

脑小血管病患者心率变异性与认知功能的相关性

姚慧霞¹, 郭红菊², 栾晓倩¹, 柳达³

(1.石河子大学医学院, 新疆 石河子 832000;

2.河南科技大学第二附属医院 CCU, 河南 洛阳 471000;

3.石河子大学第一附属医院老年医学科, 新疆 石河子 832000)

摘要:目的 探讨脑小血管病(CSVD)患者心率变异性(HRV)与认知功能的相关性。方法 选取2021年11月-2022年11月在石河子大学医学院第一附属医院就诊的CSVD患者136例,根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分结果将患者分为无认知功能障碍组(MoCA \geq 26分,75例)和认知功能障碍组(MoCA $<$ 26分,61例),比较两组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、D二聚体及HRV指标,采用Spearman相关分析探讨HRV指标与MoCA评分的相关性,采用二元Logistic回归模型分析CSVD患者认知功能障碍的影响因素。结果 两组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、D二聚体水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);认知功能障碍组全部正常窦性心搏RR间期的标准差(SDNN)、全程5 min正常RR间期标准差的平均值(SDNNindex)、相邻正常RR间期相差超过50 ms的心搏数占总窦性心搏数的百分比(PNN50)、低频功率(LF)值均低于无认知功能障碍组($P<0.05$);Spearman相关分析显示,CSVD患者MoCA评分与SDNN($r=0.454$)、全程每5 min正常RR间期均值的标准差(SDANN)($r=0.260$)、SDNNindex($r=0.401$)、PNN50($r=0.263$)、LF($r=0.347$)均呈正相关;多因素Logistic回归分析显示,SDNNindex是脑小血管病患者认知功能障碍的影响因素[OR=0.943,95%CI:0.891~0.999, $P=0.045$]。结论 SDNNindex是脑小血管病患者认知功能障碍的影响因素。

关键词:脑小血管病;心率变异性;认知功能

中图分类号:R743

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.18.020

文章编号:1006-1959(2023)18-0110-04

Correlation Between Heart Rate Variability and Cognitive Function in Patients with Cerebral Small Vessel Disease

YAO Hui-xia¹, GUO Hong-ju², LUAN Xiao-qian¹, LIU Da³

(1.Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000, Xinjiang, China;

2.CCU of the Second Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan, China;

3.Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between heart rate variability (HRV) and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** A total of 136 patients with CSVD who were treated in the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine from November 2021 to November 2022 were selected. According to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score, the patients were divided into non-cognitive impairment group (MoCA \geq 26 scores, 75 patients) and cognitive impairment group (MoCA $<$ 26 scores, 61 patients). Age, gender, smoking history, drinking history, hypertension history, triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein, D-dimer and HRV indexes were compared between the two groups. Spearman correlation analysis was used to explore the correlation between HRV index and MoCA score. Binary Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of cognitive dysfunction in CSVD patients. **Results** There was no significant difference in age, sex, smoking history, drinking history, hypertension history, triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein and D-dimer between the two groups ($P>0.05$). The standard deviation of NN intervals (SDNN), the standard deviation of all 5-minute RR intervals (SDNNindex), the percent of NN50 in the total number of NN intervals (PNN50), and the low frequency power (LF) values in the cognitive dysfunction group were lower than those in the non-cognitive dysfunction group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that MoCA score was positively correlated with SDNN ($r=0.454$), SDANN ($r=0.260$), SDNNindex ($r=0.401$), PNN50 ($r=0.263$) and LF ($r=0.347$) in CSVD patients. Multivariate logistic regression analysis showed that SDNNindex was an influencing factor of cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease [OR=0.943, 95% CI: 0.891-0.999, $P=0.045$]. **Conclusion** SDNNindex is an influencing factor of cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease.

Key words: Cerebral small vessel disease; Heart rate variability; Cognitive function

作者简介:姚慧霞(1995.8-),女,陕西略阳县人,硕士,主要从事老年心血管病研究

通讯作者:柳达(1964.11-),女,新疆石河子人,硕士,主任医师,教授,主要从事老年高血压、冠心病的基础与临床研究

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD)是指各种原因引起累及颅内小血管损伤而导致的一系列临床、影像、病理综合征^[1],影像学主要表现为近期皮质下小梗死(RSSI)、腔隙、脑白质高信号(WMH)、血管周围间隙(PVS)、脑微出血(CMB)和脑萎缩^[2]。由于CSVD起病隐匿,容易被患者及临床医生忽视,所以CSVD患者的诊断和治疗易被延误。而随着病情的进展,5年内可有18.2%的患者发生认知功能障碍^[3],严重影响其生活质量。目前关于CSVD患者发生认知障碍的病因和发病机制尚未完全明确。有研究表明^[4],心率变异性(HRV)的下降与WMH的进展有关。另有研究表明^[5],HRV降低是PVS相关认知障碍的独立影响因素,但是关于HRV是否参与了CSVD相关认知功能障碍的国内研究甚少。因此,本研究拟探讨HRV与CSVD患者认知功能的相关性,为CSVD相关认知功能障碍的早期发现和干预提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2021年11月3日-2022年11月5日在石河子大学医学院第一附属医院就诊并完成头颅MRI及24 h动态心电图的136例CSVD患者的临床资料,其中男63例,女73例;年龄65~73岁,中位年龄68.00(66.00,70.00)岁。根据认知功能障碍发生情况将其分无认知功能障碍组(75例)及认知功能障碍组(61例)。纳入标准:①符合脑小血管病诊断标准^[2],此项评估由我院2名放射科医生完成;②年龄≥65岁。排除标准:①合并脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血等大血管病变,合并颅内感染、颅内肿瘤、头部外伤;②合并阿尔兹海默症、帕金森、癫痫、意识丧失的脑震荡等神经系统疾病;③合并心律失常、冠心病、心肌病、心力衰竭、糖尿病、甲亢等影响HRV的疾病;④合并急性慢性感染性疾病,合并自身免疫性疾病及严重肝肾功能不全;⑤合并精

神、心理疾病;⑥服用影响认知功能的药物;⑦行动态心电图1周前服用β-受体阻滞剂等影响HRV的药物。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集两组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、D二聚体等相关实验室检查资料。

1.2.2 HRV分析 采用24 h动态心电图分析HRV参数,包括:24 h平均心率、全部正常窦性心搏RR间期的标准差(SDNN)、全程每5 min正常RR间期均值的标准差(SDANN)、全程5 min正常RR间期标准差的平均值(SDNNindex)、相邻正常RR间期差值的均方根(rMSSD)、相邻正常RR间期相差超过50 ms的心搏数占总窦性心搏数的百分比(PNN50)、低频功率(LF)及高频功率(HF)。

1.2.3 认知功能评价 采用MoCA对患者进行认知功能评价,包括视空间与执行功能、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向等方面,总分30分,≥26分为正常,<26分为认知功能障碍,受教育年限≤12年加1分。

1.3 统计学方法 使用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理,正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验;非正态分布的计量资料以[M(P_{25} , P_{75})]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 或者校正 χ^2 检验;采用Spearman相关性分析探讨CVSD患者HRV指标与MoCA评分的相关性,采用二元Logistic回归模型分析探讨CVSD认知功能障碍的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、D二聚体水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组一般资料比较[$\bar{x} \pm s$, M(P_{25} , P_{75})]

项目	无认知功能障碍组(n=75)	认知功能障碍组(n=61)	统计值	P
年龄(岁)	68.00(66.00,70.00)	69.00(67.00,70.50)	Z=-1.496	0.135
性别(男/女)	38/37	25/36	$\chi^2=1.269$	0.260
吸烟史[n(%)]	16(21.30)	11(18.00)	$\chi^2=0.230$	0.631
饮酒史[n(%)]	20(26.70)	16(26.20)	$\chi^2=0.030$	0.954
高血压病史[n(%)]	37(49.30)	31(50.80)	$\chi^2=0.030$	0.863
甘油三酯(mmmol/L)	1.40±0.61	1.47±0.60	t=0.597	0.552
总胆固醇(mmmol/L)	4.39±0.90	4.33±0.88	t=0.396	0.693
低密度脂蛋白(mmmol/L)	2.30±0.65	2.26±0.61	t=0.286	0.775
高密度脂蛋白(mmmol/L)	1.30(1.11,1.43)	1.23(1.10,1.34)	Z=-1.346	0.178
D二聚体(mg/L)	0.48(0.28,0.61)	0.40(0.26,0.56)	Z=-0.927	0.354

2.2 两组 HRV 指标比较 认知功能障碍组 SDNN、SDNNindex、PNN50、LF 低于无认知功能障碍组 ($P<0.05$), 两组 SDANN、rMSSD、HF 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

2.3 HRV 与 MoCA 评分的相关性 Spearman 相关分析显示: CSVD 患者 MoCA 评分与 SDNN、SDANN、SDNNindex、PNN50、LF 呈正相关, 与 rMSSD、HF 无

关, 见表 3。

2.4 认知功能障碍的影响因素分析 以有无认知功能障碍为因变量, SDNN、SDNNindex、LF、PNN50 为协变量, 建立二元 Logistic 回归分析模型, 结果显示, SDNNindex 是 CSVD 患者认知功能障碍的影响因素 ($OR=0.943, 95\% CI: 0.891\sim 0.999, P=0.045$), 见表 4。

表 2 两组 HRV 指标比较 [$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项目	无认知功能障碍组 ($n=75$)	认知功能障碍组 ($n=61$)	统计值	P
心率(次/min)	74.04 \pm 11.09	72.93 \pm 10.87	$t=0.549$	0.584
SDNN(ms)	128.00(114.00, 144.00)	114.00(107.00, 127.50)	$Z=-3.700$	0.000
SDANN(ms)	117.00(101.00, 130.00)	110.00(97.00, 129.00)	$Z=-1.530$	0.126
SDNNindex(ms)	51.00(41.00, 58.00)	40.00(38.00, 45.00)	$Z=-3.741$	0.000
rMSSD(ms)	28.00(23.00, 34.00)	25.00(22.00, 38.50)	$Z=-0.815$	0.415
PNN50(%)	4.00(2.09, 10.00)	4.00(2.00, 5.00)	$Z=-1.950$	0.049
LF(ms ²)	461.00(278.00, 658.00)	342.00(228.50, 550.00)	$Z=-2.090$	0.037
HF(ms ²)	215.00(131.00, 313.00)	195.00(110.00, 30.00)	$Z=-0.190$	0.913

表 3 HRV 与 MoCA 评分的相关性

项目	心率	SDNN	SDANN	SDNNindex	rMSSD	PNN50	LF	HF
r	0.003	0.454	0.260	0.401	0.137	0.263	0.347	0.106
P	0.970	0.000	0.002	0.000	0.113	0.002	0.000	0.219

表 4 认知功能障碍功能相关影响因素的
二元 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
SDNN	-0.017	0.012	1.999	0.157	0.983	0.960~1.007
SDNNindex	-0.058	0.029	4.026	0.045	0.943	0.891~0.999
LF	0.000	0.001	0.029	0.866	1.000	0.998~1.002
PNN50	0.086	0.046	3.394	0.065	1.089	0.995~1.193

3 讨论

随着人口老龄化的加速及脑血管病危险因素的高发, CSVD 发病率呈逐年递增的趋势, 且由于其发病隐匿, 很容易被误诊、漏诊, 因而延误患者的最佳治疗时间。随着病情的发展, 患者神经功能缺损加重, 有可能发生认知功能障碍、痴呆等^[3], 所以临床应加强对 CSVD 的早期发现及诊断, 控制 CSVD 相关认知功能障碍的危险因素。

HRV 是通过分析动态心电图心博间期的变异性来反映心脏自主神经平衡和协调关系, 被广泛用于评价自主神经功能^[6]。研究表明, HRV 的降低与神经功能缺损、卒中后发生认知功能障碍^[7]及心血管病发生认知障碍^[8]相关。本研究结果显示, SDNN、

SDANN、SDNNindex、PNN50、LF 与 MoCA 评分呈正相关, 即 HRV 水平较高时, 认知功能评分较高; SDNNindex 与认知功能独立相关。HRV 指标中, SDNN、SDNNindex 反映自主神经整体活性, SDANN 反映交感神经活性, PNN50 反映副交感神经活性, LF 可反映交感神经和副交感神经的混合作用。HRV 越低, 交感神经张力越高, 副交感神经活性越低。因此本研究提示, HRV 的降低即交感神经张力增高、副交感神经活性下降可能是 CSVD 患者认知功能障碍的危险因素。HRV 的降低导致 CSVD 患者发生认知功能障碍可能的原因有: ①迷走神经可通过胆碱能抗炎途径的反射激活产生快速的抗炎反应。研究发现, 神经系统通过迷走神经的炎症反射, 可以抑制细胞因子的释放^[9,10], 刺激迷走神经, 可抑制 TNF、IL-1、IL-6 和 IL-8 的释放^[11]。而血清 TNF- α 水平的升高是 CSVD 患者发生认知功能障碍的潜在预测指标^[12]。另有研究发现, TNF- α ^[13]、IL-17 和 IL-23^[14]可能是阿尔茨海默病进展的早期标志物。因此, HRV 降低可能通过减少迷走神经的抗炎反射来损害认知功能。②自主神经系统通过调节心输出量调节脑血

流量,使脑血流量维持平衡^[15]。在缺乏吻合支的脑小血管网络中,微小血管管壁薄、弹性差,缺乏自我调节,HRV降低易导致脑微小动脉血流量调节异常,导致血管内皮损伤^[16],损伤的内皮血管平滑肌增殖,从而减少脑灌注,长期的缺血缺氧会破坏大脑功能区神经轴突和髓鞘的完整性,引起大脑退行性病变。有研究表明^[17],作为血管内皮损伤的标志物细胞间黏附因子-1的升高与缺血性CSVD患者发生认知功能障碍显著相关。③自主神经可调控血压,心率变异性降低会导致血压变异性增大,CSVD病变导致脑组织对血压变化适应能力显著下降,血压变异性增大可导致脑灌注减少、血管压力增大、血管内皮损伤等,最终发生认知功能障碍^[18]。国内有多项研究也证实了血压变异性增大与脑小血管病认知功能障碍显著相关^[19]。研究表明^[20],在50岁及以上的人群中,较低的SDNN、LF和LF/HF比值与较低MoCA评分显著相关。在一项房颤人群的研究中,发现自主神经功能受损与房颤患者认知功能障碍相关^[21]。

综上所述,HRV的降低可能是CSVD患者认知功能障碍的危险因素,自主神经功能障碍可能是CSVD患者发生认知功能障碍的早期指标,利用动态心电图对患者进行监测并及时采取干预措施调节CSVD患者心率变异性水平,对于CSVD患者认知功能障碍的预防可能有积极意义。

参考文献:

- [1]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑小血管病诊治指南[J].中华神经科杂志,2022,55(8):807-818.
- [2]Wardlaw JM,Smith EE,Biessels GJ,et al.Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J].The Lancet Neurology,2013,12(8):822-838.
- [3]Zeestraten EA,Lawrence AJ,Lambert C,et al.Change in multimodal MRI markers predicts dementia risk in cerebral small vessel disease[J].Neurology,2017,89(18):1869-1876.
- [4]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的相关性分析[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(5):43-48.
- [5]Zhou D,Lu C,Su C,et al.Relationship between heart rate variability and cognitive function in patients with enlarged perivascular space [J].Frontiers in Aging Neuroscience,2022,14:1031031.
- [6]Billman GE.Heart rate variability—a historical perspective [J].Frontiers in Physiology,2011,2:86.
- [7]林敬源,丁汉森,杨丹.心房颤动合并脑梗死高龄患者认知功

能障碍与心率变异性的关系 [J].现代电生理学杂志,2019,26(3):141-145.

[8]Imbimbo C,Spallazzi M,Ferrari-Pellegrini F,et al.Heart rate variability and cognitive performance in adults with cardiovascular risk[J].Cerebral Circulation-Cognition and Behavior,2022,3:100136.

[9]Tracey KJ.The inflammatory reflex[J].Nature,2002,420(6917):853-859.

[10]Wang H,Yu M,Ochani M,et al.Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation [J].Nature,2003,421(6921):384-388.

[11]Wang H,Liao H,Ochani M,et al.Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis [J].Nature Medicine,2004,10(11):1216-1221.

[12]Mu L,Jiang L,Chen J,et al.Serum Inflammatory Factors and Oxidative Stress Factors Are Associated With Increased Risk of Frailty and Cognitive Frailty in Patients With Cerebral Small Vessel Disease[J].Frontiers in Neurology,2022,12:786277.

[13]Magalhães CA,Ferreira CN,Loures CMG,et al.Leptin, hsCRP,TNF- α and IL-6 levels from normal aging to dementia:Relationship with cognitive and functional status[J].Journal of Clinical Neuroscience,2018,56:150-155.

[14]Dubenko OE,Chyniak OS,Potapov OO.Levels of proinflammatory cytokines IL-17 and IL-23 in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and vascular dementia[J].Wiad Lek,2021,74(1):68-71.

[15]Krueger M,Bechmann I.CNS pericytes: concepts, misconceptions, and a way out[J].Glia,2010,58(1):1-10.

[16]Wardlaw JM,Smith C,Dichgans M.Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging [J].The Lancet Neurology,2013,12(5):483-497.

[17]王雯,窦荣花,邱志新,等.缺血性脑小血管病患者脂蛋白和内皮系统生物学标志物与血管性认知障碍的相关性[J].中华老年多器官疾病杂志,2022,21(7):506-510.

[18]Tarumi T,Dunsky DI,Khan MA,et al.Dynamic cerebral autoregulation and tissue oxygenation in amnesic mild cognitive impairment[J].Journal of Alzheimer's Disease,2014,41(3):765-778.

[19]蒋抗.老年轻度认知功能障碍与血压变异性的相关性分析[D].石河子:石河子大学,2019.

[20]Frewen J,Finucane C,Savva GM,et al.Cognitive function is associated with impaired heart rate variability in ageing adults: the Irish longitudinal study on ageing wave one results[J].Clinical Autonomic Research,2013,23(6):313-323.

[21]Hämmerle P,Aeschbacher S,Springer A,et al.Cardiac autonomic function and cognitive performance in patients with atrial fibrillation[J].Clinical Research in Cardiology,2022,111(1):60-69.

收稿日期:2022-12-22;修回日期:2023-01-19

编辑/成森