维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)04-0488-03

小儿甲状腺功能亢进症的心率变异分析

余更生[1]，孔庆青[2]，田　杰[1]，钱永如[1]，钟家蓉[1]
（1.重庆医科大学儿科学院内科，重庆　400014；2.新疆库尔勒州医院儿科，库尔勒　841000）

【摘　要】目的：监测小儿甲状腺功能亢进症(简称甲亢) 24 h的心率变异的昼夜规律，探讨其自主神经功能异常的意义。方法：24 h动态心电图记录后，分别对13例甲亢和26例正常人(对照组)的进行心率变异分析。结果：1. 24 h总HRV比较提示甲亢组与对照组比较均有显著差异（$P<0.01$）。2. 昼夜频域指标比较：对照组，LF_{NU}，LF/HF在清醒期明显增高（$P<0.01$），HF，HF_{NU}在睡眠期明显增高（$P<0.01$）；甲亢组TP，VLF，LF，HF，LF_{NU}，HF_{NU} LF/HF在清醒期和睡眠期比较无显著差异。3. 时域动态变化比：对照组：24 h HRV时域变化有明显昼夜节律，以rMSSD和pNN50指标最敏感；甲亢组：24 h HRV时域各指标明显低于对照组（$P<0.01$），失去昼夜规律。结论：由于持续性的甲状腺素刺激，甲亢症患儿心脏自主神经受损，而表现为持续性交感神经占优势，失去昼夜规律，及时控制甲亢，并重新调整自主神经平衡对甲亢性心脏病发生有不可忽视的价值。

【关键词】甲状腺机能亢进症；心率变异；自主神经
【中国图书分类法分类号】R541　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2001-10-30

Assessment of autonomic function by analysis of heart rate variability in children with hyperthyroidism

YU Gengsheng, et al
(Department of Internal Medicine, College of Pediatrics, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To assess autonomic nervous system (ANS) function in patients with hyperthyroidism by the heart rate variability (HRV) and to analyse the impact of hyperthyroidism on the cardiovascular system. *Methods*: Indexes of HRV were measured in 13 hyperthyroidism patients and 26 healthy controls. Time domain indexes and spectral indexes of HRV were derived. *Results*: 1. There was marked difference in both HF_{NU} and LF/HF between hyperthyroidism and the control group over a 24-hour period. 2. In patients in control group, there were significant increases in the indexes of LF_{NU} and LF/HF ratio during waking hours, whereas both HF_{NU} and HF bands significantly increased during sleeping hours. In patients with hyperthyroidism, there were no significant differences in all spectral indexes of HRV. 3.There were significant differences in patients with hyperthyroidism in any time domain indexes of HRV compared with control group over a 24-hours period. In hyperthyroidism group, the night-day difference in HRV was significantly smaller compared with the control group. *Conclusion*: In patients with hyperthyroidism an autonomic imbalance and thyroid hormone excess may determine reduced parasympathetic activity and, thus, leading to a relative hypersympathetic tone. It will be important to adjust the abnormal cardiac autonomic activity promptly.

【Key words】 Heart rate variability; Hyperthyroidism; Autonomic nervous system

心率变异性（简称HRV）分析被认为是判断心脏自主神经功能活性的敏感方法，可作为反映人体自主神经活动的定量指标。心率变异性（HRV）正广泛用于心血管疾病的研究，但在非心脏病领域应用尚少。特别是小儿甲状腺功能亢进症(简称甲亢)患者的自主神经功能的作用，至今尚未见报道。本文通过分析小儿甲亢HRV，定量观察其交感和迷走神活性，探讨甲亢时自主神经功能异常的意义。

作者介绍：余更生（1963- ），男，副教授，
主要研究方向：心电生理。

1　资料与方法

1.1　研究对象

1.1.1　纳入标准　甲亢13例，诊断符合甲亢诊断标准：(1)具有高代谢症侯群，(2)符合甲亢实验检查标准。甲亢病程1－10个月。入选病人均符合：(1)未服用任何药物，(2)系窦性

维普资讯 http://www.cqvip.com

心律，(3)无原发心脏病证据。排除心肌器质性疾病。

1.1.2 分组 (1)甲亢组 13例，男4例，女9例，最大年龄11.8岁，最小年龄3.1岁，平均年龄8.3岁。(2)对照组：26例，男11例，女15例，最大年龄13.2岁，最小年龄6.5岁，平均年龄8.6岁均为门诊受检查者。

1.2 方法

1.2.1 24h动态心电图记录

采用美国 Premier IV Holter三通道记录仪，选择II，aVF，CM5导联，受检者连续记录24h心电记录。

1.2.2 HRV检测及指标

经A/D转换成数字信号后输入微机。微机自动识别窦性心搏，剔除异位心搏及干扰，以人机对话方式校正后经HRV软件作数据处理得到HRV时域指标，时域指标包括：正常窦性心律RR间期标准差(SDNN)、相邻正常RR间期差的均方根(rMSSD)、相邻正常的RR间期差值 >50ms所占的百分比(PNN_{50})。通过快速傅立叶转换得到心率功率谱(HRPS)即频域指标。频域指标包括：0.04 ~ 0.15 Hz为低频带(LF)，0.15 ~ 0.40Hz为高频带(HF)，0 ~ 0.05 Hz为总功率(TP)，计算低、高频带曲线下面积(即功率谱密度，PSD)及LF与HF的比值 (LF/HF,单位是ms^2/ Hz)。频谱图的横坐标代表频域（单位为Hz），纵坐标代表PSD，各频段的PSD分别以TP，VLF，LF，HF表示，并计算低频及高频标准单位（LH_{NU}，HF_{NU}），计算公式LH_{NU}=LF/LF+HF100%，HF_{NU}=HF/LF+HF100%，LF/HF比值。

1.3 统计分析

实验数据以均数 ± 标准误表示，数据处理分组资料进行 t 检验，成对资料用配对 t 检验，全部统计采用SPSS软件包完成。

2 结 果

2.1 24h总HRV频域各频段比较

TP，VLF，LF，HF，HF_{NU}%和LF/HF均和对照组明显差异（$P < 0.01$），LF_{NU}二者无显著差异(表1)。

2.2 清醒期与睡眠期HRV频域各频段比较

清醒期TP，VLF，LF，HF，LF_{NU}，HF_{NU} LF/HF 甲亢组和对照组明显差异（$P < 0.01$）；睡眠期TP，VLF，LF，HF，LF_{NU}，HF_{NU} LF/HF 甲亢组和对照组均有明显差异（$P < 0.01$）(表2)。

2.3 各组清醒期和睡眠期HRV频域各频段比较

对照组LF_{NU}，LF/HF在清醒期明显增高($P < 0.01$)，HF，HF_{NU}在睡眠期明显增高($P < 0.01$)，甲亢组TP，VLF，LF，HF，LF_{NU}，HF_{NU} LF/HF在清醒期和睡眠期比较无显著差异(表3)。

2.4 24 h总HRV时域指标比较：甲亢组与对照组比较

24 h总HRV时域指标SDNN，SDANN Index，SDNN Index，rMSSD，pNN50（%）均有显著差异（表4)。

2.5 各组24h HRV时域变化比较

本文系每小时取点制曲线图，并作析因分析。结果表明：对照组24h HRV时域变化有明显昼夜节律，以rMSSD和pNN50指标最敏感；甲亢组24h HRV时域各指标明显低于对照组，失去昼夜规律，仅rMSSD和pNN50在夜间睡眠时轻度升高(图1)。

表1 24 h总HRV频域各频段比较

	No	TP	VLF	LF	HF	LF_{NU}%	HF_{NU}%	LF/HF
甲亢组	13	688.92 ± 136.83★	450.93 ± 86.48★	152.87 ± 32.99★	69.27 ± 20.56★	0.72 ± 2.59	0.28 ± 2.59★	2.90 ± 0.35★
对照组	26	3533.44 ± 237.26	2019.38 ± 147.58	819.63 ± 61.03	606.19 ± 60.56	0.59 ± 2.07	0.41 ± 2.07	1.16 ± 0.57

★对照组与甲亢组比较$P < 0.01$

表2 清醒期与睡眠期HRV频域各频段比较

Time	No	TP	VLF	LF	HF	LF_{NU}%	HF_{NU}%	LF/HF
清醒期								
甲亢组	13	622.41 ± 136.01★	412.69 ± 85.83★	142.33 ± 33.93★	53.46 ± 17.97★	0.76 ± 2.52★	0.24 ± 2.52★	3.60 ± 0.47★
对照组	26	3001.84 ± 194.02	1803.65 ± 147.79	736.2 ± 43.73	406.42 ± 29.81	0.64 ± 1.68	0.36 ± 1.68	1.98 ± 0.14
睡眠期								
甲亢组	13	683.19 ± 143.15★	422.38 ± 91.37★	155.35 ± 34.18★	83.58 ± 24.26★	0.67 ± 3.66★	0.33 ± 3.66★	2.45 ± 0.41★
对照组	26	4631.6 ± 445.3	2382.22 ± 195.36	997.04 ± 120.55	1094.85 ± 152.92	0.49 ± 2.47	0.51 ± 2.47	1.11 ± 0.12

★对照组与甲亢组比较$P < 0.01$

维普资讯 http://www.cqvip.com

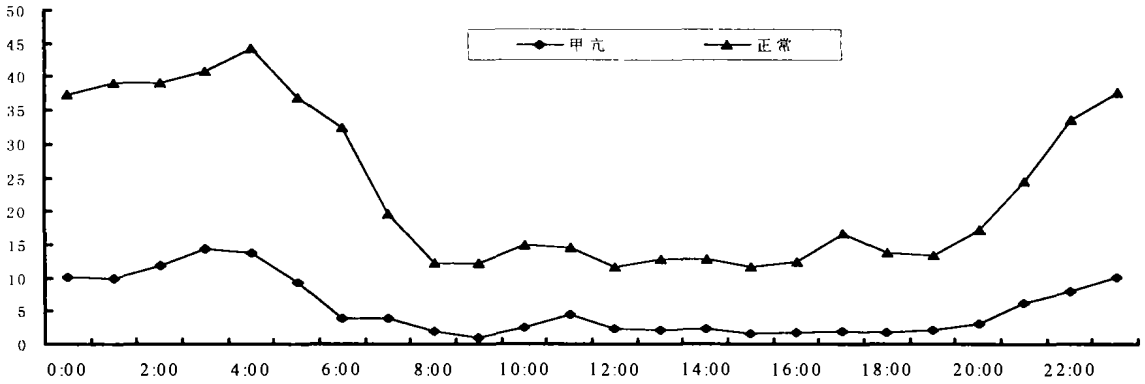


图1 两组不同人群pNN50(%)比较

表3 各组清醒期和睡眠期HRV频域各频段比较

Time	No	TP	VLF	LF	HF	LF_{NU}%	HF_{NU}%	LF/HF
对照组								
清醒期	26	3001.84 ± 194.02	1803.65 ± 147.79	736.2 ± 43.73	406.42 ± 29.81	0.64 ± 1.68★	0.36 ± 1.68	1.98 ± 0.14★
睡眠期	26	4631.60 ± 404.82	2382.22 ± 195.36	997.03 ± 120.55	1094.85 ± 152.92★	0.49 ± 2.47	0.51 ± 2.47★	1.11 ± 0.12
甲亢组								
清醒期	13	622.41 ± 136.01	412.69 ± 85.83	142.33 ± 33.93	53.46 ± 17.97	0.76 ± 2.52	0.24 ± 2.52	3.6 ± 0.47
睡眠期	13	683.19 ± 143.15	422.38 ± 91.37	155.35 ± 34.18	83.58 ± 24.26	0.67 ± 3.66	0.33 ± 3.66	2.45 ± 0.41

★对照组与甲亢组比较$P < 0.01$

表4 24h总HRV时域指标比较

	No	SDNN（ms）	SDANN Index（ms）	SDNN Index（ms）	RMSSD（ms）	PNN50（%）
甲亢组	13	59.2★ ± 6.66	52.7★ ± 6.23	25.8★ ± 2.1	17.2★ ± 1.64	1.6★ ± 0.7
对照组	25	129.72 ± 4.82	113.96 ± 4.79	64.64 ± 2.85	48.84 ± 2.72	21.16 ± 1.21

★对照组与甲亢组比较$P < 0.01$

3 讨 论

本文采用24 h长程HRV分析，包括时域和频域两种分析方法，时域指标SDNN, SDANN Index与TP高度相关，SDNN Index与VLF，LF高度相关，pNN50与HF高度相关，心率变异分析中LF反映交感和迷走神经的双重活性，与肾素，血管紧张素系统对心脏的快速调节有关，HF反映迷走神经活性，LF/HF比值反映交感神经和迷走神经活性间的平衡，比值高时，提示交感神经活性占优势[1,5]，LF_{NU}，HF_{NU}较绝对面积更全面地反映交感神经，迷走神经活性的变化规律[2]。

健康人（对照组）HRV有显著昼夜节律变化，LF_{NU}，LF/HF在白天较高，而HF、HF_{NU}则在晚上睡眠期较高，清醒后LF/HF显著增加，提示健康人心脏自主神经活性存在昼夜节律变化，白天交感神经占优势，夜间迷走神经占优势，本文的结果显示，对照组，有明显的昼夜节律变化，HF，HF_{NU}，rMSSD，pNN50在晚上睡眠期较高，LF_{NU}，LF/HF在白天较高。甲亢组与对照组相比，HRV昼夜变化幅度小，交感神经，迷走神经昼夜节律被严重削弱，交感神经活性持续占优势，相对表现为交感神经兴奋性增加，这种结果与甲亢者患者具有类似交感神经系统兴奋的某些临床表现，如心动过速，心输出量增加等相一致。这是由于甲状腺素与儿茶酚胺有协同作用，可能与甲状腺素提高心肌细胞β-肾上腺素受体的密度和组织对儿茶酚胺的敏感性有关[1]。致使甲亢症患者原有交感神经和迷走神经的平衡被破坏，即交感神经活性显著亢进，而导致神经心脏血管兴奋性增强，从时域和频域分析结果可见，甲亢患者不仅交感神经活性占优势，同时表现迷走神经功能受损[3,4]，HRV明显下降，LF/HF增高，并且这种改变失去昼夜变化规律。（下转第508页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

5 展 望

基因芯片技术与传统杂交技术相比有检测系统微型化、自动化、高效率、高特异性、高敏感性等优点，并在研究大量基因的功能及解释基因间表达的相互关系上有着无可比拟的优越性。但基因芯片作为高科技产品，目前价格还比较昂贵，国产含512条基因的芯片价值1000元，贵者愈万元；且目前生产的芯片仅能使用一次，对操作者的技术熟练程度要求较高。随着科学技术的发展，基因芯片技术还需要不断完善，主要需解决以下几个方面的问题：（1）提高探针阵列的集成程度，（2）进一步提高基因芯片检测的特异性及敏感性，（3）简化样品的制作及标记操作，降低成本，（4）形成一套标准化的检测方法，（5）开发和研制高度集成化的样品制备、基因扩增、核酸标记及检测仪器，（6）根据临床需要研制新的应用芯片。以上几个方面研究将成为今后一段时间内各国科学家共同研究的焦点，只有解决了这些问题才能使基因芯片技术更好、更广的应用于医学科学研究，大大推动医学科学研究的发展。

参 考 文 献

[1] Stipp D. Gene chip breakthrough[J].Fortune,1997;31(3):56-73.

[2] Bains W. Local self-similarity of sequence in mammalian nuclear DNA is modulated by a 180bp periodicity[J]. Theor Biol, 1993;161(2):137-143.

[3] Fodor SP, Rava RP, Huang XC, et al. Multiplexed biochemical assays with biological chips[J].Nature, 1993;364 (6432): 555-556.

[4] McGall GH, Fidanza JA. Light-directed synthesis of high-density oligonucleotide arrays using semiconductor photoresists [J].Proc Natl Acad Sc U.S.A.,1996;93(24):13555-13560.

[5] Fidanza JA, McGall GH. High-density nucleoside analog probe arrays forenhanced hybridization[J]. Nucleosides Nucleotides,1999;18(6-7):1293-1295.

[6] Pease AC, Solas D, Sullivan EJ, et al. Light-generated oligonucleotide arrays forrapid DNA sequence analysis[J]. Proc Natl Acad Sci U.S.A.,1994;91(11):5022-5026.

[7] 王升启. 基因芯片技术及应用研究进展[J]. 生物工程进展，1999;19(4):45-51.

[8] Yoshioka K, Matsuda F, Takakura K, et al. Determination of genes involved in the process of implantation:application of GeneChip to scan 6500 genes[J]. Biochem Biophys Res Commun,2000;272(2):531-538.

[9] Wen WH, Bernstein L, Lescallett J, et al. Comparison of TP53 mutations identified by oligonucl eotide microarray and conventional DNA sequence analysis[J]. Cancer Res,2000;60 (10):2716-2722.

[10] Ahrendt SA, Halachmi S, Chow JT, et al. Rapid p53 sequence analysis in primary lung cancer using an oligonucleotide probe array[J].Proc Natl Acad Sci U.S.A.,1999; 96(13):7382-7387.

[11] Wilson JW , Bean P, Robins T, et al. Comparative evaluation of three human immunodeficiency virus genotyping systems: the HIV-genotypR method,the HIV PRT GeneChip assay,and the HIV-IRT line probe assay[J].J Clin Microbiol. 2000;38(8):3022-3028.

[12] Golup TR , Lackner DF, Boson B, et al. Molecular classification of cancer:class discovery and class prediction by Gene Expression monitoring[J].Science,1999;286(5439):531-537.

[13] Dubiley S , Kirillov E, Lysov Y, et al. Fractionation, phosphorylation and ligation on oligonucleotide microchips to enhance sequencing by hybridization[J].Nucleic Acids Res,1997; 25(12):2259-2265.

[14] 邹宗亮. 基因芯片在药物研究和开发中的应用[J]. 国外医学·药理学分册，1999;26(6):332-334.

[15] Lipshutz RJ , Morris D, Chee M, et al. Using oligonucl eotide probe arrays to access genetic diversity[J]. Biotechniques, 1995;19(3):442-447.

(上接第490页)

综上所述，甲亢症患儿自主神经受损较重，表现为持续交感神经和迷走神经失去平衡，而为昼夜变化明显减少，故对甲亢症防治不可忽视。因此及时控制甲亢症，纠正心脏自主神经异常的病理生理现象，有利于减少甲亢症继发引起心脏病的发生。

参 考 文 献

[1] 胡宇美，王关炎，陆广华. 甲亢患者心率变异性分析[J]. 中华内分泌代谢杂志，1998;14(6):377-379.

[2] Hojgaard MV, Holstein-Rathlou NH, Agner E, et al. Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance[J]. Am J Physiol, 1998; 275(1 Pt 2):H213-219.

[3] Girard A, Hugues FC, Le Jeunne C, et al. Short-term variability of blood pressure and heart rate in hyperthyroidism[J]. Clin Auton Res, 1998; 8(3):181-186.

[4] Cacciatori V, Bellavere F, Pezzarossa A , et al. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81(8):2828-2835.

[5] Hayano G, Sakakibara Y, Yamada A, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rite variability in normal subject[J]. Am J Cardiol, 1990; 67:199-204.