

• 综 述 •

脑卒中患者心率变异性参数变化的研究进展

刘畅 张晓乐 韩祖成

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)04-0413-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.04.019

心率变异性(Heart rate variability, HRV)是对心率改变的测量结果,即对心动连接间期进行测定和分析而非心率本身,借助计算心电图每次心脏搏动间期小幅时间与频率的差异而达成,是心脏节律性变化趋向和规律的科学体现。作为一种自主神经系统活动及变化的标志,HRV体现了血液循环动力学变动或出现其它生理改变时自主神经系统调整心率能力的程度^[1]。通过动态平衡及交互作用于迷走神经和交感神经实现心率的调节,是交感神经与迷走神经的自主调节和平衡能力得以量化的科学检测指标,也是当下临床治疗中仅有的被一致赞同的能定量分析自主神经功能的方法^[2]。自主神经失衡的发生在临床上十分普遍,有研究表明它常常出现于病理状态之前,且与治疗反应密切相关^[3]。

2015 年中国协和医科大学出版的脑卒中流行报告显示,脑卒中为缩短居民生存时间的首位病因^[4],发病率、病死率、致残率、复发率、经济损失率等方面居高不下。我国脑卒中总发病率在全球范围内已达首位,约为 39.9%,且发病人数仍呈不断增加态势^[5]。因此,可以通过对脑卒中患者进行心率变异性分析以达到用客观、标准、简单、无创的手段实现对疾病的早期预防、恰当诊断、及时治疗、预后预测提供更广泛及准确的思路和依据。为了研究心率变异性和脑卒中的关系,本研究就 HRV 与脑卒中发生前、发生时病情发展变化及预后情况研究进展总结如下。

1 HRV 分析的定义和常用参数

HRV 分析的检测方法一般为线性分析法(时域分析、频域分析、频谱分析、几何分析)和非线性分析法。由于对非线性分析法的研究所限,应用范围较为单一,多局限于理论范畴,故临床使用较为少见^[6]。现仅临床上使用较为广泛的为时域分析法和频域分析法,二者各有其优劣,通常对患者自主神经功能情况进行判断时将两种分析方法进行综合运用。

1.1 时域分析法

时域分析常用指标^[7]:(1)每 24 h 正常心电图上 2 个 R 波之间的距离(RR interval, R-R)间期的标准差(Standard deviation of normal-to-normal intervals, SDNN)大致反映迷

走神经张力,其测量值与迷走神经活跃程度成正比;(2)24 h 内每 5min R-R 间期平均数值的标准差(Standard deviation of normal-to-normal intervals, SDANN)是对心脏交感神经系统受损与修复的评价,SDANN 下降的同时可引起交感神经张力增高;(3)全阶段相邻 RR 间期之差的方根平均值(Square root of the mean squared differences of successive RR interval, RMSSD)与 SDNN 同样体现迷走神经的活跃程度;(4)每 1 个相邻 R-R 间期之差 > 50 ms 的百分数(Percentage of intervals greater than 50 ms, PNN50)同 rMSSD 反映基本一致,迷走神经张力降低时其值同时下降^[8-10];(5)SNDD 指数(Standard deviation of all normal-to-normal intervals for all 5-mins segment (288) of 24 hours, SDNN IN-DEX)为每 5 min RR 间期标准差的平均值,是表达交感活性强度的参数。

1.2 频域分析法

频域分析常用指标^[11]:(1)总功率(Total frequency, TP)体现 RR 变异的整体情况;(2)低频(Low-frequency power, LF)与血管的压力调节反射有关,受交感神经和迷走神经共同控制,常作为反映交感神经张力的优势指标;(3)高频(High-frequency power, HF)与呼吸深度高度相关,代表副交感神经和迷走神经的可靠指标;(4)极低频(Very low frequency, VLF);(5)低频与高频之比(LF/HF)是对交感-副交感神经平衡功能的量化体现,目前应用最为广泛^[12]。

1.3 非线性分析法

非线性分析法在临床使用的频率及普及度相对较低,尽管有学者表明其优势可能为患者提供更可靠的发生心率失常的评估,但因其变化体现的生理意义暂不明确,其指标少有机会被参考,临床有待继续深入研究^[13-14]。

2 HRV 在脑卒中发生前的变化

现代临床对于脑卒中发生前通过某些指标变化来预测脑卒中发生的可用信息很少,因此这也是临床实践与研究未来所需不断完善的方向,目标是开发一种快速适用的工具来预警脑卒中的早期发病。关于脑卒中患者突发脑卒中前 HRV 特征的研究还处于初级阶段,既往有一项针对在 HRV 测定之前未经历出血或缺血性脑卒中的心房颤动(Atrial fibrillation, AFib)患者的研究中基于自适应多尺度熵(Multi-scale entropy, MSE)分析 HRV 变化可被用来作为 AFib 患者缺血性脑卒中的预测因子,在某些时间范围内样本熵值较高的 AFib 患者更容易发生缺血性脑卒中^[15-17]。

基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项项目(No. 201507001-05);长安中风病刚柔相济流派传承工作室(陕中医药发[2018]40 号);

作者单位:710042 陕西省咸阳市陕西中医药大学(刘畅);陕西省中医医院脑病二科[张晓乐 韩祖成(通信作者)]

HRV 参数与脑卒中发生率呈独立相关,在另一项对脑卒中事件预测及危险评分的研究中有学者首次评估了 HRV 测量对预测脑卒中发作的有效临床风险评分的测量值,发现在窦性心律明显正常且从未发生过脑卒中事件的老年人中 HRV 测量发现方差系数、SDNN 指数和总功率、超低频功率值明显较低^[18-19],提示存在潜在的自主神经功能障碍与数年后脑卒中发作有关。有研究结果表明,HRV 指数变化与窦性心律正常的社区老年人的脑卒中发生率显著相关。

Ling Guan 等^[20]人为了明确缺血性脑卒中发生与 HRV 之间的关系,对 201 例短暂性脑缺血发作或轻微脑卒中后 48 h 内的患者进行前瞻性研究后发现,脑卒中发生前患者上午及上午到下午 HRV 的 HF 值显著降低,是缺血性脑卒中最有用的 HRV 预测因子。

以上研究都有助于医学工作者针对某一人群早期发现潜在风险,提前制定干预手段,加强预防措施,降低脑血管事件的发生,同时也可能改变这一人群中脑卒中事件的危险分层。但由于这些研究纳入的样本量有限,目前无法完全明确 HRV 在脑卒中发生风险分层方面的附加价值及潜在价值,因此还需要增加研究样本,科学并规律地进行测定并与其他经验证的临床风险评分进行比较。

3 HRV 在脑卒中发生过程中的变化

3.1 脑卒中导致 HRV 降低

有大量研究表明,脑卒中患者的自主神经功能使得交感神经活动增加,迷走神经及其下级中枢调节能力降低是导致 HRV 降低的主要原因之一,在脑卒中急性期和恢复期阶段都广泛存在^[21-22],作为定量反映自主神经系统(Autonomic nervous system,ANS)活跃程度的非创伤性安全指标,大多数情况下平行于脑梗死患者的病情严重程度,很大程度上可以直接预示着患者的预后。

Ge Tian 等^[23]人通过临床对急性脑血管病患者心率变异性频域分析所体现的自主神经功能进行了探讨,研究将可能影响自主神经活性的各类因素排除后发现急性脑梗死的 LF/HF 明显低于无主诉症状、无糖尿病、无脑卒中等病史的健康对照组,结果显示脑卒中导致交感-副交感神经平衡功能显著下降,提示包括交感神经和迷走神经功能在内的自主神经功能受损。Laetitia 团队以既往 22 项研究为对象,对结果进行系统分析及总结,可知包括脑缺血和脑出血在内的急性脑卒中患者 HRV 指标明显低于健康对照组^[13]。佛山市中医院神经内科的一项纳入 51 例脑梗死患者为观察组及 24 名正常相近年龄健康者的临床研究证实,病程 2 周内的急性脑梗死患者 HRV 时域参数中 SDNN,SDANN 低于健康者测量值,rMSSD,pNN50 则比健康者均升高^[24]。

3.2 不同类型脑卒中与 HRV

有研究对 2013 年中国城乡中心 480687 名年龄 ≥ 20 岁的成年人患脑卒中情况进行调查,结果显示约 7 672 例被诊断为脑卒中(1 596.0/10 万人),年龄标准化患病率、发病率和死亡率分别为 1 114.8/10 万人、246.8/10 万人和 114.8/10 万人每年,其中缺血性和出血性脑卒中分别占比 77.8% 和 15.8%,并且该数字还呈不断上升趋势^[25]。

对于不同类型脑卒中之间 HRV 差异变化,羊月华^[26]指出出血性和缺血性脑卒中在 HRV 指标中均无明显差异,且经治疗后 HRV 水平均有明显提高。一项对 83 例急性脑卒中(包括 54 例缺血性脑卒中和 29 例出血性脑卒中)患者的临床研究也得到同样的结论^[27]。也有学者在进行相关临床研究后持有不同观点。

李汝莉等^[28]人通过研究发现,脑出血患者与健康人群比较,心率变异性分析的高频、低频均高于健康组($P < 0.05$),极低频低于健康组($P < 0.05$);脑出血患者和健康人群比较,高频、低频均低于健康组($P < 0.05$),极低频高于健康组($P < 0.05$);脑梗死组高频、低频均高于脑出血组($P < 0.05$),这提示脑梗死患者较脑出血患者病情更为复杂严重。由于不同学者研究结果尚存较大差异,因此关于脑梗死与脑出血患者 HRV 变化特点方面有很大空间值得进一步深入研究。

也有学者通过前瞻性研究^[29]探讨不同脑梗死亚型自主神经功能与脑卒中早期 HRV 是否有差异,招募了发病后 1 周内入院的 186 例急性脑梗死患者,根据脑卒中的病因学进行 TOAST 分型(Trial of org 10172 in acute stroke treatment,TOAST)分类标准对患者进行分组,其中 160 例受试者为大动脉粥样硬化性脑梗死(Large-artery atherosclerosis,LAA),17 例为心源性栓塞性脑梗死(Cardio embolism,CE),1 例为小动脉伴腔隙性脑梗死(Small artery occlusion,SAO),8 例为其他病因证实(Other determined etiology,SOE)或未证实的脑卒中(Undetermined etiology,SUE),予 HRV 测定并将 HRV 值与脑卒中亚型进行多因素回归分析显示,除 SAO 组仅有 1 例外,其余 LAA 组、CE 组、SOE 组的 SDNN,RMSSD,pNN50 均呈现显著差异($P < 0.001$),LAA 组与非 LAA 组比较,不论性别,SDNN,RMSSD,pNN50 均显著降低($P < 0.01$)。

由此本研究可知不同类型脑卒中之间可能有不同的自主神经功能特性,一旦用科学全面的方法找到 HRV 与不同类型脑卒中之间的规律和关系,将可以针对不同脑卒中人群 HRV 特点划分危险因素,确立并调整早期治疗决定,优化预后情况,降低治疗成本,提高患者生存质量。

3.3 脑卒中发生不同阶段与 HRV

在脑卒中发生的不同阶段 HRV 指标也有相对差异,越来越多的证据表明脑卒中在急性期出现的生理及病理反应并非 1 个孤立的大脑过程,它是由炎症、内分泌和自主神经系统联合反应的并行激活,这些反应中的大多数在临床上表现为感染、发热、谵妄、血栓形成、代谢紊乱或心脏并发症^[30-31],而以神经源性心房颤动为代表的并发症则是脑梗死情况下神经失衡的临床表现之一,这种现象在急性期更为严重,脑卒中后第 1 个月逐渐消失,体现在 HRV 数据的变化上则是数值的降低^[32]。

为了研究脑卒中对 HRV 水平的影响,有学者对脑卒中患者及非脑血管疾病患者进行了为期 15 个月的比较研究,脑卒中组在入院 24 h 内和治疗 1 个月后 SDNN,SDANN,rMSSD,pNN50,LF,HF 相较于非脑血管疾病患者降低,LF/HF 较非脑血管疾病患者升高($P < 0.05$);脑卒中组在

治疗 1 月后 SDNN, SDANN, rMSSD, PNN50, LF, HF 明显高于入院后 24 h 内, LF/HF 低于入院后 24 h 内 ($P < 0.05$)。临床结果可以证实脑卒中发病初期患者自主神经功能破坏严重, 经治疗及康复阶段 HRV 调节逐渐恢复, 自主神经活性明显升高, 与入院 24 h 内 HRV 指数可以进行明显区分^[33]。

Chih-Hao Chen 等^[34]调查显示大约三分之一的急性脑卒中患者可能经历进展性脑卒中, 为了明确脑卒中患者心率变异性的复杂性是否可预测脑卒中阶段性变化, 排除脑出血患者, 最终从 384 例连续入院的急性脑卒中患者中纳入 90 例符合要求的重症监护室的非心房颤动患者进入研究样本, 其中 19 例患者入院 3 d 内美国国立卫生研究院卒中量表 (National institute of health stroke scale, NIHSS) 评分增加 ≥ 2 分, 符合进展性脑卒中标准, 分析入院前 24 h 及入院 3 d 后患者 HRV, 入院 3 d 后进展性脑卒中患者 HRV 指数明显降低 ($P = 0.012$), 即进展性脑卒中患者发病后 72 h 内 HRV 大致呈下降趋势。但由于该研究只包括非房颤节律的急性缺血性进展性脑卒中患者, 因此结果的通用性有限, 只有通过进一步的努力扩大样本, 调整统计方式, 开辟新的算法, 才能科学得出 HRV 指数与脑卒中阶段性变化的关系, 让入院时脑卒中后的 HRV 成为脑卒中患者阶段及短期恶化风险的潜在标志物。

3.4 脑卒中发生部位与 HRV

有研究发现脑血管疾病发生部位不同也直接导致 HRV 变化的差异, 例如在脑卒中患者自主激活实验中处于静息状态时脑左半球的副交感神经对心率的调节增强, 其 rMSSD, pNN50, HF 值与右半球脑卒中患者比较均有显著差异^[35]。

有学者研究得出的结果与上述结论相异, Dütsch 等^[36]选取了 13 例左脑卒中及 15 例右脑卒中患者为观察组, 21 例年龄和性别匹配的非脑卒中人员为对照组, 分别对其 HRV 进行采集和分析, 结果显示右脑卒中和左脑卒中患者的 HRV 与对照组比较无明显差异; 与左脑卒中患者比较, 右脑卒中患者的 LF 值有升高的趋势 ($P < 0.10$), LF/HF 值升高 ($P < 0.05$), 证实了交感神经迷走神经平衡向交感神经活动增加的转变, 即右脑卒中患者表现出交感神经心脏调节能力逐渐增加的趋势, 右脑卒中 HRV 的降低较左脑卒中更明显、也更重要。

Walter 等^[37]人研究发现, 岛叶受累者和非岛叶受累者脑卒中时 HRV 时域参数无明显差异, 但当比较左右两侧岛叶卒中时发现右脑卒中发生后一段时间内 SDNN 显著降低。

有其他研究表明 SDNN 可对半球脑梗死复杂心律失常进行前期独立预测 (包括岛叶累及和非岛叶累及), 与左侧脑梗死患者比较, 右脑梗死患者出现室性早搏和室上早搏的频率与概率明显高于前者, 并且非持续性和持续性室性心动过速的发生概率更大^[8,38], Tobaldini 等^[39]人通过临床实验得出结论也与上述观点一致。

3.5 脑卒中并发症与 HRV

脑卒中并发症是脑卒中后常见临床问题, 大多数脑卒中

患者由于年龄等因素影响, 维持水平较低的身体素质和较弱的抵抗力, 加上卧床时长突增, 病后出现不止一种并发症, 脑卒中后住院治疗期间最常见的并发症有感染、焦虑、抑郁、认知功能障碍等, 并发症的出现不仅无法保证脑卒中患者的生存质量, 还使再次发病率和病死率大大抬升, 因此脑卒中的预后很大一部分取决于并发症的提前预测、早期诊断和及时有效的治疗^[40]。

有关于 HRV 参数变化与脑卒中后抑郁 (Post-stroke depression, PSD) 与认知功能障碍 (Post-stroke cognitive impairment, PSCI) 的研究表明, 较低的 HRV 和较高的交感神经迷走神经平衡水平 (LF/HF) 与脑卒中后第 1 周内发生的抑郁症状的严重程度有关, 特别是主要反映副交感神经激活的 rMSSD 与每个抑郁量表均呈负相关^[41-42]。此外, LF/HF 值越大, 3 个月随访时抑郁症状的严重程度越高, 认知功能障碍越显著, 症状表现越明显, 治疗脑卒中的难度越大; 与 PSCI 患者比较, 早发性 PSD 患者脑卒中往往更严重, 年龄更小^[41-42]。另一项关于 PSD 与 HRV 变化关系的调查显示, 选取 503 例轻中度脑卒中患者作为受试群体, 采集该群体 HRV 数据, 利用分形维数技术量化 HRV 参数, 显示 FD 值较低时 PSD 的发生率与之呈负相关, $FD \leq 1.27$ 的患者发生早发性 PSD 的风险显著增加, $FD \leq 1.19$ 的患者发生 3 个月 PSD 的风险增加^[43]。

不止 PSD 和 PSCI 对 HRV 存在影响, 王尧等^[44]在针对 50 例患者 HRV 与脑卒中后焦虑关系的研究中发现, 脑卒中后汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMD) 测评后诊断为焦虑状态的患者, 交感神经张力进一步增加, 迷走神经活性与其成反比, 导致自主神经功能紊乱, 在数据上表现为 HAMD 得分与 HRV 各项分析指标均呈高度负相关。但由于该项研究纳入、排除标准设立较为宽松, 目前尚不清楚脑卒中后测量的 HRV 参数是否与脑卒中相关或反映患者脑卒中前的状态。因此, 关于脑卒中后焦虑与 HRV 变化的关系还需要继续探索。

近年来, HRV 参数变化与感染发生的密切关系也逐渐受到学者关注, 脑卒中后免疫功能抑制导致的感染会造成严重并发症甚至导致死亡, 使患者预后情况恶化, 延长住院时间, 增加医疗成本。李立新等^[45]纳入 75 例脑卒中患者为样本, 依据患者重点时间发生情况分为感染组 36 例和未感染组 39 例, 患者入院后第 1 d 计算白天 (13:00 - 16:00) 与夜间 (1:00 - 4:00) HRV 参数并持续观察患者入院后 3~5 d 内发生包括肺部感染、尿路感染、脓毒症、全身炎症反应综合征 (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 及未能确定部位的感染情况, 结果显示患有肺炎、尿路感染和不明原因感染的患者 HRV 与未发生感染组 HRV 白天 VLF 差异有统计学意义, 其他指标暂未显示统计学差异, 出现脓毒症与 SIRS 与否和夜间 VLF 有一定相关性。Brämer 等^[46]人经过临床研究对以上观点也持有相同意见。

也有其他学者的研究结果与上述结论有所差异, 例如脑卒中患者发生感染后 LF 和 LF/HF 降低, 夜间: LF 和 VLF 降低 ($P < 0.05$)^[47]。这两种结论的变化清楚地反映了与不同感染发展相关的自主神经控制机制的昼夜节律变化, 因此

无论研究差异如何,本研究都可以推测与常规选择性采集血液样本调查血清学或微生物感染标志物比较,HRV 指标更适用于进行持续和早期的风险评估,通过这种方式早期趋势检测和识别适当的报警信号可以加速并改善早期治疗决定。因此,基于 HRV 的脑卒中后感染早期诊断应该进行更详细的研究,使其可能作为一种及时、高效、价位低廉并促进对症治疗的新工具。

4 HRV 对脑卒中预后的预测能力

自主神经功能障碍(Autonomic nervous system,ANS)被认为通过血压变异性增加、大脑自我调节功能受损、心血管并发症以及炎症、高血糖和血脑屏障功能障碍引起的继发性脑损伤来影响预后。因此,对急性脑卒中中的自主神经功能障碍的早期诊断可能具有很高的预后价值及治疗价值^[48]。根据几种动物模型,HRV 异常后对 ANS 的治疗调节可减轻脑和心脏功能障碍,改善动物预后,提示损伤早期交感神经拮抗或副交感神经激活可能是脑卒中患者的一种新的预防和治疗策略。因此,HRV 的测量不仅有助于使用包括自主神经系统功能再平衡的新疗法对急性或慢性脑卒中患者进行早期干预,也能因预测能力的精准高效明显提高患者预后^[49]。也有研究结果表明,脑卒中后慢性心衰、心源性猝死率与 HRV 参数降低呈负相关^[50-51]。

Shujin Tang^[52]通过 HRV 预测脑卒中预后,142 例脑卒中患者被分为预后良好和预后较差 2 组,2 组患者的人口统计数据和用药基本一致,结果显示预后良好组 HF 明显降低,但 LF、TP、超低频(Ultra low frequency,ULF)、VLF 无显著差异;预后良好组的 LF/HF 比值较高,但 2 组时域、频域指标比较差异均无统计学意义。孙红丹等^[53]研究提示经相关危险因素的分析显示,HF,TF,LF、格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale,GCS)与脑卒中预后情况显著相关,即 TF,LF,HF 和 GCS 是决定预后是否良好的主要影响因素,80%以上概率能够确切预测脑卒中后的恢复水平。

5 结束语

虽然 HRV 降低是缺乏中枢信号、缺乏对中枢神经系统的有效反馈,抑或是心脏本身反应缺陷无从确定,但作为一项对自主神经功能快速、科学、有效且无创监测的新技术,HRV 在脑卒中特殊的生理状态中应用逐渐变得广泛,不仅可以识别高危人群,及时对疾病情况进行评估及干预,持续跟进病情变化,完善治疗手段,还可以预警患者心功能恶化和较差预后的风险,评估不同干预措施的治疗效果,提高疾病治愈率,降低病死率。这为临床治疗脑卒中提供了一种新思路——提高 HRV,初期防病,病时促进良好预后。同时,作为反映心血管功能调节功能最敏感的指标,拥有更多待发掘的潜在价值。但是一方面由于很多研究中小样本量以及大量的排除标准导致了有影响的选择偏倚,例如排除房颤、既往脑卒中、心肌梗死或伴随药物治疗可能改变自主神经系统状态的患者,导致一般脑卒中人群(年轻、健康的脑卒中患者)占比较大,而这些患者不能代表一般脑卒中人群;另一方

面关于 HRV 分析的持续时间,HRV 应在何种情况下进行评估或采用何种最合适的方法进行评估目前尚无共识,因此在脑卒中后 HRV 如何采用国际公认的标准测定方法与分析标准进行大规模前瞻性研究是未来不断创新与思考的问题。

参 考 文 献

- [1] Constantinescu V, Arsenescu-Georgescu C A, Matei D, et al. Heart rate variability analysis and cardiac dysautonomia in ischemic stroke patients [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019; 105528.
- [2] Ali A, Holm H, Molvin J, et al. Autonomic dysfunction is associated with cardiac remodelling in heart failure patients [J]. ESC Heart Fail, 2018, 5(1): 46-52.
- [3] Fouradoulas M, von Känel R, Schmid JP. Heart rate variability-state of research and clinical applicability [J]. Praxis (Bern 1994), 2019, 108(7): 461-468.
- [4] 国家卫生计生委防治工程委员会. 中国卒中流行报告 2015 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2015.
- [5] 《中国脑卒中防治报告 2019》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2019》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281.
- [6] 邹小兰, 王建榜. 心率变异性的临床应用进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(9): 117-118, 121.
- [7] Geus E, Gianaros PJ, Brindle RC, et al. Should heart rate variability be "corrected" for heart rate? Biological, quantitative, and interpretive considerations [J]. Psychophysiology, 2019, 56(2): e13287.
- [8] Constantinescu V, Matei D, Costache V, et al. Linear and non-linear parameters of heart rate variability in ischemic stroke patients [J]. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52(2): 194-206.
- [9] Bassett D. A literature review of heart rate variability in depressive and bipolar disorders [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2016, 50(6): 511-519.
- [10] 陈晨, 李华, 童全秀, 等. 2 型糖尿病合并冠心病患者心率变异性变化及其与心功能的相关性分析 [J]. 使用临床医药杂志, 2021, 25(19): 43-48.
- [11] Li K, Rüdiger H, Ziemssen T. Spectral analysis of heart rate variability: time window matters [J]. Front Neurol, 2019, 10: 545.
- [12] Hayano J, Yuda E. Assessment of autonomic function by long-term heart rate variability: beyond the classical framework of LF and HF measurements [J]. J Physiol Anthropol, 2021, 40(1): 21.
- [13] 王优, 欣怡, 赵久波, 等. 抑郁症心率变异性研究进展 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(10): 634-637.
- [14] Ernst G. Hidden signals-the history and methods of heart rate variability [J]. Front Public Health, 2017, 5: 265.
- [15] Watanabe E, Kiyono K, Hayano J, et al. Multiscale entropy of the heart rate variability for the prediction of an ischemic stroke in patients with permanent atrial fibrillation [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137144.
- [16] Matsuoka R, Yoshino K, Watanabe E, et al. Association between multiscale entropy characteristics of heart rate variability and ischemic stroke risk in patients with permanent atrial fibrillation [J]. Entropy, 2017, 19(04): 672-674.
- [17] Leonarduzzi R, Abry P, Wendt H, et al. Scattering transform of heart rate variability for the prediction of ischemic stroke in pa-

- tients with atrial fibrillation[J]. *Methods Inf Med*, 2018, 57(3):141-145.
- [18] Bodapati RK, Kizer JR, Kop WJ, et al. Addition of 24-Hour heart rate variability parameters to the cardiovascular health study stroke risk score and prediction of incident stroke: the cardiovascular health study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e004305.
 - [19] Blanchard M, Gervès-Pinquier C, Feuilloy M, et al. Hypoxic burden and heart rate variability predict stroke incidence in sleep apnoea[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(3):2004022.
 - [20] Guan L, Wang Y, Claydon VE, et al. Autonomic parameter and stress profile predict secondary ischemic events after transient ischemic attack or minor stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(8):2007-2015.
 - [21] Xiong L, Tian G, Leung H, et al. Autonomic dysfunction predicts clinical outcomes after acute ischemic stroke: a prospective observational study[J]. *Stroke*, 2018, 49(1):215-218.
 - [22] Chairina G, Yoshino K, Kiyono K, et al. Ischemic Stroke risk assessment by multiscale entropy analysis of heart rate variability in patients with persistent atrial fibrillation[J]. *Entropy*, 2021: 918.
 - [23] Tian G, Xiong L, Leung H, et al. Beat-to-beat blood pressure variability and heart rate variability in relation to autonomic dysregulation in patients with acute mild-moderate ischemic stroke[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 64:187-193.
 - [24] 陈静波, 汪元玉, 刘洋, 等. 重症脑卒中患者与心率变异性相关性分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(6):11-13.
 - [25] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide Population-Based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8):759-771.
 - [26] 羊月华. 不同类型脑卒中患者的心率变异性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(23):64-65.
 - [27] 滕菲, 郭燕, 张越虹, 等. 急性卒中患者心率变异性分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(5):440-443.
 - [28] 李汝莉, 王尧. 脑卒中患者心率变异性的频域分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(16):57-58.
 - [29] Zhao MX, Guan L, Collet JP, et al. Relationship between ischemic stroke locations, etiology subtypes, neurological outcomes, and autonomic cardiac function[J]. *Neurol Res*, 2020, 42(8):630-639.
 - [30] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 北京神经科学学会血管神经病学专业委员会. 心源性卒中治疗中国专家共识组. 心源性卒中治疗中国专家共识(2022)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(11):760-773.
 - [31] Buitrago-Ricaute N, Cintra F, Silva GS. Heart rate variability as an autonomic biomarker in ischemic stroke[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2020, 78(11):724-732.
 - [32] Scheitz JF, Nolte CH, Doehner W, et al. Stroke - heart syndrome: clinical presentation and underlying mechanisms[J]. *The Lancet Neurology*, 2018, 17(12):1109-1120.
 - [33] 谢晓莉, 王山斌. 脑卒中患者心率变异性特征研究[J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(4):67-70.
 - [34] Chen CH, Huang PW, Tang SC, et al. Complexity of heart rate variability can predict stroke-in-evolution in acute ischemic stroke patients[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:17552.
 - [35] 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.
 - [36] Dütsch M, Burger M, Dörfler C, et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients[J]. *Neurology*, 2007, 69(24):2249-2255.
 - [37] Walter U, Kolbaske S, Patejdl R, et al. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1):153-159.
 - [38] Constantinescu V, Matei D, Ignat B, et al. Heart rate variability analysis: a useful Tool to assess poststroke cardiac dysautonomia[J]. *Neurologist*, 2020, 25(3):49-54.
 - [39] Tobaldini E, Sacco RM, 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.
 - [40] 顾淑玮, 李芬, 万晓文. 脑卒中发生与预后危险因素研究综述[J]. *中国初级卫生保健*, 2020, 34(10):66-68.
 - [41] Tessier A, Sibon I, Poli M, et al. Resting heart rate predicts depression and cognition early after ischemic stroke: a pilot study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(10):2435-2441.
 - [42] Schiweck C, Piette D, Berckmans D, et al. Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review[J]. *Psychol Med*, 2019, 49(2):200-211.
 - [43] He LY, Wang J, Zhang LJ, et al. Admission heart rate variability is associated with poststroke depression in patients with acute Mild-Moderate ischemic stroke[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11:696.
 - [44] 王尧, 潘巍一, 肖功莲, 等. 脑卒中后患者心率变异性与抑郁、焦虑发生的相关性简[J]. *心电图杂志(电子版)*, 2017(4):66-67.
 - [45] 李立新, 陈贵发, 张翠宏. 心率变异性在预测脑卒中后感染的应用价值[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(3):483-485.
 - [46] Brämer D, Günther A, Rupprecht S, et al. Very low frequency heart rate variability predicts the development of Post-Stroke infections[J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(6):607-619.
 - [47] Alamili M, Rosenberg J, Gögenur I. Day-night variation in heart rate variability changes induced by endotoxaemia in healthy volunteers[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(4):457-464.
 - [48] Sykora M, Diedler J, Turcani P, et al. Baroreflex: a new therapeutic target in human stroke? [J]. *Stroke*, 2009, 40(12):e678-e682.
 - [49] Zhao MX, Guan L, Wang YL. The association of autonomic nervous system function with ischemic stroke, and treatment strategies[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1411.
 - [50] Scherbakov N, Barkhudaryan A, Ebner N, et al. Early rehabilitation after stroke: relationship between the heart rate variability and functional outcome[J]. *ESC Heart Failure*, 2020, 7(5):2983-2991.
 - [51] Tobaldini E, Proserpio P, Oppo V, et al. Cardiac autonomic dynamics during sleep are lost in patients with TIA and stroke[J]. *J Sleep Res*, 2020, 29(3):e12878.
 - [52] Tang SJ, Xiong L, Fan YH, et al. Stroke outcome prediction by blood pressure variability, heart rate variability, and baroreflex sensitivity[J]. *Stroke*, 2020, 51(4):1317-1320.
 - [53] 孙红丹, 黎祺, 杨春晓. 急性脑卒中与心率变异性关系研究的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2019, 28(3):376-379.