

- Res, 1991, 51: 5993-5996.
- 13 Villanueva A, Canete M, Nonell S, et al. Photodamaging effects of tetraphenylporphycene in a human carcinoma cell line. *Anticancer Drug Des*, 1996, 11: 89-99.
 - 14 Granville D, Ruehlmann J, Choy B, et al. Bcl-2 increases emptying of endoplasmic reticulum Ca^{2+} stores during photodynamic therapy-induced apoptosis. *Cell Calcium*, 2001, 30: 343-350.
 - 15 Dana G, Katerina K, Karel S, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum stress-induced apoptotic pathways are activated by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in HL60 leukemia cells. *J Photochem Photobiol B*, 2003, 69: 71-85.
 - 16 Andrey A, David A, Alexander S, et al. Targeted intracellular delivery of photosensitizers to enhance photodynamic efficiency. *Immunol Cell Biol*, 2000, 78: 452-464.
 - 17 Moan J, Berg K. photochemotherapy of cancer: experimental research. *Photochem Photobiol*, 1992, 55: 931-948.
 - 18 Oseroff AR, Ohuoha D, Arb G, et al. Intramitochondrial dyes allow selective in vitro photolysis of carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci*, 1986, 83: 9729-9733.
 - 19 Kessel D, Poretz RD. Sites of photodamage induced by photodynamic therapy with a chlorin e6 triacetoxymethyl ester (CAME). *Photochem Photobiol*, 2000, 71: 94-96.
 - 20 Soukos NS, Hamblin MR, Hasan T, et al. The effect of charge on cellular uptake and phototoxicity of polylysine chlorin (e6) conjugates. *Photochem Photobiol*, 1997, 65: 723-729.
 - 21 Chen JY, Cheung NH, Fung MC, et al. Subcellular localization of merocyanine 540 (MC540) and induction of apoptosis in murine myeloid leukemia cells. *Photochem Photobiol*, 2000, 72: 114-112.

(修回日期: 2003-08-18)
(本文编辑: 吴倩)

· 临床研究 ·

急性重度脑外伤患者心率变异性的临床分析

孙金龙 孙强三 孙晓莉 马卫红

心率变异性(heart rate variability, HRV)分析是反映交感-副交感神经张力及其平衡的重要指标,用于测定脑外伤患者自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)功能改变,被认为是一种研究脑损伤患者 ANS 功能活性的定量指标^[1]。本研究旨在通过 HRV 分析急性重度脑外伤患者 ANS 功能改变特点及其临床意义。

对象与方法

一、病例选择及分组

急性重度脑外伤组:患者 35 例(均为重度脑挫裂伤和/或脑干损伤患者),其中男 26 例,女 9 例;平均年龄(38.0 ± 12.1)岁;Glasgow 昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分均 ≤ 8 分。住院期间死亡 7 例(男 5 例,女 2 例),均死于呼吸循环衰竭。所有患者均无心脏病、糖尿病、高血压、脑血管疾病等病史,入院时心电图检查正常。对照组:31 例健康人,其中男 19 例,女 12 例;平均年龄(38.0 ± 10.8)岁;既往无心脏病、糖尿病、甲亢、脑血管疾病等影响自主神经活性的疾病。

二、研究方法

采用由欧洲心血管学会和北美起搏和心电生理学会 HRV 专题委员会推荐的方法及指标,参照中华心血管病 HRV 对策组规定的统一方法,使用 Holter-Star 三导联全信息 24 h 连续动态心电图记录器及 3.0 版心率变异性分析系统。于患者入院 1 周内进行 24 h HRV 检测,将记录的 24 h 连续心电信号经 A/D 转换成数字信号后输入计算机,动态心电图分析系统自动识别窦性心搏,剔除早搏前、后的正常窦性心搏(NN)间期,自动计算 HRV 各项指标。

时域分析指标:①全部 NN 间期的标准差(SDNN);②全程按 5 min 分成连续的时间段,先计算每 5 min 的 NN 间期平均值,再计算所有平均值的标准差(SDANN),单位 ms;③全程相邻 NN 间期之差的均方根值(RMSSD),单位 ms;④三角指数(HRV triangular index);NN 间期的总个数除以 NN 间期直方图的高度。

频域分析指标:①总功率谱(TP)频段 0.04 ~ 0.40 Hz,反映植物神经总活性;②低频功率(LF)0.04 ~ 0.15 Hz,反映交感和副交感神经的双重活性;③高频功率(HF)0.15 ~ 0.40 Hz,反映迷走神经活性,是心脏副交感神经支配的定量指标。

非线性分析指标:①矢量角指数(VAI);②矢量长度指数(VLI);③NN 间期散点图(即 Poincare 散点图)。

三、统计学分析

全部结果数据以($\bar{x} \pm s$)表示,用 SAS 软件包进行统计学分析,检测资料采用 *t* 检验、单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

结 果

一、急性重度脑外伤患者的 HRV 特点

时域分析结果(表 1):与对照组比较,急性重度脑外伤组所有时域指标均降低, $P < 0.01$ 。

24 h 频域分析结果(表 1):与对照组比较,急性重度脑外伤组频域分析总功率谱面积均减少, $P < 0.01$,反映交感和副交感神经双重活性的 LF 较反映迷走神经活性的 HF 减少更明显, $P < 0.01$ 。

非线性分析结果:急性重度脑外伤患者散点图定量分析(表 1)与对照组相比,无论是反映散点图长度的指标,还是反映散点图散开程度的指标,急性重度脑外伤组均明显减少, $P < 0.01$ 。对照组 Poincare 散点图的特征为彗星状;急性重度

作者单位:250033 济南,山东大学第二医院神经外科(孙金龙),康复科(孙强三),心内科(马卫红);山东大学齐鲁医院保健科(孙晓莉)

脑外伤组多呈鱼雷状、细长(短)棒状、三角状。

二、急性重度脑外伤存活者与死亡者的 HRV 特点

时域分析结果(表 2):急性重度脑外伤存活者与死亡者的 HRV 各项指标均低于对照组;死亡者 SDNN、SDANN 明显低于

存活者, $P < 0.05$ 。

24 h 频域分析结果(表 2):存活者和死亡者各项心率功能谱指标均低于对照组。死亡者 TF、LF 均低于急性重度脑外伤存活者。

表 1 2 组 HRV 时域、频域及非线性指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	时域分析				频域分析			非线性分析	
	SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	HRV Triangular Index	TP	LF	HF	VAI	VLI
脑外伤组	98.8 ± 45.6 [*]	86.6 ± 42.2 [*]	22.6 ± 12.2 [*]	25.6 ± 12.6 [*]	1808.4 ± 1515.4 [*]	242.3 ± 219.3 [*]	103.8 ± 142.3 [*]	0.6 ± 0.3 [*]	137.8 ± 62.4 [*]
对照组	140.5 ± 22.5	123.2 ± 24.4	31.8 ± 8.0	37.2 ± 7.2	3040.3 ± 1345.6	453.0 ± 202.1	315.2 ± 378.3	0.9 ± 0.2	192.7 ± 35.3

注:与对照组比较, $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$

表 2 急性重度脑外伤存活者与死亡者 HRV 指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	时域分析				频域分析		
		SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	HRV Triangular Index	TP	LF	HF
对照组	31	140.5 ± 22.5	123.2 ± 24.4	31.8 ± 8.0	37.2 ± 7.2	3040.3 ± 1345.6	453.0 ± 202.1	315.2 ± 378.3
存活者	28	110.3 ± 46.0 ^{**}	95.4 ± 44.2 [*]	25.9 ± 11.8 [*]	28.8 ± 12.8 ^{**}	2284.6 ± 1508.2 ^{**}	289.0 ± 227.6 ^{**}	138.8 ± 160.6 [*]
死亡者	7	66.1 ± 9.5 ^{**△}	56.0 ± 13.0 ^{**△}	18.9 ± 11.3 [*]	18.4 ± 4.9 ^{**}	1153.4 ± 1052.5 ^{**△}	137.1 ± 171.7 ^{**△}	124.2 ± 108.7 [*]

注:与对照组比较, $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$;与存活者比较, $^{\Delta} P < 0.05$

讨 论

HRV 分析作为定量测定 ANS 活性的无创伤指标,在一定程度上与脑外伤患者的病情严重性相平行,而且常直接预示着患者的预后^[2]。Burton 等^[3]认为,脑功能损伤后植物神经中枢受累,破坏了植物神经系统和心血管系统之间解剖及生理的联络,影响了心率变异等生物节律。脑损伤导致了自主神经活性的降低,HRV 降低与脑外伤损伤程度有较好的相关性,即不同损伤程度对交感及迷走神经张力及其平衡关系的影响不同,为临床监测脑功能受损情况提供了良好的指标。本研究发现急性重度脑外伤患者的 HRV 各项指标(包括时域、频域及非线性分析)均降低。由于在研究中已排除了影响自主神经活性的其他因素,因此可以认为自主神经活性的降低是由脑损伤造成的,且由于急性重度脑外伤死亡者与存活者相比较,SDNN、SDANN、TP、LF 等指标明显降低,亦说明脑损伤的程度与 HRV 的降低成比例关系。

Goldstein 等^[4]对 37 例脑损伤患者进行 HRV 分析,研究发现 HRV 与神经功能障碍的严重程度(以 Glasgow Coma Scale, GCS 评价)明显相关($P < 0.001$),与患者病情恢复(以 Glasgow Outcome Scale, GOS 评价)关系密切($P = 0.05$)。本组患者中死亡者 GCS < 6 分的患者 6 例(占 6/7),而存活者中 GCS < 6 分的患者有 3 例(占 3/28),同时死亡者的 HRV 低于存活者,提示脑外伤患者的 HRV 与 GCS 评分有较好的相关性,亦说明 HRV 分析与 GCS 评分相结合,可作为评价脑损伤严重程度及预测预后的有效手段。

本研究还发现,由于心率变化表现为复杂的、随机的非线性行为,因此,用线性分析可能丢失一些重要的特征。NN 间期散点图(亦称 Poincare 散点图)作为一种非线性分析方法,除能显示心率的总体变异度外,还可以更直观地显示 HRV 的瞬时改变,并可揭示心率变异的非线性特征。能反映一些常用的标准差和频谱分析所不能反映的心率变异的紊乱程度^[5]。正常人

Poincare 散点图呈彗星状。一般认为散点图的浓密核心(头部)表示相邻 RR 间距一致,反映交感神经的活性,其分散稀疏部分(尾部)代表相邻 RR 间距差异大,反映迷走神经活性。当散点图呈鱼雷状、短棒状、三角状时则显示 HRV 减少。本组研究发现急性重度脑外伤患者 Poincare 散点图多呈鱼雷状、细长(短)棒状或三角状。

此外,在对 7 例因急性重度脑外伤而死亡患者的 HRV 分析中,发现死亡者的所有 HRV 各项指标均低于对照组;且死亡者 SDNN、SDANN、TP、LF 等指标明显低于存活者,说明死亡患者的迷走神经张力极度降低,提示 HRV 极低的急性重度脑外伤患者预后较差,容易死亡;同时说明 HRV 的变化早于传统的临床指标,对其进行早期动态观察,为判断病情演变,采取相应的干预治疗,改善患者的迷走神经活性、保护心脏功能提供了客观指标。

参 考 文 献

- 1 Kropivnytskyi I, Saunders F, Schierek P, et al. A computer system for continuous long-term recording, processing, and analysis of physiological data of brain injured patients in ICU settings. Brain Inj, 2001, 15:577-583.
- 2 Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, et al. Could heart rate variability predict outcome in patients with severe head injury? A pilot study. J Neurosurg Anesthesiol, 2001, 13:260-268.
- 3 Burton CL, Hultsch DF, Strauss E, et al. Intraindividual variability in physical and emotional functioning: comparison of adults with traumatic brain injuries and healthy adults. Clin Neuropsychol, 2002, 16:264-279.
- 4 Goldstein B, Kempinski MH, DeKing D, et al. Autonomic control of heart rate after brain injury in children. Crit Care Med, 1996, 24:234-240.
- 5 Goldstein B, Towell D, Lai S, et al. Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. Am J Physiol, 1998, 275: R1287-1292.

(修回日期:2003-08-25)
(本文编辑:熊芝兰)