维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)04－0581 03

心率变异性各频域能量的药理学评价

黄 颖[1],陈运贞[1],雷 寒[1],覃 数[1],马康华[1],肖冬萍[2],杨 浩[2]

(1.重庆医科大学附属第一医院心内科,重庆 400014;2.重庆大学电气工程学院,重庆 400000)

【摘 要】目的:探讨药物部分阻断交感神经、迷走神经后心率变异各频域能量的变化,以推证本文采用的心率变异频域分析方法。方法:6 例健康志愿者静脉注射美托洛尔 5mg,6 例健康志愿者静脉注射阿托品 2mg,采集用药前 30min 以及用药后 30min、60min、90min、120min 的心电信号,采用重庆大学电气工程学院设计的心率变异计算机分析软件分析心率变异的时域和频域指标(高频、低频、极低频、超低频),分析其用药前后的动态变化。结果:静脉注射美托洛尔后,SDNN,rMSSD,及 pNN50 均增加,HRV 三角指数下降 高频频谱在总功率谱中相对值由用药前的 34.45%增加到用药 30min 的 50.03%($P<0.05$),超低频频谱相对值由 11.79%减小到 4.45%($P<0.05$)。注射阿托品后,SDNN、rMSSD、pNN50 显著减小,HRV 三角指数增大。高频频谱在总功率谱中相对值在用药后 30min 由 34.45%减少到 4.32%($P<0.05$),超低频频谱相对值增加到 80.27%($P<0.05$)。随时间延长,各频段能量逐渐恢复。结论:本文结果提示采用该心率变异计算机分析软件所得超低频频谱可以较好地反映纯交感神经活性的作用。

【关键词】心率变异;自主神经;超低频;阿托品;美托洛尔

【中国图书分类法分类号】R544 【文献标识码】A 【收稿日期】2004－10－14

Pharmacological evaluation on the different frequency domain of heart rate variability

HUANG Ying, et al

(*Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the changes of the different frequency domain of heart rate variability after the partial block of the sympathetic and vagal activity and to prove the correctness of the analysis system. *Methods*: Six healthy volunteers were injected intravenously with metoprolol (5mg) and six with atropine (2mg). The heart electronic signals were collected 30 minutes before the injection and 30 minutes after the injection. The collection and analysis system were provided by the electrodynamic engineering college of the Chongqing University. The values of the HF, LF, VLF and ULF were assayed and the changes between two drugs and among the different time were compared. The time domain was calculated as well. *Results*: SDNN, rMSSD and pNN50 were increased while HRV triangle value was decreased after the injection of metoprolol. The comparative value of the HF increased from 34.45% to 50.03% ($p<0.05$) while the ULF decreased from 11.79% to 4.45% ($P<0.05$) in the first 30 minutes period after the injection of metoprolol. SDNN, rMSSD and pNN50 were decreased while HRV triangle value was increased after the injection of atropine. The comparative value of the HF was down to 4.32% ($P<0.05$) while the ULF was up to 80.27% ($P<0.05$) in the first 30 minutes period after the injection of atropine. The energy at the respective frequency spectrum was renewed as the time passed. *Conclusion*: ULF can reflect the relatively pure sympathetic activity in this HRV analysis system.

【Key words】Heart rate variability; Autonomic nerves; Ultra low frequency; Atropine; Metoprolol

心率变异(Heart Rate Variability, HRV)是反映自主神经功能的重要指标。HRV 频谱分析可分为下列四段:高频(HF,0.15～0.4Hz)、低频(LF,0.04～0.15Hz)、极低频(VLF,0.0033～0.04Hz)和超低频(ULF,<0.0033Hz)。通常认为 HF 成分可以较好的反映迷走神经的活性,LF 受交感和迷走活动的共同调节,VLF、ULF 则可能主要反映交感神经的活性[1～3]。本文拟采用药物部分阻断交感神经、迷走神经的作用,观察心率变异各频域能量的变化,从而推证重庆大学电气工程学院设计的心率变异分析系

作者介绍:黄 颖(1973－),男,主治医师,博士,主要研究方向:血脂异常与冠心病

基金项目:重庆市卫生局重点课题(97－06)

维普资讯 http://www.cqvip.com

统的准确性。

1 对象与方法

研究对象均为自愿参与试验的正常人;无烟酒嗜好,无服药史,无高血压、心脏病史,青光眼、支气管哮喘、慢性支气管炎,肢端循环障碍、糖尿病和甲状腺疾病,体格检查未发现心、肺疾病,心电图正常。志愿者分为两组,一组为阿托品组,共 6 例,男性 3 例,平均年龄 24±4 岁,均静脉注射阿托品 2mg。另一组为美托洛尔,共 6 例,男性 2 例,平均年龄 22±1 岁,均静脉注射美托洛尔(阿斯利康制药有限公司)5mg。采集心电信号时为平卧位,保持安静和清醒状态,避免环境干扰。均采用 R 波明显的Ⅱ导联进行采样,采样频率 1000Hz。用药前采集 30min 心电数据,用药后连续采集 4 段 30min 心电数据。HRV 分析软件可回放心电信号,采用斜率和幅值域值相结合的双重搜索技术,准确定位 R 峰,提取 RR 间期,自动剔除各种异位心律和伪差,形成数字时间序列,再行三次样条插值均匀重采样,对数据加汉明窗,应用改进的周期图法进行功率谱计算,HRV 分析。分析时域指标以 SDNN、rMSSD、pNN50 和 HRV 三角指数表示。频域指标以 HF、LF、VLF 和 ULF 频域能量的相对值(占总能量的%)来表示。各时段数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,t 检验,$P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结 果

2.1 阿托品试验结果

注射阿托品后心率迅速加快,SDNN、rMSSD、pNN50 显著减小,HRV 三角指数增大,提示 HRV 减小(时域指标分析见表 1)。由于试验样本数量有限以及个体差异,造成 HRV 各频段功率绝对值的方差较大,因此采用相对值(各频段功率在总功率中所占比重)进行统计。通过对比分析,相对值更能体现出药物对各频段功率的影响,进而反映对交感或迷走神经活性的影响。频域指标分析见表 2 及图 1。注射阿托品后,ULF 在总功率中所占比重显著增大,而其他三个频段均减小。随着时间的推移,各频段能量逐渐恢复,其中 HF 恢复得最为缓慢。提示 VLF、LF 及 HF 均包含迷走神经活性而以 HF 所含迷走成分最高。反之 ULF 则以反映交感活性为主。

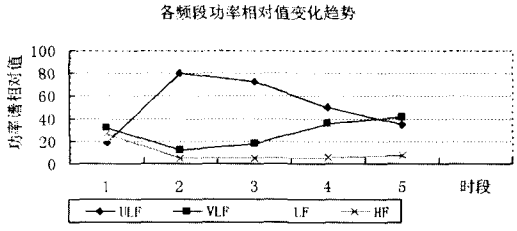


图 1 静脉注射阿托品后各频段功率谱相对值的变化趋势

表 1 正常人静脉注射阿托品后时域指标变化($\bar{x} \pm s$)

时段	平均心率(bpm)	SDNN(ms)	rMSSD(ms)	pNN50(%)	HRV 三角指数
用药前	80±12	44.79±4.13	32.59±14.09	6.78±8.49	3.04±0.74
用药后 30min	126±12*	22.16±9.42*	8.21±1.22#	0.01±0.02#	3.18±1.54*
用药后 60min	117±14*	22.10±11.07*	8.78±0.76#	0.02±0.03#	3.41±1.19*
用药后 90min	109±12*	17.39±5.41*	9.07±0.71#	0.04±0.04#	3.57±0.93*
用药后 120min	95±10*	22.15±8.45*	12.02±2.71#	0.2±0.3#	3.21±0.75*

*$P<0.05$ 与用药前相比;#$P<0.01$ 与对照组相比

表 2 正常人静脉注射阿托品后频域指标变化($\bar{x} \pm s$)

时段	ULF(%)	VLF(%)	LF(%)	HF(%)
用药前	18.48±17.46	31.73±11.68	23.27±9.77	26.55±13.98
用药后 30min	80.27±11.58*	12.09±9.72*	3.32±2.20*	4.32±3.16*
用药后 60min	72.75±22.46*	17.76±20.93*	4.81±2.92*	4.69±3.94*
用药后 90min	50.14±31.25*	35.38±28.39*	8.63±3.92*	5.85±3.94*
用药后 120min	35.23±27.86*	41.73±24.25*	15.25±10.56*	7.80±5.74*

*$P<0.05$ 与用药前相比

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 3 静脉注射美托洛尔后时域指标的变化（$\bar{x} \pm s$）

时段	平均心率(bpm)	SDNN(ms)	rMSSD(ms)	pNN50(%)	HRV 三角指数
用药前	75±6	56.34±18.89	44.07±21.50	14.01±15.37	4.17±0.78
用药后 30min	64±5*	58.96±15.99*	62.56±27.25*	19.28±11.08*	3.27±0.73*
用药后 60min	64±6*	60.51±14.95*	65.90±32.14*	18.77±12.37*	2.92±0.99*
用药后 90min	63±5*	63.70±11.05*	64.57±30.53*	20.28±12.82*	3.37±1.07*
用药后 120min	64±6*	61.00±15.83*	61.35±28.24*	19.69±12.60*	3.46±0.77*

*$P<0.05$ 与用药前相比

表 4 静脉注射美托洛尔后频域指标的变化（$\bar{x} \pm s$）

时段	ULF(%)	VLF(%)	LF(%)	HF(%)
用药前	11.79±5.21	26.81±10.81	26.94±11.53	34.45±21.96
用药后 30min	4.45±2.37*	25.39±15.37	20.13±10.76	50.03±25.97*
用药后 60min	8.21±5.51*	23.42±8.44	23.26±14.26	45.12±24.97*
用药后 90min	8.42±8.31*	29.70±17.73	17.59±11.47	44.29±28.79*
用药后 120min	14.18±5.13*	20.30±3.35	21.05±12.16	44.17±18.04*

*$P<0.05$ 与用药前相比

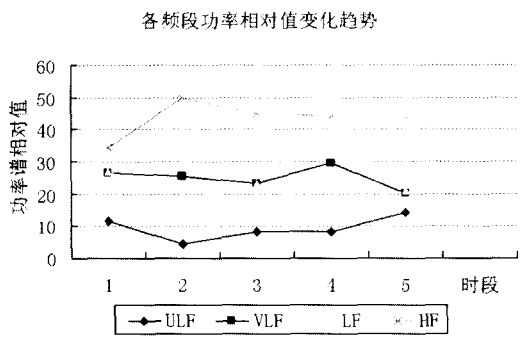


图 2 静脉注射美托洛尔后各频段功率相对值的变化趋势

2.2 美托洛尔试验结果

注射美托洛尔后心率减慢，SDNN、rMSSD、pNN50 增大，HRV 三角指数减小，提示 HRV 增强。时域指标分析见表 3。注射美托洛尔之后，HF 在总功率中所占比重显著增大，而其他三个频段的均减小。随着时间的推移，各频段能量逐渐恢复。频域指标分析见表 4 及图 2。提示 ULF、VLF、LF 均包含交感活性成分，以 ULF 更纯，而 HF 则以反映迷走活性为主。

3 讨 论

心率变异（HRV）是自主神经活性的定量标志之一。通常情况下副交感神经对 HRV 的影响要大于交感神经，然而在自主神经调节机制、方法学、定量价值、各指标的生理病理意义、正常值标准的制定上均存在很多值得进一步探讨的问题。尤其是频域指标 VLF 和 ULF 在功率谱中的信息量可占 95%，而目前对此的研究尚不深入，分析方法多样，需要药理学和临床实践进一步验证。采用部分阻断交感、副交感神经的活性的方法观察各频域指标的动态变化，可以对此进行初步评价[4]。

阿托品为 M 胆碱受体阻断药，较大剂量可部分阻断迷走神经对心脏的作用，伴心率增快，上升程度部分取决于迷走神经对心脏抑制的张力高低。静脉注射后立即起效，血液浓度逐渐升高，1.5h 后血浓度下降，血浆半衰期约为 10h。由于本文均为年轻的志愿者，为达到成分的作用，在无禁忌条件下，均采用 2mg 静脉注射，有助于统一判断。美托洛尔为高选性 β1 受体阻断剂，无内在拟交感活性，对心脏的 β1 受体有较强的选择性。静脉注射美托洛尔 5mg 后，通常 10min 即可发挥作用，心率减慢，1.5h 后血药浓度达峰值，半衰期为 3～5h，作用可持续 12～14h。

本研究显示注射阿托品，支配心脏的迷走神经部分阻断后，心率增快明显。代表迷走张力的 HF 在总功率中所占比重明显降低，LF 和 VLF 也降低，而 ULF 段比重显著增加，由用药前的 18.48% 增大到用药后的 80.27%。提示该分析系统 ULF 能较好地反映纯交感神经活性。注射美托洛尔之后，支配心脏的交感神经部分阻断，心率较前下降，HF 在总功率中所占比重增加，由用药前的 34.45% 增大到用药后的 50.03%，ULF 则由 11.79% 下降 4.45%。与阿托品试验相比各频谱呈相反的走向趋势，但幅度变化较小，这可能与使用的药物剂量有关。现有的临床资料提示加大静脉注射美托洛尔的剂量至 10～15mg 可能更能体现迷走神经的活性，（下转第 593 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

才有效。其在所用浓度下对 VC 造成的 Hb 测定干扰的改变机制不清。巯基封闭剂和谷胱甘肽还原酶抑制剂所用浓度最低,化学反应活性弱,干扰也最小。

总体而言,只有测定碱化血红蛋白才基本不受 VC 和抗氧化体系干预物质的影响。其它常用测定 Hb 方法都不宜用于考察高浓度 VC 的促溶血作用和机制。VC 促溶血需较长作用时间。乳酸脱氢酶稳定性有限,其释放不能可靠反映溶血[9]。因此,常用方法中只有测定碱化血红蛋白可考察高浓度 VC 的溶血作用和机制。用此方法发现,内源性抗氧化能力是高浓度 VC 对健康人红细胞没有毒副作用的关键原因(待发表结果)。

(本文通讯作者:廖飞(重庆医科大学生物化学教研室,重庆 400016. Tel: 86 - 23 - 68485073, Fax: 86 - 23 - 68485111. E - mail: liaofeish@vip.sina.com)。同时对本校 2001 级七年制学生李生兵和郭睿表示感谢。)

参 考 文 献

[1] 廖 飞,郑荣梁,陈富裕. 高浓度维生素 C 抑制离体蟾蜍腓肠肌收缩能力[J]. 中国应用生理学杂志,2000;16(3):230 - 234.

[2] Campbell G D, Steinberg M H, Bower J D. Ascorbic acid - induced homolysis in G - 6 - PD deficiency[J]. Annals Intern Med, 1975;82(6):810.

[3] 唐志浩,程琼俊,卢桂森,等. 大剂量维生素 C 致葡萄糖 - 6 - 磷酸脱氢酶缺乏患者发生急性溶血 1 例[J]. 中华血液学杂志,1999;20(10):545.

[4] Miller D M Aust S D. Studies of ascorbate - dependent, iron - catalyzed lipid peroxidation[J]. Arch Biochem Biophys, 1989;271(1):113 - 119.

[5] Levy A, Zhang L, Rifkind J M. Hemoglobin: a source of superoxide radiacal under hypoxic conditions[M]. In Oxy - radicals in molecular Biology and Pathology, New York: Alan R Liss, Inc., 1988;11 - 25.

[6] Michels C, Remacle J. Use of the inhibition of enzymatic antioxidant systems in order to reveal its physiological importance[J]. Eur J Biochem, 1988;177(2):435 - 441.

[7] 卢淑文. 碱化血红蛋白光电比色法[M]. 北京:人民卫生出版社,1996;197 - 198.

[8] Vanzetti G. An azide - methemoglobin method for hemoglobin determination in blood[J]. J Lab Clin Med, 1966;67(1):116 - 126.

[9] 杨 晓,廖 飞,华 燚,等. 高浓度维生素 C 诱导离体的人红细胞溶血[J]. 中国应用生理学杂志,2003,19(3S):69.

(上接第 583 页)

药物效应更明显且无副作用。

LF 和 VLF 频谱能量相对值在使用阿托品后均减小,而在使用美托洛尔后均增加,相比之下,LF 变化的幅度比 VLF 大,可能提示 VLF 和 LF 均反映迷走和交感神经的双重活性,但其中各占比例或优势不一。这些需要扩大病例数以及应用于临床后进一步加以观察和验证。

本文初步显示了使用联合研制的心率变异计算机分析软件,ULF 频谱能较好的反映纯交感神经的作用。采用该心率变异分析软件对纯心脏 VVI 起搏病人 30min 心电信号分析显示 ULF 和 VLF 均为 0,提示其有很好的准确性和有效性。

参 考 文 献

[1] Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, et al. HRV: Origins, methods, and interpretive caveats[J]. Psychophysiology, 1997;34(6):623 - 648.

[2] 中国心血管病杂志编委会心率变异性对策专题组. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. 中华心血管病杂志,1998;26(4):252 - 255.

[3] 陆再英. 心率变异分析方法学的标准化及结果的正确评价[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,1996;10(4):222 - 224.

[4] 陈运贞,雷 寒,谢 杨,等. 检测心脏植物神经活性的定量方法[J]. 中华心血管病杂志,1992;20(2):101 - 103.