

肝豆状核变性患者心率变异性观察

刘 岩¹, 韩永升², 韩咏竹², 韩 丽², 杨任民²

(1 广东三九脑科医院, 广州 510510; 2 安徽中医学院神经病学研究所附属医院)

摘要:目的 探讨肝豆状核变性(HLD)患者自主神经功能变化。方法 对未经正规治疗的 90 例 HLD 患者(观察组)和 30 例健康人(对照组)进行心率变异性(HRV)分析。结果 观察组 HLD 肝型、脑—内脏型平均窦性 R-R 间期的标准差(SDNN)、每 5 min 正常 R-R 间距平均值的标准差(SDANN)、相邻窦性 R-R 间距差值的均方根(rMSSD)、窦性相邻 R-R 间距差值 > 50 ms 的百分比(pNN50)与对照组比较, P 均 < 0.01; HLD 脑型 SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50 与脑—内脏型比较, P 均 < 0.05; HLD 脑型 SDNN、SDANN 与肝型比较, P 均 < 0.01。Child B、C 级患者的 SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50 与 Child A 级患者及对照组比较, P 均 < 0.01。结论 肝型及脑—内脏型 HLD 患者 HRV 明显降低, 且肝硬化病变程度越严重, HRV 降低越明显。

关键词: 自主神经; 心率变异性; 肝豆状核变性; 肝硬化

中图分类号: R575.2 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2012)47-0004-03

Observation on heart rate variability in patients with hepatolenticular degeneration

LIU Yan, HAN Yong-sheng, HAN Yong-zhu, HAN Li, YANG Ren-min

(Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, P. R. China)

Abstract: Objective To investigate the changes of autonomic nerve function in patients with hepatolenticular degeneration(HLD). **Methods** Time domain methods of heart rate variability (HRV) tests were performed in 90 HLD patients without regular treatment (HLD group) and 30 healthy cases(control group). **Results** Compared with the control group, SDNN, SDANN, rMSSD and pNN50 of HLD liver type and brain-visceral type patients in the HLD group were significantly reduced (all $P < 0.01$); Comparison between HLD cerebral and brain-visceral on standard deviation of the R-R intervals (SDNN), standard deviation of the averages of R-R intervals in all 5-minute segments(SDANN) and rate mean square of the differences of successive RR intervals(rMSSD), the percentage of RR intervals differing > 50 ms (pNN50) were significantly different (all $P < 0.05$); Comparison between brain type and liver type on SDNN, SDANN were significant different (all $P < 0.05$). Comparison between cases of Child A level and cases of Child B, C level, control group on SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50 were significantly different (all $P < 0.01$). **Conclusions** HRV of liver-type and cerebral-visceral HLD patients is significantly lower, and which decreased with the severity of cirrhosis

Key words: autonomic nerve; heart rate variability; hepatolenticular degeneration; liver cirrhosis

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍疾病,由于铜离子在机体各组织尤其是肝脏和大脑的豆状核等部位沉积,临床出现以肝脏和(或)脑损害为主要表现^[1]。HLD 同时也可累及自主神经系统并出现相应的症状,但迄今未受到充分重视。自主神经症状多较轻、隐匿,而易被忽略,事实上 HLD 患者合并自主神经症状并不少见,有时症状亦可较突出。心率变异性(HRV)是目前判断自主神经张力较敏感和精确的方法。2010 年 3 月~2011 年 2 月,我们分

析 90 例不同分型的 HLD 患者和 30 例正常人的 HRV。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 90 例未接受正规治疗 HLD 患者,其中男 54 例,36 例;年龄 4~46(20.53 ± 8.71)岁,全部病例均符合 HLD 的诊断标准^[1]。根据临床表现分型其中肝型(31 例)、脑型(42 例)、脑—内脏型(17 例)。依据肝硬化程度进行 Child-pugh 分级^[2],其中 A 级(5~8 分)71 例, B 级(9~11 分)10 例, C 级(12~15 分)9 例。检测前两周停用对心率变异

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072738);安徽省高等学校自然科学研究项目(KJ2008B70ZC)。

作者简介:刘岩(1982-),男,硕士,主要从事神经病学肝豆状核变性基础与临床研究。E-mail liuyan19822@163.com

通讯作者:韩永升(1976-),男,副主任医师,研究方向为椎体外系疾病。E-mail hyssp@126.com

有影响的药物(如抗胆碱能药物、受体阻滞剂等),剔除伴有对心率变异有影响疾病(糖尿病、冠心病等)。30 例健康人为对照组,男 18 例,女 12 例,年龄 7~45(20.71±6.76)岁;血清铜蓝蛋白及铜氧化酶等生化检查均在正常水平。两组间年龄、性别等比较有可比性。

1.2 HRV 分析 采用 24 h 动态心电图记录盒及分析系统,用 6 通道连续监测 24 h,正常生活,平静呼吸,精神放松。所录数据经心电图工作站主机回放处理,自动过滤异位搏动及干扰,进行时域法分析。分

析指标:SDNN:平均窦性 R-R 间期的标准差;SDANN:每 5 min 正常 R-R 间距平均值的标准差;rMSSD:相邻窦性 R-R 间距差值的均方根;pNN50:窦性相邻 R-R 间距差值 >50 ms 的百分比。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件。多样本均数比较用单因素方差分析(one-way ANOVA)并进行两两比较。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

HRV 分析结果见表 1、表 2。

3 讨论

表 1 观察组各型与对照组 HRV 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	pNN50(%)
观察组					
脑型	42	169.63 ± 50.60 [◇]	157.46 ± 53.59 [◇]	43.08 ± 14.65	18.33 ± 9.62
脑—内脏型	17	124.22 ± 76.65 ^{*#}	110.67 ± 55.67 ^{*#}	27.33 ± 16.95 ^{*■}	9.89 ± 11.66 ^{*■}
肝型	31	123.89 ± 38.50 [*]	110.21 ± 33.39 [*]	34.21 ± 16.56 [*]	13.95 ± 12.78 [*]
对照组	30	178.08 ± 47.29	166.29 ± 46.99	49.21 ± 12.75	23.79 ± 8.13

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与脑型组比较,[#] $P < 0.05$,[■] $P < 0.01$;与肝型组比较,[◇] $P < 0.01$

表 2 观察组不同肝功能 Child-pugh 分级患者 HRV 与对照组比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	pNN50(%)
观察组					
A 级	71	165.82 ± 47.19	151.11 ± 47.62	43.58 ± 14.02	19.63 ± 10.04
B 级	10	92.87 ± 26.94 ^{**}	86.00 ± 25.04 ^{**}	19.13 ± 9.61 ^{**}	3.63 ± 5.13 ^{**}
C 级	9	83.17 ± 9.75 ^{**}	74.67 ± 8.87 ^{**}	20.17 ± 6.79 ^{**}	3.17 ± 3.82 ^{**}
对照组	30	178.08 ± 47.29	166.29 ± 46.99	49.21 ± 12.75	23.79 ± 8.13

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与 Child A 级比较,[#] $P < 0.01$

HRV 大小能反映自主神经系统活动的状况,当其受损时 HRV 降低^[3]。SDNN 主要反映交感和副交感神经总的活性变化,SDANN 反映交感神经张力的变化,rMSSD 及 PNN50 主要反映副交感神经张力的敏感指标。本研究发现观察组肝型、脑—内脏型 SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50 均明显低于对照组,同时 Child B、C 级与对照组比较存在显著性差异,肝硬化程度较重,心率变异性降低较明显。这些分组中的 HLD 患者的肝硬化程度明显高于其他组。从本研究结果可以看出 HLD 患者的自主交感和副交感神经均受损。另外本研究亦发现 HLD 患者脑型与脑—内脏型间 SDNN、SDANN 比较有显著差异,rMSSD、pNN50 有极显著差异;脑型与肝型 SDNN、SDANN 比较有极显著差异,rMSSD、pNN50 比较无差异;脑—内脏型与肝型比较均无统计学意义($P > 0.05$)。表明脑—内脏型与脑型比较,副交感神经受损更明显,但肝型组与脑型组比较交感神经受损更明显。既往饶正伟等^[4]研究发现肝硬化患者多有自主神经调节能力下降,而且自主神经功能障碍与肝脏功能异常相关。同时 Tularath 等^[5]和饶正伟等^[4]均报道过肝硬化患者的副交感神经与交感神经功能均有损害,其中副交感神经功能通常

比交感神经功能异常更多见。本研究结果表明 HLD 患者副交感神经与交感神经功能均有损害,且与肝硬化程度相关,其中脑—内脏型与脑型比较副交感神经受损更明显,说明 HLD 肝硬化程度较重患者中仍是副交感神经受损为主,但肝型组与脑型组比较交感神经受损更明显,说明 HLD 患者不同于一般肝硬化患者,其自主神经受损还有中枢神经受损参与自主神经紊乱,其中主要影响的也是副交感神经。因此,HLD 患者确实存在自主神经损害,副交感神经与交感神经功能均有损害;其中副交感神经功能通常比交感神经功能异常更多见,与 Soni 等^[6]报道相似。

HLD 合并自主神经功能障碍的发病机制尚不明确;HLD 脑内病变分布广泛,但又有一定的选择性,以中央灰质各核团较为突出,其中以豆状核最为严重。大脑各叶皮质,包括脑岛的病变也很明显。此外,中脑红核、黑质、小脑齿状核和脑干诸核也可受累。Bhattacharya 等^[7]研究发现存在严重中枢神经异常的 HLD 患者心脏自主神经功能检查异常发生率较高,认为自主神经功能异常是由于中枢自主神经元受累所致,这一观点得到较为广泛的认可^[6,8-11]。自主神经功能障碍在肝型 HLD 患者中

亦可见到,且其他慢性肝病患者由于合并周围神经损害致自主神经功能障碍亦见于文献报道^[12]。肝功能异常而引起代谢紊乱,体内毒性产物增多、电解质紊乱、营养不良等可能造成副交感及交感神经干损害,使神经激动传导、反射异常或改变了神经传导激素的调控。von Giesen 等^[13]研究发现 HLD 患者的腓肠神经和腓神经传导温度觉神经刺激阈值增高,快速交替运动减慢,而反应时间和收缩时间延长,无髓鞘 C 纤维受累,而有髓纤维无明显的受累,故感觉、运动神经传导速度无异常,可认为自主神经损害可能是周围神经的无髓的 C 纤维异常所致,而不是有髓纤维。HLD 患者的自主神经功能异常的确切机制尚需进一步研究。

参考文献:

[1] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥:安徽科技出版社,1995:53-65.
 [2] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2006:448.
 [3] 戚平平,张荃方,车志宏,等. 阻塞性睡眠暂停低通气综合征者动态心电图及心率变异性特点的探讨[J]. 心电学杂志,2007,16(3):197.
 [4] 饶正伟,冯远碧,冯刚,等. 肝硬化患者植物神经功能和低钙血症变化探讨[J]. 临床消化病杂志,2006,18(4):248-250.

[5] Thuluvath PJ, Triger DR. Autonomic neuropathy in chronic liver disease[J]. Q J Med, 1989,72(268):737-747.
 [6] Soni D, Shukla G, Singh S, et al. Cardiovascular and sudomotor autonomic dysfunction in Wilson's disease-limited correlation with clinical severity[J]. Auton Neurosci, 2009,151(2):154-158.
 [7] Bhattacharya K, Velickovic M, Schilsky M, et al. Autonomic cardiovascular reflexes in Wilson's disease[J]. Clin Auton Res, 2002,12(3):190-192.
 [8] Meenakshi-Sundaram S, Taly AB, Kamath V, et al. Autonomic dysfunction in Wilson's disease: a clinical and electrophysiological study[J]. Clin Auton Res, 2002,12(3):139-140.
 [9] 杨广娥,胡文彬,韩丽,等. 30 例 Wilson 病患者动态心电图分析[J]. 安徽中医学院学报,2009,28(4):22-23.
 [10] Kumar S. Severe autonomic dysfunction as a presenting feature of Wilson's disease[J]. Postgrad Med, 2005,51(1):75-76.
 [11] Meenakshi-Sundaram SW, Taly AB, Kamath V, et al. Autonomic dysfunction in Wilson's disease-a clinical and electrophysiological study[J]. Clin Auton Res, 2002,12(3):185-189.
 [12] Verne GN, Soldevia-Pico C. Autonomic dysfunction and gastr oparesis in cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol, 2004,38(1):72-76.
 [13] von Giesen HJ, Weiss P, Arendt G, et al. Potential-fiber damage in Wilson's disease[J]. Acta Neurol Scand, 2003,108(4):257-261.

(收稿日期:2012-09-03)

· 告读者 ·

一些常用词汇可直接用缩写

胎牛血清(FBS)	体质量指数(BMI)	天冬氨酸转氨酶(AST)
磷酸盐缓冲液(PBS)	总胆固醇(TC)	人类免疫缺陷病毒(HIV)
变异系数(CV)	甘油三酯(TG)	甲型肝炎病毒(HAV)
磁共振成像(MRI)	低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)	乙型肝炎病毒(HBV)
血红蛋白(Hb)	高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)	丙型肝炎病毒(HCV)
核因子-κB(NF-κB)	重症监护病房(ICU)	酶联免疫吸附测定(ELISA)
逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)	严重急性呼吸综合征(SARS)	动脉血氧分压(PaO ₂)
肿瘤坏死因子(TNF)	动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	干扰素(IFN)
凝血酶时间(TT)	一氧化氮(NO)	白细胞介素(IL)
活化部分凝血活酶时间(APTT)	纤溶酶原激活物抑制物(PAI)	辅助性 T 淋巴细胞(Th)
凝血酶原时间(PT)	纤维蛋白降解产物(FDP)	精制结核菌素试验(PPD)
自然杀伤细胞(NK 细胞)	红细胞沉降率(ESR)	丙氨酸转氨酶(ALT)
数字减影血管造影(DSA)	Glasgow 昏迷评分(GCS)	Glasgow 预后评分(GOS)