

## 多发性硬化患者心率变异性变化及其临床意义

胡琴,李鸣,聂德云,张媚

(武汉市第五医院神经内科,湖北 武汉 430050)

**【摘要】** 目的 探讨多发性硬化(MS)患者心率变异性变化及其临床意义。方法 分别选取2010年10月至2012年10月武汉市第五医院神经内科收治的40例MS且无心血管自主神经功能障碍患者作为观察组以及30例健康志愿者作为对照组。同时对两组受检者均行24 h动态心电图监测,比较其心率变异性变化情况。统计两组随访1年的心血管自主神经功能障碍发生情况,比较观察组不同心血管自主神经功能障碍患者的心率变异性,并采用ROC曲线分析MS患者心率变异性对其心血管自主神经功能障碍的预测价值。结果 与对照组比较,观察组患者检测1 h、6 h、12 h和24 h的全部窦性心搏RR间期(SDNN)、RR间期平均值标准差(SDANN)、相邻RR间期差值的均方根(RMSSD)等心率变异性指标均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );随访1年,观察组患者发生心血管自主神经功能障碍者11例,占27.50%(11/40),高于对照组的6.67%(2/30),差异有统计学意义( $P<0.05$ );合并心血管自主神经功能障碍的MS患者各心率变异性指标均低于无血管自主神经功能障碍的MS患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );ROC曲线分析结果显示,各心率变异性指标联合预测其心血管自主神经功能障碍发生的价值良好,其中SDNN+SDANN+rMSSD+pNN50+HF+LF截断值为106.41 ms+76.85 ms+29.45 ms+12.78%+1 984.26 ms+842.41 ms时可同时取得较高的敏感度、特异度、阳性预测值及阴性预测值。结论 MS患者心率变异性降低且对其心血管自主神经功能障碍发生的预测价值良好,心率变异性指标可作为MS患者心血管自主神经功能障碍早期诊断参考指标之一。

**【关键词】** 多发性硬化;心率变异性;心血管自主神经功能障碍

**【中图分类号】** R746 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2017)05—0701—04

**Heart rate variability changes in patients with multiple sclerosis and its clinical significance.** HU Qin, LI Ming, NIE De-yun, ZHANG Mei. Department of Neurology, the Fifth Hospital of Wuhan, Wuhan 430050, Hubei, CHINA

**【Abstract】 Objective** To study the heart rate variability changes in patients with multiple sclerosis and its clinical significance. **Methods** Forty patients with multiple sclerosis without cardiovascular autonomic dysfunction and 30 healthy volunteers treated in Department of Neurology in the Fifth Hospital of Wuhan from October 2010 to October 2012 were respectively selected as observation group and control group. Both of the two groups had 24 h dynamic ECG monitoring at the same time, and heart rate variability of two groups were compared. Both of the two groups were followed up for 1 year, and occurrence of cardiovascular autonomic nerve dysfunction of the two groups was statistically analyzed. Heart rate variability of patients with or without cardiovascular autonomic nerve dysfunction in observation group were compared, and ROC curve was used to analyze the value of heart rate variability in predicting occurrence of cardiovascular autonomic nerve dysfunction of patients with multiple sclerosis. **Results** Compared with control group, standard deviation of NN intervals (SDNN), standard deviation of the mean RR intervals (SDANN), root mean square of successive differences (RMSSD) detected at 1 h, 6 h, 12 h and 24 h in observation group were all significantly reduced ( $P<0.05$ ). During the follow-up of one year, cardiovascular autonomic dysfunction was recorded in 11 cases in the observation group (27.50%, 11/40) and in 2 cases in the control group (6.67%, 2/30),  $P<0.05$ . Heart rate variability index of patients with multiple sclerosis and cardiovascular autonomic nerve dysfunction were lower than that of patients with multiple sclerosis and without vascular autonomic nerve dysfunction ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis results showed that value of heart rate variability index unitedly forecasting cardiovascular autonomic nerve dysfunction occurs was high, and the highest sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value can be achieved at the same time with the SDNN+SDANN+rMSSD+pNN50+HF+LF cutoff value as 106.41 ms+76.85 ms+29.45 ms+12.78%+1 984.26 ms+842.41 ms. **Conclusion** Heart rate variability in patients with multiple sclerosis reduced and had good value in predicting cardiovascular autonomic nerve dysfunction. The heart rate variability indexes can be used as indicators for early diagnosis of cardiovascular autonomic nerve dysfunction in patients with multiple sclerosis.

**【Key words】** Multiple sclerosis; Heart rate variability; Cardiovascular autonomic nerve dysfunction

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)作为常见的中枢神经脱髓鞘疾病,具有病灶多发和复发率较高等特点,好发于中青年女性人群,其患者常可出现视力下降、肢体无力、感觉障碍、共济失调等症状,严重者出现心血管自主神经功能障碍、瘫痪甚至死亡等不良预后<sup>[1-2]</sup>。有研究表明,MS 患者药物治疗可引发心肌细胞毒副作用,其患者可出现左室射血分数、心率变异性等的改变<sup>[3-4]</sup>。然而目前国内外关于 MS 患者心率变异性变化特点及其临床意义的报道甚少。本研究分析 MS 患者心率变异性 24 h 变化及其对患者心血管自主神经功能障碍等的预测价值,为 MS 患者心血管自主神经功能障碍等的预防和预后的改善提供依据,现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 10 月至 2012 年 10 月期间武汉市第五医院神经内科收治的 MS 且无心血管自主神经功能障碍患者 40 例作为观察组,另选取 30 例同期健康志愿者作为对照组。所有患者均符合 2010 修订版的多发性硬化 McDonald 诊断标准<sup>[5]</sup>。纳入标准:观察组均符合以上诊断标准且两组均对本研究知情同意。排除标准:检测前 1 周内经药物治疗的患者;合并心肝肾肺等严重功能障碍者;不同意参与者或治疗 3 个月内死亡者。本研究经我院医院伦理委员会审核批准且患者及其家属均已签署知情同意书。观察组患者中男性 21 例,女性 19 例;年龄 20~73 岁,平均(41.28±8.85)岁;左利手 6 例,右利手 34 例;初高中文化程度 22 例,大学文化程度 13 例,大学以上文化程度 5 例。对照组中男性 15 例,女性 15 例;年龄 21~75 岁,平均(42.01±8.42)岁;左利手 5 例,右利手 25 例;初高中文化程度 16 例,大学文化程度 10 例,大学以上文化程度 4 例。两组受检者的性别、年龄、利手、文化程度等基本资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 治疗方法 观察组患者均采用甲基强的松龙或地塞米松静脉垫底联合丙种球蛋白冲击治疗,观察组和对照组均计划随访 1 年,期间无组员失访。

1.3 检测方法 两组受检者均于入选次日清晨 9 时开始连续进行为期 24 h 的三通道动态心电图(Holter)监测以确定其 HRV 各指标,低频(LF)频域 0.04~0.15 Hz,高频(HF)频域 0.16~0.40 Hz。监测期间嘱受检者均进行正常的生活活动并保持呼吸平静和精神放松。观察两组所有窦性 RR 间期标准差(SDNN)、每 5 min 窦性 RR 间期均值的标准差(SDANN)所有邻近窦性 RR 间期长度之差的均方根值(rMSSD)、50 ms 间隔以上邻近周期的比例(pNN50)、高频和低频等心率变异性(HRV)指标的值。统计两组随访 1 年期间的阵发性高血压、周期性低血压、窦性心动过速或过缓或类似心肌梗死表现等心血管自主神经功能障碍发生情况及观察组不同心血管自主神经功能障碍发生情况患者心率变异性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料以百分比形式表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,采用 ROC 曲线分析 MS 患者心率变异性对其心血管自主神经功能障碍的预测价值,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组受检者的心率变异性比较 观察组患者监测 1 h、6 h、12 h 和 24 h 的 SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF、LF 等心率变异性指标变化比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),对照组各时间段心率变异性指标比较差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组各检测时间段的 SDNN、SDANN、RMSSD 等心率变异性指标均较对照组降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组受检者心率变异性比较( $\bar{x}\pm s$ )

时间	组别	SDNN (ms)	SDANN (ms)	rMSSD (ms)	pNN50 (%)	HF (ms)	LF (ms)
1 h	观察组(n=40)	96.52±16.78	73.68±13.56	22.96±8.98	7.68±3.16	1652.59±265.45	748.78±168.68
	对照组(n=30)	143.48±30.78	130.73±26.69	40.28±14.85	21.62±10.57	6675.26±405.71	1151.76±302.74
	$t$ 值	8.18	11.68	6.05	7.90	62.53	7.09
	$P$ 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6 h	观察组(n=40)	98.45±22.52	75.42±14.52	24.52±9.48	7.95±3.06	1655.25±289.75	751.26±178.95
	对照组(n=30)	146.58±31.19	131.45±22.79	42.16±14.28	21.85±11.14	6679.73±416.54	1168.57±305.78
	$t$ 值	7.50	12.54	6.21	7.54	59.52	7.16
	$P$ 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
12 h	观察组(n=40)	98.78±20.62	76.62±15.24	24.68±9.62	8.24±3.15	1659.68±294.52	756.62±169.24
	对照组(n=30)	148.52±33.25	131.58±21.54	42.51±15.47	21.94±12.05	6683.24±302.45	1169.45±311.45
	$t$ 值	7.70	12.51	5.93	6.90	69.81	7.11
	$P$ 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24 h	观察组(n=40)	96.65±18.45	74.46±17.85	22.42±13.15	7.85±3.05	1653.52±264.54	725.48±162.26
	对照组(n=30)	144.85±30.26	130.41±26.67	41.12±16.42	20.48±10.25	6678.54±326.98	1157.48±246.51
	$t$ 值	8.25	10.51	5.29	7.38	71.06	8.83
	$P$ 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

2.2 两组受检者心血管自主神经功能障碍发生情况比较 与对照组比较,观察组患者的心血管自主神经功能障碍发生率较高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 两组受检者心血管自主神经功能障碍发生情况比较[例(%)]

组别	例数	阵发性高血压	周期性低血压	窦性心动过速或过缓	类似心肌梗死表现	合计
观察组	40	1 (2.50)	3 (7.50)	5 (12.50)	2 (5.00)	11 (27.50)
对照组	30	0 (0.00)	1 (3.33)	1 (3.33)	0 (0.00)	2 (6.67)
$\chi^2$ 值		15.47	6.35	10.95	16.69	11.45
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 观察组不同心血管自主神经功能障碍患者心率变异性比较 与无心血管自主神经功能障碍的患者比较,合并心血管自主神经功能障碍的MS患者各心率变异性指标均降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

2.4 观察组心率变异性预测心血管自主神经功

能障碍发生的价值 ROC曲线分析结果显示,各心率变异性指标联合预测其心血管自主神经功能障碍发生的价值良好,其中以SDNN+ SDANN+ rMSSD+ pNN50+ HF+LF截断值为106.41 ms+76.85 ms+29.45 ms+12.78%+1984.26 ms+842.41 ms时的预测效果最佳,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4和图1。

表3 观察组不同心血管自主神经功能障碍患者心率变异性比较

时间	心血管自主神经功能障碍	SDNN (ms)	SDANN (ms)	rMSSD (ms)	pNN50 (%)	HF (ms)	LF (ms)
1 h	有(n=11)	90.43±15.78	68.48±10.25	20.13±7.74	7.14±2.45	1514.51±211.62	715.45±154.78
	无(n=29)	103.26±18.72	86.45±18.65	33.41±15.52	15.48±7.72	2268.52±269.68	882.62±218.78
	t值	2.30	3.01	2.70	3.49	8.33	2.32
	P值	0.04	0.00	0.01	0.00	0.00	0.04
6 h	有(n=11)	92.45±14.58	72.78±10.15	21.02±7.81	8.11±2.28	1595.52±208.25	732.52±165.26
	无(n=29)	106.25±20.58	88.42±19.21	34.19±11.15	15.89±8.14	2348.58±17.88	892.45±225.89
	t值	2.03	2.55	3.58	3.10	19.70	2.13
	P值	0.04	0.03	0.00	0.00	0.00	0.04
12 h	有(n=11)	93.24±14.92	72.94±11.15	21.15±7.92	8.13±2.48	1597.78±206.58	735.42±166.52
	无(n=29)	107.48±21.18	89.52±19.42	35.06±16.67	15.94±9.16	2351.26±18.42	906.42±238.41
	t值	2.04	2.66	2.64	2.77	19.86	2.18
	P值	0.04	0.02	0.02	0.00	0.00	0.00
24 h	有(n=11)	91.15±14.62	70.26±10.15	20.96±8.15	7.94±2.62	1516.35±209.65	721.52±161.26
	无(n=29)	105.42±16.59	87.15±16.85	32.26±14.85	14.48±7.95	2241.69±259.87	889.58±245.72
	t值	2.50	3.10	2.38	2.66	8.27	2.08
	P值	0.03	0.00	0.03	0.01	0.00	0.04

表4 观察组各心率变异性指标联合预测其心血管自主神经功能障碍发生的价值

SDNN+ SDANN+ rMSSD+ pNN50+ HF+LF截断值	曲线下面积	灵敏度(%)	特异度(%)	准确性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
124.25 ms+86.47 ms+35.78 ms+15.87+2245.59 ms+903.52 ms	0.667	90.91	89.66	90.00	76.92	96.30
110.45 ms+80.42 ms+32.48 ms+14.26+2215.67 ms+874.41 ms	0.659	100.00	86.21	90.00	73.33	100.00
106.41 ms+76.85 ms+29.45 ms+12.78+1984.26 ms+842.41 ms	0.653	100.00	96.55	97.50	91.67	100.00
98.45 ms+72.45 ms+26.52 ms+11.42+1844.52 ms+798.62 ms	0.642	90.91	86.21	87.50	71.43	96.15
90.26 ms+68.52 ms+21.54 ms+8.65+1629.41 ms+769.74 ms	0.634	81.82	82.76	82.50	64.29	92.31
84.52 ms+62.45 ms+19.85 ms+7.45+1510.78 ms+733.25 ms	0.621	72.73	79.31	77.50	57.14	88.46

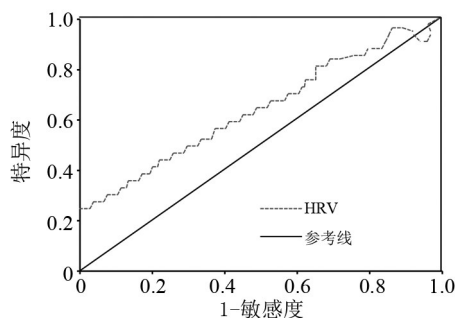


图1 MS患者心率变异性预测其心血管自主神经功能障碍发生的ROC曲线

### 3 讨论

近年来随着环境污染的加重和生活方式的改变,各类神经系统疾病的发病率逐年上升。MS作为常见的中枢神经系统慢性炎症性脱髓鞘疾病,好发于中青年患者,其患者常可出现神经功能损伤,影响患者的日常工作及生活,严重者甚至可危及其生命安全<sup>[6-7]</sup>。MS患者早期症状均较轻微,随着疾病的发展患者病情加重,可出现心血管自主神经功能障碍、残疾、死亡等不良预后的发生<sup>[8-9]</sup>。因此早期对其心血管自主神经功能障碍、残疾、死亡等不良预后情况进行预测并



及时干预对改善其预后具有重要价值。MS 患者药物治疗期间可出现血糖、心率变异性、左室射血分数等的变化<sup>[10-12]</sup>。对早期心率变异性进行检测可能用于其心血管自主神经功能障碍等自主神经功能紊乱性疾病的预测。然而目前国内外关于 MS 患者心率变异性变化及其临床意义研究报道甚少,明确 MS 患者心率变异性对其心血管自主神经功能障碍的预测价值可为 MS 患者心血管自主神经功能障碍的早期预测、及时干预从而改善预后提供有力的临床依据。

本研究结果显示,MS 患者存在不同程度的心率变异性指标水平的降低,这可能与其治疗药物产生的毒副作用相关。MS 患者阵发性高血压、周期性低血压、窦性心动过速或过缓或类似心肌梗死表现等心血管自主神经功能障碍发生率较高且均明显高于健康人群,提示 MS 疾病本身或药物治疗可能在一定程度上引发其心血管自主神经功能障碍的发生。而出现心血管自主神经功能障碍的 MS 患者其各心率变异性指标水平更低,提示 MS 患者心率变异性可能与其心血管自主神经功能障碍的发生相关,可能在一定程度上反应其心血管自主神经功能障碍发生的风险。进一步 ROC 曲线分析结果显示,MS 患者心率变异性预测其心血管自主神经功能障碍发生的价值良好,其中当 SDNN+SDANN+rMSSD+pNN50+HF+LF 截断值为 106.41 ms+76.85 ms+29.45 ms+12.78%+1984.26 ms+842.41 ms 时可同时取得较高的灵敏度、特异度、准确性、阳性预测值及阴性预测值,因此当 MS 患者同时出现 SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50、HF、LF 分别低于 106.41 ms、76.85 ms、29.45 ms、12.78%、1984.26 ms、842.41 ms 时需警惕其心血管自主神经功能障碍的发生,定期进行心率变异性的检查,早期对出现自主神经功能障碍患者进行治疗对改善患者预后具有重要意义。由于本研究样本量较小且 MS 患者的心血管自主神经功能障碍的发生受多方面因素的影响,明确 MS 患者心率变异性变化的特点及其对患者心血管自主神经功能障碍发生的预测价值需更大样本量的全面深入研究。

综上所述,MS 患者心率变异性降低且对患者心血管自主神经功能障碍发生的预测价值良好,对于出现心率变异性明显降低患者需警惕其心血管自主神经功能障碍的发生并及时采取相应措施以改善患者预后情况。

#### 参考文献

- [1] 录海斌,李振新,俞海,等.诊断为脊髓型多发硬化的脊髓疾病 68 例临床分析[J].中风与神经疾病杂志,2013,30(2):161-164.
- [2] Roberg BL, Bruce JM, Feaster HT, et al. Speedy eye movements in multiple sclerosis: Association with performance on visual and nonvisual cognitive tests [J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2015, 37(1): 1-15.
- [3] Gialafos E, Gerakoulis S, Grigoriou A, et al. Intermittent atrioventricular block following fingolimod initiation [J]. Case Rep Neurol Med, 2014, 2014: 191305.
- [4] Podlecka-Piętowska A, Kochanowski J, Zakrzewska-Pniewska B, et al. The N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in multiple sclerosis patients [J]. Neurol Neurochir Pol, 2014, 48(2): 111-115.
- [5] 张星虎. 多发硬化的诊断[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20(2): 79-82.
- [6] Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1(10): 755-764.
- [7] Palavra F, Marado D, Mascarenhas-Melo F, et al. New markers of early cardiovascular risk in multiple sclerosis patients: oxidized-LDL correlates with clinical staging [J]. Dis Markers, 2013, 34(5): 341-348.
- [8] 杨旭锦,邹丽萍,吕俊兰,等. 儿童多发硬化的临床病程和预后[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(5): 395-396.
- [9] 张玉霜,贾建平. 多发硬化患者血清尿酸水平变化及与致残状况相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(11): 1022-1024.
- [10] Ng AC, Delgado V, Bertini M, et al. Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis [J]. Eur Heart J, 2011, 32(12): 1542-1550.
- [11] Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability [J]. Handb Clin Neurol, 2013, 117: 379-393.
- [12] Kindred JH, Koo PJ, Rudroff T. Glucose uptake of the spinal cord in patients with multiple sclerosis detected by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT after walking [J]. Spinal Cord, 2014, 52(Suppl 3): S11-13.

(收稿日期:2016-08-30)