

# 心脏移植患者术后 10 年心脏自主神经功能的变化

刘杰昕 Frank Beckers Bart Verheyden Andre Aubertb 李秦

**摘要** 目的 研究移植后供体心脏自主神经功能的恢复情况。方法 通过对 216 例心脏移植患者术后 10 年内 24h 动态心电图心率变异的随访分析,评价心脏移植术后供体心脏的自主神经功能变化。结果 移植心脏的心率变异功率频谱在术后第四年开始出现增长。亚组分析表明:35.2% 的患者在术后数年内未出现明显心率变异功率谱的变化;约 60% 的患者在心脏移植术后第六年出现心率变异总功率谱的增加,低频功率谱增长,但高频功率谱未出现明确改变;7.4% 患者心率变异功率谱在移植术后出现了明显的变化,低频和高频功率谱在术后第四年开始显著增长,超过其他患者。结论 只有为数不多的心脏移植患者在心脏移植术后逐渐出现功能性心脏自主神经功能恢复,而大多数供体心脏在术后的 10 年内仍保持着自主神经去神经化。

**关键词** 心脏移植;24h 动态心电图;心率变异;自主神经控制

中图分类号 R54 文献标识码 B 文章编号 1007-9564(2015)06-0880-05

DOI 编码 10.11723/mtgyyx.1007-9564.201506002

10-YEAR FOLLOW-UP ON AUTONOMIC MODULATION AFTER HEART TRANSPLANTATION Liu Jieixin, Frank Beckers, Bart Verheyden, et al. Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

**Abstract Objective** To study the autonomic control on the donor heart 10-year after heart transplantation. **Methods** Using 24-hour Holter recordings of 216 heart transplant patients, heart rate variability (HRV) was studied a few weeks after heart transplantation up to 10 years after surgery. **Results** Low-frequency power over the total 24 hours, day and night time increased significantly starting from year 4. No evolution was observed in high-frequency power. Subgroup analysis showed an evolution in both high frequency and low frequency power could only be observed in 16 of the 216 patients. **Conclusion** A possible functional reinnervation can only be seen in a limited number of patients after heart transplantation. Most patients show no signs of reinnervation even at 10 years after transplantation.

**Key words** Heart transplantation; Holter monitoring; Heart rate variability; Autonomic modulation

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院  
心内科(刘杰昕、李秦);比利时鲁汶大学心脏中心(Frank Beckers、Bart Verheyden、Andre Aubertb)

- [8] 许巧玲,袁泽刚,邱杰,等.卡维地尔联合缬沙坦逆转高血压左心室肥厚的临床观察[J].中国心血管病研究,2014,12(5):472-475
- [9] 刘斌.缬沙坦在老年高血压患者治疗中的应用[J].中国心血管病研究,2014,12(2):177-180
- [10] 谢连娜,王丽君,秦颖,等.缬沙坦对高血压患者脉压及氧化应激反应的影响[J].中国心血管病研究,2011,9(9):668-672
- [11] De-Groote P, Gressin V, Hachulla E et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. [J]. Annals of the

Rheumatic Diseases; A Journal of Clinical Rheumatology and Connective Tissue Research, 2008, 67(1): 31-36

- [12] 郭启.心脏彩超与心电图诊断高血压心脏病的对比研究[J].中国伤残医学,2014,21(14):295-295,296
- [13] 吴泽兵,张颖,余其贵,等.缬沙坦联合氢氯地平或氢氯噻嗪对老年高血压患者血压变异性的影响[J].中华心血管病杂志,2012,40(1):8-13
- [14] 李雪峰,李丽,乔智力,等.厄贝沙坦氢氯噻嗪治疗老年原发性高血压疗效观察[J].中国误诊学杂志,2008,8(24):5861-5861

[2015-03-11 收稿 2015-05-11 修回]

众所周知,交感及迷走神经系统通过神经纤维控制着人体心脏的活动。然而,在心脏移植术后,被植入的供体心脏却与新的受体之间处于传入及传出神经纤维的离断状态<sup>[1]</sup>。在这种状态下,由于缺少迷走神经的控制,供体心脏在安静状态下搏动次数明显升高<sup>[2]</sup>;运动时,相比存在正常自主神经调控的心脏,移植后的心脏心率加速明显迟缓,心输出量也由于心率的情况低于健康人<sup>[2,3]</sup>;运动后,由于循环中儿茶酚胺增加,而迷走神经张力不足,移植后的心脏会出现明显的心动过速。

心率、血压、每搏输出量,以及外周血管阻力是四种受心脏自主神经系统控制的主要循环参数。这些参数在健康个体中受到呼吸、体力活动、情绪、心理的影响而连续变化。在实际工作中,我们可以通过数学统计量化计算出心率的波动变化情况,即心率变异(heart rate variability, HRV),从而了解人体心血管的自主神经功能调控<sup>[4,5]</sup>。目前,欧洲心脏病学会和北美心脏起搏与电生理学学会已经为测量、计算心率变异制定了相应的标准<sup>[4]</sup>。在心率变异的频谱分析中,有两个重要的频率:低频(LF)成分(0.04~0.15 Hz)和低频(HF)成分(0.16~0.4 Hz)。其中,高频成分主要反映迷走神经的活动<sup>[6]</sup>,而对低频成分的解释则比较复杂且有争议:部分学者认为低频成分只单纯反映交感神经的功能活动<sup>[7]</sup>,而另外一些研究则认为低频成分可以反映交感和迷走神经对人体的共同影响<sup>[6]</sup>。在心脏移植术后,由于交感及迷走神经的控制缺失,导致心脏移植患者心率变异功率谱的平坦<sup>[8-10]</sup>。

动物研究表明:狗在心脏移植后,其自主神经功能可以逐步重新恢复<sup>[11]</sup>;而在人类,移植后的心脏是否的可以出现类似于动物的自主神经功能重建仍存在争议。本研究通过对 216 例心脏移植患者术后数年的 24h 动态心电图监测记录(Holter)心率变异的长期随访分析,探讨了移植心脏的交感神经、迷走神经术后再支配情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

对 1992—2004 年 216 例比利时鲁汶大学 U. Z. Leuven 医院心脏移植术后患者入选本回顾性分析。患者平均年龄(56±13)岁,其中男 182 例,女 34 例。研究中共收集患者术后 10 年内动态心电图 803 份,记录时期为术后 0 年至术后 10 年,动态心电图数目的年份分布见表 1。平均的动态心电图记录时间为心脏移植术后(4±3)年。该研究通过了比利时鲁汶大学伦理委员会的批准。

表 1 动态心电图数目的年份分布情况

年份	记录数目	构成比(%)
0	94	11.7
1	108	13.4
2	85	10.6
3	97	12.1
4	100	12.5
5	89	11.1
6	80	10.0
7	59	7.3
8	44	5.5
9	31	3.9
10	16	2.0
总计	803	100.0

注:年份 0 代表心脏移植术后 3 周至 5 个月的时间

### 1.2 心率变异分析

所有动态心电图的心电数据均在 200 Hz 频率下进行采取。心率变异分析采用法国 ELA 公司(Montrouge, France)Elatec v3.03 软件的心率变异性模块(v1.27)进行心率、SD 值(RR 间期标准差的平均数,反映总体心率变异度或者总体自主神经控制)、rMSSD 值(相邻 RR 期间差值的均方根,反映迷走神经张力)和 pNN50 值(相邻两个 RR 间期时间差值>50 ms 的个数占总窦性心搏个数的百分比,反映迷走神经张力的时域分析,并同时计算频域分析的功率谱:总功率(total power, TP)、低频功(LP, 0.04~0.15 Hz)、高频功(HP, 0.16~0.4 Hz)。所有数据均进行了全天 24h 分析,并分别进行了白天(8:00—21:00)和夜间(23:00—6:00)独立分析。

### 1.3 统计学方法

心率变异随时间的演变过程通过多元方差分析(MANOVA)进行。日夜间的差异通过使用配对 *t* 检验进行比较。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 心脏移植术后的心率变异性

心脏移植术后的 10 年中,所有患者的心率未出现显著的改变,见图 1。心率变异功率谱分析提示:与心脏移植术后第一年相比,术后第二至九年 24h TP 明显增加(第二年: $P<0.05$ ,第三至八年: $P<0.001$ ,第九年: $P<0.05$ );夜间数据的 TP 分析结

果也显示了相似的规律,但日间的 TP 从心脏移植后的第三年起才开始增加(第三至八年: $P<0.001$ )。24hLF 从心脏移植后第四年明显增加(第四至八年: $P<0.005$ )。日间和夜间 LF 的增加开始于术后的第四年。但 24h 及日间和夜间 HF 在移植术后 10 年间均未出现显著性变化。

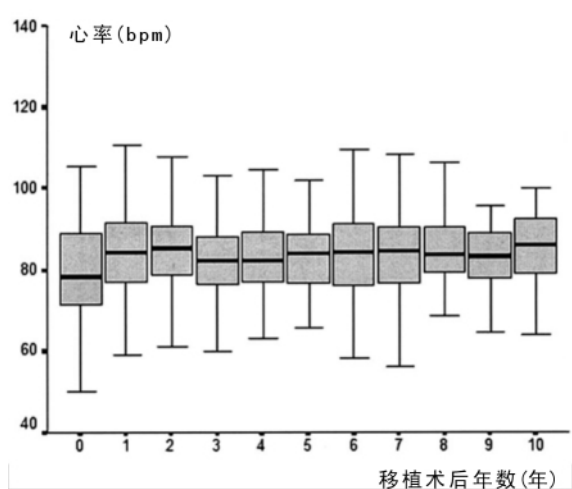


图 1 所有患者移植术后 24h 平均心率随年限的变化趋势

24h 以及日夜间的时域参数分析显示:rMSSD

和 pNN50 在移植术后 10 年内均未发现明显变化。24h 及日间数据的 SD 亦未见明显变化,但与术后第一年相比,夜间数据的 SD 值在术后第四至六年可见较小的增加( $P<0.05$ )。

## 2.2 昼夜变化

术后 10 年,部分研究指标出现了昼夜差异:心率( $P<0.001$ ),rMSSD ( $P<0.01$ ),SD ( $P<0.001$ ),LP ( $P<0.001$ ),HF ( $P<0.001$ ) 及 TF ( $P<0.005$ )。而 pNN50 未见明显昼夜变化。

进一步的数据分析研究显示:从心脏移植术后数月开始,心率、HF 及 SD 值即已发生了昼夜差异,并且该差异一直持续到术后第十年。LF 的昼夜差别在心脏移植术后 1 年才出现。

## 2.3 亚组分析

所有心脏移植患者在术后初次检测时均出现了典型的低平功率谱。我们发现,虽然患者术后 10 年间心率变异出现了显著性改变,但到术后第七年时大多数患者的功率谱仍十分低平。研究中,我们根据功率谱情况将患者分成三组:低平频谱组:24h 频谱功率 $<25\text{ms}^2$ ;中等频谱组:至少连续两年频谱功率值 $>25\text{ms}^2$ ;高频谱组:至少连续两次频谱功率检查 $>150\text{ms}^2$ 。亚组分型的典型频谱特征见图 2。

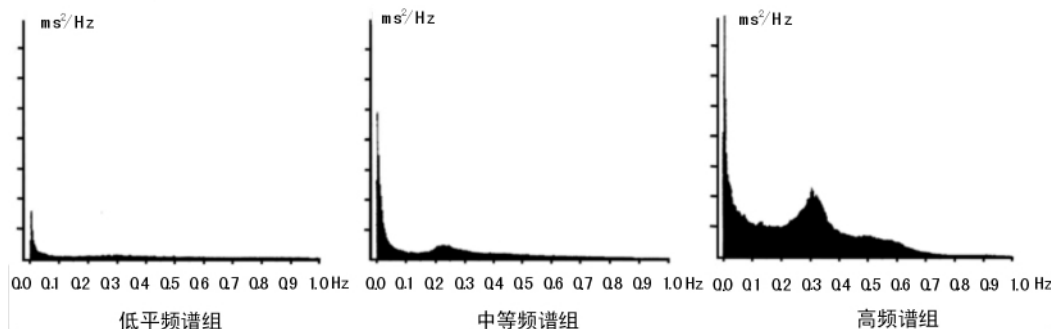


图 2 亚组分析的典型频谱特征

在 216 例患者中,76 例患者归入了低平频谱组(占 35.2%),124 例(57.4%)归入了中等频谱组,16 例(7.4%)归入了高频谱组。

三组间心率变异功率谱差异有统计学意义。10 年内,低平频谱组患者所有的 24h 频谱参数均明显低于其他二组( $P<0.001$ )。中等频谱组的频谱参数值均显著低于高频谱组( $P<0.001$ )。低平频谱组患者在术后数年内一直未出现明显心率变异功率谱的变化;中等频谱组患者在心脏移植术后第六年开

现心率变异总功率谱的增加,低频功率谱的增长,但高频功率谱未出现明确改变;高频谱组患者心率变异功率谱在移植术后出现了明显的变化,随着心脏移植年限的增加,高频谱组的 LF 功率及 HF 功率明显增高,逐渐超过其他二组。从术后第二年开,高频谱组的 LF 功率及 HF 功率与低平频谱组相比差异有统计学意义( $P<0.001$ );而从术后第四年开始,与中等频谱组相比差异有统计学意义( $P<0.001$ ),见图 3。同时,在高频谱组中 TP,LF,HF,pNN50

和 rMSSD 昼夜差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

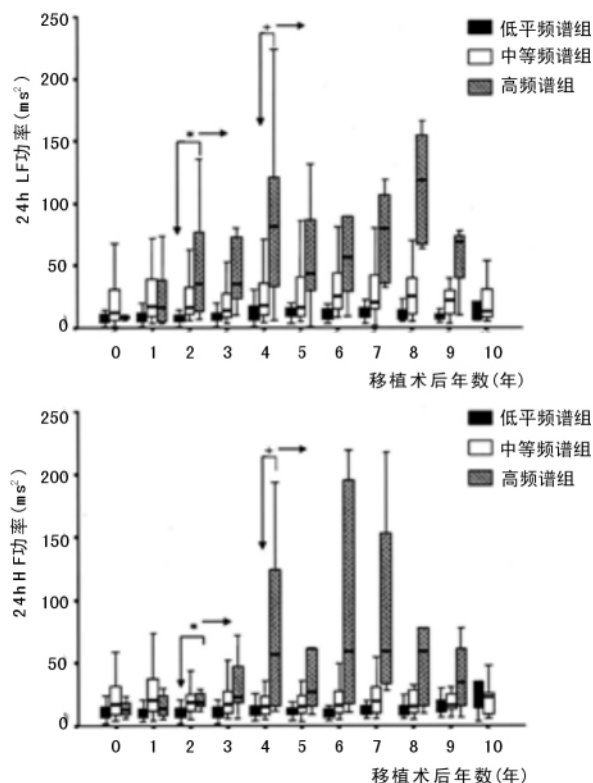


图3 心率变异 LF 功率及 HF 功率在不同亚组中移植后年限的变化趋势

\* 与低平频谱组对比,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )

+ 与中等频谱组对比,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )

→ 显著性差异持续至研究终止

### 3 讨论

本研究中,我们通过对 216 例心脏移植患者术后 Holter 记录的心率变异随访分析,评估了患者在心脏移植后 10 年中供体心脏自主神经的重建过程。数据显示:移植心脏的心率变异功率频谱在术后第四年开始出现增长。该增长实际上完全归功于 LF 成分的增加,而作为迷走神经张力标志的 HF 成分却未发现明显的改变。依据上述发现,我们初步认定:供体心脏的交感神经功能大约在移植术后的第四年开始出现重建。

亚组分析表明:35.2% 的患者在术后数年内并未出现明显心率变异功率谱的演化过程,亦即未发现明显心脏自主神经功能术后重建的迹象。而约 60% 的患者,在心脏移植术后第六年出现心率变异 TP 的增加,而 LF 虽有增长,但并未发现明显随时间演变的过程,HF 亦未出现明确的变化,缺少必要

的供体心脏自主神经功能重建的证据。只有在少数的 7.4% 患者中,心率变异功率谱在移植术后出现了明显的变化,LF 和 HF 在术后第四年开始升高,且与其余二组患者出现了显著性差异。此心率变异功率谱功率的改变提示着这些为数不多的患者出现了自主神经功能的再调节,亦即交感神经和迷走神经对供体心脏控制的再恢复。

我们的研究结果表明:并非所有的心脏移植患者都会在术后出现心率变异功率谱的演变过程。Fagard 等<sup>[12]</sup>的研究也支持了这个观点,他们发现在被研究的 16 例心脏移植患者中,手术 3~5 年后只有 2 例患者出现了 LF 及 HF 的增长。在 Rudas 等<sup>[13]</sup>的研究中他们发现在 30 例心脏移植患者中,只有 4 例患者对体位改变出现了近似正常的心率反应。而 Fitzpatrick 等<sup>[14]</sup>通过阿托品试验及 Valsalva 动作对心脏移植术后患者进行迷走神经功能检查,发现在 10 例患者中只有 3 例患者出现了阳性反应。这些研究都支持我们的研究结果,即只有少部分供体心脏在心脏移植术后会出现交感神经或迷走神经功能的再支配。

在既往的研究中,心率变异检查也被用来研究心脏移植患者供体心脏窦房结的自主神经调节能力。Bernardi 等<sup>[15]</sup>通过使用正常节奏呼吸和频率控制呼吸,以及观察患者对突发性低血压的适应性反应,来观察心脏移植患者交感神经功能的重建。在 23 例心脏移植术后患者中,13 例患者在心脏移植后随着术后时间的延长,出现了 LF 成分的增加,而突发性低血压也引起了这些患者 RR 间期的缩短,但并没有发现迷走神经功能的重建迹象。

Smith 等<sup>[16]</sup>的研究认为迷走神经的功能重建可能开始于心脏移植术后的 3~6 个月。而 Ramaekers 等<sup>[9]</sup>也认为在心脏移植术后的 2 年左右约有 6% 的患者表现出迷走神经张力的增加。

### 4 结论

综上所述,我们认为在众多的心脏移植患者中,只有为数不多的患者会在心脏移植术后逐渐出现功能性心脏自主神经的重建,而大多数供体心脏在移植术后的 10 年内仍保持着自主神经的去神经化。这种功能性的自主神经功能重建有益于改善患者术后的生活质量,然而,其机制以及发生过程仍需要进一步探讨。

### 5 参考文献

- [1] Willman VL, Cooper T, Cian LG. Neural responses following autotransplantation of the canine heart[J].

- Circulation, 1963, 27: 713
- [2] Uretsky BF. Physiology of the transplanted heart[J]. Cardiovasc Clin, 1990, 20: 23
- [3] Stevenson LW, Sietsema K, Tillisch JH, et al. Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure [J]. Circulation, 1990, 81: 78
- [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[J]. Circulation, 1996, 93: 1043
- [5] Aubert AE, Ramaekers D. Neurocardiology: the benefits of irregularity. The basics of methodology, physiology and current clinical applications[J]. Acta Cardiol, 1999, 54: 107
- [6] Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control[J]. Science, 1981, 213: 220
- [7] Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain [J]. Circulation, 1991, 84: 482
- [8] Beckers F, Ramaekers D, van Cleemput J, et al. Association between restoration of autonomic modulation in the native sinus node and hemodynamic improvement after cardiac transplantation[J]. Transplantation, 2002, 73: 1614
- [9] Ramaekers D, Ector H, Vanhaecke J, et al. Heart rate variability after cardiac transplantation in humans [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1996, 19: 2112
- [10] Sands KE, Appel ML, Lilly LS, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients[J]. Circulation, 1989, 79: 76
- [11] Mohanty PK, Thames MD, Capehart JR, et al. Afferent reinnervation of the autotransplanted heart in dogs[J]. J Am Coll Cardiol, 1986, 7: 414
- [12] Fagard R, Macor F, Vanhaecke J. Signs of functional efferent reinnervation of the heart in patients after cardiac transplantation[J]. Acta Cardiol, 1995, 50: 369
- [13] Rudas L, Pflugfelder PW, Kostuk WJ. Immediate cardiovascular responses to orthostasis in the early and late months after cardiac transplantation[J]. Int J Cardiol, 1993, 38: 141
- [14] Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, et al. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation[J]. J Am Coll Cardiol, 1993, 21: 1132
- [15] Bernardi L, Valle F, Leuzzi S, et al. Non-respiratory components of heart rate variability in heart transplant recipients: evidence of autonomic reinnervation? [J]. Clin Sci (Lond), 1994, 86: 537
- [16] Smith ML, Ellenbogen KA, Eckberg DL, et al. Subnormal parasympathetic activity after cardiac transplantation[J]. Am J Cardiol, 1990, 66: 1243

[2015—05—27 收稿]

欢 迎 投 稿

欢 迎 订 阅