 以自主神经功能失调的反应是最重要的影响因素。

研究显示, 变时性不良与自主神经功能失调相关, 表现为运动时交感神经兴奋与副交感神经抑制失衡。运动早期心率增加是由副交感神经中枢抑制, 交感神经兴奋性增加引起的。随后, 伴随儿茶酚胺水平增高, 中枢神经系统交感神经刺激进一步增强。Elhendy 等发现变时性不良患者的静息心率明显低于变时性功能正常者, 认为可能是由于持续的交感神经功能亢进, 引起 β 受体下调, 导致心脏对 β 受体刺激的反应性下降。Fei 等发现伴有变时性不良的充血性心力衰竭患者的心率变异性显著下降, 提示变时性不良的发生与自主神经功能损害相关。

3. 检测方法和判定标准

运动试验是检测静息、运动和复原各阶段自主神经系统与心血管系统之间的相互作用的重要手段, 代表了一种评价自主神经系统各成分相互作用的独特形式, 具有国际通用的方案, 是检测变时性功

能最重要的方法。运动方式、负荷及运动时间具有极强的可控性, 且能对各级运动量的变时功能进行定性定量分析。常用的运动负荷试验方法包括活动平板和踏车试验, 后者的安全性和记录效果较好, 但运动心率常低于活动平板, 故用于变时功能评估时不及活动平板。

变时功能的判定标准很多, 差异较大, 比较常用的有 3 种。

(1) 运动最高心率与预测最大心率值之比: 预测最大心率值为 $(220 - \text{年龄}) \text{ bpm}$, 当运动后最高心率 $< 90\%$ 预测最大心率值时为变时功能低下, $< 75\%$ 预测最大心率值时为明显的变时功能低下。目前许多试验中心将运动后最高心率 $< 85\%$ 最大预测心率值作为变时功能低下的诊断标准。运动试验中, 运动后最高心率明显超过预测最大心率值的 100% 时为心脏变时性过度。

(2) 心率储备率 (Heart rate reserve, HRR): $\text{HRR} = (\text{最大心率} - \text{静息心率}) / (220 - \text{年龄} - \text{静息心率}) \times 100\%$, $\text{HRR} < 80\%$ 为变时功能不良。Azarbal 等认为 HRR 考虑了患者的年龄、静息心率和最大心率, 因此在预测心脏死亡率和总死亡率方面优于 85% 最大心率。Khan 等将 $\text{HRR} \leq 62\%$ 作为应用 β 受体阻滞剂患者变时性不良的诊断标准。

(3) 变时性指数: Wilkof 提出了应用变时性指数评价心脏变时性功能的方法。变时性指数等于心率储备与代谢储备的比值, 正常值大约为 1, 正常值范围为 0.8~1.3。心率储备为极量运动所能达到的最高心率与静息心率的差值, 代谢储备为能达到的最大运动负荷和静息负荷间的差值。其中, 心率储备 = $(\text{运动后心率} - \text{静息心率}) / (\text{最大预测心率} - \text{静息心率})$, 代谢储备 = $(\text{运动后代谢值} - 1) / (\text{极量运动的代谢值} - 1)$ 。变时性指数 < 0.8 为变时性低下, > 1.3 为变时性过度。

(二) 研究现状

目前, 变时性不良的研究已经涉及冠心病、心力衰竭、心肌病、起搏器临床应用等多个领域, 发现其对心血管疾病的诊断和预后判断具有重要价值。

1. 冠心病

变时性不良与心肌缺血之间存在相关性。Ellestad 把进行运动试验的 85 名患者分为 ST 段改变组、单纯变时性不良不伴 ST 段改变组, 发现两组患者发生心绞痛和急性心肌梗死的危险性相同, 提示变时性不良是运动试验诊断冠心病的一个有意义

的指标。Wiens 等发现伴有变时性不良的冠心病患者,冠状动脉存在超过 70%狭窄,提示变时性不良与冠状动脉狭窄的严重程度相关。Lauer 等^[25]对 1575 名试验人群进行长达 7.7 年的随访发现,327 名未达预计心率者中有 44 例(14%)发生冠心病,而 1248 名达到预计心率的受试者中只有 51 例(4%)发生冠心病,指出变时性不良与冠心病之间存在很强的相关性。

Ellestad 报道,运动试验中 ST 段异常压低伴变时性不良者冠脉三支病变的发病率高于运动试验时仅有孤立性 ST 段改变的患者。Patterson 等发现,不能达到预测最大心率 85%者患左主干或三支冠脉病变的可能性增加。Balady 等的研究发现,运动试验不能达到预测最大心率值 85%者患有冠心病的危险是达标者的 1.7 倍。Chin 等报道 72%变时性不良的冠心病患者,运动试验变时性不良可能是冠脉病变的一个独立而敏感的阳性诊断指标,应当引起足够的重视。然而,运动试验中不能达到最大预测心率值 85%时,冠心病检出的敏感性下降。因此运动试验中的心率信息更有助于对患者进行危险分层。Ellestad 的一组长达 14 年的随访资料表明,运动后最大心率 <120bpm 的冠心病患者存活率为 60%,而最大心率 >120bpm 的存活率为 90%。另有研究表明,超过 3 年的随访期间,变时性不良的冠心病患者发生急性冠脉综合征的风险明显提高(比率 2.2)。Dresing TJ 等对 384 名患者随访 6 年,56 人死亡。多变量分析提示,变时性不良是强大的总死亡率预测因子,且独立于冠状动脉病变严重程度。

2. 心力衰竭

变时性不良是心力衰竭患者死亡的独立预测因子。Robbins 等对 470 例心衰患者进行了 1.5 年随访,发现心衰患者对运动试验的心率反应异常下降,多因素分析表明,变时性指数是心衰患者死亡的独立预测因子。心衰患者变时性不良与自主神经功能异常密切相关,交感神经功能受损是导致心力衰竭患者变时性低下的主要原因。慢性心力衰竭患者运动试验中最大心率和心率增量明显降低,静息血液儿茶酚胺高于正常而最大心率时儿茶酚胺并不高,说明慢性心力衰竭患者变时性低下部分是由于突触后儿茶酚胺敏感性下降所致。

3. 先天性心脏病

Diller GP 等观察 727 名成人先天性心脏病患者发现,运动后心率反应异常的先天性心脏病患者中期死亡率明显增高。心率储备率是识别成人先心病死亡风

险增加者既简单又经济的方法。Norozi K 等对 345 名成人先心病患者的观察结果提示,成人先心病患者心脏变时性不良的发生很常见,且与心力衰竭的严重程度相关。

4. 变时性过度与心肌病

变时性过度患者常有持续心率增高,而心率增加死亡率亦随之增加。研究表明变时性指数 >1.3 时可使不良事件的发生率增加,其死亡率是变时性指数正常者的 1.34 倍。不适当性窦性心动过速患者全日平均心率可高达 120~160bpm,轻微活动后,心率可升高到 160bpm,甚至 200bpm 以上。长期无休止性心动过速可引发患者心功能的下降,造成心律失常性心肌病,导致严重的临床后果。

以往运动试验中人们更多地关注 ST 段,常常忽视了运动时心率的变化,而研究证实运动时心率的变化能够直接反映自主神经的功能变化,提供更为丰富、更有价值的信息。目前认为,变时性是心脏电活动和心脏节律方面的一个重要功能,心脏变时性不良能够预测心血管危险性且与心脏性死亡密切相关。变时性功能的评价作为一种简单、可靠、经济、可重复测量的检测手段应当在国内逐步推广和应用。

四. 压力反射敏感性

(一) 概述

1. 定义

压力反射敏感性(baroreflex sensitivity, BRS)是血压变化引起反射性心率变化的敏感程度,是定量分析心脏自主神经功能平衡状况的方法之一(图 10、11)。BRS 反映血压升高所引起的心脏迷走神经反射的调节情况,对心肌梗死后恶性心律失常及心源性猝死的发生具有一定的预测价值。有关压力反射功能是否受遗传因素影响的人类研究很少,一项对孪生子的研究证实了 BRS 的遗传可能性。然而,研究发现醛固酮合酶基因编码区和启动子的多态性会对 BRS 产生影响。晚近资料提出基因突变影响 I_{ks} 电流的长 QT 综合征患者,与正常 BRS 值相比,可能遗传学介导者致命性心律失常发生的倾向更大。

2. 检测方法

BRS 检测主要包括使用血管活性物质、Valsalva 动作和机械性改变颈动脉窦跨壁压等方法。目前多使用的方法是 1969 年由 Smyth 等首次提出的静脉推注新福林法,该方法利用注射新福林(100~200ug)致血压快速升高达 2.67~4.0 kPa (20~30mmHg),同时连续监测血压及心电图 RR 间期变化,以动脉收

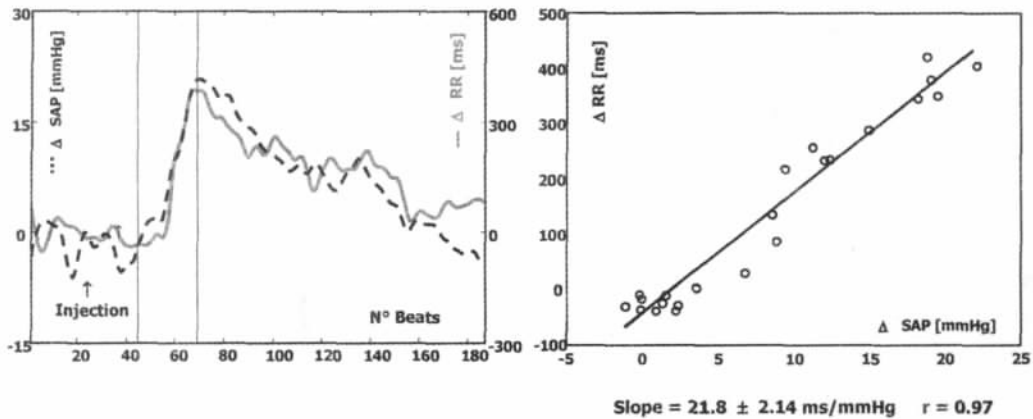


图 10 压力反射敏感性正常

左图显示每搏收缩压(SAP)和RR间隔的变化。分析从开始到结束SAP的增加与伴随的RR间隔变化,这些点用来进行回归线的计算(右图),SAP增加 $>20\text{mmHg}$ 伴随RR间隔增加约400ms。经计算斜率为 21.8ms/mmHg 。通过这一斜率判定压力感受器反应的特征是迷走神经对窦房结的影响占优势

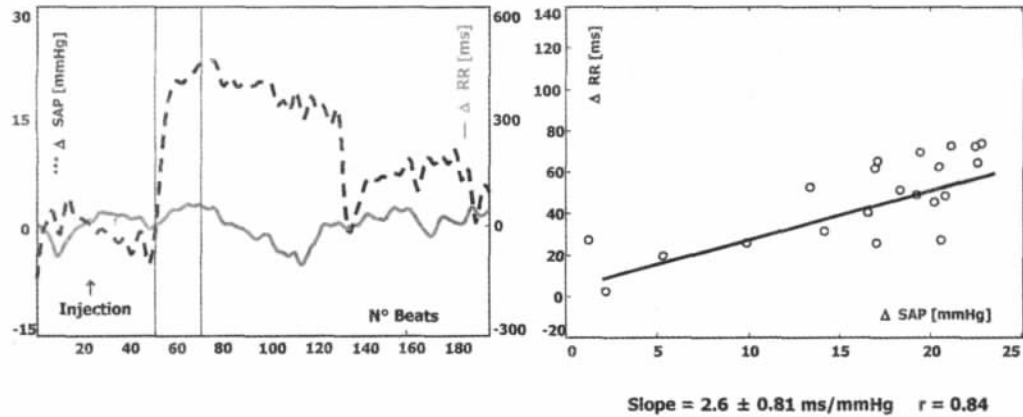


图 11 压力反射敏感性异常

SAP增加伴随RR间隔变化受限,计算所得斜率(低于 3ms/mmHg)提示迷走神经反射减弱或者迷走神经反射不足以与增加交感神经活动抗衡

缩血压升高变化为横坐标,跟随血压变化的反射性延长的RR间期为纵坐标,对两者进行直线回归分析,回归直线的斜率即为压力反射敏感性。其意义为动脉血压每升高 $0.13\text{kPa}(1\text{mmHg})$ 时,对应反射性RR间期延长的毫秒数,以 ms/mmHg 表示。斜率大,提示迷走神经反射性增强,斜率小,提示迷走神经反射性减弱,可能反映交感神经活性增强。

近年手指血压检测新装置的使用,为BRS无创检测手段提供了更为有利的条件。手指血压检测计利用一个配有红外线计数光照性体积描记器的指套测量血压,有人将其测得的BRS结果与血管内放置导管测得的BRS结果相比较,发现两者呈显著正相关($r=0.94$)。

研究表明BRS测定可以不通过药物激发进行,运用计算机技术分析自然状态下血压变化引起的反射性心率变化,即自发BRS分析法,包括序列分析

(sequence analysis)和频域分析(spectral technique),研究表明两种方法测定的BRS比新福林法具有更好的相关性,而且能够反映更多的生物信息,具有较好的临床应用前景。

(二)研究现状

由La Rovere首先进行了急性心肌梗死后BRS预测价值的探讨。这项研究对78例心肌梗死后患者进行了BRS值测定并随访2年,随访期间7例心脏性死亡,其中4例为心脏性猝死。7例死亡患者BRS值明显低于存活者。BRS $<3.0 \text{ ms/mmHg}$ 的死亡率为50%,而BRS $>3.0 \text{ ms/mmHg}$ 的死亡率仅3%。多数研究认为,BRS $<3.0 \text{ ms/mmHg}$ 为显著性降低,与心脏性死亡高度相关。

研究表明BRS不仅对预测心源性猝死有意义,而且对预测总死亡率也具有价值。Farrell等报道对

122 例心肌梗死患者平均随访 12 个月的结果表明,与左室射血分数及心率变异相比较,BRS 预测恶性心律失常的价值最大。Honzikova 等对 162 例心肌梗死患者的研究显示,自主神经功能受损使心肌梗死患者 2 年死亡率增加 5 倍。自主神经功能受损定义为 $BRS < 3 \text{ ms/mmHg}$ 和 / 或 $SDNN_{\text{index}} < 30 \text{ ms}$ 。

Mortara 等分析 142 例心衰患者的有创动力学指标、HRV、BRS 以及伴随室速发生情况发现,降低的 BRS 和升高的心室充盈压是心衰患者恶性心律失常的有力预测因子。对拟行心脏移植的 282 例患者中 1 例重度心衰患者随访 1~2 年的结果表明 NYHA 或

级心衰患者较 NYHA I 和 II 级患者 BRS 降低更为明显,且 BRS 降低程度与心源性死亡率显著相关。近来,用改良转换功能的无创方法,对 317 名轻中度临床稳定的心衰患者测定 BRS,显示其具有预后价值。228 名 BRS 降低 ($< 3.1 \text{ ms/mmHg}$) 患者心脏死亡的风险较高(图 12)。此外研究认为,BRS 较其他指标的预测价值更高,且与它们联合可进一步提高预测价值。由于严重异位心律失常而无法评估的患者,其事件发生率更高(36%),将这一信息与测得的 BRS 相结合,对绝大多数患者可得到一个风险指数,从而提供独立于其他常用的临床和功能指标的预后信息(图

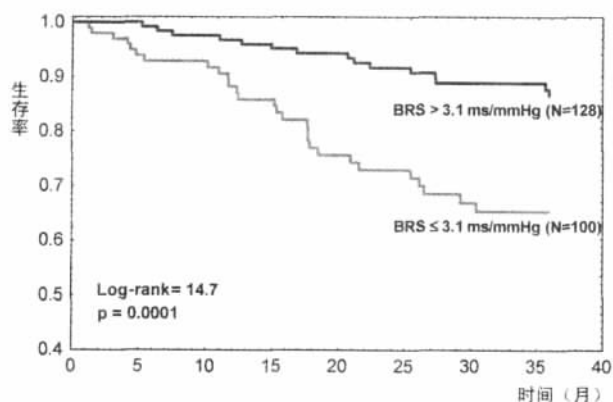


图 12 Kaplan-Meier 生存曲线

根据用改良转换函数的无创方法获得的压力反射敏感性数据绘制

13)。

Thomas 等入选 114 名扩张型心肌病患者,随访 22 ± 17 个月,室性心律失常事件为观察终点。结果单变量分析显示,左室射血分数和压力反射敏感性为心律失常事件有效的预测因子。多变量分析结果,只有 BRS 仍然是独立的预测因子。

自主神经系统中的交感和迷走神经不是彼此独立的,而是互相依赖从而加强对于终末器官的支配。

一方面,迷走神经张力的保持在局部缺血环境下具有

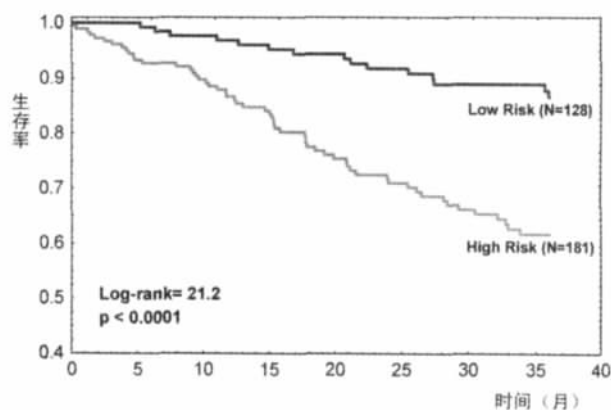


图 13 Kaplan-Meier 生存曲线

将改良转换函数法所得 BRS 值和由于严重异位搏动缺如的测量信息相结合获得风险指数,高危患者 BRS 减低 ($\leq 3.1 \text{ ms/mmHg}$) 或者由于异位搏动 BRS 缺如;低危患者 BRS 保持不变 ($> 3.1 \text{ ms/mmHg}$)

抗心律失常作用。另一方面,在诱发室速期间,反射性交感神经兴奋对于血液动力学稳定和血压恢复发挥着重要作用。自主神经系统的两个方面,一方发生功能障碍通常提示另一方的异常。自主神经功能和心血管病预后存在密切联系,作为神经体液因素对心血管功能精细调节的灵敏、无创指标,HRV、HRT、BRS 和心脏变时性具有潜在的临床应用价值。相信随着方法学的不断改进,机制的进一步阐明,自主神经的无创检测方法必将为临床带来更广阔的应用前景。

五. 前景与思考

上述各种自主神经功能的评定技术,近年来已有不少发展,有重要的临床应用价值和对预后评估的意义。应进一步加强其与临床实践的结合,以利于患者疾病的缓解和康复。

例如在一些危重患者中,应用现有技术,已可以判断疾病发展的后果。但学者提出自主神经异常可使冠心病的冠脉斑块加速破溃,造成病情的恶化。自主神经失衡通过什么途径影响斑块的变化,能否监测在疾病恶化前,自主神经失衡的实际情况,加以调节和干扰,以使自主神经功能的检测技术发挥干预疾病的作用,可以显著提高其临床应用价值。

其次,疾病的过程是动态的不断变化的过程,而现有的检测技术多数是在特定时间,或者只是一种回顾性的分析。近年来,已有学者对心率变异性进行实时的检测和记录,可以揭示出在疾病(例如心绞痛)的发生前自主神经的实时变化,对自主神经在疾病发生、发展中的意义更有价值。对心室晚电位, TWA 等也已有学者提出在床边实时监测的设想。如

果能够将实时记录的检测自主神经的技术和记录晚电位、T 波交替等联合起来,研究在床边检测,可以认为对临床措施能提供更多的信息,为及时干预提供可能,也许,这也是可以实现的一种设想。

其三,在诸多评估自主神经功能的方法中,多数针对已有心血管疾病者,也有的对象是健康人群,例如心率过快(无甲亢、无药物影响)运动后心率未达亚极量标准,运动后心率又不能及时恢复正常,以及无特殊病因的频发早搏等,这些都可能是自主神经功能障碍的现象,可能对疾病的预后及寿命等都有一定影响,如果能够对健康人群的自主神经功能判定制定一种简易而实用的方法,作为常规体检外对健康情况评估的一种重要补充,以此对其进行生活指导,或者需要发现某些影响自主神经功能的因素,加以必要的药物干预,及时纠正,相信会起预防为主的特殊效果。

其四,在以上一些条件下,连续实时地记录自主神经功能,不但了解患者的实时变化,而且有助于对各种治疗措施,对临床诊疗起到应有的内在功能的判断,会有不可估量的应用价值。

人类的智慧,开发无尽头。自主神经功能测定,只是在医学领域中一个很小的部分,但是,也许可以在前人研究的基础上,深入研究其临床实际意义,可以在疾病的发生、发展和干预中起到应有的不可估量的作用。

参考文献

- 1 黄永麟. 心率变异性检测技术临床应用常被忽视的几个问题. 临床心电学杂志. 2006;15:225-226.
- 2 Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, et al. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16:13-20.
- 3 Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, et al. Traditional and nonlinear

- heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16:13-20.
- 4 Anastasiou- Nana MI, Terrovitis JV, Athanasoulis T, et al. Prognostic value of iodine- 123- metaiodobenzylguanidine myocardial uptake and heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2005;96:427- 431.
- 5 郭继鸿. 窦性心律震荡现象. 临床心电学杂志. 2003;12:15- 20.
- 6 曲秀芬, 刘丽, 苏亚芬等. 器质性心脏病患者室性早搏后窦性心律震荡的临床意义研究. 中华心律失常学杂志. 2006;10:304- 305.
- 7 Vikman S, Lindgren K, Makikallio TH, et al. Heart rate turbulence after atrial premature beats before spontaneous onset of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2005;45:278- 284.
- 8 曲秀芬, 刘丽, 郭晓宁等. 阵发性房颤患者房早后心率震荡的临床意义. 中华医学杂志. 2007;38:304- 305.
- 9 郭继鸿. 心脏的变时性. 临床心电学杂志. 2003;12:267- 276.
- 10 Vallebona A, Gigli G, Orlandi S. Heart rate response to graded exercise correlates with aerobic and ventilatory capacity in patients with heart failure. Clin Cardiol. 2005;28:25- 29.
- 11 Khan MN, Pothier CE, Lauer MS. Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta- blockers. Am J Cardiol. 2005;96:1328- 1333.
- 12 Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Heart Rate Response During Exercise Predicts Survival in Adults With Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1250- 1256.
- 13 Norozi K, Wessel A, Alpers, et al. Chronotropic incompetence in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. J Card Fail. 2007;13: 263- 268.
- 14 Schwartz PJ, Vanoli E, Crotti L, et al. Neural control of heart rate is an arrhythmia risk modifier in long QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;51:920- 929.
- 15 Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, et al. Applicability and clinical relevance of the transfer function method in the assessment of baroreflex sensitivity in heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1314- 1321.

(收稿日期:2009-04-07)

(本文编辑:张海澄)



作者简介

黄永麟,教授,博士生导师、博士后导师。历任黑龙江省心血管专业委员会主任委员、内科专业委员会主任委员、中华医学会心血管分会全国委员、中华心脏电生理与起搏分会常务委员、中国

的临床实践经验,享受国家特殊技术津贴,现任《临床心电学杂志》常务编委、《中国心脏起搏与电生理杂志》常务编委。四次获得国家自然科学基金资助。从事射频消融治疗心律失常、PTCA 后再狭窄的防治、动脉粥样硬化的防治等国家级课题研究,现仍主持 2 项省部级科研课题,主持全国心率变异性协作研究,主持制定动态心电图临床指南。主编、参编专业书籍 6 部,在国家级杂志发表论文 60 余篇,获省部级科技成果奖 8 项。2005 年度获“心电学终身成就奖”2006 年度获“第五届黄宛心电学奖”

生物医学工程学会心脏起搏与电生理分会常务委员,从事心血管内科临床工作 50 余年,积累了丰富