

• 综 述 •

心率变异性在急性冠脉综合征中的应用研究进展*

方杨颖 综述, 张永军[△] 审校

(皖南医学院弋矶山医院电生理科, 安徽 芜湖 241000)

[摘要] 心率变异性由连续心跳间隔时间的变化组成。健康心脏的振荡是复杂且不断变化的,这使得心血管系统能够迅速调整,以应对突然出现的生理和心理挑战,从而保持体内平衡。目前,急性冠脉综合征仍是我国心血管疾病中的危急重症,如何评估其严重程度及预测不良预后仍是研究热点。该文对心率变异性在急性冠脉综合征中的应用研究进展进行了综述。

[关键词] 心率变异性; 急性冠脉综合征; 自主神经; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.024 **中图法分类号:**R540.4+1;R541.4

文章编号:1009-5519(2023)06-1011-04 **文献标识码:**A

Application of heart rate variability in acute coronary syndrome*FANG Yangying, ZHANG Yongjun[△]

(Department of Electrophysiology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China)

[Abstract] Heart rate variability is composed of changes in continuous heartbeat interval. The oscillation of a healthy heart is complex and constantly changing, which enables the cardiovascular system to adjust rapidly to cope with sudden physical and psychological challenges, so as to maintain internal balance. At present, acute coronary syndrome is still a critical and severe cardiovascular disease in China, and how to evaluate its severity and predict poor prognosis is still a research hotspot. The article reviews the application of heart rate variability in acute coronary syndrome.

[Key words] Heart rate variability; Acute coronary syndrome; Autonomic nerve; Review

心率变异性(HRV)是指个体心率逐拍间的变化。这些间隔可用于描述自主神经的调节能力,可评估交感神经系统和副交感神经系统间的平衡。健康心脏的交感神经系统和副交感神经之间存在动态关系。在休息时,副交感神经系统控制占主导地位,使平均心率维持在 75 次/分。副交感神经系统发挥作用的速度(<1 s)快于交感神经系统(>5 s)^[1],交感神经系统在抑制副交感神经系统活性的同时,也能提高副交感神经系统的反应性,二者对器官的影响取决于当前活动的平衡。HRV 通过心电图上 RR 间期测量。根据 HRV 测定标准,在特定任务期间至少需要 5 min 的心电图记录结果,以确保有效的低频和高频光谱^[2]。

目前,我国心血管疾病发病率仍然居高不下,2020 年心血管内科住院人数近 1 000 万,因冠心病住院的患者达 500 余万。急性冠状动脉综合征(ACS)作为病情危重、预后不良的一种疾病,其中的 ST 抬高

型心肌梗死院内死亡率高达 5%^[3]。因此如何早发现、及时治疗、改善预后一直是 ACS 的研究热点。近年来,越来越多的国内外学者研究发现,HRV 在 ACS 患者的病情评估及不良预后的预测中有重要价值。本文主要对 HRV 在 ACS 患者中的临床应用研究进展进行了综述。

1 HRV 的分析方法

根据记录数据的长度,HRV 的分析分为 2 类。短期 HRV 通常在 5 min 以上计算,通过频谱分析获得的频率分量的幅度用于自主功能评估。长期 HRV 在 24 h 内计算,其分析方法包括:时域分析法、频域分析法及非线性分析法。心血管、中枢神经、内分泌和呼吸系统及压力感受器和化学感受器均可在短时间内影响 HRV,并导致 HRV 频谱从极低频到高频。昼夜节律、核心体温和代谢等也会影响 HRV,因此 24 h 记录比短期测量具有更高的预测价值^[4]。

1.1 时域分析法 HRV 的时域指标量化了心跳间

* 基金项目:安徽省科学技术厅公益性技术应用研究联动计划项目(1704f0804047)。

[△] 通信作者, E-mail: zyj200888@yeah.net。

隔测量中的可变量,包括 NN 区间的标准差(SDNN)、相差超过 50 ms 的连续 RR 间隔百分比(pNN50)、逐次 RR 区间差的均方根(RMSSD)。SDNN 是 24 h 内心脏危险医学分层的“金标准”。基于 24 h 监测,SDNN 值低于 50 ms 的患者被划分为不健康,50~100 ms 为健康受损,100 ms 以上为健康。SDNN 值超过 100 ms 的患者在随访时的死亡风险远低于 50 ms 的患者。pNN50 与副交感神经系统活性密切相关。RMSSD 反映了心率的跳动方差,是用来评估迷走神经介导的变化的主要时域指标。RMSSD 测量与 pNN50 和高频功率密切相关,相对于 SDNN,副交感神经系统对 RMSSD 的影响更大^[1]。

1.2 频域分析法 功率是在一个频带内发现的信号能量。频域测量可用绝对功率或相对功率来表示。其中,相对功率为 HRV 总功率的百分比,即特定频段的绝对功率除以低频和高频频段的绝对功率之和。频域测量绝对或相对功率分布到 4 个频段。1996 年,欧洲心脏病学会将其分为超低频(ULF)、极低频(VLF)、低频(LF)和高频(HF)频段。ULF 频段小于或等于 0.003 Hz, VLF 频段(0.0033~0.04 Hz)由 25~300 s 周期的节律组成。LF 频段(0.04~0.15 Hz)由 7~25 s 周期的节律组成,受呼吸的影响范围为 3~9 bpm。HF 频段(0.15~0.40 Hz)受 9~24 bpm 的呼吸影响^[5]。LF/HF 值可用于估计在一定条件下交感神经系统和副交感神经系统活动的比值。总功率是 24 h 的 ULF、VLF、LF、HF 频段的能量之和。

1.3 非线性分析法 非线性测量允许量化时间序列的不可预测性。非线性分析法主要包括散点图法、近似熵法、去趋势波动分析法及非趋势波动分析法,目前研究以散点图法为主。Lorenz 散点图长度及宽度与时域分析指标呈正相关,健康人散点图呈彗星状,冠心病患者多呈鱼雷型、梭型^[6]。因指标的复杂性,非线性分析法还未广泛应用于临床研究。

2 HRV 在 ACS 中的应用情况

HRV 作为一项简单、无创、可操作性强的检查已广泛应用于临床,在 ACS 患者中的作用同样不可小觑。ACS 引起自主神经病变的机制主要包括:心肌梗死后,疼痛、焦虑、动脉血压和心排量下降,以及来自缺血心肌区传入的反射等刺激不仅会刺激儿茶酚胺向外周释放,还会增强心脏的交感神经活动直接引发心肌损伤的进展和恶性心律失常的发展。同时,心脏几何结构的变化通过感觉末梢的机械变形增加了交感传入纤维的放电。这种交感神经的激活可减弱迷走神经纤维向窦房结的活动,影响自主神经调节^[7]。HRV 作为自主神经改变的一种表现形式在 ACS 中的应用主要包括以下 3 个方面。

2.1 HRV 与 ACS 患者冠状动脉病变程度的关

系 冠状动脉病变程度及心肌缺血缺氧加重时会引起交感神经、副交感神经调节紊乱,影响神经系统,进而出现 HRV 降低。冠状动脉出现病变时会导致多种炎症因子或神经因子释放,增大交感神经的张力,进而影响 HRV。SIMULA 等^[8]对 30 例无心肌缺血病史但有冠心病高家族风险的受试者进行冠状动脉造影,并根据 24 h 动态心电图分别记录时域和频域测量 HRV。该研究结果显示,pNN50 与冠状动脉直径狭窄的整体严重程度呈负相关($r = -0.415, P < 0.05$),且 HF 与冠状动脉粥样硬化的整体程度呈负相关($r = -0.366, P < 0.05$)。这表明随着冠状动脉粥样硬化的进展,HRV 的短期和长期成分之间的平衡发生改变,甚至在没有心肌缺血证据的无症状受试者中也会发生交感神经支配^[8]。同样,刘中龙等^[9]根据冠状动脉造影结果将 ACS 患者分为轻度组、中度组、重度组进行研究时发现,ACS 组 SDNN、VLF、LF、HF 均低于对照组,且重度组各指标也均低于轻度组、中度组。胥军等^[10]研究发现,随着冠状动脉狭窄范围的增加,SDNN、RMSSD 逐渐降低,而 LF/HF 值逐渐升高。HRV 的各项时域及频域指标与 ACS 患者冠状动脉病变程度呈负相关,尤其是 SDNN,甚至对于无症状患者也有一定的提示作用。

2.2 HRV 与 ACS 患者冠状动脉病变部位的关系 心肌梗死不同部位存在不同的主导神经。SIMULA 等^[8]研究发现,冠状动脉左前降支狭窄程度与 pNN50、RMSSD、HF 显著相关。右冠状动脉狭窄程度与 pNN50 相关。这提示冠状动脉左前降支、右冠状动脉梗死与副交感神经活动增强有关。沈国英等^[11]通过对比 120 例急性心肌梗死患者发现,前壁心肌梗组 SDNN、LF、LF/HF 值均低于非前壁心肌梗组,而 RMSSD、HF 则高于非前壁心肌梗组,2 组 VLF 无显著差异。提示前壁心梗以交感神经活动增强为主,非前壁心梗以副交感神经活动减弱为主。白光辉等^[12]研究发现,相较于下壁及后壁心肌梗死,前壁心肌梗死患者 SDNN、RMSSD 更低。上述研究结果存在相悖情况,其原因可能与心肌梗死后代偿有关。因此,关于 HRV 各指标与 ACS 病变部位是否具有特异性还需要进一步探索。

2.3 HRV 与 ACS 患者预后 ACS 起病急、病情重。一项涉及冠心病患者的 meta 分析显示,HRV 参数与总死亡率风险增加相关($P < 0.001$),包括心源性猝死、心源性骤停、非心源性猝死和非心源性死亡,且 SDNN 值降低与其他已知的危险因素有关,如左室射血分数的降低^[13]。LIU 等^[14]通过多变量逐步逻辑回归确定了 16 个与主要临床事件(MCE)结果密切相关的预测因子,这些预测因子由 1 个 HRV 参数、肌钙蛋白、ST 段变化和其他几个因素组成。该研究发现,新

模型在受试者工作特征(ROC)曲线分析中优于几个临床评分。另一项荟萃分析发现,与高水平 HRV 心脏病患者相比,低水平 HRV 患者在至少 1 年的随访期间全因死亡和心血管事件的发生风险分别增加 121% 和 46%^[15]。袁敏杰等^[16]研究发现,HRV 预测 ACS 患者发生 MCE 的阳性预测值和阴性预测值分别为 9.1% 和 92.4%,较高的阴性预测值使其在观察 ACS 患者恢复期 MCE 方面具有重要意义。ROC 曲线及 logistic 回归分析显示,SDNN 水平降低与 ACS 患者 MCE 发生率呈正相关,证明了 HRV 在预测 ACS 患者危险性方面的价值^[16]。ZHANG 等^[17]将 122 例急性心肌梗死患者分为 2 组(无室颤组、室颤组)进行研究时发现,无室颤组 SDNN、RMSSD、pNN50 显著高于室颤组($P < 0.05$),急性心肌梗死并发心室颤动老年患者心脏损伤情况较单纯急性心肌梗死患者更为严重。因此,HRV 对老年急性心肌梗死并发心室颤动患者有一定的预测价值。LIU 等^[18]随机选取 138 例急性心肌梗死患者,以突发性心律失常为终点(包括院外猝死及院内恶性心律失常),评估各参数和终点之间的关系。该研究结果显示,SDNN、VLF 异常与突发性心律失常风险增加独立相关,联合使用 SDNN、VLF 可能有助于鉴别心肌梗死后患者是否发生高危恶性心律失常。HRV 中各项指标可作为 ACS 患者预后的独立预测因子,对于心血管不良事件发生、心脏猝死、恶性心律失常、再次心肌梗死的发生均有预测价值。

3 HRV 在 ACS 合并其他疾病中的应用情况

ACS 患者常合并其他基础疾病如高血压、糖尿病等,其中近 1/3 的 ACS 患者合并糖尿病。心血管自主神经病变主要发生在长期合并 2 型糖尿病的患者中,由交感神经和副交感神经纤维的病变引起,这些神经纤维支配心脏和血管并促进心血管自主神经控制的改变,其病理生理学机制主要是晚期糖基化终产物、活性氧、核因子 kappa B 和促炎细胞因子的产生。这种微血管并发症是无症状性心肌缺血、慢性肾脏疾病、心肌功能障碍、重大心血管事件、心律失常和猝死的重要危险因素^[19]。

SAVONITTO 等^[20]研究发现,心率加快、HRV 降低是 ACS 合并糖尿病患者院内死亡的预测因子之一。因此,HRV 可纳入 ACS 合并糖尿病患者的风险评分标准。陈晨等^[21]通过对比糖尿病患者及冠心病合并糖尿病患者时发现,并发症组 HRV 低于单病组,提示并发症组自主神经病变更严重,与李竑等^[22]研究结果一致。ACS 除了容易并发高血压、糖尿病等生理性疾病外,同样也易并发心理疾病。心血管疾病患者并发心理疾病的可能性远高于健康人。HRV 最佳水平与健康、自我调节能力、适应性或恢复力有关。静

息期迷走神经介导的高水平 HRV 与执行功能的表现有关^[23]。在重度抑郁症患者中,可发现交感神经系统活性升高和下丘脑垂体-肾上腺轴调节异常,其表现为血浆、尿儿茶酚胺及其代谢物、尿皮质醇水平升高。因此,自主神经张力的改变可解释抑郁对心脏死亡率的影响。RAIĆ 等^[24]研究发现,抑郁症患者 HRV 水平显著低于近期发生心肌梗死的无抑郁症患者。较低水平的 HRV 反映了更严重的自主神经功能障碍,合理地解释了心肌梗死后抑郁症患者心脏死亡风险增加的原因。LUO 等^[25]研究发现,与抑郁组相比,非抑郁组 HRV 水平较高。O'NEIL 等^[26]跟踪了 416 例 ACS 患者,在出院后 1 个月(T0)分别使用 Crown Crisp 指数(CCI)和 11 个 HRV 指数评估恐惧性焦虑和自主神经功能,并在 12 个月(T1)时再次测量 HRV。该研究结果显示,CCI 评分与 HRV 的 7 项指标相关,包括平均 RR、SDNN、RMSSD、pNN50、LF 和 HF 等,且 T0 时 CCI 评分显著预测了随后 2 年再入院的可能性。虽然还没有证据表明心肌梗死后对于抑郁的治疗将提高生存率,但对抑郁的识别和治疗将显著提高患者生活质量,其应成为心肌梗死后患者常规护理的一部分。

HRV 作为一种无创、便携的检查方法,其中的各项指标均是对交感神经系统和副交感神经系统平衡的综合反映。ACS 作为心血管疾病中的一种危急重症,其预防、评估、预后极为重要。HRV 的测量提供了一种新的思路,其在评估 ACS 患者冠状动脉病变程度及部位时有一定价值,且在预测 ACS 患者预后方面更值得探究。同时,ACS 合并其他疾病如糖尿病、高血压、抑郁症等时,HRV 水平出现下降,这对于并发症多的 ACS 患者来说,需要引起警惕,密切随访。临床医生在传统的风险评分基础上联合 HRV 等指标可能会提升高危患者的筛查效率,从而确保早期的治疗干预。此外,HRV 还可纳入未来基于人工智能的风险分层计算模型中,以提高精度。

参考文献

- [1] CATAI A M, PASTRE C M, GODOY M F, et al. Heart rate variability: Are you using it properly? Standardisation checklist of procedures [J]. Braz J Phys Ther, 2020, 24(2): 91-102.
- [2] BISHOP S A, DECH R T, GUZIK P, et al. Heart rate variability and implication for sport concussion [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2018, 38(5): 733-742.
- [3] 马文君, 马涵萍, 王运红, 等. 《2021 年中国心血管病医疗质量报告》概要 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(11): 1041-1064.

[4] TIWARI R, KUMAR R, MALIK S, et al. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(5): e160721189770.

[5] SHAFFER F, GINSBERG J P. An overview of heart rate variability metrics and norms [J]. *Front Public Health*, 2017, 5: 258.

[6] 迟晔虹, 张明玥, 梁娟, 等. 心率变异性在散点图指标和时域指标中的对比分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(7): 628-630.

[7] WU P, VASEGHI M. The autonomic nervous system and ventricular arrhythmias in myocardial infarction and heart failure [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43(2): 172-180.

[8] SIMULA S, VANNINEN E, LEHTO S, et al. Heart rate variability associates with asymptomatic coronary atherosclerosis [J]. *Clin Auton Res*, 2014, 24(1): 31-37.

[9] 刘中龙, 张晓红, 陈旺. 急性冠脉综合征患者心率减速力变化特点及其与心率变异性的相关性分析 [J]. *安徽医学*, 2017, 38(11): 1409-1412.

[10] 胥军, 吴建中, 姜海燕, 等. 冠心病患者心率变异性与冠状动脉病变狭窄范围及严重程度的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(9): 1679-1682.

[11] 沈国英, 金智敏. 心率变异性与急性心肌梗死部位的临床分析 [J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(10): 1410-1413.

[12] 白光辉, 张云强, 梁海青, 等. 急性心肌梗死患者的心率变异性特征分析 [J]. *天津医科大学学报*, 2017, 23(1): 56-58.

[13] VUOTI A O, TULPPO M P, UKKOLA O H, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with coronary artery disease in the current treatment era [J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0254107.

[14] LIU N, GUO D, KOH Z X, et al. Heart rate n-variability (HRnV) and its application to risk stratification of chest pain patients in the emergency department [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 168.

[15] FANG S C, WU Y L, TSAI P S. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis of cohort studies [J]. *Biol Res Nurs*, 2020, 22(1): 45-56.

[16] 袁敏杰, 李京波, 魏盟, 等. 窦性心率震荡及心率变异性在急性冠脉综合征患者预后评估中的应用价值 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34(4): 507-510.

[17] ZHANG Y, WANG J, XU Y. Value of heart rate variability on dynamic electrocardiogram in predicting ventricular fibrillation in elderly acute myocardial infarction patients [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 3488-3494.

[18] LIU X, XIANG L, TONG G. Predictive values of heart rate variability, deceleration and acceleration capacity of heart rate in post-infarction patients with LVEF ≥ 35 [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2020, 25(6): e12771.

[19] DUQUE A, MEDIANO M F F, DE LORENZO A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications [J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(6): 855-867.

[20] SAVONITTO S, MORICI N, NOZZA A, et al. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2018, 15(1): 14-23.

[21] 陈晨, 李华, 童全秀, 等. 2 型糖尿病合并冠心病患者心率变异性变化及其与心功能的相关性分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(19): 43-48.

[22] 李竑, 郑叙锋. 2 型糖尿病合并冠心病患者心率变异性与心功能的关系 [J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(3): 374-377.

[23] KIDWELL M, ELLENBROEK B A. Heart and soul: Heart rate variability and major depression [J]. *Behav Pharmacol*, 2018, 29(2): 152-164.

[24] RAIĆ M. Depression and heart diseases: Leading health problems [J]. *Psychiatr Danub*, 2017, 29(Suppl 4): S770-777.

[25] LUO Y, ZHANG S, ZHENG R, et al. Effects of depression on heart rate variability in elderly patients with stable coronary artery disease [J]. *J Evid Based Med*, 2018, 11(4): 242-245.

[26] O'NEIL A, TAYLOR C B, HARE D L, et al. The relationship between phobic anxiety and 2-year readmission after acute coronary syndrome: What is the role of heart rate variability? [J]. *J Affect Disord*, 2019, 247: 73-80.

(收稿日期: 2022-05-27 修回日期: 2022-12-18)