

论著·临床研究

## 新生儿非良性快速性心律失常的心率变异性研究

闫晓甜<sup>1</sup> 薄涛<sup>1</sup> 王成<sup>2</sup> 李芳<sup>2</sup> 白璐<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院儿童医学中心新生儿专科, 湖南长沙 410011;  
2. 中南大学湘雅二医院儿童医学中心儿童心血管专科, 湖南长沙 410011)

**[摘要]** **目的** 分析新生儿非良性快速性心律失常(NNTA)心率变异性(HRV)变化,探讨自主神经系统(ANS)在NNTA中的作用。**方法** 收集2010年1月至2018年6月间中南大学湘雅二医院新生儿专科住院诊断为NNTA的病例,以同期动态心电图监测为窦性心律或偶发期前收缩的新生儿为对照组,每组又分成早产儿(P-)亚组和足月儿(T-)亚组,对各组临床资料进行回顾性分析。**结果** 共27例NNTA患儿,占同期新生儿专科住院患儿0.28%(27/9632),对照组53例。P-NNTA亚组与P-对照亚组、T-NNTA亚组与T-对照亚组比较,窦性RR间期均值标准差(SDANN)显著增高( $P<0.05$ )。**结论** ANS功能不成熟和平衡破坏在NNTA发生发展过程中可能起到重要作用。 [中国当代儿科杂志, 2019, 21(5): 474-478]

**[关键词]** 快速性心律失常; 心率变异性; 自主神经系统; 新生儿

### Heart rate variability in neonates with non-benign tachyarrhythmia

YAN Xiao-Tian, BO Tao, WANG Cheng, LI Fang, BAI Lu. Division of Cardiology, Children's Medical Center, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Bo T, Email: bot1114@csu.edu.cn)

**Abstract: Objective** To study heart rate variability (HRV) in neonates with non-benign tachyarrhythmia (NNTA) and the role of automatic nervous system (ANS) in NNTA. **Methods** The neonates who were admitted to the Department of Neonatology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, from January 2010 to June 2018 and were diagnosed with NNTA were enrolled as the NNTA group, and the neonates with sinus rhythm or accidental premature beats on ambulatory electrocardiography were enrolled as the control group. Each group was further subdivided into preterm and term subgroups. A retrospective analysis was performed for their clinical data. **Results** A total of 27 NNTA neonates were enrolled, accounting for 0.28% (27/9632) of all neonates hospitalized during the same period of time, and 53 neonates were enrolled in the control group. Compared with the preterm and term control subgroups, the preterm NNTA and term NNTA subgroups had a significant increase in the standard deviation of average RR interval ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Immature and unbalanced ANS function may play an important role in the development and progression of NNTA. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(5): 474-478]

**Key words:** Tachyarrhythmia; Heart rate variability; Automatic nervous system; Neonate

新生儿非良性快速性心律失常(neonatal nonbenign tachyarrhythmia, NNTA)作为新生儿期危急重症,发作时可导致新生儿发生心力衰竭、心源性休克,甚至威胁生命<sup>[1-3]</sup>。不同于其他年龄段,有相当一部分NNTA患儿在新生儿期后发作消失。心脏节律受到自主神经系统(automatic nervous system, ANS)调节,Franciosi等<sup>[4]</sup>表明ANS在心律失常和心源性猝死中有重要作用,Yu等<sup>[5]</sup>通

过动物研究表明,刺激迷走神经可抑制阻塞性睡眠呼吸暂停诱发的心房颤动。但是,在新生儿期ANS尚未成熟,交感神经与副交感神经之间不平衡<sup>[6]</sup>,ANS在NNTA发生过程中的变化规律及可能起到的作用是否跟成年人相似尚不清楚。如在发生NNTA时存在ANS异常,对于NNTA治疗药物的选择可能起到一定的指导意义。

ANS可以通过无创测量包括心率(heart rate,

[收稿日期] 2018-12-07; [接受日期] 2019-03-13

[作者简介] 闫晓甜,女,硕士研究生。

[通信作者] 薄涛,男,主任医师。Email: bot1114@csu.edu.cn。

HR)、呼吸频率和血压等生理指标进行评价<sup>[7]</sup>。心率变异性(heart rate variability, HRV)检测提供了一种测量交感神经和副交感神经功能的方法,通过测量连续正常P-P间期变化的变异性以反映HR变化程度,与神经体液因素对心脏的调节功能相关联,能有效评价病理情况下是否存在心脏调节功能异常,评估心脏疾病的病情及预后,在新生儿这一特殊人群还能预测ANS调节成熟度<sup>[8-9]</sup>。本研究拟通过了解NNTA患儿HRV变化规律,分析ANS在NNTA发生发展中可能的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究回顾性分析2010年1月至2018年6月在中南大学湘雅二医院新生儿科住院并诊断NNTA的病例,包括室性心动过速、室上性心动过速(supraventricular tachycardia, SVT)、心房扑动、心房颤动<sup>[10]</sup>,分别有2例、17例、6例和2例。NNTA患儿在心律失常控制前行连续动态心电图监测(康泰TLC 4000A 12通道动态心电图分析系统)。以同期因非心律失常原因行连续动态心电图监测、表现为窦性心律或偶发期前收缩的新生儿作为对照组。NNTA组与对照组根据出生胎龄(gestational age, GA)又各分为早产儿(preterm infant, P-)亚

组和足月儿(term infant, T-)亚组。收集并分析相关临床资料。

### 1.2 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行数据处理。正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两样本间均数比较用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK-q法。偏态分布计量资料以中位数和四分位间距[M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]表示,多组间比较用Kruskal-Wallis秩和检验,组间两两比较采用Bonferroni法。计数资料以例数和百分率(%)表示,率比较采用卡方检验。Bonferroni法采用Bonferroni检验水准 $\alpha=0.05/6=0.0083$ , $P<0.0083$ 为差异有统计学意义,余 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共收集NNTA患儿27例,占同期住院患者0.28%(27/9632),对照组53例,其中P-NNTA亚组9例,P-对照亚组28例,T-NNTA亚组18例,T-对照亚组25例。P-对照亚组与P-NNTA亚组、T-对照亚组与T-NNTA亚组之间比较,在GA、出生体重、低Apgar评分比例和先天性心脏病比例之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 NNTA组和对照组的基本信息比较 [例(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]

项目	P-对照亚组 (n=28)	T-对照亚组 (n=25)	P-NNTA亚组 (n=9)	T-NNTA亚组 (n=18)	$H/\chi^2$ 值	P值
胎龄(周)	34(29, 37)	38(37, 41) <sup>a</sup>	34(32, 36) <sup>b</sup>	38(37, 40) <sup>c,d</sup>	56.780	<0.001
出生体重(kg)	2.3±0.6	3.2±0.6 <sup>e</sup>	2.5±0.4	3.4±0.5 <sup>e,f</sup>	43.606	<0.001
男	18(64)	17(68)	7(78)	14(78)	1.261	0.738
女	10(36)	8(32)	2(22)	4(22)		
1 min Apgar 评分 0~7分者	7(25)	2(8)	1(11)	3(17)	1.085	0.781
室上性心动过速	-	-	5(56)	12(67)	-	-
心房颤动	-	-	0(0)	2(11)	-	-
心房扑动	-	-	4(44)	2(11)	-	-
室性心动过速	-	-	2(22)	0(0)	-	-
发现NNTA日龄						
生后24h内	-	-	4(44)	4(22)	-	-
生后1~7d	-	-	5(56)	5(28)	-	-
生后7d后	-	-	0(0)	9(50)	-	-
先天性心脏病	3(11)	8(32)	2(22)	8(44)	5.394	0.145
心功能不全	-	-	0(0)	10(56)	-	-

注: - 示无; a 示与P-对照亚组比较,  $P<0.0083$ ; b 示与T-对照亚组比较,  $P<0.0083$ ; c 示与P-对照亚组比较,  $P<0.0083$ ; d 示与P-NNTA亚组比较,  $P<0.0083$ ; e 示与P-对照亚组比较,  $P<0.05$ ; f 示与P-NNTA亚组比较,  $P<0.05$ 。[P-]早产儿; [T-]足月儿; [NNTA]新生儿非良性快速性心律失常。

NNTA组中无死亡病例,5例单用美托洛尔,6例单用普罗帕酮,8例单用洋地黄类控制发作,有效率分别为80%(4/5)、33%(2/6)和75%(6/8)。3例联合应用普罗帕酮与美托洛尔,有效率为67%(2/3),4例联合应用美托洛尔与毛花苷C联合治疗,有效率为100%(4/4),1例联合应用毛花苷C、普罗帕酮和美托洛尔治疗后控制,所有NNTA患儿出院时均无心律失常发作。对上述患儿随访至出院后3个月,8例患儿(心房扑动2例,心房颤动1例,SVT4例,室性心动过速1例)停药痊愈,

4例患儿仍有心律失常发作(心房扑动1例,SVT1例,室性心动过速1例,SVT合并预激综合征1例),15例失访。

### 2.2 NNTA时HRV时域参数的变化

P-NNTA亚组与P-对照亚组、T-NNTA亚组与T-对照亚组相比较,窦性RR间期均值标准差(standard deviation of the averages of RR intervals, SDANN)显著增高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 NNTA时HRV时域参数的变化 ( $\bar{x} \pm s, ms$ )

组别	例数	SDNN	SDANN	Rmssd	PNN50
P-对照亚组	28	65 ± 41	49 ± 35	70 ± 58	14 ± 16
T-对照亚组	25	56 ± 22	65 ± 43	46 ± 34	7 ± 8
P-NNTA亚组	9	53 ± 22	100 ± 57 <sup>a</sup>	55 ± 33	13 ± 15
T-NNTA亚组	18	69 ± 39	102 ± 70 <sup>b</sup>	77 ± 64	18 ± 19
F值		0.776	5.287	1.637	2.013
P值		0.511	0.002	0.188	0.119

注: -示无; a示与P-对照亚组比较,  $P<0.05$ ; b示与T-对照亚组比较,  $P<0.05$ 。[P-]早产儿; [T-]足月儿; [NNTA]新生儿非良性快速心律失常; [SDNN]窦性RR间期标准差; [SDANN]窦性RR间期均值标准差; [Rmssd]所用临近窦性RR间期长度差异平均值平方根; [PNN50]50ms间期以上临近周期比例。

### 2.3 NNTA时HRV频域参数的变化

( $P>0.05$ ), 见表3。

各组间HRV频域参数之间差异无统计学意义

表3 NNTA时HRV频域参数的变化 ( $\bar{x} \pm s, ms$ )

组别	例数	LF	HF	TP	ULF	VLF	LF/HF
P-对照亚组	28	538 ± 761	802 ± 363	3585 ± 7161	510 ± 108	1734 ± 1465	1.1 ± 0.9
T-对照亚组	25	499 ± 419	357 ± 658	2887 ± 7110	568 ± 874	5018 ± 4295	1.4 ± 0.9
P-NNTA亚组	9	244 ± 285	239 ± 295	1066 ± 882	207 ± 171	446 ± 386	0.9 ± 0.5
T-NNTA亚组	18	759 ± 999	410 ± 426	2282 ± 2125	444 ± 552	680 ± 645	0.9 ± 0.6
F值		0.257	1.362	0.466	0.421	0.433	2.114
P值		0.856	0.261	0.707	0.739	0.730	0.105

注: -示无。[P-]早产儿; [T-]足月儿; [NNTA]新生儿非良性快速心律失常; [TP]总频; [LF]低频; [HF]高频; [ULF]超低频; [VLF]极低频。

## 3 讨论

心律失常在新生儿期并不少见,文献报道在人群中的发生率存在较大差异,最低仅为24.4/10万个活产儿<sup>[11]</sup>,而Southall等<sup>[12]</sup>报道健康新生儿中发生率则高达4.8%,这可能与所选择的研究对象和心律失常的诊断标准有关。根据对血流动力学的影响,心律失常分为良性心律失常(benign

arrhythmia, BA)和非良性心律失常(nonbenign arrhythmia, NBA),以BA多见,BA对血流动力学无明显影响,缺乏相关临床症状,无需特殊治疗;而NBA则往往由于对血流动力学产生明显影响,可导致心力衰竭,甚至死亡,属于新生儿危急重症,这其中以NNTA多见<sup>[3,13-14]</sup>。Isik等<sup>[1]</sup>报道土耳其某妇女儿童医院和某妇幼保健院新生儿重症监护病房的NBA所占比例为0.37%,其中SVT占

NBA 患儿 41%。Kundak 等<sup>[2]</sup>报道印度一妇女儿童医院的新生儿重症监护室病房中 NBA 的发生率为 0.7%，其中 SVT 占住院人数的 0.3%。本研究所收集的 NNTA 病例占同期新生儿专科住院患儿的 0.29%，其中以 SVT 最为常见（63%），与文献报道相似。

正常心脏节律起源于窦房结，受 ANS 调控。在发育早期，ANS 表现出发育不成熟，交感神经处于优势地位，而心脏的副交感神经成熟晚于交感神经，这种优势可能持续几个月<sup>[15-16]</sup>。HRV 分析作为一种客观分析心脏 ANS 张力及交感神经与副交感神经平衡关系的方法，反映神经体液因素对窦房结的调节作用，以及 ANS 中交感神经和副交感神经活性及其平衡协调关系。HRV 分析包括时域参数和频域参数，其中窦性 RR 间期标准差（SDNN）和总频（TP）反映 ANS 的总张力，SDANN、极低频（VLF）和低频（LF）反映交感神经张力，而所用临近窦性 RR 间期长度差异平均值平方根（Rmssd）和 50 ms 间期以上临近周期比例（PNN50）反映副交感神经张力，而高频（HF）反映迷走神经张力<sup>[17-18]</sup>。在新生儿期，LF 活动处于优势地位，其后 HF 的活动增加快于 LF 和其他 HRV 参数，从另一个角度证实了新生儿期 ANS 对心脏调控的不成熟，交感神经和副交感神经发育不平衡，有高比例交感神经活性参与其中<sup>[19]</sup>。

当交感神经张力增高，HRV 降低，提示室颤阈值降低，属于不利因素，反之副交感神经张力增高，HRV 增高属于保护因素。新生儿心脏传导系统受 ANS 调控，但调节功能不完善，电生理功能不稳定，是新生儿易发生心律失常的解剖生理学基础<sup>[13,20]</sup>。

本研究显示 T-NNTA 亚组的 SDANN 较 T-对照亚组显著增高，提示足月儿发生 NNTA 时，交感神经张力增高，这可能进一步加重 ANS 不平衡，成为 NNTA 发生发展的一个重要因素。现在认为交感神经张力增加发生心室颤动和猝死的风险，迷走神经活动增加则降低相应风险，起到保护作用<sup>[4,21-22]</sup>。但本研究中，NNTA 病例并无发生新生儿猝死病例，随访显示预后良好，因此这种变化在新生儿期的病理生理意义，以及是否有相应的拮抗机制，需要进一步深入研究。

早产儿作为更为特殊的一个群体，ANS 更为

不成熟，由于早产儿过早脱离母体，受到外界因素的不良影响，如脑损伤、机械通气、氧疗、感染、疼痛刺激等，往往干扰正常的 ANS 成熟过程，现今对早产儿 HRV 的研究较少，结果不尽相同，多因为 GA 跨度比较大、并发症多，由于混杂因素较多，结果容易产生偏倚<sup>[7,23-24]</sup>。本研究中，P-对照亚组和 T-对照亚组相比较，HRV 的时域和频域参数差异均无统计学意义，未表现显著交感神经张力增高，这可能与本研究的样本量小有关。P-NNTA 亚组与 P-对照亚组相比较，仅 SDANN 显著增高，而 Rssmd、PNN50 及 LF/HF 差异均无统计学意义，提示早产儿发生 NNTA 时，交感神经兴奋性亢进，这一变化趋势跟足月儿是相似的。

本研究中，NNTA 病例治疗的药物多选择单用或联合  $\beta$ -受体阻滞剂治疗，均有效控制发作，所随访的病例大部分应用药物治疗不超过 1 个月，停药后未复发，这是否预示着随着日龄的增大，ANS 逐渐成熟，尤其是副交感神经对心脏节律调控增强，控制 NNTA 发作。但本组 NNTA 病例仅 27 例，超过一半病例失访，缺乏治疗后的 HRV 的数据，这需要进一步扩大样本量，前瞻性研究  $\beta$ -受体阻滞剂治疗前后及控制后停药的 HRV 变化。

现今已知在许多新生儿疾病，如新生儿缺氧缺血性脑病<sup>[25-26]</sup>、新生儿败血症<sup>[27-28]</sup>、早产儿视网膜膜病<sup>[29]</sup>、新生儿非结合性高胆红素血症<sup>[30]</sup>等，ANS 的异常参与到病情发生发展过程中，可表现出异常的 HRV。本研究中，虽然在各亚组之间出生时窒息及先天性心脏病发生率无显著性差异，但窒息严重程度和先天性心脏病类型作为混杂因素，是否仍将使结果产生偏倚，需要进一步深入研究。

综上所述，NNTA 在新生儿中发生率低，但发生心功能不全的比例高，ANS 功能不成熟和不平衡在 NNTA 发生发展过程中可能起到重要作用。

#### [参 考 文 献]

- [1] Isik DU, Celik IH, Kavurt S, et al. A case series of neonatal arrhythmias[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(8): 1344-1347.
- [2] Kundak AA, Dilli D, Karagöl B, et al. Non benign neonatal arrhythmias observed in a tertiary neonatal intensive care unit[J]. Indian J Pediatr, 2013, 80(7): 555-559.
- [3] McMullen SL. Arrhythmias and cardiac bedside monitoring in

- the neonatal intensive care unit[J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2016, 28(3): 373-386.
- [4] Franciosi S, Perry FKG, Roston TM, et al. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death[J]. *Auton Neurosci*, 2017, 205: 1-11.
- [5] Yu L, Li X, Huang B, et al. Atrial fibrillation in acute obstructive sleep apnea: autonomic nervous mechanism and modulation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9). pii: e006264.
- [6] Eyre EL, Duncan MJ, Birch SL, et al. The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: a review[J]. *Auton Neurosci*, 2014, 186: 8-21.
- [7] Cardoso S, Silva MJ, Guimarães H. Autonomic nervous system in newborns: a review based on heart rate variability[J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33(7): 1053-1063.
- [8] Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, et al. Heart rate variability today[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2012, 55(3): 321-331.
- [9] Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, et al. Heart rate variability: an old metric with new meaning in the era of using mHealth technologies for health and exercise training guidance. Part one: physiology and methods[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2018, 7(3): 193-198.
- [10] Ban JE. Neonatal arrhythmias: diagnosis, treatment, and clinical outcome[J]. *Korean J Pediatr*, 2017, 60(11): 344-352.
- [11] Turner CJ, Wren C. The epidemiology of arrhythmia in infants: a population-based study[J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(4): 278-281.
- [12] Southall DP, Johnson AM, Shinebourne EA, et al. Frequency and outcome of disorders of cardiac rhythm and conduction in a population of newborn infants[J]. *Pediatrics*, 1981, 68(1): 58-66.
- [13] Sekarski N, Meijboom EJ, Di Bernardo S, et al. Perinatal arrhythmias[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(8): 983-996.
- [14] Binnetoğlu FK, Babaoğlu K, Türker G, et al. Diagnosis, treatment and follow up of neonatal arrhythmias[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2014, 25(2): 58-62.
- [15] Golder V, Hepponstall M, Yiallourou SR, et al. Autonomic cardiovascular control in hypotensive critically ill preterm infants is impaired during the first days of life[J]. *Early Hum Dev*, 2013, 89(6): 419-423.
- [16] Yiallourou SR, Witcombe NB, Sands SA, et al. The development of autonomic cardiovascular control is altered by preterm birth[J]. *Early Hum Dev*, 2013, 89(3): 145-152.
- [17] Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms[J]. *Front Public Health*, 2017, 5: 258.
- [18] Lucchini M, Fifer WP, Sahni R, et al. Novel heart rate parameters for the assessment of autonomic nervous system function in premature infants[J]. *Physiol Meas*, 2016, 37(9): 1436-1446.
- [19] Javorka K, Lehotska Z, Kozar M, et al. Heart rate variability in newborns[J]. *Physiol Res*, 2017, 66(Supplementum 2): S203-S214.
- [20] Jaeggi E, Öhman A. Fetal and neonatal arrhythmias[J]. *Clin Perinatol*, 2016, 43(1): 99-112.
- [21] Huang WA, Boyle NG, Vaseghi M. Cardiac innervation and the autonomic nervous system in sudden cardiac death[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2017, 9(4): 665-679.
- [22] Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias[J]. *Circ Res*, 2014, 114(6): 1004-1021.
- [23] Fyfe KL, Yiallourou SR, Wong FY, et al. The effect of gestational age at birth on post-term maturation of heart rate variability[J]. *Sleep*, 2015, 38(10): 1635-1644.
- [24] Mulkey SB, Kota S, Swisher CB, et al. Autonomic nervous system depression at term in neurologically normal premature infants[J]. *Early Hum Dev*, 2018, 123: 11-16.
- [25] Oliveira V, Martins R, Liow N, et al. Prognostic accuracy of heart rate variability analysis in neonatal encephalopathy: a systematic review[J]. *Neonatology*, 2019, 115(1): 59-67.
- [26] Vergales BD, Zanelli SA, Matsumoto JA, et al. Depressed heart rate variability is associated with abnormal EEG, MRI, and death in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31(10): 855-862.
- [27] Nguyen N, Vandenbroucke L, Hernández A, et al. Early-onset neonatal sepsis is associated with a high heart rate during automatically selected stationary periods[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(5): 749-754.
- [28] Lake DE, Fairchild KD, Moorman JR. Complex signals bioinformatics: evaluation of heart rate characteristics monitoring as a novel risk marker for neonatal sepsis[J]. *J Clin Monit Comput*, 2014, 28(4): 329-339.
- [29] Hussein MA, Deng N, Rusin C, et al. Heart rate variability changes and its association with the development of severe retinopathy of prematurity[J]. *J AAPOS*, 2018, 22(5): 371-375.
- [30] Özdemir R, Olukman Ö, Karadeniz C, et al. Effect of unconjugated hyperbilirubinemia on neonatal autonomic functions: evaluation by heart rate variability[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(20): 2763-2769.

( 本文编辑: 王颖 )