

本文引用: 刁振东, 张利方, 耿凡琪, 等. HRV 与老年女性 HFpEF 合并 T2DM 患者 MACE 风险的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(3): 239-246. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.03.007.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-03-0239-08

· 临床研究 ·

HRV 与老年女性 HFpEF 合并 T2DM 患者 MACE 风险的相关性分析

刁振东^{1,2}, 张利方¹, 耿凡琪¹, 王燕¹, 贾宏健^{1,2}, 张雪娟¹

1. 青岛大学附属医院全科医学科, 山东省青岛市 266000; 2. 青岛大学青岛医学院, 山东省青岛市 266071

[摘要] **[目的]** 探讨心率变异性(HRV)与老年女性射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者主要不良心血管事件(MACE)发生风险之间的关系,评估 HRV 在该人群预后分层中的临床意义。**[方法]** 采用回顾性队列研究。纳入 2019 年 9 月 1 日—2022 年 9 月 1 日在青岛大学附属医院住院的老年女性 HFpEF 合并 T2DM 患者 103 例。初诊时收集患者的临床资料,包括一般资料、实验室检查结果、超声心动图参数及 24 h 动态心电图 HRV 参数。随访 1 年,依据是否发生 MACE,将患者分为观察组和对照组,比较两组的基线特征差异。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量先采用 LASSO 回归筛选变量后进行多因素 Cox 回归分析,探讨 MACE 的独立影响因素;应用 Kaplan-Meier 法绘制生存函数曲线,并以 Log-rank 检验比较组间差异。**[结果]** 与对照组相比,观察组的年龄较大,心房颤动史占比更高,N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、舒张早期二尖瓣口血流峰值速度/二尖瓣环舒张早期运动速度(E/e')及左心房容积指数(LAVI)水平升高(均 $P < 0.05$),同时多项 HRV 指标[正常窦性心律 R-R 间期标准差(SDNN)、相邻窦性 R-R 间期差值的均方根(RMSSD)、相邻窦性 R-R 间期差值 > 50 ms 的心搏数占总窦性心律的百分比(pNN50)、高频功率(HF)、低频功率(LF)及极低频功率(VLF)]均显著降低,且 β 受体拮抗剂、达格列净使用率较低(均 $P < 0.05$)。LASSO-Cox 回归分析显示,NT-proBNP 升高($HR = 1.01, 95\% CI: 1.00 \sim 1.01$)、LAVI 升高($HR = 1.16, 95\% CI: 1.04 \sim 1.30$)及 SDNN 降低($HR = 0.94, 95\% CI: 0.91 \sim 0.98$)与 MACE 风险增加相关,使用达格列净($HR = 0.18, 95\% CI: 0.07 \sim 0.45$)为独立保护因素(均 $P < 0.05$)。根据 SDNN 中位数(82 ms)将患者分为低 HRV 组和高 HRV 组,Kaplan-Meier 生存曲线分析表明,两组无 MACE 再入院生存率差异有统计学意义($P = 0.0043$)。**[结论]** HRV 降低(尤其 SDNN)与 HFpEF 合并 T2DM 患者 MACE 风险显著增加密切相关,可作为评估自主神经功能紊乱和预后风险的重要参考指标。

[关键词] 心率变异性; 射血分数保留的心力衰竭; 2 型糖尿病; 主要不良心血管事件; 自主神经功能

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

Correlation analysis of heart rate variability with major adverse cardiovascular events risk in elderly female patients with HFpEF complicated by type 2 diabetes mellitus

DIAO Zhendong^{1,2}, ZHANG Lifang¹, GENG Fanqi¹, WANG Yan¹, JIA Hongjian^{1,2}, ZHANG Xuejuan¹

1. Department of General Practice, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between heart rate variability (HRV) and the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in elderly female with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to evaluate the clinical value of HRV for prognostic stratification in this population. **Methods** A retrospective cohort study was conducted. A total of 103 elderly female patients with HFpEF complicated by T2DM who were hospitalized in the Affiliated Hospital of Qingdao University from September 1, 2019 to September 1, 2022 were enrolled. Baseline clinical data were collected at initial assessment, including demographic characteristics, laboratory results, echocardiographic parameters, and 24-hour Holter-derived HRV indices. Patients were followed for 1 year and divided into the observation group(MACE group) and the control group(non-MACE group) according to the oc-

[收稿日期] 2025-11-13

[修回日期] 2026-02-07

[作者简介] 刁振东,硕士研究生,研究方向为心血管疾病。通信作者张雪娟,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病与慢病管理。

currence of MACE. Baseline characteristics were compared between the two groups. Variables with $P < 0.1$ in univariable analysis were entered into least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression for feature selection, followed by multivariable Cox proportional hazards regression to identify independent factors associated with MACE.

Kaplan-Meier curves were constructed to estimate event-free survival, and between-group differences were evaluated using the Log-rank test.

Results Compared with the control group, patients were older and had a higher prevalence of prior atrial fibrillation in the observation group ($P < 0.05$). The levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), the ratio of peak early diastolic mitral inflow velocity to early diastolic mitral annular velocity (E/e'), and left atrial volume index (LAVI) were higher in the observation group (all $P < 0.05$), whereas multiple HRV indices including standard deviation of all normal-to-normal R-R intervals (SDNN), root mean square of successive differences between normal-to-normal R-R intervals (RMSSD), percentage of successive normal-to-normal R-R intervals differing by more than 50 ms (pNN50), high-frequency power (HF), low-frequency power (LF), and very low-frequency power (VLF) were significantly lower (all $P < 0.05$). In addition, the use of β -blockers and dapagliflozin was less frequent in the observation group ($P < 0.05$). LASSO-Cox regression analysis showed higher NT-proBNP ($HR = 1.01$, 95% CI : 1.00 ~ 1.01) and LAVI ($HR = 1.16$, 95% CI : 1.04 ~ 1.30), as well as lower SDNN ($HR = 0.94$, 95% CI : 0.91 ~ 0.98), were independently associated with an increased risk of MACE, whereas dapagliflozin use was an independent protective factor ($HR = 0.18$, 95% CI : 0.07 ~ 0.45) (all $P < 0.05$). The patients were divided into low-HRV and high-HRV groups according to the median SDNN (82 ms). Kaplan-Meier survival analysis showed that the difference in MACE-free survival rates between the two groups was statistically significant ($P = 0.0043$).

Conclusion Reduced HRV, especially SDNN, was significantly associated with an increased risk of MACE in elderly female patients with HFpEF and T2DM, suggesting that HRV may serve as a valuable indicator for evaluating autonomic dysfunction and adverse cardiovascular prognosis in this population.

[**KEY WORDS**] heart rate variability; heart failure with preserved ejection fraction; type 2 diabetes mellitus; major adverse cardiovascular events; autonomic nervous system function

射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 是老年人群中最常见的心力衰竭类型, 约占全部心力衰竭患者的 50%^[1], 且女性发病率明显高于男性^[2], 其发病机制复杂 (如心肌纤维化、内皮功能障碍、代谢异常)^[3] 且目前缺乏特异性治疗手段, 预后与射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 无显著差异^[4]。随着人口老龄化和代谢性疾病发病率增加, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 成为心力衰竭患者共病的典型代表^[5]。T2DM 通过胰岛素抵抗、慢性炎症以及内皮功能障碍等机制, 致使心肌顺应性下降、心室僵硬程度上升, 进而使心室舒张功能受损, 显著增加了心力衰竭进展及不良心血管事件的发生风险^[6]。心率变异性 (heart rate variability, HRV) 是反映自主神经系统调控状态的非侵入性指标, 能够动态评估交感与迷走神经平衡^[7]。主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 用于评估心血管病患者预后风险, 通常包括非致死性心肌梗死、非致死性卒中和心血管死亡等。本研究以心力衰竭为背景, 采用 5P-MACE 定义, 并将因心力衰竭加重住院、不稳定型心绞痛住院纳入结局事件^[8]。尽管近年来对慢性心力衰竭合并糖尿病的临床特征与预后因素已有研究, 但针对老年女性 HFpEF 合

并 T2DM 人群的 HRV 特征及其与 MACE 关系的研究仍然有限。因此, 本研究按照随访期间是否发生 MACE 进行分组, 系统比较两组患者的临床特征及 HRV 指标差异, 探究 MACE 发生的独立相关因素以及 HRV 的独立预测作用, 旨在揭示该人群自主神经功能失衡与不良预后之间的内在联系, 为 HFpEF 合并 T2DM 患者的风险分层、长期随访及精准管理提供新的循证依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究。研究对象为 2019 年 9 月 1 日—2022 年 9 月 1 日于青岛大学附属医院住院治疗的 103 例年龄 ≥ 60 岁的 HFpEF 合并 T2DM 女性患者。纳入标准: (1) 符合《国家心力衰竭指南 2023 (精简版)》^[2] 中 HFpEF 的诊断标准, 心功能 NYHA 分级 II ~ IV 级; (2) 符合《中国老年糖尿病诊疗指南 (2024 版)》^[9] 中 T2DM 的诊断标准, T2DM 病程 ≥ 3 个月; (3) 年龄 ≥ 60 岁的女性; (4) 均行心脏超声及 24 h 动态心电图检查。排除标准: (1) 1 型糖尿病及其他特殊类型的糖尿病, 合并低血糖昏迷、糖尿病酮症酸中毒、高渗高血糖综合征等糖尿病急性并发症者; (2) 合并活动性感染、恶性肿瘤、

脑血管病、严重肝肾功能衰竭、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、自身免疫性疾病、风湿免疫性疾病、血液系统疾病、精神和心理疾病者；(3)合并二度及以上房室传导阻滞、持续性心房颤动等严重心律失常者，以及急性心肌梗死、先天性心脏病、原发性心脏病、心脏瓣膜病、肺源性心脏病等心脏疾病史和心脏搭桥手术者；(4)临床资料不完整。本研究经青岛大学附属医院医学伦理委员会批准(伦理审批号:QYFY WZLL 30730)。本研究为回顾性观察性研究,研究过程对受试者既往临床资料进行匿名化分析,免除受试者书面知情同意书,符合医学伦理相关规范。

1.2 研究分组

患者出院后随访 1 年,通过门诊复诊记录、住院电子病历系统检索及电话随访获取结局信息,依据是否发生 MACE 事件,将患者分为观察组(28 例)和对照组(75 例)。本研究中 MACE 定义采用 5P-MACE,包括因心力衰竭加重住院、不稳定型心绞痛住院、非致死性心肌梗死、非致死性卒中及心血管死亡为结局事件。结局判定过程在患者不知晓 HRV 指标分层的情况下完成。

1.3 资料收集

(1)一般资料:年龄、体重指数(body mass index, BMI)、体表面积(body surface area, BSA)、合并症及病程临床用药；(2)实验室指标:空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿酸(uric acid, UA)和 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)；(3)超声心动图参数:左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、舒张早期二尖瓣口血流峰值速度/二尖瓣环舒张早期运动速度(ratio of peak early diastolic mitral inflow velocity to early diastolic mitral annular velocity, E/e')、肺动脉收缩压(pulmonary arterial systolic pressure, PASP)、相对室壁厚度(relative wall thickness, RWT),根据体表面积校正后计算左心房容积指数(left atrial volume index, LAVI)和左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)；(4)24 h 动态心电图指标,包括①心率参数:平均心率、最慢心率和最快心率；②时域指标:正常窦性心律 R-R 间期标准差(standard deviation of all normal-to-normal R-R intervals, SDNN)、每 5 min R-R 间期均值标准差(standard deviation of the average normal-to-normal R-R intervals for all 5-minute segments,

SDANN)、每 5 min R-R 间期标准差均值(mean of the standard deviations of normal-to-normal R-R intervals for all 5-minute segments, SDNN_{index})、相邻窦性 R-R 间期差值的均方根(root mean square of successive differences between normal-to-normal R-R intervals, RMSSD)、相邻窦性 R-R 间期差值>50 ms 的心搏数占总窦性心律的百分比(percentage of successive normal-to-normal R-R intervals differing by more than 50 ms, pNN50)和三角指数；③频域指标:高频功率(high-frequency power, HF)、低频功率(low-frequency power, LF)、极低频功率(very low-frequency power, VLF)和 LF/HF 比值。

1.4 HRV 测量

所有患者均佩戴 Holter 设备(MOBI BI9800, 深圳博英),持续 24 h,数据采集频率为 512 Hz。记录中异位搏动按系统规则默认剔除,不参与 HRV 分析,仅保留正常窦性心搏间期即 NN 间期用于 HRV 指标计算;伪差予以先剔除再对 R-R 间期校正插值后纳入分析。心电图数据采用专业动态心电图分析系统(BIECGLAB, 由 MOBI 开发)采集,并由青岛大学附属医院动态心电图专业人员进行分析。

1.5 统计学分析

本研究采用 SPSS 27.0 及 R4.3.3 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,方差不齐时采用 Welch 校正的 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位数表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以频数及百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 LASSO 回归进行变量筛选,先纳入单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量,通过 10 折交叉验证确定最优惩罚参数 λ ,并选择 λ_{1se} 对应的模型,以获得泛化能力最优的特征集。采用多因素 Cox 回归分析评估 MACE 的独立影响因素,计算风险比(hazard ratio, HR)及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI),并绘制森林图进行展示;通过 Schoenfeld 残差检验验证比例风险假设。生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间差异通过 Log-rank 检验评估。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料对比

本研究共纳入 103 例患者(观察组 28 例,对照组 75 例)。随访期间共发生 MACE 28 例,其中因心力衰竭加重住院 18 例(64.3%),因不稳定型心绞痛

痛住院 7 例 (25.0%), 非致死性心肌梗死 2 例 (7.1%), 心血管死亡 1 例 (3.6%)。记录随访期间 MACE 发生时间或随访期结束为终止时间。

与对照组比较, 观察组年龄、合并心房颤动史占比显著升高, β 受体拮抗剂和达格列净使用率显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组在 BMI、BSA、高血压病程、糖尿病病程、冠心病病程、高血压、高血脂、冠心病史、经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 史及其他药物使用 [血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)、钙通道阻滞剂 (calcium channel blocker, CCB)、利尿剂、抗血小板药、他汀类、二甲双胍、磺酰脲类、二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂、阿卡波糖、胰岛素] 方面差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 1)。

表 1. 两组患者一般资料比较

Table 1. Comparison of general characteristics between the two groups

项目	对照组 (<i>n</i> = 75)	观察组 (<i>n</i> = 28)	<i>P</i>
年龄/岁	72.13±6.92	75.75±6.05	0.016
BMI/(kg/m ²)	25.61±2.77	26.70±4.00	0.194
BSA/m ²	1.70±0.08	1.72±0.08	0.305
高血压病程/年	10.00 (5.00, 20.00)	10.00 (6.00, 20.00)	0.834
糖尿病病程/年	10.00 (7.00, 20.00)	10.00 (8.00, 20.00)	0.97
冠心病病程/年	6.00 (2.50, 12.00)	3.00 (0.50, 10.00)	0.073
高血压史/[例(%)]	68(90.67)	27(96.43)	0.577
高血脂/[例(%)]	35(46.67)	15(53.57)	0.533
冠心病史/[例(%)]	74(98.67)	27(96.43)	0.472
心房颤动史/[例(%)]	12(16.00)	10(35.71)	0.03
PCI 史/[例(%)]	18(24.00)	8(28.57)	0.635
药物治疗/[例(%)]			
ACEI/ARB	57(76.00)	20(71.43)	0.635
β 受体拮抗剂	50(66.67)	12(42.86)	0.028
CCB	43(57.33)	18(64.29)	0.523
利尿剂	21(28.00)	11(39.29)	0.271
抗血小板药	69(92.00)	23(82.14)	0.279
他汀类	72(96.00)	25(89.29)	0.411
二甲双胍	47(62.67)	20(71.43)	0.407
磺酰脲类	15(20.00)	6(21.43)	0.873
DPP-4 抑制剂	26(34.67)	14(50.00)	0.155
达格列净	48(64.00)	7(25.00)	<0.001
阿卡波糖	40(53.33)	16(57.14)	0.73
胰岛素	19(25.33)	5(17.86)	0.425

2.2 两组实验室指标及超声心动图参数比较

两组患者实验室指标比较显示, ALT、AST、BUN、SCr、FBG、UA 及 LVEF、LVMI、RWT、PASP 等差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 2)。观察组 NT-proBNP 水平较对照组升高 33.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 提示观察组心功能负荷较高。观察组 E/e' 值较对照组升高 8.6% ($P = 0.004$), LAVI 值较对照组增加 17.2% ($P < 0.001$), 差异均有统计学意义。观察组 HbA1c 水平呈升高趋势, 但与对照组比较, 差异未达统计学意义 ($P = 0.083$; 表 2)。

表 2. 两组实验室指标及超声心动图参数比较

Table 2. Comparison of laboratory results and echocardiographic parameters between the two groups

项目	对照组(<i>n</i> = 75)	观察组(<i>n</i> = 28)	<i>P</i>
ALT/(U/L)	20.31±10.11	20.71±10.76	0.858
AST/(U/L)	19.69±8.34	22.00±9.83	0.237
BUN/(mmol/L)	6.01±1.55	5.93±1.15	0.806
Cr/(μmol/L)	59.00 (47.00, 81.00)	57.00 (45.00, 72.25)	0.348
FBG/(mmol/L)	8.82±1.72	8.54±1.57	0.448
HbA1c/%	8.00 (7.00, 8.70)	8.35 (7.38, 9.43)	0.083
UA/(μmol/L)	322.68±90.66	309.29±103.68	0.523
NT-proBNP/(ng/L)	1 035.16±287.19	1 377.25±233.68	<0.001
LVEF/%	56.35±2.41	56.29±2.66	0.912
E/e'	16.44±2.17	17.86±2.14	0.004
LAVI/(mL/m ²)	37.69±5.97	44.16±3.76	<0.001
LVMI/(g/m ²)	119.52±19.60	114.71±18.33	0.262
RWT	0.53±0.04	0.54±0.04	0.423
PASP/(mmHg)	30.75±5.94	29.46±5.22	0.317

2.3 两组 24 h 动态心电图指标比较

两组患者 24 h 动态心电图指标比较显示, 观察组 SDNN 明显低于对照组, 降幅达 17.7% ($P < 0.001$); 观察组 RMSSD 较对照组降低 16.0% ($P = 0.011$), pNN50 较对照组降低 33.3% ($P = 0.044$), 差异均有统计学意义。频域参数中, 观察组 HF 较对照组降低 32.1% ($P = 0.015$), LF 较对照组降低 22.9% ($P = 0.022$), VLF 较对照组降低 24.1% ($P = 0.006$), 差异均有统计学意义。两组平均心率、最慢心率、最快心率、SDANN、SDNN_{index}、三角指数及 LF/HF 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 3)。

表 3. 两组 24 h 动态心电图指标比较

Table 3. Comparison of 24-hour Holter ECG parameters between the two groups

项目	对照组 (n=75)	观察组 (n=28)	P
平均心率/(次/min)	70.68±7.82	70.25±6.47	0.796
最慢心率/(次/min)	54.99±7.39	57.04±8.93	0.24
最快心率/(次/min)	106.88±15.04	100.75±12.04	0.056
SDNN/ms	87.68±17.82	72.14±16.41	<0.001
SDANN/ms	74.15±18.87	75.29±21.94	0.795
SDNN _{index} /ms	32.32±9.03	33.43±10.44	0.597
RMSSD/ms	25.00 (21.00,32.00)	21.00 (18.75,27.25)	0.011
pNN50/%	3.00 (2.00,7.00)	2.00 (1.00,5.00)	0.044
三角指数	15.71±4.15	16.07±4.48	0.698
HF/ms ²	88.70 (51.50,129.90)	60.20 (36.85,93.60)	0.015
LF/ms ²	169.90 (100.05,278.90)	131.05 (74.90,174.62)	0.022
VLF/ms ²	471.83±227.20	358.35±161.50	0.006
LF/HF	1.95 (1.81,2.27)	2.18 (1.81,2.31)	0.23

2.4 基于 LASSO 回归的变量筛选过程

鉴于本研究终点事件数相对有限,为降低高维变量直接进入惩罚回归可能带来的影响与不稳定性,我们在 LASSO 前进行宽松阈值($P<0.1$)的单因素预筛以实现初步降维,用于减少明显无关变量对惩罚项选择的干扰。将两组临床资料单因素分析中 $P<0.1$ 的16个候选变量(年龄、冠心病病程、心房颤动史、HbA1c、NT-proBNP、E/e'、LAVI、最快心率、SDNN、RMSSD、pNN50、HF、LF、VLF、使用 β 受体拮抗剂及达格列净)同时纳入 LASSO 回归分析。10 折交叉验证曲线提示,当 $\lambda=0.132(\lambda_{lse})$ 时,部分似然偏差在1个标准误范围内达到最优,模型在预测性能与简约性间取得平衡(图1)。系数路径图显示,随对数惩罚参数不断增大,各变量系数逐渐趋向于0(图2)。在该 λ 下共保留4个非零系数变量:NT-proBNP、LAVI、SDNN及使用达格列净。

2.5 多因素 Cox 回归分析结果

将上述4个变量纳入多因素 Cox 回归分析。结果采用森林图直观显示(图3):NT-proBNP 升高、LAVI 升高及 SDNN 降低为 MACE 发生的独立危险因素,达格列净的使用与结局风险显著降低相关,为其独立保护因素(均 $P<0.01$)。模型一致性指数(concordance index, C-index)为0.916(标准

误0.025),区分度良好。

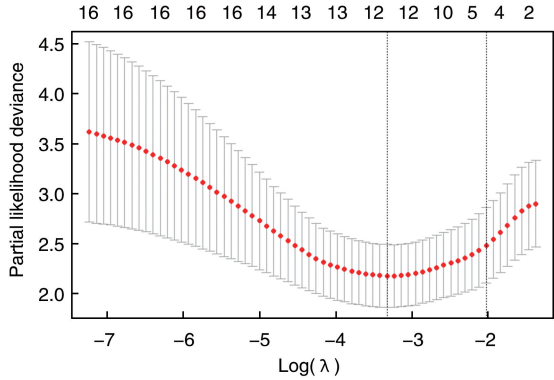


图 1. 10 折交叉验证确定最优惩罚参数 λ
横轴为惩罚参数 λ 的对数值 $\text{Log}(\lambda)$, 纵轴为部分似然偏差; 红色曲线代表 10 折交叉验证的平均偏差, 灰色竖线分别对应最小偏差对应的 $\lambda(\lambda_{\min})$ 及 1 个标准误范围内的最优 λ ($\lambda_{lse}=0.132$); 灰色区域为偏差的标准误波动范围。

Figure 1. Determination of the optimal penalty parameter λ by 10-fold cross-validation

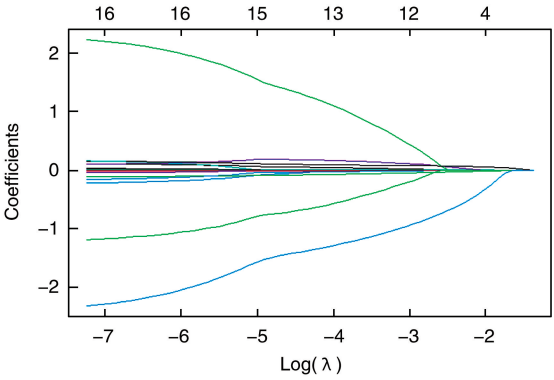


图 2. 不同 λ 值下各变量回归系数变化路径图
Figure 2. Path plot of the regression coefficients of variables at different λ values

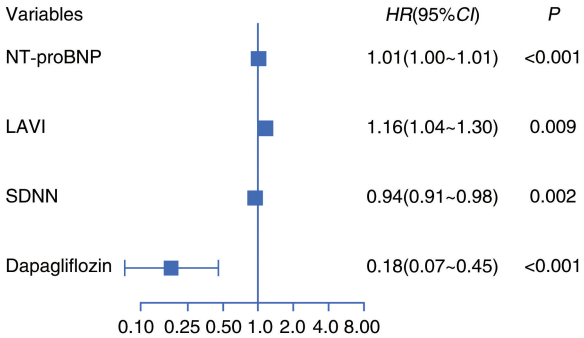


图 3. 多因素 Cox 回归分析的森林图
Figure 3. Forest plot of multivariable Cox regression analysis

2.6 Kaplan-Meier 生存曲线分析

在基于 LASSO-Cox 回归分析确定 SDNN 为独立危险因素后,进一步按 SDNN 中位数(82 ms)分层,将患者分为低 HRV 组(51 例)与高 HRV 组(52 例)。在随访 1 年期间,低 HRV 组 MACE 发生率为 39.2% (20/51),高 HRV 组为 15.4% (8/52)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,高 HRV 组的无 MACE 再入院累积生存率显著高于低 HRV 组(图 4),经 Log-rank 检验两组差异具有统计学意义($P=0.0043$)。结果提示低 HRV 水平的患者心率变异性减弱,反映自主神经功能失衡,与发生 MACE 风险增加密切相关;而 HRV 较高者具有更好的神经调节储备与心脏自主功能,预后相对较好。

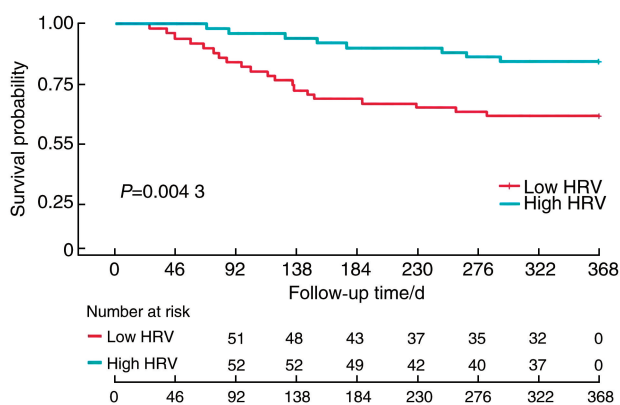


图 4. Kaplan-Meier 生存曲线分析

纵坐标为生存概率,横坐标为随访时间(天),按 SDNN 中位数(82 ms)分层分为低 HRV 组和高 HRV 组, P 值经 Log-rank 检验。

Figure 4. Kaplan-Meier survival curve analysis

3 讨论

本研究聚焦老年女性 HFpEF 合并 T2DM 人群,结合 LASSO-Cox 回归分析探讨 HRV 与 MACE 风险预后的关系,并提出“结构-功能-神经”三维评估框架,为精准风险分层提供新思路。LASSO 在变量较多、样本量相对有限的情况下,可通过正则化约束实现自动降维与特征筛选,从而降低过拟合与主观筛选带来的不确定性,提高模型稳健性与可重复性。结果显示,NT-proBNP 升高、LAVI 升高及 SDNN 降低为独立危险因素,使用达格列净与较低的 MACE 风险相关,提示心脏结构重塑、血流动力学负荷及自主神经功能障碍可能共同推动疾病进展。

值得强调的是,HFpEF 在流行病学上呈现高龄女性占比更高的特征,且老年女性患者在病理生理

层面具有一定特异性^[10]。女性绝经后雌激素水平下降、动脉僵硬与血管负荷增加、微血管内皮功能障碍及慢性低度炎症等因素,可导致心肌顺应性下降、舒张功能异常加重,致使女性 HFpEF 患者更易出现运动耐量下降、充盈压升高等表现^[11-13]。与此同时,T2DM 通过胰岛素抵抗、心肌间质纤维化、微循环障碍等途径,加速舒张功能的衰退。并且,糖代谢异常能够更早、更广泛地导致心脏自主神经功能受损(如 HRV 下降),使“代谢-神经-血流动力学”通路的叠加放大风险增加^[14],为 HFpEF 合并 T2DM 人群奠定了重要的病理基础。因此,在老年女性 HFpEF 合并 T2DM 这一高危人群中,采用能够反映神经调控状态的 HRV 进行补充评估,具有更明确的临床现实意义。

HRV 反映心脏受交感及副交感神经调节的动态平衡状态,是评价自主神经功能的重要指标。本研究 HRV 参数的单因素分析中,观察组的 SDNN、RMSSD、pNN50、HF、LF、VLF 均低于对照组($P < 0.05$)。时域指标中,SDNN 可直观反映 HRV 的总体水平,综合体现机体自主神经的调控作用;pNN50 及 RMSSD 受迷走神经活动主导,主要反映连续心动周期差异,描述呼吸周期范围内的快速节律波动。频域指标中,HF 是反映迷走神经张力变化的敏感指标,LF 主要与压力感受器反射相关,VLF 被认为与体温调节、外周血管张力变化及肾素-血管紧张素系统等体液-神经机制相关,其生理基础尚未完全明确^[15-16]。总体而言,HRV 下降提示交感-迷走神经失衡,与心律失常及心力衰竭事件风险升高密切相关。Brinza 等^[17]报道,急性冠脉综合征中 SDNN 下降可独立预测 MACE 风险。此外,段运霞等^[18]在国内慢性心力衰竭队列中,比较了合并 T2DM 与非糖尿病患者的 24 h HRV 特征,发现合并 T2DM 者 HRV 整体水平更低,且随访 3 个月其因心力衰竭再住院率更高,提示糖尿病相关自主神经功能受损可能参与心力衰竭不良转归。本研究也发现,在 HFpEF 合并 T2DM 人群中,HRV(尤其 SDNN)降低同样与 MACE 风险增加显著相关,提示 HRV 下降可作为自主神经功能障碍的客观信号。国内张泽丹等^[19]研究发现,HFpEF 合并心房颤动患者的 HRV 与右心功能障碍显著负相关,提示 HRV 下降可能与右心功能受损密切相关,进一步验证了自主神经功能失衡与心力衰竭进展、右心功能受损之间的内在联系。需要说明的是,本队列合并心房颤动史占比较高,而心房颤动状态下 R-R 间期不规则性受房室结传导及多因素影响。本研究患者在进行

24 h 动态心电图监测期间,均为窦性心律(包括已转复的持续性心房颤动或监测期间未发作的阵发性心房颤动患者),记录中异位搏动、非窦性心律段按系统规则默认剔除,不参与 HRV 分析,仅保留正常窦性心搏间期即 NN 间期进行 HRV 指标计算。

本研究中 NT-proBNP 与 LAVI 为独立危险因素,提示心脏充盈压升高及左心房顺应性受损。Kondo 等^[20]在射血分数轻度降低的心力衰竭(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)和 HFpEF 患者中发现,低 NT-proBNP 水平的患者超声心动图异常程度较轻,且心血管死亡或心力衰竭住院风险显著降低,提示 NT-proBNP 升高与不良预后密切相关。Hao 等^[21]的随访研究进一步指出, LAVI 的异常程度与再住院风险密切相关,说明左心房结构重塑与舒张功能障碍的进展直接影响患者长期结局。既往研究亦证实,在 HFpEF 患者中,左心房结构和功能异常与心力衰竭住院风险增加密切相关^[22],本研究进一步验证了其预测价值。

本研究还观察到达格列净的应用与较低 MACE 风险相关,其效应独立于 NT-proBNP 与 LAVI。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i)可通过渗透性利尿、 Na^+/H^+ 交换抑制、能量代谢优化等机制改善心、肾功能,并可能降低交感活性、改善自主神经平衡。多项大型临床试验(EMPEROR-Preserved、DELIVER)均证实, SGLT2i 可降低 HFpEF 患者的心血管死亡及心力衰竭事件风险^[23-24],因此该药已被多部心力衰竭指南列为治疗 HFpEF 的重要药物。此外,最新研究显示,在合并 T2DM 的心力衰竭患者中,达格列净的临床获益在不同糖尿病病程亚组中保持一致,提示该药物对长期糖尿病患者同样具有稳定获益^[25]。动物及临床研究亦表明,达格列净通过改善心肌能量代谢及自主神经平衡,增强心脏迷走神经调节功能^[26],从而为本研究提供了生理学依据。

根据本研究结果,“结构-功能-神经”三维评估框架可进一步转化为可操作的临床路径。(1)结构维度:以 LAVI 等反映左心房重塑/顺应性受损的指标为核心,提示长期充盈压负荷与房性心律失常风险;(2)功能维度:以 NT-proBNP 等反映心室壁应力与血流动力学负荷的指标为核心,用于识别高充盈压/高负荷状态;(3)神经维度:以 24 h HRV,尤其是 SDNN,反映自主神经调节储备,用于识别交感激活-迷走抑制的风险表型。在临床应用场景上,该框架可用于:(1)出院前/早期随访中的风险分层;(2)随访过程中的动态监测;(3)客观量化患者对治疗的

反应;(4)在条件允许时与可穿戴设备结合,实现早期预警和更精准的随访频率制定^[27]。

综上,HRV(尤其 SDNN)下降是老年女性 HFpEF 合并 T2DM 患者 MACE 风险的重要信号,联合 NT-proBNP 与 LAVI 形成“结构-功能-神经”三维评估框架,有助于优化风险分层与随访管理^[28]。本研究为单中心回顾性分析,样本量有限,仍可能存在未测量的混杂因素(如药物依从性、肾功能分层、心房颤动对 HRV 指标解读的干扰、模型未作外部验证等)。此外,当前模型一致性指数(C-index)为表观值,未进行内部验证,可能存在乐观偏倚,需在多中心前瞻性队列中进一步验证其可推广性。

[参考文献]

- [1] DUNLAY S M, ROGER V L, REDFIELD M M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(10): 591-602.
- [2] 国家心血管病中心, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 国家心力衰竭指南 2023(精简版)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(12): 1207-1238. National Center for Cardiovascular Diseases, China National Heart Failure Society, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, et al. National heart failure guideline 2023 (simplified version)[J]. Chin Circ J, 2023, 38(12): 1207-1238.
- [3] GHARAGOZLOO K, MEHDIZADEH M, HECKMAN G, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly population: basic mechanisms and clinical considerations[J]. Can J Cardiol, 2024, 40(8): 1424-1444.
- [4] SHAH K S, XU H, MATSOUAKA R A, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20): 2476-2486.
- [5] OSUNDOLIRE S, NAQVI S, NUNES A P, et al. Heart failure among US nursing home residents with diabetes mellitus[J]. Int J Cardiol, 2022, 349: 138-143.
- [6] SEFEROVIĆ P M, PAULUS W J, ROSANO G, et al. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases[J]. Eur J Heart Fail, 2024, 26(9): 1893-1903.
- [7] FLOREA V G, COHN J N. The autonomic nervous system and heart failure[J]. Circ Res, 2014, 114(11): 1815-1826.
- [8] BOSCO E, HSUEH L, MCCONEGHY K W, et al. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review[J]. BMC Med Res Methodol, 2021, 21(1): 241.

- [9] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会, 等. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(4): 771-800.
National Center Gerontology, Chinese Society of Geriatrics, Diabetes Professional Committee of Chinese Aging Well Association, et al. Guideline for the management of diabetes mellitus in the elderly in China (2024 edition)[J]. Med J Peking Union Med College Hosp, 2024, 15(4): 771-800.
- [10] SINGH A, KHURANA S, SACHDEVA S, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in women: insights from the national inpatient sample database[J]. J Card Fail, 2024, 30(1): 205-206.
- [11] BEALE A L, NANAYAKKARA S, SEGAN L, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: a detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(3): 239-249.
- [12] LAU E S, PANAH L G, ZERN E K, et al. Arterial stiffness and vascular load in HFpEF: differences among women and men[J]. J Card Fail, 2022, 28(2): 202-211.
- [13] THORP E B, FILIPP M. Contributions of inflammation to cardiometabolic heart failure with preserved ejection fraction[J]. Annu Rev Pathol, 2025, 20(1): 143-167.
- [14] COOPMANS C, ZHOU T L, HENRY R M A, et al. Both prediabetes and type 2 diabetes are associated with lower heart rate variability: the Maastricht study[J]. Diabetes Care, 2020, 43(5): 1126-1133.
- [15] 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]. Eur Heart J, 1996, 17(3): 354-381.
- [16] SHAFFER F, GINSBERG J P. An overview of heart rate variability metrics and norms[J]. Front Public Health, 2017, 5: 258.
- [17] BRINZA C, FLORIA M, SCRIPCARIU D V, et al. Heart rate variability in acute myocardial infarction: results of the HeaRt-V-AMI single-center cohort study[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2024, 11(8): 254.
- [18] 段运霞, 周 荣. 慢性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者心率变异性特点及其短期预后差异[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(12): 1066-1070.
DUAN Y X, ZHOU R. The characteristics of heart rate variability and the difference of short-term prognosis in patients with chronic heart failure complicated with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(12): 1066-1070.
- [19] 张泽丹, 包维为, 刘东林. 心力衰竭合并心房颤动患者心率变异性与右心功能障碍的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(10): 885-891.
ZHANG Z D, BAO W W, LIU D L. Correlation between heart rate variability and right ventricular dysfunction in patients with heart failure and atrial fibrillation[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(10): 885-891.
- [20] KONDO T, CAMPBELL R, JHUND P S, et al. Low natriuretic peptide levels and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. JACC Heart Fail, 2024, 12(8): 1442-1455.
- [21] HAO Z, XU G, YUAN M, et al. The predictive value of changes in left atrial volume index for rehospitalization in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Clin Cardiol, 2023, 46(2): 151-158.
- [22] SANTOS A B, ROCA G Q, CLAGGETT B, et al. Prognostic relevance of left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circ Heart Fail, 2016, 9(4): e002763.
- [23] ANKER S D, BUTLER J, FILIPPATOS G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2021, 385(16): 1451-1461.
- [24] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, CLAGGETT B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2022, 387(12): 1089-1098.
- [25] BUTT J H, DE BOER R A, DOCHERTY K F, et al. Dapagliflozin, heart failure, and duration of diabetes: a patient-level pooled Meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER[J]. JACC Heart Fail, 2025, 13(10): 102630.
- [26] HAMAOKA T, MURAI H, HIRAI T, et al. Different responses of muscle sympathetic nerve activity to dapagliflozin between patients with type 2 diabetes with and without heart failure[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(22): e022637.
- [27] BORLAUG B A, SHARMA K, SHAH S J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: JACC scientific statement[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(18): 1810-1834.
- [28] TAYLOR R S, DALAL H M, ZWISLER A D. Cardiac rehabilitation for heart failure: “cinderella” or evidence-based pillar of care? [J]. Eur Heart J, 2023, 44(17): 1511-1518.

(此文编辑 许雪梅)