

# 心率和心率变异性与心力衰竭及预后的相关性

张辉<sup>1</sup>, 冯婧<sup>2</sup>, 梁婷<sup>2</sup>, 薛莉<sup>2</sup>

(1. 宁夏医科大学研究生院, 2. 宁夏医科大学总医院心脏中心心内科, 宁夏银川市 750004)

[关键词] 心率; 心率变异性; 心力衰竭; 预后

[摘要] **目的** 探讨心率及心率变异性与心力衰竭及预后的相关性。**方法** 入选2010年10月至2012年6月期间就诊宁夏医科大学总医院心内科的慢性充血性心力衰竭患者245例,根据住院期间平均静息心率水平分为3组:A组:50~70次/分;B组:71~90次/分;C组:>90次/分;共随访1年,完成随访共230例。其中共有97例行动态心电图检查,按患者心功能分级分为Ⅱ级组、Ⅲ级组、Ⅳ级组,同时选择26例正常健康人为对照组。收集上述研究对象的心率变异性时域指标进行对比分析,包括正常RR间期标准差(SDNN)、5 min均值标准差(SDANN)、相邻RR间期相差>50 ms的个数占总心跳数的百分比(PNN50)、全程相邻RR间期之差的平方根(RMSSD)。**结果** 随着心率水平增加,随访终点射血分数明显降低,再住院率及病死率明显增加( $P < 0.01$ )。不同心率水平心力衰竭患者Cox生存分析显示心率越快,生存率越低。心力衰竭组与对照组相比SDNN、SDANN、PNN50、RMSSD降低( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ),随着心力衰竭程度的加重,SDNN、SDANN、PNN50、RMSSD下降越明显( $P < 0.01$ )。**结论** 心率越快,心力衰竭预后越差;心力衰竭患者存在心率变异性降低,心率变异性越低,心功能越差。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Heart Rate and Heart Rate Variability Relation to Heart Failure and Prognosis

ZHANG Hui<sup>1</sup>, FENG Jing<sup>2</sup>, LIANG Ting<sup>2</sup>, and XUE Li<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Department of Cardiology, Heart Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

[KEY WORDS] Heart Rate; Heart Rate Variability; Heart Failure; Prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore whether the heart rate and heart rate variability relation to heart failure and prognosis. **Methods** The 245 chronic heart failure patients admitted in General Hospital of Ningxia Medical University between October 2010 and June 2012 were enrolled in this study. Mean heart rate at rest was categorized into predefined groups: A group (50~70 beats/min), B group (71~90 beats/min), and C group (>90 beats/min). After one year follow-up, the clinical data of 230 patients was collected. 97 patients among them performed a holter monitoring. Based on functional classifications, they were divided into class I, II, III, IV group and 26 healthy one as comparison. Heart rate variability indexes including standard deviation of all normal RR interval (SDNN), standard deviation of the 5 minute average RR interval (SDANN), the percentage of intervals > 50 ms different from preceding interval (PNN50), square root of the mean of the squares of successive RR interval differences (RMSSD) were collected. **Results** With increased heart rate, ejection fraction decreased significantly and readmission and mortality rised up at the end of follow-up. After survival analysis clinical data of patients with different heart rate using Cox's regression model, we found a reverse association between heart rate and survival. Compared to the control group, heart rate variability indexes (SDNN, SDANN, PNN50, RMSSD) of heart failure patients decreased ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). With the severity of heart failure, SDNN, SDANN, PNN50 and RMSSD declined significantly. **Conclusions** A faster heart rate means a worse prognosis in patients with chronic heart failure. A decreased heart rate variability is common in heart failure. Decreased heart rate variability is associated with worse heart function.

心力衰竭是各种心脏疾病导致心功能不全的一种综合征,是一种进行性病变,是多种心血管疾

[收稿日期] 2013-11-11

[作者简介] 张辉,硕士研究生,研究方向为心力衰竭,E-mail为 ZhangHui0605@126.com。冯婧,硕士研究生,住院医师。通讯作者薛莉,教授,硕士研究生导师,研究方向为冠心病与心力衰竭,E-mail为 XueLi8203@126.com。

病的终末阶段,其发病率和患病率日益增高,5 年存活率与恶性肿瘤相仿,是 21 世纪人类所面临的越来越沉重的心血管疾病负担和心脏病治疗的最后战场。自上世纪 80 年代以来,人们逐渐认识到心力衰竭的实质是多种神经内分泌因子参与心室重塑的过程,在心力衰竭的发生、发展中常伴有自主神经损害。国外曾有学者认为心动过速是循环系统自主神经调节异常、交感神经过度兴奋的标志<sup>[1]</sup>。随着人们对心血管疾病的不断认识,近年来许多大规模研究证实,心率对心血管疾病发生、发展及预后有着重要的影响,它是全因病死率和心血管疾病病死率的独立预测因子,同时也是心血管疾病的独立危险因素。因此,心率控制在适当的范围内可明显改善心血管疾病患者的预后,其中包括心力衰竭患者预后。

心率变异性(heart rate variability, HRV)产生于自主神经系统对窦房结自律性的调制,使心搏间期一般存在几十毫秒的差异或波动,HRV 蕴含着神经体液调节的大量信息,是目前评价心血管系统自主神经系统活性及其调节功能的定量指标,通过 HRV 可间接反映交感神经及副交感神经之间的相互作用。许多研究表明 HRV 降低,患者猝死率增加,近年来国内外亦有许多研究发现 HRV 与心力衰竭严重程度密切相关。

本研究通过观察心力衰竭患者的心率水平及 HRV 相关时域指标,探讨心率及 HRV 与心力衰竭及预后的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料及分组

入选 2010 年 10 月至 2012 年 6 月期间就诊宁夏医科大学总医院心内科的慢性充血性心力衰竭患者 245 例,共随访 1 年,总随访数 230 例,失访 15 例。入选标准:首次因心力衰竭就诊治疗的患者,有心力衰竭症状、体征,依据纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)分级心功能分级在 II ~ IV 级的患者,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq 40\%$ ,左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)  $> 55$  mm(男性)或  $> 50$  mm(女性);入选患者住院期间均给予利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、 $\beta$

受体阻滞剂、洋地黄类药物等常规治疗。排除标准:血压  $\leq 90/60$  mmHg,急性心力衰竭,心率  $< 50$  次/分,  $\geq$  II 度房室传导阻滞,植入起搏器,同时排除合并心房颤动、心房扑动、病态窦房结综合征及甲状腺疾病、恶性肿瘤、肺部疾病、慢性肾功能不全等影响心率的疾病患者。入选患者中扩张型心肌病 89 例,缺血性心肌病 138 例,高血压心脏病 3 例;男性 164 例,女性 66 例,年龄 20 ~ 85 岁,平均  $60.16 \pm 12.47$  岁;心功能 II 级 65 例, III 级 101 例, IV 级 64 例。将患者按住院期间平均静息心率水平分为 3 组: A 组: 50 ~ 70 次/分, B 组: 71 ~ 90 次/分, C 组:  $> 90$  次/分。

从上述研究对象中选择行 24 h 动态心电图(Holter)的患者,共 97 例,男性 69 例,女性 28 例,年龄 20 ~ 82 岁,平均  $60.19 \pm 12.21$  岁;根据 NYHA 分级,心功能 II 级组 37 例, III 级组 31 例, IV 级组 29 例。同时选择年龄及男女比例与上述心力衰竭患者匹配的正常健康人为对照组,共 26 例,男性 14 例,女性 12 例,年龄 21 ~ 80 岁,平均  $57.42 \pm 13.63$  岁。

### 1.2 研究方法

由专人记录研究对象的人口学资料、疾病种类、合并症(高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟史)、心功能分级、药物治疗状况、心脏彩色超声指标(LVEF、LVEDD)及 HRV 相关时域指标,其中 HRV 指标包括:正常 RR 间期标准差(standard deviation of all normal RR interval, SDNN)、5 min 均值标准差(standard deviation of the 5-minute average RR interval, SDANN)、相邻 RR 间期相差  $> 50$  ms 的个数占总心跳数的百分比(the percentage of intervals  $> 50$  ms different from preceding interval, PNN50)、全程相邻 RR 间期之差的平方根(square root of the mean of the squares of successive RR interval differences, RMSSD)。随访方式:主要通过电话及门诊复诊;随访内容:随访终点心脏彩色超声、药物治疗、心脏事件。心脏事件定义:心血管疾病再住院及死亡。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计数资料采用卡方检验,多组间计数资料比较采用卡方分割法;计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间计量资料比较采用  $t$  检验;多组间资料比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LDS 检验法;同时采用 Cox 回归模型绘制不同心率组患者生存曲线;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同心率分组患者之间基线情况

3组患者年龄、性别、合并症、疾病种类、LVEDD差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。C组LVEF明显低于A组( $P < 0.01$ ;表1)。

表1. 不同心率分组患者之间基线情况

Table 1. Baseline between different heart rate groups

项目	A组( $n = 105$ )	B组( $n = 90$ )	C组( $n = 35$ )
年龄(岁)	61.30 ± 11.79	60.13 ± 12.51	56.80 ± 14.04
男性(例)	78(74.3%)	58(64.4%)	28(80.0%)
女性(例)	27(25.7%)	32(35.6%)	7(20.0%)
吸烟(例)	61(58.1%)	45(50.0%)	20(57.1%)
高血压病(例)	44(41.9%)	41(45.6%)	15(42.9%)
糖尿病(例)	25(23.8%)	31(34.4%)	12(34.3%)
高脂血症(例)	18(17.1%)	24(26.7%)	9(25.7%)
扩张型心肌病(例)	40(38.1%)	31(34.4%)	18(51.4%)
缺血性心肌病(例)	63(60.0%)	58(64.4%)	17(48.6%)
高血压心脏病(例)	2(1.9%)	1(1.1%)	0(0.0%)
LVEF	34.42% ± 6.18%	33.11% ± 5.69%	30.85% ± 6.28% <sup>a</sup>
LVEDD(mm)	67.15 ± 8.90	66.03 ± 9.03	66.63 ± 7.35

a为 $P < 0.01$ ,与A组比较。

表2. 不同心率分组患者合理用药及预后情况

Table 2. Rational use of drugs and prognosis between different heart rate groups

项目	A组( $n = 105$ )	B组( $n = 90$ )	C组( $n = 35$ )
ACEI或ARB类药物(例)	85(81.0%)	64(71.1%)	25(71.4%)
$\beta$ 受体阻滞剂(例)	84(80.0%)	77(85.6%)	29(82.9%)
利尿剂(例)	79(75.2%)	71(78.9%)	25(71.4%)
洋地黄类药物(例)	56(53.3%)	52(57.8%)	24(68.6%)
再住院(例)	34(32.4%)	45(50.0%) <sup>a</sup>	27(77.1%) <sup>bc</sup>
病死(例)	3(2.9%)	13(14.4%) <sup>a</sup>	13(37.1%) <sup>bc</sup>
随访终点LVEF	45.74% ± 10.39%	38.73% ± 9.88% <sup>b</sup>	34.78% ± 7.29% <sup>bc</sup>
随访终点LVEDD(mm)	61.97 ± 8.96	62.33 ± 10.63	65.40 ± 6.71

a为 $P < 0.05$ ,b为 $P < 0.01$ ,与A组比较;c为 $P < 0.05$ ,与B组比较。

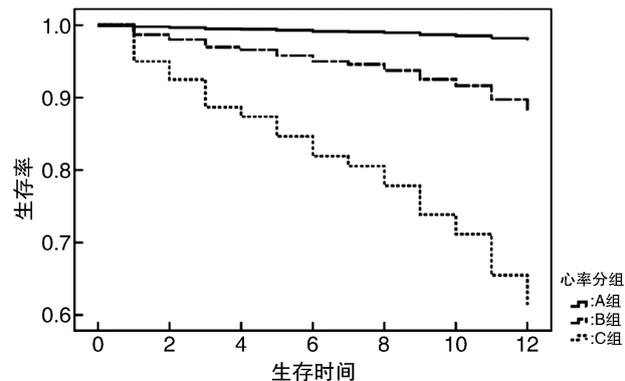


图1. 不同心率分组患者生存曲线

Figure 1. Cox survival function

### 2.2 不同心率分组患者合理用药及预后情况

3组患者用药情况及随访终点LVEDD无明显差异( $P > 0.05$ )。3组患者随访终点LVEF、再住院率、病死率有显著性差异( $P < 0.01$ ),显示随着心率水平增加,随访终点LVEF明显降低,再住院率及病死率明显增加(表2)。运用Cox回归模型绘制不同心率组患者生存曲线所示:心率越快,生存率越低(图1)。

### 2.3 心率变异性分析时不同心功能分级组患者基线情况

3组患者年龄、性别、合并症、疾病种类差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表3)。

### 2.4 心力衰竭组与对照组心率变异性指标比较

心力衰竭组与对照组比较SDNN、SDANN、PNN50、RMSSD有显著性差异( $P < 0.05$ ),显示心力衰竭组较对照组HRV相关时域指标降低,存在自主神经功能受损(表4)。

### 2.5 不同心功能分级组患者心率变异性指标比较

心功能II级组、III级组、IV级组组间比较,SDNN、SDANN、PNN50、RMSSD有显著性差异( $P <$

0.01), 显示随着心功能的下降, HRV 相关时域指标 亦下降, 自主神经功能受损越明显(表 5)。

表 3. 不同心功能分级组患者基线情况

Table 3. Baseline between different cardiac function groups

项 目	Ⅱ级组( <i>n</i> = 37)	Ⅲ级组( <i>n</i> = 31)	Ⅳ级组( <i>n</i> = 29)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	60.08 ± 11.86	62.26 ± 11.02	58.1 ± 13.82	> 0.05
男性(例)	23(62.2%)	24(77.4%)	22(75.9%)	> 0.05
女性(例)	14(37.8%)	7(22.6%)	7(24.1%)	> 0.05
吸烟(例)	19(51.4%)	17(54.8%)	20(69.0%)	> 0.05
高血压病(例)	12(32.4%)	15(48.4%)	11(37.9%)	> 0.05
糖尿病(例)	9(24.3%)	8(25.8%)	7(24.1%)	> 0.05
高脂血症(例)	7(18.9%)	9(29.0%)	3(10.3%)	> 0.05
扩张型心肌病(例)	17(45.9%)	14(45.2%)	20(69.0%)	> 0.05
缺血性心肌病(例)	20(54.1%)	17(54.8%)	9(31.0%)	> 0.05

表 4. 心力衰竭组与对照组心率变异性指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4. Heart rate variability indexes in heart failure group and the control group( $\bar{x} \pm s$ )

参 数	对照组( <i>n</i> = 26)	心力衰竭组( <i>n</i> = 97)
SDNN	144.04 ± 31.05	90.80 ± 15.92 <sup>b</sup>
SDANN	114.23 ± 28.89	76.72 ± 16.21 <sup>b</sup>
PNN50	14.15 ± 14.47	6.36 ± 4.51 <sup>a</sup>
RMSSD	38.62 ± 7.47	22.58 ± 6.33 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

表 5. 不同心功能分级组患者心率变异性指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5. Heart rate variability indexes in different cardiac function( $\bar{x} \pm s$ )

参 数	Ⅱ级组( <i>n</i> = 37)	Ⅲ级组( <i>n</i> = 31)	Ⅳ级组( <i>n</i> = 29)
SDNN	101.22 ± 13.86	92.84 ± 11.21 <sup>b</sup>	75.34 ± 9.59 <sup>bd</sup>
SDANN	84.59 ± 12.67	76.61 ± 16.35 <sup>a</sup>	66.80 ± 14.98 <sup>bc</sup>
PNN50	8.46 ± 4.81	6.48 ± 3.80 <sup>a</sup>	3.56 ± 3.24 <sup>bd</sup>
RMSSD	26.68 ± 4.86	21.65 ± 5.67 <sup>b</sup>	18.36 ± 5.57 <sup>bc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与Ⅱ级组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与Ⅲ级组比较。

### 3 讨 论

现今心力衰竭的治疗从传统的强心、利尿、扩张血管逐步转变为以肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)抑制剂和  $\beta$  受体阻滞剂抑制神经内分泌激活为主、利尿剂控制体液潴留为辅的标准治疗体系, 但心力衰竭的预后仍然恶劣。据 2011 年 NICOR 心力衰竭审计报告对 36504 例住院心力衰竭患者的随访, 患者 1 年内总死亡率高达 33%。近年来人们逐渐认识到心率与心力衰竭关系密切, 因此心率对心力衰竭的作用日益受到重视,

心率可反映心力衰竭的严重程度, 是心力衰竭的独立危险因素。Palaltini 等<sup>[2]</sup> 研究表明心率增快是心血管疾病死亡的独立危险因素, 心率增加 10 次/分, 将增加 20% 的全病因死亡和 14% 的心血管死亡。有研究表明, 对于心力衰竭患者心率减慢 15 次/分, 病死率可降低 30% 以上<sup>[3,4]</sup>。Fox 等<sup>[5]</sup> 进行的 BEAUTIFUL 研究显示, 基础心率在 70 次/分及以上患者心血管病死亡率达 34% ( $P = 0.041$ ), 心力衰竭住院率达 53% ( $P < 0.0001$ ); 入院时心率  $> 90$  次/分的心力衰竭患者死亡率要比心率  $< 70$  次/分心力衰竭患者高 2 ~ 3 倍<sup>[3]</sup>。CIBIS II 研究同样表明<sup>[4]</sup>, 心率增快可增加心力衰竭患者病死率及再住院率, 较低的心率远期预后较好。SHIFT 研究结果显示, 在使用  $\beta$  受体阻滞剂后心率仍  $\geq 70$  次/分的心力衰竭患者, 通过使用依法布雷定减慢心率治疗可进一步降低病死率和心力衰竭再住院率<sup>[6]</sup>。

本研究结果显示, 心率与心力衰竭预后有着密切的联系, 随着心率水平增加随访终点 LVEF 明显降低, 表明心率对心力衰竭患者心功能有直接影响; 同时随着心率水平增加, 心力衰竭患者再住院率及病死率明显增加, 心率在 50 ~ 70 次/分的心力衰竭患者预后较好, 心率  $> 90$  次/分患者病死率及再住院率明显增加分别为 37.1% 和 77.1%; 并且随着心率增快, 心力衰竭患者生存率越低。因此心率对心力衰竭患者的心功能、疾病转归及预后有着重要的影响, 较低心率预后较好, 心率  $> 90$  次/分可能是心力衰竭的一个危险因子。

大量研究显示, HRV 降低在一般人群及充血性心力衰竭、高血压病、心肌梗死等心血管疾病人中预示着预后不良<sup>[7-9]</sup>。在心力衰竭发生、发展中

存在心脏自主神经功能受损,这可能是心力衰竭启动和转恶的重要机制。在心力衰竭早期<sup>[10,11]</sup>,表现为交感神经功能亢进,迷走神经张力减弱,随着心力衰竭的进展,交感神经及迷走神经功能均受损,且以迷走神经受损为著,表现为相对交感神经亢进。大量研究表明,HRV可反映心力衰竭患者自主神经受损程度,心力衰竭患者通常表现为HRV降低,心功能越差,HRV越低<sup>[12-14]</sup>。在HRV时域指标中,SDNN和SDANN可以反映交感神经及迷走神经活动,PNN50及RMSSD反映迷走神经张力大小,PNN50、RMSSD降低提示迷走神经损害<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,心力衰竭组与对照组相比HRV相关时域指标下降,同时不同心功能分级组对比结果显示随着心力衰竭程度的加重,HRV时域指标SDNN、SDANN、PNN50、RMSSD下降越明显,因此可认为心力衰竭患者存在自主神经损害,HRV越低,自主神经损害越明显,心功能越差。对HRV指标的分析可以判断心力衰竭患者自主神经受损的程度,同时也可预测心力衰竭的程度,为临床评估心力衰竭患者的预后提供参考。

#### [参考文献]

- [1] Palattini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk [J]. *Hypertens*, 1997, 15(1): 3-17.
- [2] Palattini P, Julius S. Review article—Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations[J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 110(1): 19-27.
- [3] Poole Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial[J]. *Heart*, 2003, 89(1): 42-48.
- [4] Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial[J]. *Circulation*, 2001, 103(10): 1 428-433.
- [5] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic

risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9641): 817-821.

- [6] 毛懿,陈纪林. 2010 欧洲心脏病学年会(ESC)会议纪要[J]. *中国循环杂志*, 2010, 25(6): 487-488.
- [7] Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 141(2): 122-131.
- [8] 金晶晶,姚依群,武云涛,等. 不同血压分级的原发性高血压患者心率变异性分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(3): 275-277.
- [9] 达军. 老年高血压合并糖尿病患者心率变异性分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(5): 440-441, 461.
- [10] Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol and thyrotropin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(11): 5 762-771.
- [11] Callahan RJ. Unprecedented improvements in short-term heart rate variability due to Thought Field Therapy: Response to the Pignotti retraction [J]. *J Clin Psychol*, 2005, 61(3): 367-372.
- [12] 唐继志,李忠杰,方永生,等. 心力衰竭患者自主神经功能与临床相关因素的研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(3): 241-242.
- [13] Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Measures of heart rate variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensate congestive heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(1): 59-63.
- [14] 陈琛,何梦,陈励. 慢性心力衰竭患者的心率变异性分析[J]. *心电图学杂志*, 2007, 26(2): 79-81.
- [15] 富路,池洪杰. 心率变异性的应用及评价[J]. *中国实用内科杂志*, 2001, 21(5): 269-270.

(此文编辑 曾学清)