

· 临床研究 ·

心率变化与心力衰竭不同发展阶段的关系

姚亚军¹, 亓鹏^{2*}, 胡亦新², 马文敏²(¹安徽医科大学306医院临床学院(解放军第306医院)干部病房, 合肥 230032; ²解放军第306医院干部病房, 北京 100101)

【摘要】目的 研究运动前后心率变化与心力衰竭(HF)不同发展阶段的关系。**方法** 根据ACC/AHA心衰分期标准,选择正常对照组70例、HF高危因素组70例、心功能代偿组70例、HF组32例。以6min步行作为运动负荷,记录受试者运动前后心率的变化,并测量步行距离。比较HF不同发展阶段受试者心率的变化及步行距离,分析心率与6min步行距离的关系。**结果** 心功能代偿组及HF组静息心率高于正常对照组及HF高危因素组($P < 0.05$)。运动后即刻心率4组组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。心率变化幅度随HF的不同发展阶段呈递减趋势($P < 0.05$)。6min步行距离随HF的不同发展阶段呈递减趋势($P < 0.05$)。静息心率与6min步行距离呈负相关($r = -0.311, P < 0.01$),心率变化幅度与6min步行距离呈正相关($r = 0.386, P < 0.01$)。**结论** 静息心率的增快、运动后心率变化幅度的降低及6min步行距离的缩短既可作为判断心功能进入代偿期的评估指标,也可作为HF进展的评估指标。

【关键词】 心力衰竭; 心率; 6分钟步行运动试验

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00136

Heart rate variation and development of heart failure

YAO Yajun¹, QI Peng^{2*}, HU Yixin², MA WenMin²(¹Cadre's Ward, 306th Clinical Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; ²Cadre's Ward, Chinese PLA 306th Hospital, Beijing 100101, China)

【Abstract】 Objective To study the role of heart rate(HR) variation in predicting the development of heart failure(HF). **Methods** According to the standard of HF staging system from the American Cardiology College (ACC)/the American Heart Association (AHA), four groups of the subjects were involved in the study: the normal control group (70 cases), HF high risk group(70 cases), cardiac function compensatory group(70 cases) and HF group (32 cases). All subjects underwent the 6-minute walk test. HR before and after the exercise was compared, and the walking distance was recorded. The HR variation and the 6-minute walk distance were compared between different groups. The relationship of HR with the 6-minute walk distance was analyzed. **Results** The resting HR was higher in cardiac function compensatory group and HF group than in normal control group and HF high risk group ($P < 0.05$). HR immediately after exercise had no statistical difference between the four groups ($P > 0.05$). The HR variation degree and 6-min walk distance displayed decreasing tendencies with the gradual development of HF ($P < 0.05$). The resting HR and the 6-minute walk distance was negatively correlated ($r = -0.311, P < 0.01$). HR variation degree and the 6-minute walk distance was positively correlated ($r = 0.386, P < 0.01$). **Conclusions** The increase of the resting HR, the reduction of the HR variation degree after exercise and the decrease of the 6-minute walk distance could be used to predict the cardiac function compensatory period and development of HF.

【Key words】 heart failure; heart rate; 6-minute walk test

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)^[1]是一种进展性疾病,是各种心脏疾病的终末阶段,预后差。准确、早期评定CHF患者的心功能状态直接关系到患者的治疗与预后。传统评估心功能的方法多采用NYHA心功能分级。然而这一评估方法多适用于已出现临床症状的心力衰竭(heart failure,

HF)患者,不能反映HF发生发展的病理生理阶段。且太过主观,在短期内频繁变化,对指导治疗措施灵敏性不够^[1]。美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)提出了HF分期的概念,将HF发生发展的病理生理过程分为4期。这种分期方法强调了HF的发生与进展过程,有利于指导HF预防和早

收稿日期: 2011-12-08; 修回日期: 2012-03-04

通讯作者: 亓鹏, Tel: 010-66356168, E-mail: qip306@yahoo.com.cn

期治疗。然而,临床上却缺少对这一进展过程早期的客观评价指标^[1]。因此,寻找准确、早期判断 HF 发展阶段的方法,对于早期识别心功能代偿阶段的亚临床期 HF 人群,进行早期预防性干预、延缓 HF 进程具有重要的临床意义。本研究前瞻性地对 HF A 期(心功能正常)、B 期(心功能代偿)、C 期(心功能失代偿)三个不同阶段的受试者进行了静息心率及运动后心率变化的研究,探讨运动前后心率变化对 HF 早期的评估意义。

1 对象与方法

1.1 对象

2010年10月~2011年11月根据 ACC/AHA HF 分期标准^[1]招募志愿者共 242 例,男性 118 例,女性 124 例,年龄 41~78 岁,平均年龄(63.4 ± 8.0)岁,其中正常对照组 70 例、HF 高危因素组(A 期)70 例、心功能代偿组(B 期)70 例、HF 组(C 期)32 例。HF 组中纽约心脏协会(NYHA)分级 II 级者 25 例、III 级者 7 例。各组入选标准^[1]:(1)正常对照组:健康正常人,各系统皆无疾病;(2)HF 高危因素组:患有高血压病、冠心病、高脂血症、糖尿病等 HF 高危因素,目前尚无心脏的结构或功能异常,也无 HF 的临床症状和体征;(3)心功能代偿组:患有心脏瓣膜病、高血压左室增厚、陈旧性心肌梗死等伴有心脏结构改变或心脏重塑的器质性心脏病,但无 HF 的临床症状和体征;(4)HF 组:患有心脏瓣膜病、高血压心脏病、陈旧性心肌梗死等器质性心脏病,既往或目前出现 HF 的临床症状和(或)体征。排除标准^[2]:合并心律失常、呼吸系统疾病、内分泌系统疾病(糖尿病除外)、肝肾疾病、精神疾病、认知障碍、神经疾病、肌肉骨骼疾病及服用 α-受体阻滞剂、β-受体阻滞剂、钙离子拮抗剂和正性肌力药物。

1.2 方法

所有入选患者经询问病史、体格检查、心电图、超声心动图等检查后均于上午 8:00~11:00^[3]接受静息心率测定,之后施予 6min 的步行作为运动负荷^[3]。服用硝酸酯类药物者于实验前 1 天停用该类药物。运动结束后即刻测量心率、血氧饱和度,观察临床症状,测量记录 6min 步行距离,并计算心率变化幅度[(运动后心率 - 静息心率)/静息心率]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;各组静息心率与运动后心率比较采用配对 *t* 检验,各组静息心率、运动后心率、心率

变化幅度、6min 步行距离多组间比较采用单因素方差分析,静息心率与 6min 步行距离之间的相关性及心率变化幅度与 6min 步行距离之间的相关性分析采用 Pearson 直线相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础资料及临床症状

基础资料详见表 1。在运动过程中,正常对照组及 HF 高危因素组无 1 例出现临床症状,心功能代偿组 10 例出现气短,HF 组 32 例患者全部出现气短。所有气短者在运动结束后均能自行缓解。试验过程中遥测心电图,未见恶性心律失常发生。

2.2 非心力衰竭组心率相关参数及 6 min 步行距离的比较

正常对照组与 HF 高危因素组之间静息心率差异无统计学意义($P > 0.05$;表 2);心功能代偿组静息心率高于正常对照组及 HF 高危因素组($P < 0.05$;表 2)。各组之间运动后心率差异无统计学意义($P > 0.05$;表 2)。正常对照组与 HF 高危因素组之间心率变化幅度差异无统计学意义($P > 0.05$;表 2);心功能代偿组心率变化幅度小于正常对照组及 HF 高危因素组($P < 0.05$;表 2)。

各组间静息血氧饱和度及运动后血氧饱和度差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

正常对照组与 HF 高危因素组之间 6min 步行距离差异无统计学意义($P > 0.05$;表 2);心功能代偿组 6min 步行距离小于正常对照组及 HF 因素组($P < 0.05$;表 2)。

2.3 非 HF 组与 HF 组心率相关参数及 6min 步行距离的比较

2.3.1 基础资料 根据心衰组的基础资料特点,按性别、年龄、身高、体质量等特征,筛选出正常对照组、HF 高危因素组和心功能代偿组各 32 例与 HF 组进行配对,各组均男性 15 例,女性 17 例;40~59 岁 10 例,60~69 岁 12 例,70~80 岁 10 例(表 3)。

2.3.2 静息心率及运动后心率变化 心功能代偿组与 HF 组之间静息心率差异无统计学意义($P > 0.05$;表 4);心功能代偿组及 HF 组静息心率大于正常对照组及 HF 高危因素组($P < 0.05$;表 4)。各组之间运动后心率差异无统计学意义($P > 0.05$;表 4)。心功能代偿组心率变化幅度小于正常对照组及 HF 高危因素组,大于 HF 组($P < 0.05$;表 4)。

2.3.3 运动前后血氧饱和度水平 各组间静息血氧饱和度及运动后血氧饱和度差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 各组基础资料
Table 1 General data of the subjects

指标	正常对照组(n=70)	HF 高危因素组(n=70)	心功能代偿组(n=70)	HF组(n=32)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.4 ± 8.5	62.2 ± 8.2	62.4 ± 7.6	64.5 ± 8.5
男/女(n/n)	35/35	33/37	35/35	15/17
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	160.2 ± 9.3	161.5 ± 8.3	157.5 ± 7.6	157.8 ± 7.6
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	63.6 ± 14.3	63.5 ± 14.2	61.8 ± 9.0	62.3 ± 12.9
基础病因(n)				
高脂血症	0	26	25	3
糖尿病	0	25	5	3
高血压	0	29	60	22
冠心病	0	25	64	21
高血压心脏病	0	0	51	22
退行性心脏瓣膜病	0	0	0	25
风湿性心脏瓣膜病	0	0	0	2
服用药物情况(n)				
α-受体阻断剂	0	0	0	0
β-受体阻滞剂	0	0	0	0
钙离子拮抗剂	0	0	0	0
强心药物	0	0	0	0
利尿剂	0	0	57	20
ACEI类药物	0	16	17	22
ARB类药物	0	12	14	5
降脂药	0	15	25	20
阿司匹林	0	20	50	20
硝酸酯类药物	0	24	64	21

表2 非HF组心率相关参数及6min步行距离的比较
Table 2 Heart rate associated parameters and 6-min walk distance in non-heart failure subjects (n=70, $\bar{x} \pm s$)

组别	静息心率(次/min)	运动后心率(次/min)	心率变化幅度(%)	6min步行距离(m)
正常对照组	68.1 ± 4.9	123.1 ± 11.8 ^{##}	81.5 ± 21.3	554.7 ± 54.3
HF 高危因素组	69.6 ± 7.5	124.8 ± 12.5 ^{##}	81.1 ± 25.2 ^{**}	541.6 ± 47.3 ^{**}
心功能代偿组	73.7 ± 8.7 [▲]	126.3 ± 11.4 ^{##▲}	73.0 ± 20.5 ^{**▲}	513.9 ± 41.8 ^{**▲}

注:与静息心率比较, ^{##}P < 0.01; 与正常对照组比较, ^{**}P < 0.01; 与HF 高危因素组比较, [▲]P < 0.05

2.3.4 6min步行距离 心功能代偿组6min步行距离小于正常对照组及HF 高危因素组, 大于心衰组(P < 0.05; 表4)。

2.4 静息心率及心率变化幅度与步行距离之间的相关性分析

静息心率与6min步行距离呈负相关($r = -0.311$, $P < 0.01$), 运动后心率变化幅度与6min步行距离呈正相关($r = 0.386$, $P < 0.01$)。

3 讨论

慢性HF是一种进展性疾病, 一旦起始, 即使没有新的心肌损害, 临床处于稳定阶段, 仍可自身不断发展, 其5年存活率与恶性肿瘤相仿^[4]。然而与恶性肿瘤不同的是, 对HF 高危人群的早期防治可降低新发HF率, 对HF 人群的早期治疗可改善和延缓HF的进程。有研究证实, HF 早期使用β受体阻滞剂及肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂可使再

入院率降低23%、死亡率降低34%^[5]。因此, 如何区分HF 早期及合适的干预时段成为近年来HF 研究热点。在NYHA 心功能分级中, I级为心功能代偿期, 此阶段无临床症状; 而根据ACC/AHA分期, 其A、B期均无临床症状, 都属于亚临床期。其中NYHA 分级中的I级相当于ACC/AHA分期的B期^[4]。2007年中国HF 指南^[4]提出, 对于A期患者应强调HF 是可以预防的; 对于B期患者积极治疗极其重要。然而目前缺少一种能准确区分HF 发生(A期)和发展早期(B期)的心功能评估方法^[1]。

那么人体中的哪项参数能最早反映出HF 的早期呢? 近年来研究发现, 静息心率增快可以预测HF 患者的预后^[6]。然而, 这种心率代偿性变化是否能够作为HF 早期心功能的评价指标呢? 理论上讲, 当人体耗氧需求增加时, 心脏的第一代偿机制即是心率的增快。当心肌损害或负荷增加时, 心脏便开始启动代偿机制以增加心速率来满足机体的需求。既

表3 非HF组及HF组基础资料
Table 3 General data of subjects in heart failure group and non-heart failure group (n = 32)

指标	正常对照组	HF 高危因素组	心功能代偿组	HF 组
年龄(岁)	64.0 ± 6.2	65.2 ± 6.4	65.6 ± 7.8	64.5 ± 8.5
身高(cm)	157.8 ± 5.6	158.2 ± 8.1	156.9 ± 7.6	157.3 ± 7.7
体质量(kg)	59.3 ± 10.6	63.9 ± 11.5	61.6 ± 11.1	62.3 ± 12.9
基础病因(n)				
高脂血症	0	3	10	3
糖尿病	0	8	2	3
高血压	0	16	27	22
冠心病	0	11	24	21
高血压心脏病	0	0	17	22
退行性心脏瓣膜病	0	0	0	25
风湿性心脏瓣膜病	0	0	0	2
服用药物情况(n)				
利尿剂	0	0	19	20
ACEI 类药物	0	13	9	22
ARB 类药物	0	10	2	5
降脂药(例)	0	9	10	20
阿司匹林(例)	0	10	18	20
硝酸酯类药物(例)	0	15	24	21

表4 各组心率相关参数及6min步行距离的比较
Table 4 Heart rate associated parameters and 6-min walk distance in all subjects (n = 32, $\bar{x} \pm s$)

组别	静息心率(次/min)	运动后心率(次/min)	心率变化幅度(%)	6min 步行距离(m)
正常对照组	67.6 ± 4.7	122.2 ± 9.7 ^{##}	82.5 ± 22.7	549.8 ± 37.9
HF 高危因素组	70.3 ± 8.0	123.3 ± 13.4 ^{##}	80.0 ± 29.5	534.2 ± 42.1
心功能代偿组	74.8 ± 9.6 ^{**△}	23.7 ± 7.9 ^{##}	73.3 ± 19.9 ^{**△}	501.1 ± 35.6 ^{**△△}
HF 组	76.3 ± 8.5 ^{**△▲}	125.1 ± 12.0 ^{##}	60.4 ± 17.5 ^{**△△▲}	455.1 ± 51.2 ^{**△△▲}

注: 与静息心率比较, ^{##}P < 0.01; 与正常对照组比较, ^{**}P < 0.01; 与 HF 高危因素组比较, [△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01; 与心功能代偿组比较, [▲]P < 0.05

往的研究也证实了, 在 HF 早期即左室充盈压轻微增加时已出现交感-肾上腺髓质系统代偿性激活, 其激活效应的体征之一表现为心率的增加^[7], 因此, 认为心率的增加可以反映出心功能代偿机制的启动。

为此, 本研究以 HF 早期发展阶段的神经-体液调节机制^[7]为理论指导, 对正常人(正常对照组)、A 期患者(HF 高危因素组)及 B 期患者(心功能代偿组)的运动前后心率变化进行研究, 结果显示: (1) HF 高危因素组静息心率与正常对照组差异无统计学意义, 表明 HF 高危因素组(A 期)的患者心排出量依然能满足机体需求, 此阶段代偿机制尚未启动。(2) 心功能代偿组静息心率高于正常对照组, 说明此阶段(B 期)机体已启动了心率增快的代偿机制。其发生机制可能是由于交感-肾上腺髓质系统代偿机制被激活, 致使静息心率增快。既往研究发现, NYHA 分级 I 级的 HF 患者血清去甲肾上腺素水平较正常人增高^[8]的结果支持该设想。此外, β 受体阻滞剂能够使左室肥厚或陈旧性心肌梗死患者心源性猝死率降低 30%~50%^[9]的研究结果, 充分说明, 早期拮抗代偿性心率增快可使 HF B 期患者

获益。因此, 认为静息心率增快体现了心脏交感-肾上腺髓质系统代偿机制的激活, 可以作为 HF 已进入 B 期的客观评估指标。

本研究中还发现, 虽然心功能代偿组静息心率高于正常对照组及 HF 高危因素组, 然而 3 组运动后心率差异却无统计学意义(P > 0.05)。此结果表明心功能的储备并非无限的, 运动心率增加能力并非随着 HF 病程的进展而不断增加, 而是不再继续增加或者逐渐降低^[10]。既往有研究报道, 运动心率增加能力是心脏突发事件的独立预测因素, 两者呈负相关, 运动心率增加能力越低, 心脏突发事件发生率越高^[11]。但其能否作为评估 HF 程度的指标迄今尚未见有研究报道。本研究中心功能代偿组心率变化幅度小于正常对照组及 HF 高危因素组, 表明运动心率增加能力可以反映心功能的状态, 提示运动后心率变化幅度的降低可作为 HF 已进入 B 期的又一客观评估指标。

本研究之所以采用 6min 步行作为运动负荷量来观察受试者运动前后心率的变化是基于两点: (1) 6min 步行这一运动量对于 HF 患者是安全的, 且技

术成熟^[12]; (2) 有研究证实, NYHA 心功能分级与 6min 步行距离呈负相关, 心功能越差, 步行距离越短^[13]。且采用 6min 步行这一运动负荷, 在观察受试者运动前后心率变化的同时, 可以同步测定其步行距离, 并与心率变化做相关分析, 以探索两者之间的关系。本研究结果发现: (1) 心功能代偿组 6min 步行距离较正常对照组及 HF 高危因素组缩短, 其原因可能是因为, 此阶段 (B 期) 患者心输出量已不能充分满足 6min 步行运动中骨骼肌细胞线粒体的耗氧需求, 骨骼肌的运动能力降低, 致使步行距离越短^[14]。提示 6min 步行距离的缩短可作为 HF 已进入 B 期的另一客观评估指标。(2) 6min 步行距离与静息心率呈负相关 ($P < 0.01$)、与心率变化幅度呈正相关 ($P < 0.01$), 则进一步相互印证了心功能代偿期 (B 期) 患者可同步出现静息心率的增快、运动后心率变化幅度的降低及 6min 步行距离的缩短。由此可见, 静息心率的增快、运动后心率变化幅度的降低和 6min 步行距离的缩短可用于评估亚临床期 HF, 区分 A 期与 B 期。

为了研究静息心率的增快、运动后心率变化幅度的降低和 6min 步行距离的缩短是否可用于评价临床期 HF, 本研究筛选出非 HF 组各 32 例与 C 期患者 (HF 组) 配对分析, 结果显示: 静息心率随着 HF 阶段的不同呈递增趋势、心率变化幅度及 6min 步行距离随着 HF 阶段的不同呈递减趋势, 这不仅支持静息心率的增快、运动后心率变化幅度的降低和 6min 步行距离的缩短可作为判断心功能进入代偿期 (B 期) 的评估指标这一结论, 还证实了静息心率的增快、运动后心率变化幅度的降低和 6min 步行距离的缩短也可用于评估临床期 HF。

综上所述, 本研究认为: 静息心率的增快、运动后心率变化幅度的降低及 6min 步行距离的缩短既可作为判断心功能进入代偿期的评估指标, 也可作为 HF 进展的评估指标。

【参考文献】

[1] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, *et al.* 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. *Circulation*, 2009, 119(14): e391-479.

[2] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1): 111-117.

[3] Kervio G, Ville NS, Leclercq C, *et al.* Intensity and daily reliability of the six-minute walk test in moderate chronic heart failure patients[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85(9): 1513-1518.

[4] 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, (12): 1076-1095.

[5] Pepper GS, Lee RW. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta-blockade[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(3): 225-234.

[6] Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, *et al.* Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease[J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2579-2587.

[7] Braunwald E. Biomarkers in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(20): 2148-2159.

[8] Kinugawa T, Ogino K, Noguchi N, *et al.* Sympathetic nervous response relative to the adenosine triphosphate supply-demand imbalance during exercise is augmented in patients with heart failure[J]. *Chest*, 1998, 114(5): 1295-1300.

[9] Egan BM, Basile J, Chilton RJ, *et al.* Cardioprotection: the role of beta-blocker therapy[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2005, 7(7): 409-416.

[10] Kubrychtova V, Olson TP, Bailey KR, *et al.* Heart rate recovery and prognosis in heart failure patients[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2009, 105(1): 37-45.

[11] Jouven X, Schwartz PJ, Escolano S, *et al.* Excessive heart rate increase during mild mental stress in preparation for exercise predicts sudden death in the general population[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(14): 1703-1710.

[12] Demers C, McKelvie RS, Negassa A, *et al.* Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure[J]. *Am Heart J*, 2001, 142(4): 698-703.

[13] 冷秀玉, 陈国伟, 胡承恒. 6分钟步行实验与慢性心力衰竭[J]. *中国心血管杂志*, 2003, (06): 411-413.

[14] Conley KE, Esselman PC, Jubrias SA, *et al.* Ageing, muscle properties and maximal O₂ uptake rate in humans[J]. *J Physiol*, 2000, 526 (Pt 1): 211-217.

(编辑: 王雪萍)