



电子、语音版

·综述·

心率变异性与脑小血管病相关研究进展

郑兰¹, 易芳², 谷文萍¹

1. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南长沙 410008

2. 中南大学湘雅医院老年医学科, 湖南长沙 410008

摘要: 脑小血管病(CSVD)是一类影响全脑的血管疾病,其患病率和疾病负担均较高。目前,CSVD的病因和治疗尚缺乏明确的定论。心率变异性(HRV)作为一种非侵入性指标,用于定量评估自主神经功能,反映了自主神经的平衡状态,并与血压控制、炎症反应及物质代谢等方面有着密切的关联。既往有研究发现,HRV的降低可能与CSVD的发生和进展有关,但结论并不一致。该综述旨在总结心率变异性与CSVD的影像学及临床表现的相关研究,进一步探讨其可能的致病机制,以期为CSVD的预防和治疗提供新的方向。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(4): 60-64]

关键词: 心率变异性; 脑小血管病; 自主神经功能

中图分类号: R743

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.04.010

Research advances in the association between heart rate variability and cerebral small vessel disease

ZHENG Lan¹, YI Fang², GU Wenping¹

1. Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

2. Department of Geriatric Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: GU Wenping, Email: gwping393@csu.edu.cn

Abstract: Cerebral small vessel disease (CSVD) is a type of vascular disease that affects the whole brain, and it is often associated with high prevalence rate and disease burden. At present, the etiology and treatment of CSVD remain unclear. As a noninvasive marker, heart rate variability (HRV) is used for the quantitative assessment of autonomic nervous function, and it mirrors the equilibrium of the nervous system and is closely associated with blood pressure regulation, inflammatory response, and metabolic processes. Previous studies have shown that the reduction in HRV may be associated with the development and progression of CSVD, although there is a lack of consistent findings. This article reviews the studies on the association of HRV with the imaging and clinical manifestations of CSVD and further explores the possible pathogenic mechanism of CSVD, in order to provide new directions for the prevention and treatment of CSVD.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(4): 60-64]

Keywords: heart rate variability; cerebral small vessel disease; autonomic nervous system function

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一种常见的累及全脑的血管疾病,患病率高,起病隐匿,疾病危害大。影像学表现包含脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、腔隙、脑微出血(cerebral

microbleed, CMB)、血管周围间隙扩大(enlarge perivascular space, EPVS)、皮质表面铁沉积等,可导致认知功能障碍、情绪改变、步态异常、二便障碍,同时还会增加出血性和缺血性脑卒中的风险。因其病因、发病机制

基金项目:湖南省重点研发项目(2023SK2019);国家自然科学基金(8237053040)

收稿日期:2024-03-23;修回日期:2024-08-07

作者简介:郑兰(1998—),女,研究生在读,主要从事脑小血管病的研究。Email:18275174414@163.com。

通信作者:谷文萍(1968—),女,博士,主任医师,主要从事脑小血管病的研究。Email:gwping393@csu.edu.cn。

尚不明确,故治疗仍处于探索阶段。心率变异性(heart rate variability, HRV)指逐次窦性心搏R-R间期之间的波动,是唯一可以定量评估自主神经功能的指标,其变化可以间接反映人体自主神经功能的相对平衡状况^[1]。分析方法包含时域分析法、频域分析法、几何分析法、非线性分析法,其中时域分析和频域分析在临床中最常应用,前者适用于长时程分析(24 h),而后者适用于短时程(5 min)分析。时域及频域分析的主要参数及意义见表1、表2^[2]。

HRV降低提示交感神经活动增加和(或)副交感神经活动降低。目前,动态心电监测是获取HRV的主要手段,HRV降低与多种疾病的不良预后有关,是心源性猝死、心肌梗死等疾病不良预后的重要预测因子,还与糖尿病患者血糖控制不佳、出现神经病变及发生卒中的风险升高有关^[3]。随着对CSVD病因的不断探索,发现HRV降低可能是CSVD的潜在危险因子。本综述总结了HRV与CSVD的相关研究,旨在为CSVD的防治提供参考。

表1 HRV时域法常用参数及意义

参数	中文描述	异常值	临床意义
SDNN	正常R-R间期的标准差	<100 ms	反映总体自主神经功能
SDANN	每5 min正常RR间期平均值的标准差	<50 ms	反映交感神经活性
SDNN Index	每5 min正常RR间期标准差的平均值	—	反映交感神经活性
pNN50	相邻RR间期之差>50 ms的个数与总RR间期个数的比值	<50%	反映副交感神经活性
RMSSD	相邻正常R-R间期差值的均方根	<25 ms	反映副交感神经活性

表2 HRV频域法常用参数及临床意义

参数	中文描述	频率范围	意义
HF	高频功率	0.15~0.40 Hz	反映副交感神经活性
LF	低频功率	0.04~0.15 Hz	反映交感神经活性
ULF	超低频功率	0.003~0.004 Hz	尚不明确,可能与肾素血管紧张素-醛固酮系统、体温调节和(或)外周血管舒缩张力有关
VLF	极低频功率	<0.003 Hz	舒缩张力有关
HF/LF	高频功率/低频功率	—	反映交感及副交感神经的平衡情况

1 HRV与CSVD影像的相关性

1.1 HRV与WMH

HRV降低与WMH的严重程度及负荷进展有关。Galluzzi等^[4]对82例存在轻度认知障碍的患者进行24 h动态心电图监测发现,WMH负荷与RMSSD呈显著负相关,这提示RMSSD是WMH的主要独立预测因子。国内的一项研究在校正多种混杂因素后也得出同样结论,进一步说明自主神经功能障碍可能参与了WMH的形成^[5]。对于不同部位的WMH,有研究发现,频域指标LF/HF降低与较高的室旁WMH评分及深部WMH评分相关,但并未发现HRV时域指标与WMH评分之间的相关性,这可能与该研究中时域分析选择的时长过短且样本量较少有关,短程监测更适用于频域分析^[6]。而HRV与WMH的病变进展是否存在关联,相关的研究较少。一项基于社区老年人群的研究,对受试者进行24 h动态心电监测,随后进行多年的随访,发现存在WMH负荷进展的患者,基线时夜间SDNN显著低于无进展者,夜间SDNN与WMH进展呈显著负相关。该研究监测的是夜间SDNN,相较于白天,受情绪波动、活动等因素的影响较小,能更好地反映人体自主神经的活动状况,提示夜间交感神经过度活跃是WMH的潜在影响因子^[7]。既往研究发现,夜间血压

下降减少(非杓形血压模式)、血压变异性(blood pressure variability, BPV)增大与CSVD较重的影像负荷及认知障碍相关。一项前瞻性研究利用动态血压监测,每隔30 min记录心率数据,发现夜间心率波动增大与CSVD的进展独立相关,夜间心率波动增大提示夜间交感神经过度激活,与夜间心率下降钝化有关,也说明交感神经的相对活跃与CSVD疾病进展有关^[8]。然而,上述研究多数是观察性研究。Tian等^[9]利用孟德尔随机-Egger回归分析,为HRV与WMH之间的相互关系提供了遗传学支持,提示交感神经兴奋性增高与WMH进展有关。一项大样本研究进一步探索了HRV与CSVD之间的关联,虽并未再现遗传学关系,但仍发现RMSSD与CSVD总负荷呈显著负相关^[10]。

1.2 HRV与CSVD其他影像表现

HRV降低与较重的EPVS及CSVD总负荷相关。EPVS分为基底节区(basal ganglia EPVS, BG-EPVS)和半卵圆区(centrum semiovale EPVS, CS-EPVS)。有研究发现,在校正年龄、吸烟、高血压史、糖尿病史等混杂变量后,RMSSD仍是BG-EPVS严重程度的独立影响因素^[11]。该研究团队将EPVS患者按有无认知障碍分组,发现有认知障碍和无认知障碍的EPVS患者的SDNN、RMSSD、

pNN 50、总功率、LF、LF/HF等指标存在显著差异,其中RMSSD降低还是EPVS患者认知功能损害的独立影响因素^[12],这提示HRV降低可能参与了BG-EPVS的形成,是介导EPVS患者认知障碍的重要危险因素,也提示BG-EPVS与CS-EPVS的病理机制可能存在差异,需要进一步探索。研究还发现,RMSSD是CSVD负荷严重程度的重要影响因素^[13]。Qiu等^[14]也探讨了HRV与CSVD负荷的关系,发现糖尿病患者的SDNN平均值低于非糖尿病组,且仅在糖尿病患者中发现SDNN与CSVD的总负荷呈负相关,提示自主神经功能损害可能促进了糖尿病患者CSVD的发生进展。因此,应重视对糖尿病患者HRV的监测和调控,从而减缓CSVD的进展。

目前,HRV与CSVD其他影像学表现关联的研究较少,故HRV与其他影像学表现的关联值得进一步探索。

2 HRV与CSVD临床表现的相关性

2.1 HRV与CSVD相关脑卒中事件

CSVD会增加出血性及缺血性脑卒中的发生及复发的风险,CSVD负荷越重,脑卒中复发及再发率越高^[15]。既往研究发现,HRV与脑卒中的不良预后及卒中患者后期的功能恢复有关^[16-18]。一项小样本研究探讨了HRV对急性腔隙性脑卒中发病1个月后的患者的影响,与健康对照组相比,LF/HF>2的腔隙性脑卒中患者夜间睡眠质量更差,提示腔隙性脑卒中患者存在自主神经功能紊乱,而交感神经的相对活跃与腔隙性脑卒中患者再发风险增加有关^[19]。目前,HRV与CSVD发生脑卒中事件的相关研究较少,后续的研究可以进一步探讨HRV对CSVD患者发生急性脑卒中事件的影响,希望通过调节患者的HRV,来降低急性脑卒中事件的发生率。

2.2 HRV与CSVD相关认知障碍

认知障碍是CSVD重要临床表现,可表现为执行功能障碍、注意力和记忆衰退、信息处理速度减慢、语言流利性下降、回忆延迟等^[20]。Thayer等^[21]提出了神经内脏整合模型,该模型指出认知调节与迷走神经调节拥有共同的神经回路基础,都受到前额叶-皮质下回路的调控,表明HRV降低与认知功能障碍相关。后续的研究也证实HRV减低与较差的认知表现相关^[22]。这种关联在CSVD患者中也存在,有研究发现,RMSSD下降是EPVS患者认知功能减退的预测因子^[12]。一些研究发现,HF与总体认知功能呈正相关,而LF/HF比值与总体认知功能呈负相关,反映交感活性的指标SDNN Index降低也与CSVD患者的认知障碍相关^[23-24]。这些研究表明,交感神经活性相对增加和(或)副交感神经活性相对较低与CSVD患者较差的认知表现相关,提示HRV降低可以作为CSVD患者出现认知障碍的警示因子。

2.3 HRV与CSVD其他临床表现

二便障碍是CSVD另一常见临床表现。有研究发现,

在CSVD患者中,尿频、夜尿增多、尿急、尿失禁等膀胱过度活动症状与RMSSD和pNN50两项HRV参数有关,提示自主神经功能紊乱可能与CSVD患者的排尿障碍存在一定的相关性^[25]。

步态障碍、情绪障碍等都是CSVD常见的临床表现,但目前没有研究探讨过CSVD患者情绪障碍、步态障碍与HRV之间的关联,自主神经紊乱是否可能是CSVD患者出现情绪障碍的警示因子尚不清楚,还需要进一步探索。

3 HRV与CSVD相关机制

HRV降低与CSVD患者的影像及临床表现均存在关联,提示HRV降低是CSVD的潜在致病因子,其可能的机制包含2个主要方面。

3.1 通过影响血流动力学来促进CSVD的发生发展

HRV降低提示自主神经功能紊乱,而自主神经对调节心脏活动、血压及血管管径发挥着重要作用。交感神经活动增加而副交感神经活动相对减少与血压水平升高,血压波动增大,血压模式改变有关。研究发现,在高血压诊断前期的患者就已经出现HRV下降,难治性高血压患者的HRV较普通高血压患者低,非杓型高血压患者的多项HRV参数均低于杓型高血压患者^[26-27]。血压波动加上脑血管自动调节功能受损,导致局部脑组织出现高灌注或低灌注,血流对脑血管的机械应力增加,造成血管内皮损害,血脑屏障受损。

3.2 通过促进炎症反应来促进CSVD的发生进展

炎症反应是造成神经血管单元受损的重要机制,CSVD患者存在多种炎症因子水平升高。Borovikova等^[28]提出了“胆碱能抗炎途径”的概念。胆碱能系统与多种炎症因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、C反应蛋白的分泌有关^[29-31]。HRV降低反映了副交感神经张力下降,胆碱能抗炎能力减弱,炎症因子分泌增加,导致脑损害。胆碱能抗炎作用已经被用于多种疾病的治疗,如克罗恩病、急性心肌梗死、败血症等。有研究已经证实,中枢性胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、针灸刺激迷走神经等均可增加副交感神经张力,降低炎症因子水平,同时对血压的控制也有一定疗效^[32-33]。基于此推测,对HRV显著下降的CSVD患者采取迷走神经刺激或减少胆碱能递质降解等治疗或许可以发挥一定疗效。

4 总结与展望

HRV是反映自主神经功能的一个非侵入性指标,HRV降低与CSVD患者影像负荷增加、认知功能减退相关。这提示HRV降低可能是CSVD的潜在危险因素,未来应该关注自主神经功能紊乱对CSVD的影响,调节HRV对延缓CSVD的进展可能有益,抗炎治疗或刺激迷走神经可能是CSVD患者治疗的新思路。

但目前关于HRV与CSVD的研究仍存在一定的局限性:第一,HRV与CSVD的研究数量总体较少,且以横断

面研究为主,无法得出HRV降低与CSVD的确切因果关联。第二,现有研究中纳入受试者的样本量较少,且各项研究中关于HRV的测量方法存在一定差异,这也导致现有研究结论存在争议。第三,目前关于HRV与CSVD的研究仅涉及部分影像及部分临床表现,HRV降低是否与CSVD存在关联仍需进一步探索。未来还需要更多大样本、前瞻性的研究来进一步探索HRV与CSVD的关联。

参 考 文 献

- [1] XHYHERI B, MANFRINI O, MAZZOLINI M, et al. Heart rate variability today[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2012, 55(3): 321-331.
- [2] DRAGHICI AE, TAYLOR JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans[J]. *J Physiol Anthropol*, 2016, 35(1): 22.
- [3] FYFE-JOHNSON AL, MULLER CJ, ALONSO A, et al. Heart rate variability and incident stroke: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1452-1458.
- [4] GALLUZZI S, NICOSIA F, GEROLDI C, et al. Cardiac autonomic dysfunction is associated with white matter lesions in patients with mild cognitive impairment[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64(12): 1312-1315.
- [5] 康丽媛,徐辉,姚燕雯,等. 心率变异性与脑白质高信号严重程度相关性分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(5): 43-48.
- [6] OBARA T, NAGAI K, SHIBATA S, et al. Relationship between the severity of cerebral white matter hyperintensities and sympathetic nervous activity in older adults[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(4): 569-575.
- [7] DEL BRUTTO OH, MERA RM, COSTA AF, et al. Decreased nighttime heart rate variability and progression of white matter hyperintensities of presumed vascular origin. a prospective study in community - dwelling older adults[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(6): 106479.
- [8] YAMAGUCHI Y, WADA M, SATO H, et al. Impact of nocturnal heart rate variability on cerebral small - vessel disease progression: a longitudinal study in community-dwelling elderly Japanese[J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(8): 564-569.
- [9] TIAN DY, ZHANG LJ, ZHUANG ZH, et al. A two - sample Mendelian randomization analysis of heart rate variability and cerebral small vessel disease[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(8): 1608-1614.
- [10] TIAN Y, YAO DX, PAN YS, et al. Implication of heart rate variability on cerebral small vessel disease: a potential therapeutic target[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(5): 1379-1391.
- [11] 周东杨,陈静,路畅,等. 心率变异性与扩大的血管周围间隙脑部分布关系研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(11): 1348-1354, 1368.
- [12] ZHOU DY, LU C, SU CH, et al. Relationship between heart rate variability and cognitive function in patients with enlarged perivascular space[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1031031.
- [13] 刘月臣,徐辉,白宏英. 心率变异性与脑小血管病磁共振成像总负荷的相关性分析[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(26): 86-89, 98.
- [14] QIU QW, SONG WH, ZHOU XR, et al. Heart rate variability is associated with cerebral small vessel disease in patients with diabetes[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 989064.
- [15] NAM KW, KWON HM, LIM JS, et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0184944.
- [16] AFTYKA J, STASZEWSKI J, DEBIEC A, et al. The hemisphere of the brain in which a stroke has occurred visible in the heart rate variability[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(10): 1659.
- [17] ORGIANELIS I, MERKOURIS E, KITMERIDOU S, et al. Exploring the utility of autonomic nervous system evaluation for stroke prognosis[J]. *Neurol Int*, 2023, 15(2): 661-696.
- [18] LI CH, MENG X, PAN YS, et al. The association between heart rate variability and 90-day prognosis in patients with transient ischemic attack and minor stroke[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 636474.
- [19] BURATTI L, CRUCIANI C, PULCINI A, et al. Lacunar stroke and heart rate variability during sleep[J]. *Sleep Med*, 2020, 73: 23-28.
- [20] JOKINEN H, KOIKKALAINEN J, LAAKSO HM, et al. Global burden of small vessel disease - related brain changes on MRI predicts cognitive and functional decline[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 170-178.
- [21] THAYER JF, HANSEN AL, SAUS-ROSE E, et al. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health[J]. *Ann Behav Med*, 2009, 37(2): 141-153.
- [22] FORTE G, FAVIERI F, CASAGRANDE M. Heart rate variability and cognitive function: a systematic review[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 710.
- [23] 姚慧霞,郭红菊,栾晓倩,等. 脑小血管病患者心率变异性与认知功能的相关性[J]. *医学信息*, 2023, 36(18): 110-113.
- [24] HU GL, COLLET JP, ZHAO MX, et al. Associations between autonomic function and cognitive performance among patients with cerebral small vessel disease[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 344.
- [25] 田雨,管玲,王伊龙. 脑小血管病患者排尿功能紊乱与自主神经功能的相关性研究[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(1): 76-82.
- [26] CARNETHON MR, GOLDEN SH, FOLSOM AR, et al. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study, 1987-1998[J]. *Circulation*, 2003, 107(17): 2190-2195.
- [27] SALLES GF, RIBEIRO FM, GUIMARÃES GM, et al. A reduced heart rate variability is independently associated with a blunted

- nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(3): 644-651.
- [28] BOROVIKOVA LV, IVANOVA S, ZHANG M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462.
- [29] HUSTON JM, TRACEY KJ. The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy[J]. *J Intern Med*, 2011, 269(1): 45-53.
- [30] PATEL H, MCINTIRE J, RYAN S, et al. Anti-inflammatory effects of astroglial $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors are mediated by inhibition of the NF- κ B pathway and activation of the Nrf2 pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 192.
- [31] PIOVESANA R, SALAZAR INTRIAGO MS, DINI L, et al. Cholinergic modulation of neuroinflammation: focus on $\alpha 7$ nicotinic receptor[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4912.
- [32] LATARO RM, SILVA CAA, TEFÉ - SILVA C, et al. Acetylcholinesterase inhibition attenuates the development of hypertension and inflammation in spontaneously hypertensive rats[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(10): 1201-1208.
- [33] KANIA AM, WEILER KN, KURIAN AP, et al. Activation of the cholinergic antiinflammatory reflex by occipitoatlantal decompression and transcutaneous auricular vagus nerve stimulation[J]. *J Osteopath Med*, 2021, 121(4): 401-415.

责任编辑:龚学民