

- polysomnography[J]. Nat Sci Sleep, 2018, 10: 397-408.
- [32] MASSARONI C, NICOLÒ A, LO PRESTI D, et al. Contact-based methods for measuring respiratory rate[J]. Sensors(Basel), 2019, 19(4): 908.
- [33] MAURYA L, KAUR P, CHAWLA D, et al. Non-contact breathing rate monitoring in newborns: A review[J]. Comput Biol Med, 2021, 132: 104321.
- [34] 刘怡, 房芳, 魏永祥. 生物雷达技术在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征中的应用及研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(4): 404-408.
- [35] WEI Z, XU J, LI W, et al. Evaluation of a non-contact ultra-wideband bio-radar sleep monitoring device for screening of sleep breathing disease[J]. Sleep Breath, 2022, 26(2): 689-696.
- [36] ZHOU Y, SHU D, XU H D, et al. Validation of novel automatic ultra-wideband radar for sleep apnea detection[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(4): 1286-1295.
- [37] JAKKAWE P, ONOYE T. Non-Contact respiration monitoring and body movements detection for sleep using thermal imaging[J]. Sensors(Basel), 2020, 20(21): 6307.
- [38] 黄炜峻, 易红良. OSA 诊疗中云平台应用的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(4): 310-312.
- [39] YI H J, SHANG S M, ZHANG Y, et al. Study on adherence to positive airway pressure treatment for patients with obstructive sleep apnea using real-world big data in a telemedicine management system[J]. Methods, 2022, 204: 92-100.
- [40] 张萍淑, 徐斌, 马倩, 等. 睡眠健康云平台智能监测分析系统的构建与评价[J]. 中国健康心理学杂志, 2022, 30(10): 1-15.

心率变异性的临床应用价值

陈秀婷¹, 方凌燕², 陈 灿^{2*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524000; 2. 广东医科大学附属第二医院心血管内科, 广东湛江 524003)

摘要: 心率变异性作为无创性评估心脏自主神经功能的指标, 其应用范围包括心肌梗死、心律失常、心力衰竭、糖尿病并发症、非心血管系统疾病。心率变异性降低提示心血管疾病预后不良, 有效应用这一指标有助于早期识别高危人群、减少心血管不良事件发生。该文综述了心率变异性的临床应用价值及其局限性。

关键词: 心率变异性; 自主神经系统; 临床应用

中图分类号: R 5

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 03-0348-06

Clinical value of heart rate variability

CHEN Xiu-ting¹, FANG Ling-yan², CHEN Can^{2*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China)

Abstract: Heart rate variability (HRV) serves as a non-invasive indicator for evaluating cardiac autonomic nervous function, and its scope of clinical applications includes myocardial infarction, arrhythmia, heart failure, diabetic complications, and non-cardiovascular diseases. The reduced HRV is suggestive of the poor prognosis for cardiovascular diseases. This indicator can be helpful in early recognition of high-risk population and decrease of cardiovascular adverse events. This article reviews the clinical applications and limitations of HRV.

Key words: heart rate variability; autonomic nervous system; clinical application

心率变异性(HRV)是指每次心跳周期的差异性变化, 反映心脏自主神经(ANS)对窦房结频率的控制。ANS是神经体液系统调节心脏电-机械活动的重要结构, 主要由交感神经和副交感神经组成, 正常情况下二

者间保持动态平衡, 对心输出量及局部的血流量进行无意识的调整, 响应机体不同的代谢需求。目前HRV已经成为评价自主神经功能最常用的无创方法之一。越来越多的研究表明HRV的降低与心血管疾病以及

收稿日期: 2022-10-23

作者简介: 陈秀婷(1997-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, E-mail: chen1219255788@163.com

通信作者: 陈 灿(1963-), 男, 博士, 主任医师, E-mail: chencan-21@163.com

脑卒中、癫痫等非心血管疾病的预后不良相关^[1]。现就HRV在临床的应用及其局限性、发展前景进行综述,以期临床疾病的诊疗及预后评估提供可靠的依据。

1 HRV 评价指标

HRV的研究指标包括时域分析、频域分析、频谱分析、几何分析和非线性分析等,而时域分析、频域分析是临床最常用的指标。时域分析是评价一段时间内窦性心搏间R波距离(RR间期)的变异性,反映自主神经系统对心率的调控作用,主要参数包括正常RR间期标准差(SDNN,反映心脏的整体变异性)、5 min均值标准差(SDANN,反映交感神经的张力),以及主要反映心脏迷走神经活性的全程相邻RR间期之差的平均方根(rMSSD)、相邻RR间期差值>50 ms的数量(NN50)、NN50在总心搏数中所占的百分比(pNN50)。频域分析法涉及的参数主要有低频功率(LF)、高频功率(HF)、LF/HF值。其中LF主要受交感神经的调节,可用来评估压力反射敏感性,反映了自主神经对于窦房结的复合调节作用;LF/HF值常被用来评估交感神经与迷走神经之间的平衡状态^[2-3]。

2 HRV 与心血管疾病

2.1 HRV 与冠心病

冠心病是指冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄、堵塞,产生心肌缺血缺氧、坏死而导致的心脏病。多个临床试验数据表明冠状动脉的狭窄程度和病变支数与HRV密切相关,随着狭窄程度及病变支数的增加,HRV呈逐渐下降趋势^[4-5]。

HRV对于心肌梗死后患者长期生存具有重要的预测价值。一项荟萃分析显示,心肌梗死后24 h心电图记录中SDNN<70 mmms的患者未来3个月内的死亡率几乎升高4倍^[6]。心室颤动(VF)是心梗患者发生心源性猝死最主要的原因。心肌出现的缺血、坏死打破了心脏自主神经平衡,使心脏组织调节能力及发生心律失常的阈值下降,破坏心肌细胞的电稳定性。研究证实HRV水平对心肌梗死后VF的发生有较高的预测价值^[7]。HRV对于可疑冠心病患者心肌缺血的风险评估也有重要作用,通过分析可疑性缺血性心脏病患者HRV的线性和非线性指标与异常心肌应激灌注的关系,发现心肌灌注异常者均伴有HRV下降,且以早晨时段降低最明显。一项大型前瞻性多中心临床研究数据也表明短期HRV检测可以作为一种新型的数字健康模式,用于未发现冠心病的中、低风险人群的评估^[8-9]。

2.2 HRV 与原发性高血压及相关靶器官的损害

高血压在我国中老年人中发病率显著升高,交感神经亢进学说是其中的主要发病机制之一。已有大量研究证实HRV降低、交感神经的过度兴奋与高血压有直接相关性,是独立于其他危险因素的高血压预测因子,随着血压分级的升高,尤其晨时血压升高者,其交感神经活性及自主神经功能损害更加明显^[10-12]。Dorey等^[13]通过构建血管紧张素II介导的高血压性心脏病小鼠模型发现,高血压患者HRV的改变与固有的窦房结功能障碍、窦房结肌细胞对M2受体和 β 肾上腺素能受体的反应性下降以及自主神经功能活性增强相关,这些共同导致静息时心率升高,HRV水平降低。

原发性高血压患者因血管壁长期承受高于正常水平的压力,在不断冲击下发生破损,出现脂质沉积、炎症反应,促进动脉硬化的发生以及心脑肾等相关靶器官的损害,研究表明这些靶器官的损害均与自主神经失衡相关。Melillo等^[14]通过测量200例高血压患者的肾小球滤过率值、颈动脉内膜和中膜厚度、左心室质量指数评估高血压患者的肾、血管及心脏损害,发现合并有这些靶器官损害的患者均伴有LF/HF的明显降低。脉搏波传播速度是评估动脉硬化程度的金指标,多个临床试验证明脉搏传播速度升高组SDNN明显低于正常组,且LF、HF及LF/HF值高于正常组^[15-16],表明高血压患者的血管损害程度与交感神经的兴奋存在独立相关性。

2.3 HRV 与心律失常

冲动形成异常及传导异常是心律失常的主要发生机制,动作电位持续时间和/或细胞内钙离子浓度的交替变化,是公认的心律不齐的危险因素。Phadumdeo等^[17]通过心脏兴奋-收缩耦合图模型研究HRV对心肌的机械-电特性影响,研究发现HRV降低与心律失常的风险升高相关,且HRV的增加通常会减弱动作电位持续时间和细胞内钙离子的变动,削弱二者之间的相关性,从而将钙离子介导的心肌不稳定性与复极化交替解耦。HRV对心肌细胞复极化和肌电动力学的影响主要依赖于肌浆网钙的摄取率。

心房颤动是临床上最常见的心律失常。研究表明,心房颤动患者的HRV水平比窦性心律患者高,主要与迷走神经张力相关,与阵发性房颤相比,永久性房颤的时域指标和非线性指数更高,提示在永久性房颤的病理生理学中有明显的自主神经改变^[18]。通过分析102例接受射频消融的阵发性房颤患者HRV的特点,发现rMSSD $\geq$ 27.5 ms、pNN50 $\geq$ 4.5%、HF $\geq$ 178.25 ms²的

患者术后复发率较高,推测rMSSD、pNN50及HF可以作为心房颤动射频消融术后复发的独立预测指标^[19]。

2.4 HRV与心力衰竭

心力衰竭是各种心血管疾病发展的终末阶段,是多种病因引起的心脏泵血功能衰竭。疾病早期一系列可以增加心脏排血量的反应被触发,这些反应最初是代偿的,但最终会成为疾病过程本身的一部分,导致心脏功能进一步恶化。交感神经的激活为衰竭的心脏提供收缩力,增加每搏量、收缩外周血管以维持平均动脉灌注压,但是最终会加速疾病的进展^[20]。长期的缺血、缺氧状态使心肌细胞产生不同程度的坏死、凋亡,进而引起心脏重构。研究表明心力衰竭常伴有HRV不同程度的下降,且不同心功能分级对比结果显示HRV降低程度与心衰患者临床症状的严重程度呈正比^[21]。通过对慢性心衰患者做HRV分析,Al-Zaiti等^[22]发现LF降低与迷走神经反射受损及慢性心衰患者非心源性猝死密切相关,增加迷走神经张力对心脏的保护作用可能大于仅使用 β 受体阻滞剂来减慢心率。

与低HRV相关的过度交感神经系统活动可以触发心律失常甚至猝死,定期的运动训练可以通过降低血浆儿茶酚胺以及血管紧张素II的水平,改善心脏自主神经功能,对患者进行间歇性的高强度训练有利于改善HRV水平、增加峰值摄氧量,从而提高患者的预后^[23]。除了运动改善自主神经功能,人们对于开发神经调节有着浓厚的兴趣。 β 受体阻滞剂作为心衰“金三角”的一员被广泛应用,旨在抑制交感神经的活性、逆转心室重构。近年来在多个动物模型及临床试验中人们发现,通过电刺激耳末组织或颈动脉压力感受器、在上腔静脉或冠状窦口处放置多级导管刺激迷走神经末梢等方法可以有效增加副交感神经张力、改善HRV、发挥抗心律失常的作用,尤其是对于难治性心衰患者,电刺激联合 β 受体阻滞剂对左心室收缩功能的改善优于单用药治疗,但是目前该方法的可行性、安全性、耐受性以及最佳的刺激技术和理想患者仍需大量的临床试验去探索^[24-25]。

3 HRV与糖尿病心脏自主神经病变

心脏自主神经病变是糖尿病患者常见的慢性并发症之一,临床表现复杂性和病情进展隐匿性,常被临床医生忽略,无痛性心肌梗死、心源性猝死与其密切相关。患有心脏自主神经病变(CAN)的糖尿病患者的相对死亡风险为3.65,即使与其他常见风险因素相比,CAN也是死亡率的有力预测因子^[26]。CAN患者均合

并有HRV水平降低,且降低的水平与心血管疾病的发展独立相关,在调整年龄、病程、糖化血红蛋白等变量后,SDNN、rMSSD、HF、LF是糖尿病患者发生不良心血管事件结局的显著预测因子^[27]。然而,在2型糖尿病患者的早期阶段,CAN可能是无症状的,并可能被忽视,传统上主要依靠心血管反应试验评估糖尿病患者早期自主神经功能。但是近年来我们发现糖尿病患者在还未出现自主神经损害症状、心血管反应试验阴性时,HRV就有明显的下降,因此HRV降低可作为自主神经病变的早期预警^[28]。糖尿病患者HRV下降的程度与病程长短、血糖波动情况、糖化血红蛋白水平及残存C肽分泌功能具有明显的相关性^[29-30],较大的血糖波动容易诱发氧化应激、加重血管内皮及自主神经功能的损害^[31]。此外HRV还有助于糖尿病足、视网膜病变以及其他血管并发症的诊断^[32-33]。因此,筛查早期CAN对于预防糖尿病相关并发症、降低心血管疾病的死亡率非常重要。

4 HRV与呼吸系统疾病

4.1 HRV与慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病是呼吸系统最常见的疾病之一,其特征是不可逆性的气流受限所引起的呼吸困难。研究表明心脏自主神经功能紊乱在其病理生理变化中发挥重要作用,长期的低氧、高碳酸血症、胸内压增加,打破自主神经的平衡,使交感神经兴奋性的异常增加,出现HRV的改变^[34]。HRV的下降程度与患者急性加重次数、肺动脉压力大小呈负相关,通过肺功能锻炼不仅可以改善患者的肺功能,对心脏自主神经功能也有良好的调节作用,故HRV对于评估患者病情严重程度及预后情况具有重要意义^[35-36]。

4.2 HRV与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征

健康人群夜间睡眠主要以迷走神经控制心率为主。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合的患者因夜间反复出现的异常呼吸事件,如低通气、呼吸暂停,造成间歇性缺氧、高碳酸血症从而刺激交感神经,出现以迷走神经为主导向交感神经为主导的不断转变,而长期的自主神经功能紊乱容易增加各种心血管疾病的发生风险^[37]。研究表明低HRV与异常呼吸事件发生前后RR间隔的差异性、夜间低通气持续时间、男性均密切相关^[38]。睡眠监测联合24小时动态心电图有利于我们更好地评估患者病情,动态监测患者睡眠时的心律失常情况,对患者可能出现的心血管疾病发生风险做出早期的风险预测^[39]。

4.3 HRV 与新型冠状病毒肺炎(COVID-19)

自 2019 年起, COVID-19 开始逐渐蔓延至世界各地, 主要以发热、咳嗽、鼻塞等为主要症状, 多数患者预后良好, 但部分重型患者可发生急性呼吸窘迫综合征、脓毒血症甚至死亡, 这些严重影响了人们的健康及正常生活。COVID-19 主要侵犯呼吸系统, 但仍会累及消化系统、心脏等肺外组织。根据流行病学调查显示, 心脏损伤是该病的一个突出重点, 大约有 20%~30% 的住院患者出现心肌损伤, 且这些患者的死亡率比无心脏损伤患者高 10 倍左右^[40-41]。心脏损伤的机制目前尚不明确, 可能与免疫应答、炎症风暴、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、低氧血症等多种因素相关。通过观察新冠肺炎患者心率、HRV 与肺部CT、白介素之间的关系, 发现随着患者肺部炎症程度的加深, SDNN、rMSSD、pNN50、HF 不断降低, 同时 LF/HF、LF 不断升高, 体现了交感神经活性不断增强、迷走神经活性逐渐被抑制以及机体抗压能力不断下降的过程^[42]。通过监测HRV 的变化, 有利于我们早期识别 COVID-19 可能发生的心血管并发症, 预测及规避患者心源性猝死风险。

5 HRV 与神经系统疾病

5.1 脑卒中

众所周知, 脑卒中在临床上有着较高的病死率和致残率, 其不仅与出血或梗死的部位、范围相关, 也与患者的年龄、是否合并其他基础病密切相关。当波及人体的高级中枢时, 常引起神经、体液障碍, 进而产生一系列与急性心肌梗死、心律失常、急性心衰的类似症状, 我们常称其为脑心综合征。此类心脏事件与自主神经功能的紊乱密切相关, 故而脑卒中患者早期测定 HRV 对于病情的评估、预后也具有重要价值。研究表明缺血性脑卒中患者的心脏自主神经功能受损在早期极为明显, 其损伤程度与卒中量表(NIHSS) 评分呈现正相关, 同时急性脑血管事件后的自主神经功能调节障碍与脑卒中患者的不良预后也密切相关^[43-44]。这种神经失调可能在急性期后逐渐恢复, 然而与健康的受试者相比, HRV 在急性期 6 个月后仍显著降低^[45], 表明在脑卒中早期发生心律失常、心源性猝死的可能性更高。HRV 对于脑梗死部位的预测也十分重要, Constantinescu 等^[46] 进一步研究证实左侧大脑中动脉缺血性卒中患者中, 主要以迷走神经控制心率为主, 而右侧大脑中动脉缺血性卒中患者的心率以交感神经控制为主, 故左侧脑卒中患者表现出对心率的副交感神

经调节作用增强, rMSSD、pNN50 和 HF 更高。因此, 若我们能结合 HRV 为有神经源性心脏综合征风险的脑卒中患者提早制定预后评分, 提前进行干预, 便可以有效预防致命的心脏事件。

5.2 HRV 与癫痫

癫痫主要是由脑部神经元异常放电所导致的, 癫痫猝死(SUDEP) 是癫痫患者死亡的常见原因, 而自主神经功能障碍、发作期心脏或呼吸节律的异常被认为是SUDEP 的主要原因^[47-48]。SUDEP 患者的rMSSD 为非 SUDEP 组的一半, pNN50 水平也明显低于非 SUDEP 组^[49]。研究其发生的预测指标、对患者猝死进行危险分层成了医学界关注的热点, 也是难点之一。对于癫痫的治疗方法, 除了药物以及传统的癫痫病灶切除术, 迷走神经刺激也成为近年大家关注的热点, 它是一种基于神经调节的方法。研究发现在迷走神经刺激的前后, HRV 指标(包括LF、HF、LF/HF、rMSSD、SDNN) 之间无显著性差异, 说明在有效抗癫痫的基础上, 这种神经调节方法很少引起癫痫患者心血管自主神经功能障碍^[50]。

6 HRV 与精神系统疾病

目前精神系统疾病已经成为继心血管疾病之后的第二大常见疾病, 其中以焦虑、抑郁患者占绝大多数。HRV 被认为是精神病学中一种有用的临床标记物, 代表着副交感神经抑制和过度交感神经激活的联合作用, 反映机体对于内外环境变化的适应性反应。研究发现 rMSSD、SDANN、HF 等 HRV 指标在抑郁症、焦虑障碍患者中显著降低, 且与症状严重程度呈负相关^[3]。张谦等^[51] 发现有精神心理障碍的患者常以迷走神经功能降低为主, 而焦虑和惊恐患者下降的程度更明显, 也更易出现自主神经功能紊乱的症状。临床上许多慢性病患者在长期的治疗周期中常会产生许多负面情绪, 其与自身疾病互为因果形成恶性循环, 若我们能通过有效的治疗方法改善患者的心理状态, 可以进一步提高治疗效果。

7 局限性及发展前景

心率变异性在临床上的应用价值被日益受到重视, 虽然检测和获取相对比较方便, 但仍存在一定的局限性: (1) 受检者年龄、情绪、运动、用药等因素影响较大, 个体之间存在较大差异; (2) 需窦性心律, 并进行长时间的分析; (3) HRV 的分析方法有多种, 但是目前最佳的评估标准尚无定论; (4) 无论是心血管疾病还是非心血管疾病, 其最佳的检测时间还不确定。因

此临床工作中我们可以联合一些床旁自主神经功能检查以及检测压力反射敏感性共同评估患者的自主神经功能,对疾病的严重程度及预后提早作出预测,必要时可通过药物干预改善自主神经功能。当然也需要临床工作者们对HRV 继续进行深入研究,减少其影响因素、寻求最佳的测量时间、增加抗干扰性、改进分析技术。相信随着心电信号处理技术的不断发展,HRV 分析这一无创性监测技术将会给临床工作带来更大的帮助。

参考文献:

- [1] CYANKIEWICZ I, ZAREBA W. Heart rate variability[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 117: 379-393.
- [2] TIWARI R, KUMAR R, MALIK S, et al. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(5): e160721189770.
- [3] PHAM T, LAU J, CHEN S, et al. Heart rate variability in psychology: A review of HRV indices and an analysis tutorial[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(12): 3998.
- [4] FENG J, WANG A, GAO C, et al. Altered heart rate variability depend on the characteristics of coronary lesions in stable angina pectoris[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(6): 496-501.
- [5] 胥军, 吴建中, 姜海燕, 等. 冠心病患者心率变异性与冠状动脉病变狭窄范围及严重程度关系的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(9): 1679-1682.
- [6] BUCCELLETTI E, GILARDI E, SCAINI E, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: Systematic literature review and meta-analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2009, 13(4): 299-307.
- [7] ZHANG Y, WANG J, XU Y. Value of heart rate variability on dynamic electrocardiogram in predicting ventricular fibrillation in elderly acute myocardial infarction patients[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 3488-3494.
- [8] SHAH A S, LAMPERT R, GOLDBERG J, et al. Alterations in heart rate variability are associated with abnormal myocardial perfusion[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 305: 99-105.
- [9] GOLDENBERG I, GOLDKORN R, SHLOMO N, et al. Heart rate variability for risk assessment of myocardial ischemia in patients without known coronary artery disease: The HRV-DETECT (heart rate variability for the detection of myocardial ischemia) study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(24): e014540.
- [10] JULARIO R, MULIA E P B, RACHMI D A, et al. Evaluation of heart rate variability using 24-hour Holter electrocardiography in hypertensive patients[J]. *J Arrhythm*, 2020, 37(1): 157-164.
- [11] 邓兆敏, 陈莉, 陈欣欣. 原发性高血压合并左心室肥厚对交感神经活性的影响及与血压分级的关系研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(6): 610-613.
- [12] 齐连芬, 胡元会, 方业明, 等. 老年高血压患者心率变异性与血压晨峰现象[J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(11): 1039-1040.
- [13] DOREY T W, MOGHTEDAEI M, ROSE R A. Altered heart rate variability in angiotensin II-mediated hypertension is associated with impaired autonomic nervous system signaling and intrinsic sinoatrial node dysfunction[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(8): 1360-1370.
- [14] MELILLO P, IZZO R, DE LUCA N, et al. Heart rate variability and target organ damage in hypertensive patients[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12: 105.
- [15] 王靖荣, 刘莹, 姜一农, 等. 同步心率变异性、血压变异性与原发性高血压血管损伤的相关性研究[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 984-988.
- [16] 黄良玉, 郑春晓, 李海燕. 原发性高血压患者心率变异性与动脉硬化的相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(3): 262-264.
- [17] PHADUMDEO V M, WEINBERG S H. Heart rate variability alters cardiac repolarization and electromechanical dynamics[J]. *J Theor Biol*, 2018, 442: 31-43.
- [18] KHAN A A, JUNEJO R T, THOMAS G N, et al. Heart rate variability in patients with atrial fibrillation and hypertension[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(1): e13361.
- [19] ZHU Z, WANG W, CHENG Y, et al. The predictive value of heart rate variability indices tested in early period after radiofrequency catheter ablation for the recurrence of atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(6): 1350-1355.
- [20] TRIPOSKIADIS F, KARAYANNIS G, GIAMOUZIS G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(19): 1747-1762.
- [21] 刘发军, 薛礼, 陈鸿武, 等. 心率变异性联合NT-proBNP对心力衰竭病人再入院率的预测价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(9): 1166-1169.
- [22] AL-ZAITI S S, PIETRASIK G, GAREY M G, et al. The role of heart rate variability, heart rate turbulence, and deceleration capacity in predicting cause-specific mortality in chronic heart failure[J]. *J Electrocardiol*, 2019, 52: 70-74.
- [23] BESNIER F, LABRUNÉE M, Richard L, et al. Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure. A randomised controlled trial[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(5): 321-328.
- [24] DE FERRARI G M, SCHWARTZ P J. Vagus nerve stimulation: From pre-clinical to clinical application: Challenges and future directions[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(2): 195-203.
- [25] VERRIER R L, LIBBUS I, NEARING B D, et al. Multifactorial benefits of chronic vagus nerve stimulation on autonomic function and cardiac electrical stability in heart failure patients

- with reduced ejection fraction[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 855756.
- [26] AGASHE S, PETAK S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2018, 14(4): 251-256.
- [27] CHA S A, PARK Y M, YUN J S, et al. Time- and frequency-domain measures of heart rate variability predict cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 143: 159-169.
- [28] 管强, 谈跃, 纳治英, 等. 2型糖尿病患者自主神经病变诊断方法的临床研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2005, 25(1): 65-66.
- [29] BENICHO T, PEREIRA B, MERMILOD M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195166.
- [30] 吴丹, 李竹, 汤云昭, 等. 2型糖尿病患者心率变异性相关性研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2022, 30(9): 700-703.
- [31] MONNIER L, MAS E, GINET C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA*, 2006, 295(14): 1681-1687.
- [32] KAZE A D, YUYUN M F, AHIMA R S, et al. Association of heart rate variability with progression of retinopathy among adults with type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2022, 39(7): e14857.
- [33] TUTTOLOMONDO A, DEL CUORE A, LA MALFA A, et al. Assessment of heart rate variability (HRV) in subjects with type 2 diabetes mellitus with and without diabetic foot: Correlations with endothelial dysfunction indices and markers of adipo-inflammatory dysfunction[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 142.
- [34] VAN GESTEL A J, KOHLER M, STEIER J, et al. Cardiac autonomic function and cardiovascular response to exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *COPD*, 2012, 9(2): 160-165.
- [35] 朱代峰, 钱晓君, 张雪, 等. 慢阻肺患者的心率变异性临床分析[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(5): 797-801.
- [36] 杨亚萍, 邢江, 冀美佳, 等. 心率变异性在慢性阻塞性肺疾病患者预后评估中的价值 [J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(12): 1425-1428.
- [37] 穆热提·阿卜迪肖库尔, 冯艳. 阻塞性睡眠呼吸暂停对心脏自主神经稳态的影响[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2021, 35(6): 548-552.
- [38] HIETAKOSTE S, KORKALAINEN H, KAINULAINEN S, et al. Longer apneas and hypopneas are associated with greater ultra-short-term HRV in obstructive sleep apnea[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21556.
- [39] 陈辉, 张冬花, 刘虹宏, 等. 心率变异性指标对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的辅助诊断价值[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(5): 623-625, 629.
- [40] AKHMEROV A, MARBÁN E. COVID-19 and the heart[J]. *Circ Res*, 2020, 126(10): 1443-1455.
- [41] SHI S, QIN M, SHEN B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7): 802-810.
- [42] 仲月霞, 李沛, 张楠, 等. 动态心率分析用于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者心肺功能评估和监测的研究[J]. *生物医学工程研究*, 2021, 40(3): 252-255, 280.
- [43] TOBALDINI E, SACCO R M, SERAFINO S, et al. Cardiac autonomic derangement is associated with worse neurological outcome in the very early phases of ischemic stroke[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 852.
- [44] CARANDINA A, LAZZERI G, VILLA D, et al. Targeting the autonomic nervous system for risk stratification, outcome prediction and neuromodulation in ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2357.
- [45] LAKUSIC N, MAHOVIC D, BABIC T. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke[J]. *Acta Neurol Belg*, 2005, 105(1): 39-42.
- [46] CONSTANTINESCU V, ARSENESCU-GEORGESCU C, MATEI D, et al. Heart rate variability analysis and cardiac dysautonomia in ischemic stroke patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 186: 105528.
- [47] GALLI A, LOMBARDI F. Heart rate variability regression and risk of sudden unexpected death in epilepsy[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 99: 49-52.
- [48] MANOLIS T A, MANOLIS A A, MELITA H, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: The neuro-cardio-respiratory connection[J]. *Seizure*, 2019, 64: 65-73.
- [49] MYERS K A, BELLO-ESPINOSA L E, SYMONDS J D, et al. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(7): 1372-1380.
- [50] WU M L, HU D M, WANG J J, et al. Pre- and postoperative heart rate variability and vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy - A meta- analysis[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 123: 108247.
- [51] 张谦, 栾彤, 沈洁, 等. 焦虑抑郁患者的心率变异性特点[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2008, 28(5): 804-806.