

- thromboembolism among patients with primary lung cancer [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(4):601-608.
- [16] GEERTS WH, BERGQVIST D, PINEO GF, et al. Prevention of venous thromboembolism; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl);381S-453S.
- [17] 许小毛,杨鹤,乔立松,等.肺癌合并静脉血栓栓塞症患者的临床特点及预后分析[J].中华医学杂志,2014,94(26):2045-2049.
- [18] SAKUMA M, FUKUI S, NAKAMURA M, et al. Cancer and pulmonary embolism: thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein [J]. Circ J, 2006, 70(6):744-749.
- [19] AKL EA, BARBA M, ROHILLA S, et al. Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer; a cochrane systematic review [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2008, 27;21.
- [20] CHUANG YM, YU CJ. Clinical characteristics and outcomes of lung cancer with pulmonary embolism [J]. Oncology, 2009, 77(2):100-106.
- [21] LYMAN G H, KHORANA A A, FALANGA A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline; recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(34):5490-5505.

(收稿日期:2017-11-16,2018-02-08)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.07.021

◇临床医学◇

同型半胱氨酸水平不同的高血压病人静息心率及心率变异性分析

胡飞,吴继雄

作者单位:安徽医科大学第二附属医院心血管内科,安徽 合肥 230601

通信作者:吴继雄,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为高血压病及心力衰竭,E-mail:wjx8261@163.com

摘要:目的 探讨H型高血压病人的静息心率及心率变异性特点。方法 选择2017年1月1日至2017年12月31日安徽医科大学第二附属医院就诊的高血压病人141例,采用酶循环法测定其血液同型半胱氨酸(Hcy)浓度,借此分为A组($Hcy < 10 \mu\text{mol/L}$)20例、B组($10 \mu\text{mol/L} \leq Hcy < 15 \mu\text{mol/L}$)69例和C组($Hcy > 15 \mu\text{mol/L}$)52例,记录各组常规心电图及动态心电图,比较各组静息心率及心率变异性的区别。结果 (1)A、B、C组在静息心率(67.2 ± 8.0)、(68.1 ± 7.6)、(75.3 ± 10.1)次/分、SDNN(123.9 ± 37.6)、(117.6 ± 29.9)、(94.7 ± 27.6)ms、SDNN index(54.2 ± 17.6)、(52.3 ± 21.9)、(39.8 ± 17.6)ms、pNN50($12.9 \pm 10.3\%$)、($9.6 \pm 7.3\%$)、($5.6 \pm 6.8\%$)、HF(284.2 ± 211.2)、(234.3 ± 252.9)、(133.1 ± 104.2)ms²及LF(387.0 ± 209.8)、(343.6 ± 187.8)、(212.3 ± 180.0)ms²等指标间差异有统计学意义($P < 0.05$),但B组与A组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),三组rMSSD(36.8 ± 14.5)、(32.8 ± 10.3)、(29.1 ± 17.4)ms差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)血Hcy浓度与静息心率呈正相关($r = 0.245, P = 0.003$),与SDNN、SDNN index、rMSSD、pNN50、HF及LF呈负相关($r < 0, P < 0.05$)。结论 随着Hcy的升高,H型高血压病人的静息心率增加,心率变异性下降,且当血Hcy浓度在 $15 \mu\text{mol/L}$ 以上时,这种变化更显著。

关键词:H型高血压; 同型半胱氨酸; 心率变异性; 静息心率; 自主神经

Characteristics of resting heart rate and heart rate variability in patients with type H hypertension

HU Fei, WU Jixiong

Author Affiliation: Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics of resting heart rate and heart rate variability (HRV) in patients with H-type hypertension. **Methods** The concentration of homocysteine (Hcy) in 141 patients with essential hypertension was determined by enzymatic cycling method. Patients were divided into three groups: group A ($Hcy < 10 \mu\text{mol/L}$) 20 cases, group B ($10 \mu\text{mol/L} \leq Hcy < 15 \mu\text{mol/L}$) 69 cases, group C ($Hcy > 15 \mu\text{mol/L}$) 52 cases. Compared the difference of resting heart rate and HRV between different groups through electrocardiogram (ECG) and dynamic electrocardiogram. **Results** (1) There were statistically significant differences in resting heart rate, SDNN, SDNN index, pNN50, HF and LF among the three groups ($P < 0.05$) [heart rate(67.2 ± 8.0), (68.1 ± 7.6), (75.3 ± 10.1)/min, SDNN(123.9 ± 37.6), (117.6 ± 29.9), (94.7 ± 27.6)ms, SDNN index(54.2 ± 17.6), (52.3 ± 21.9),

(39.8 ± 17.6) ms, pNN50(12.9 ± 10.3)%, (9.6 ± 7.3)%, (5.6 ± 6.8)%, HF(284.2 ± 211.2), (234.3 ± 252.9), (133.1 ± 104.2) ms² and LF(387.0 ± 209.8), (343.6 ± 187.8), (212.3 ± 180.0) ms²], but no statistical difference was found between group B and group A ($P > 0.05$); no statistical significance difference was found in rMSSD(36.8 ± 14.5), (32.8 ± 10.3), (29.1 ± 17.4) ms ($P > 0.05$). (2) The Hcy concentration was positively correlated with resting heart rate ($r = 0.245, P = 0.003$), and negatively correlated with SDNN, SDNN index, rMSSD, pNN50, HF and LF ($r < 0, P < 0.05$). **Conclusion** In patients with type H hypertension, the resting heart rate is increased whereas the heart rate variability is decreased! Moreover, the difference is more significant when the blood Hcy concentration is above $15 \mu\text{mol/L}$.

Key words: H-type hypertension; Homocysteine; Heart rate variability; Resting heart rate; Autonomic nerve

高血压作为一种常见的慢性疾病, 目前是影响我国居民生命健康的主要疾病之一。根据《中国心血管病报告 2017》^[1], 我国心血管病死亡人数占居民疾病死亡总人数的 40% 以上, 远高于肿瘤、外伤等其他疾病, 而高血压位列心血管疾病的首位。长期血压升高可引起心、脑、肾等主要脏器损害, 进而导致相应靶器官的功能衰竭。当合并高同型半胱氨酸血症 (Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$) 时, 高血压病人的脑出血^[2-3]、冠心病^[4]、慢性心衰^[5]等心脑血管疾病发病率明显增加, 且血 Hcy 浓度与心脑血管并发症呈连续、线性正相关^[6]。在我国人群中, 75% 的高血压病人同时伴随着高同型半胱氨酸血症^[7]。我国学者胡大一教授^[8]于 2008 年首次将合并高同型半胱氨酸血症的高血压命名为“H 型高血压”, 以强调高同型半胱氨酸血症的危害性。

常规心电图及动态心电图常用于高血压病人的病情评估, 其中静息心率及心率变异性 (HRV) 可以反映病人的自主神经功能状态, 在一定程度上帮助预测高血压病人的预后。查阅国内外已发表文献, 目前缺少关于 H 型高血压病人的自主神经功能特点的研究。本研究通过比较不同同型半胱氨酸浓度的高血压病人的静息心率及心率变异性, 探讨 H 型高血压病人的静息心率及心率变异性特点, 以期帮助了解 H 型高血压病人的自主神经功能特点。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2017 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日就诊安徽医科大学第二附属医院的高血压病人 141 例, 年龄(62.0 ± 13.2)岁。根据《H 型高血压诊断与治疗专家共识》^[9] 的标准将入选病人分为 H 型高血压组及 Hcy 正常的对照组, 其中对照组记为 A 组 ($\text{Hcy} < 10 \mu\text{mol/L}$, 20 例); H 型高血压组根据 Hcy 浓度分为两组, 即 B 组 ($10 \mu\text{mol/L} \leq \text{Hcy} < 15 \mu\text{mol/L}$, 69 例) 和 C 组 ($\text{Hcy} \geq 15 \mu\text{mol/L}$, 52 例)。所有病人的高血压均符合《国家基层高血压防治管理指南》^[10] 的诊断标准, 病史不少于 5 年。排除标准如下: 有继发性高血压病因, 如肾动脉狭窄、脑外伤、主动脉瓣关闭不全等; 非窦性心律者; 肝肾功能升高明显 (≥ 2 倍正常值); 甲状腺功能异常; 恶性肿瘤; 发热; 近 1 周使

用 β 受体阻滞剂及其他明显影响心率的药物等。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。病人或近亲属均签署知情同意书。

1.2 血生化检查 抽血前嘱病人禁食禁水 8 h, 于清晨采集空腹肘静脉血约 5 mL, 10 min 内送至检验科, 予以酶循环法检测血 Hcy 浓度, 全自动生化检测仪检测空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白浓度。

1.3 静息心率 在安静舒适环境中, 休息 10 min 后, 平卧位完成常规 12 导联心电图, 记录此时心率, 记为静息心率。

1.4 心率变异性 在室温合适且相对安静的环境中, 使用博英 Smart Holter 6812 型动态心电图检测仪, 记录受检者心电变化, 有效记录时间原则上不少于 22 h, 记录的结果通过 Holter 分析系统处理。本研究采用心率变异性的时域分析指标: ①SDNN: 指所有窦性 R-R 间期的标准差; ②rMSSD: 指所有相邻窦性心搏间期之差的均方根值; ③SDNN index: 指记录全过程按 5 min 为节点分成连续的时间段, 计算每 5 min 的窦性心搏间期标准差, 再计算这些标准差的平均值。④pNN50: 先计算所有窦性心搏间期中, 相邻的窦性心搏间期之差大于 50 ms 的心搏数, 然后除以总的窦性心搏间期个数, 结果以百分数表示。频域分析指标: 低频功率 (LF) $0.04 \sim 0.15 \text{ Hz}$ 、高频功率 (HF) $0.15 \sim 0.40 \text{ Hz}$ 。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析, 采用 $\bar{x} \pm s$ 描述计量资料, 并用方差分析比较三组计量资料均值间差异, 方差分析后采用 Bonferroni 法作两两比较, χ^2 检验比较计数资料间差异, Pearson 积矩相关分析描述两变量间相关性, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料比较 见表 1, 三组年龄、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 三组病人静息心率及心率变异性比较 见表 2, 其中静息心率、SDNN、SDNN index、pNN50、HF 及 LF

表1 高血压病人141例A、B、C三组一般资料的比较

组别	例数	性别 (男/女)/例	年龄/ (岁, $x \pm s$)	空腹血糖/ (mmol/L, $x \pm s$)	总胆固醇/ (mmol/L, $x \pm s$)	三酰甘油/ (mmol/L, $x \pm s$)	高密度脂蛋白/ (mmol/L, $x \pm s$)	低密度脂蛋白/ (mmol/L, $x \pm s$)
A组	20	7/13	60.0 ± 13.4	5.62 ± 1.42	4.63 ± 0.94	1.62 ± 0.96	1.15 ± 0.20	2.91 ± 0.69
B组	69	32/37	61.1 ± 11.6	5.53 ± 1.19	4.30 ± 1.15	1.71 ± 1.55	1.06 ± 0.28	2.62 ± 0.67
C组	52	30/22	64.4 ± 14.9	5.47 ± 1.30	4.40 ± 1.23	1.67 ± 1.10	1.02 ± 0.31	2.75 ± 0.82
F(χ^2)值		(3.331)	1.257	0.107	0.647	0.041	1.575	1.341
P值		0.189	0.288	0.899	0.525	0.960	0.211	0.265

表2 高血压病人141例A、B、C三组静息心率及心率变异性比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	静息心率/(次/分)	SDNN/ms	SDNN index/ms	rMSSD/ms	pNN50/%	HF/ms ²	LF/ms ²
A组	20	67.2 ± 8.0	123.9 ± 37.6	54.2 ± 17.6	36.8 ± 14.5	12.9 ± 10.3	284.2 ± 211.2	387.0 ± 209.8
B组	69	68.1 ± 7.6 ^a	117.6 ± 29.9 ^a	52.3 ± 21.9 ^a	32.8 ± 10.3	9.6 ± 7.3 ^a	234.3 ± 252.9 ^a	343.6 ± 187.8 ^a
C组	52	75.3 ± 10.1 ^b	94.7 ± 27.6 ^b	39.8 ± 17.6 ^b	29.1 ± 17.4	5.6 ± 6.8 ^b	133.1 ± 104.2 ^b	212.3 ± 180.0 ^b
F值		12.064	8.743	7.042	2.415	7.829	5.435	9.630
P值		<0.001	<0.001	0.001	0.093	0.001	0.005	<0.001

注:与A组相比,^a $P > 0.05$,与B组相比,^b $P < 0.05$

三组比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$),且三组静息心率逐渐增大,其他指标逐渐减小,但B组与A组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组rMSSD差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 三组血Hcy浓度与静息心率、心率变异性相关指标的相关性 用Pearson积矩相关分析比较,结果显示血Hcy浓度与静息心率有正相关关系($r = 0.245, P < 0.05$),与SDNN、SDNN index、rMSSD、pNN50、HF及LF有负相关关系($r < 0, P < 0.05$)。

表3 高血压病人141例血Hcy浓度与静息心率及心率变异性之间的相关性

指标	r值	P值
静息心率	0.245	0.003
SDNN	-0.303	<0.001
SDNN index	-0.234	0.005
rMSSD	-0.179	0.034
pNN50	-0.239	0.004
HF	-0.217	0.010
LF	-0.208	0.013

3 讨论

静息心率是人体在安静状态下心脏电活动频率,反映了交感神经张力变化^[11],一般以静息心率>80~85次/分作为静息心率增快^[12]。已有研究^[13-14]发现,静息心率增快与高血压、冠心病、心衰等心血管疾病的发生、发展及预后关系密切,可作为心血管疾病的独立危险因素。本研究观察到,高血压病人的静息心率与Hcy呈显著正相关($r = 0.245, P = 0.003$),当Hcy升高时,静息心率随之升高,且在H型高血压病人中,静息心率不小于80次/分的共有22例,占18.2%,反映H型高血压病人的交感神经活性是增强的。时萍等^[15]也在中青年高血压病人中观察到静息心率与Hcy呈显著正相关($r = 0.232, P < 0.05$)。Hcy

与静息心率的关系很可能通过血压这一中间环节实现,通过氧化应激、抑制内皮细胞DNA合成、降低血管弹性等多种机制直接或间接损伤血管^[16],Hcy参与血压升高的病理生理过程。同时血压的升高可导致心脏结构和功能改变,进而使病人心率增加。魏玲等^[17]将293例高血压病人与255例健康体检者相比较,观察到高血压病人的静息心率显著高于对照组($P < 0.05$),且高压组静息心率>80次/分者显著大于对照组($P < 0.01$)。孙宁玲等^[18]对我国高血压病人的静息心率进行调查,观察到高血压病人的静息平均心率为77.6次/分,且静息心率主要分布在70~79次/分。Palatini^[19]调查发现30%高血压病人静息心率大于80次/分。

心率变异性指连续窦性心脏搏动之间的时间变异性,评价交感-副交感神经和迷走神经系统在调节心血管系统的平衡状态,反映自主神经功能早期的异常变化^[20-22]。在常用的时域指标中^[23],SDNN反映自主神经功能的总体情况,其数值降低,表明自主神经功能下降;SDANN及SDNN-Index反映交感神经的功能,其数值降低,表明交感神经张力增加;rMSSD、pNN50反映迷走神经的功能,其数值降低,表明迷走神经张力下降。在频域指标中,HF与副交感神经相关,LF则与交感神经及副交感神经均有一定关系,其数值升高,表明交感神经张力增加,反之表明副交感神经张力下降。本研究观察到在高血压病人中,血Hcy浓度与时域指标SDNN、SDNN index、rMSSD、pNN50及频域指标HF、LF呈负相关关系($r < 0, P < 0.05$),随着Hcy浓度增加,SDNN、SDNN index、pNN50、HF及LF数值降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而rMSSD差异无统计学意义($P = 0.093$)。另外A组与B组之间SDNN、

SDNN index、pNN50、HF 及 LF 的差异无统计学意义,这与李红旗等^[24]的研究基本吻合。她以 15 μmol/L 为界线,将高血压病人分为 Hcy 正常组和 Hcy 升高组,其中较正常组相比,升高组的 SDNN、SDNN index、rMSSD、pNN50、HF、LF 均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,在 H 型高血压病人中,随着 Hcy 浓度的升高,自主神经的调控能力可能是减弱的,表现为交感神经张力增加,副交感神经张力下降,而迷走神经张力下降。

本研究中,我们参阅了该领域的相关文献,选取了临幊上易于获得的、且可能对 Hcy 浓度产生影响的血检指标,如年龄、血糖、血脂水平等一般资料,同时排除严重肝肾功能不全、服用叶酸等明确干扰因素,但其他已知或未知的混杂因素也可能参与其中,这需要我们后续进一步研究。另外根据统计结果,我们观察到较非 H 型高血压病人相比,Hcy 浓度在 10~15 μmol/L 这一区间的 H 型高血压病人,其静息心率及心率变异性改变并不显著。一方面,关于 Hcy 对高血压病人的影响主要集中在临床疾病上,而静息心率及心率变异性等作为自主神经功能前期改变的指标是否与临床疾病同步一致,目前的研究未能完全明确。另一方面,本研究对象例数有限,尤其是非 H 型高血压病人的例数偏少,后期需要增加研究对象。

综上,在 H 型高血压病人中,随着血 Hcy 浓度的升高,静息心率升高,心率变异性降低,反映自主神经功能可能有一定程度受损,因此静息心率及心率变异性在评价 H 型高血压病人的自主神经功能有一定价值。

参考文献

- [1] 马丽媛,吴亚哲,王文,等.《中国心血管病报告 2017》要点解读[J].中国心血管杂志,2018,33(1):3-6.
- [2] 李瑞瑞,庞晓. 血同型半胱氨酸与高血压患者脑出血的关系[J]. 中华高血压杂志,2014,22(2):181-183.
- [3] ZHOU Z, LIANG Y, QU H, et al. Plasma homocysteine concentrations and risk of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):2568.
- [4] 刘鹏,高学良,原建华,等. H 型高血压患者血清同型半胱氨酸水平与冠状动脉狭窄病变程度的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2017,19(3):245-247.
- [5] 林秀琴,何显荣,瞿真清. 同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白、N 末端脑钠肽前体在慢性心力衰竭诊断中的应用[J]. 中华老年病研究电子杂志,2017,2(1):40-43.
- [6] ROBINSON K, MAYER E L, MILLER D P, et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease[J]. Circulation, 1995, 92(10):2825-2830.
- [7] QIN X, LI J, CUI Y, et al. Effect of folic acid intervention on the change of serum folate level in hypertensive Chinese adults: do methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase gene polymorphisms affect therapeutic responses? [J]. Pharmacogenet Genomics, 2012, 22(6):421-428.
- [8] 胡大一,徐希平. 有效控制“H 型”高血压——预防卒中的新思路[J]. 中华内科杂志,2008,47(12):976-977.
- [9] 李建平,卢新政,霍勇,等. H 型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中华高血压杂志,2016,24(2):123-127.
- [10] 国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室,基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南[J]. 中国循环杂志,2017,32(11):1041-1048.
- [11] JENSEN M T, SUADICANI P, HEIN H O, et al. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study [J]. Heart, 2013, 99(12):882-887.
- [12] WANG A, LIU X, GUO X, et al. Resting heart rate and risk of hypertension: results of the Kailuan cohort study [J]. J Hypertens, 2014, 32(8):1600-1605.
- [13] OKIN PM, KJELDSEN SE, JULIUS S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy [J]. European Heart Journal, 2010, 31(18):2271-2279.
- [14] OPDAHL A, AMBALE VB, FERNANDES V, et al. Resting heart rate as predictor for left ventricular dysfunction and heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(12):1182-1189.
- [15] 时萍,柳森,刘黎霞,等. 血浆 LP-PLA2 水平与中青年原发性高血压的相关性[J]. 中国医药导报,2016,13(29):48-51.
- [16] 中华医学会心血管病学分会高血压学组. H 型高血压:同型半胱氨酸水平升高与高血压发生及控制的研究进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(2):42-46.
- [17] 魏玲,杨丽霞,郭传明,等. 原发性高血压患者静息心率增加的临床意义[J]. 高血压杂志,2003(03):26-29.
- [18] 孙宁玲,霍勇,黄峻. 中国高血压患者心率现状调查[J]. 中华高血压杂志,2015,11(10):934-939.
- [19] PALATINI P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension [J]. Hypertension, 2011, 58(5):745-750.
- [20] ASAYAMA K, KIKUYA M, SCHUTTE R, et al. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama [J]. Hypertension, 2013, 61(1):61-69.
- [21] DRENJANCEVIC I, GRIZELJ I, HARSANJI-DRENJANCEVIC I, et al. The interplay between sympathetic overactivity, hypertension and heart rate variability (Review, invited) [J]. Acta Physiologica Hungarica, 2014, 101(2):129-142.
- [22] 赵静,陶兴永,韩卫星,等. 中老年原发性高血压与 2 型糖尿病患者心率变异性研究[J]. 安徽医药,2015,19(10):1953-1954.
- [23] 洪必莹,何森,陈晓平. 心率变异性研究进展[J]. 华西医学,2013,11(4):614-618.
- [24] 李红旗,胡立群,徐艳龙,等. 老年高血压患者同型半胱氨酸水平与心率变异的相关性[J]. 中国临床保健杂志,2017,55(4):379-382.

(收稿日期:2018-09-13,修回日期:2018-11-18)