

# 心率變異度：原理與應用

陳高揚 郭正典\* 駱惠銘

心率是由許多調控系統來控制，而非一成不變的，因此藉由心率變異的分析可以提供這些調控機轉與臨床結果的資訊。心率變異的分析法有時域分析法與頻域分析法，心率變異度的分析首先必須把心電圖的類比訊號轉成數位訊號，以便求得精確到5毫秒以上的心跳間期，時域分析法可以求得統計指標與幾何指標，頻域分析法則是利用數學的方法，計算心率因為不同的調控系統(因此會有不同的間隔或頻率)所造成心率變異的貢獻度。頻域分析法一般是利用快速傅立葉轉換或自動迴規模型估計法，高頻處的變異是由副交感神經系統調控，低頻處的變異則是由副交感神經與交感神經系統共同調控，至於極低頻處與超低頻處的變異，其原因尚待釐清。已經有許多報告顯示心率變異度的指標與生理和臨床結果有密切相關性，因此本文特就心率變異度的概念、測量方法、生理相關性、臨床應用與未來的展望做一個綜論。

**關鍵詞：**心率變異度，自律神經系統

## 歷史背景

心率和其他血流動力學的指標(例如血壓、心輸出量)會有週期性的變化，此現象早在十八世紀即曾被有系統地研究過。Hales在西元1733年首先報告每次心跳時心跳速率與血壓會有變異，且呼吸週期、血壓和心跳間期之間有相關性<sup>(1)</sup>。1846年Ludwig使用記錄器記錄心率，發現心率的變化與呼吸同步發生。1871年Hering發現呼吸竇性心律不整的幅度隨年齡而遞減。1876年Mayer發現血壓有6-9次/分或0.1-0.15Hz的變化，後人稱之為Mayer波<sup>(2)</sup>。1965年Hon和Lee兩人首先將心率隨呼吸而變異的現象應用於胎兒的監視，當胎兒的中樞神經因為缺氧而導致功能失常時，其交感神經會被興奮而副交感神經會受抑制，使胎兒的心率變異度下降，導致類似節拍器的規則心跳，他們注意到在胎兒窘迫症候群時，在心率的變化出現以前，心率變異程度已經先發生變化<sup>(3)</sup>。1965年McCrady等人發現呼吸竇性心律不整的幅度可作

為麻醉深度的指標。1970年代Sayers與Hyndman等人首先將功率頻譜分析用於心率變異度的研究上，他們發現心率的功率頻譜圖上有三個波峰，其中低頻部份(0.04Hz)來自末梢血管舒縮張力的運動，與熱調節有關；中頻部份(0.10-0.12Hz)來自壓力接受器的反射調控，屬體內恆定性；高頻部份(0.3Hz)與呼吸有關，其主峰頻率即為呼吸頻率<sup>(4,5)</sup>。1978年Wolf等人則發現心肌梗塞後，病人死亡率與心率變異度下降有正相關<sup>(6)</sup>。1981年Akselrod等人研究心率的功率頻譜，發現低頻部份與交感、副交感及腎素／血管收縮素的活性有關，而高頻部份則與副交感神經活性有關，從此建立心率變異度可反映自律神經活性的基礎<sup>(7)</sup>。

## 心率變異度分析法

### 心跳間期的測定

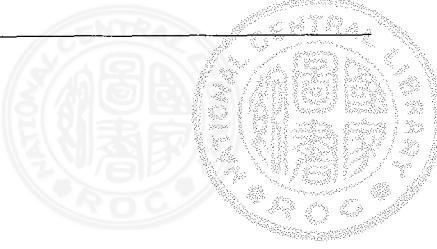
分析心率變異度的第一個步驟是把心電圖上的心跳間期逐跳地測量出來，由於P波的訊號較

接受刊載89年6月30日

衛生署桃園醫院心臟內科 台北榮民總醫院呼吸治療科\*

抽印本索取：陳高揚醫師 桃園市中山路1492號 衛生署桃園醫院心臟內科

電話：(03)3699721轉3232 傳真：(03)3699731



小，通常是量取QRS波的距離來代替，而QRS的距離一般要準確到5毫秒或更小的精確度，以一個100毫秒的QRS波而言，其基準點的選定就非常重  
要，許多研究者是以QRS波的頂點為基準點，其方法可以是利用求極值、測量內插曲線的最大值或用一模板或事件指標(event maker)來匹配<sup>(8)</sup>，若是使用固態儲存記錄器(solid-state storage recorder)的霍特氏心電圖記錄器，則數據壓縮比必須準確地校正，以免產生誤差<sup>(9)</sup>。若是利用磁帶，則由於機械性因素的影響，在長期記錄時，其記錄品質可能未達穩定狀態，記錄器本身也會因外在環境變化而改變，因此訊號必須有內定的相位鎖定時間器。

測量相鄰QRS波間的時距，通常必須先將心電圖的類比訊號數位化(一般要求要200Hz或以上)，然後根據QRS波基準點的判定原則，來量取相鄰QRS波間的時距，當然在此同時醫師也必須將記錄過程中，因為病患或記錄器所造成的雜訊以及病患所發生的異位心跳加以去除，只使用正常由竇房結發出並傳下來的QRS波間距來做進一步的分析。由於異位心跳、心律不整或雜訊都會影響頻譜的功率計算，為了降低這些影響，有時必須使用內差法、線性迴歸或相關函數來做校正，此時必須說明被省略或內差的心跳間期數目與考慮對計算結果所產生的影響<sup>(10)</sup>。經過上述步驟之後，我們可以得到一組正常心跳間期的數列，據以做進一步時域與頻域的心率變異度分析。

## 時域分析法

時域分析法可以分為統計法與幾何法，統計法是將心跳間期做各種統計學上有關變異大小的計算，以求得各種變異度的指標，一般常用者如下：

1. SDNN (Standard deviation of the NN intervals)：正常心跳間期的標準偏差，即變異數(variance)的開平方，由於數學上變異數等於頻譜分析時的總功率，而變異數又會隨著計算的心跳間期的增加而遞增<sup>(11)</sup>，所以不宜比較不同長度時段的標準偏差。目前建議的比較基準是5分鐘或24小時。
2. SDANN (Standard deviation of the average NN

intervals)：先計算短時間的平均正常心跳間期，通常是5分鐘，然後再計算其標準偏差，以此來估計較長時間的心率變異度。

3. SDNN index：先計算每5分鐘正常心跳間期的標準偏差，再求其平均值，以此來估計短時間的心率變異度。
4. RMSSD：相鄰正常心跳間期差值平方和的均方根。
5. NN50：相鄰正常心跳間期差值超過50毫秒的個數。
6. PNN50：相鄰正常心跳間期差值超過50毫秒的比例。

以上諸指標中，RMSSD、NN50及PNN50均屬於短期的變異度指標，用以估計心率變異度中高頻的變異，此三者間呈高度的相關性。

## 幾何法

幾何法則是將心跳間期的數列以作圖的方法畫出幾何型態，例如心跳間期的分佈密度、相鄰心跳間期差值的分佈密度或心跳間期的羅倫茲圖(Lorenz plot)，再根據幾何型態算出各種參數。一般有三種方法：(1)幾何型態的基本測量，如半高寬；(2)以數學方法來做逼近，例如以三角形來逼近分佈密度圖或以指數曲線來逼近分佈密度的微分圖，再在據以求各參數；(3)將羅倫茲圖分成各種型態，如橢圓形、線性或三角形。幾何法常用的指標如下：

1. HRV triangular index：即心跳間期分佈密度最大處的心跳間期個數除所有的心跳間期個數。
2. TINN (Triangular Interpolation of NN intervals)：即心跳間期分佈密度圖三角形的底寬。

此二者均為整個24小時的心率變異度指標，受低頻的影響比高頻的影響還大。幾何法的優點為對心跳間期數列的品質不太敏感<sup>(12)</sup>，缺點是須要較多的心跳間期來建構幾何型態，通常至少要20分鐘，一般是24小時。因此，用幾何法無法評估心率變異度的短期變化。

臨牀上最常被建議用來做時域分析時的心率變異度指標有SDNN(整體心率變異度的指標)、HRV triangular index(整體心率變異度的指標)、SDANN(長程心率變異度的指標)和RMSSD(短程

心率變異度的指標)四項，由於不同的指標具有不同的意義，所以不可以相互取代，至於選擇哪一項指標比較合適，則視研究的目的而定，不同時段長度所求得的時域指標也不宜相互比較。表一為常用的時域指標。

## 頻域分析法

在1960年代就有許多頻譜分析法應用於數列分析<sup>(13)</sup>，功率頻譜密度分析(power spectral density analysis)是分析功率(即變異數)在各種不同頻率時的分佈情形，其計算的方法常用者為快速傅立葉轉換(fast Fourier transformation, FFT)和自動迴歸模型估計(autoregressive model estimation)兩種，以此兩種方法所得到的結果約略相同。快速傅立葉轉換的優點是簡單而且運算速率快，而自動迴歸模型分析的優點是：(1)所得的頻譜曲線平滑；(2)獲得頻譜後的運算容易，可以求高頻與低頻功率，高低頻的中央頻率容易確定；(3)可以用短時段的穩定態原始資料求得精確的功率頻譜密度估計，但其缺點則是必須驗證所選的模型、穩定性和複雜性(即其階次)是否恰當。頻域分析法又可以因心電圖記錄時間的長短，分為短時段記錄和長時段記錄兩種。

**短時段記錄：**從2-5分鐘的心電圖記錄，可以計算出三個主要的頻譜成份，即極低頻(very low frequency, VLF)，低頻(low frequency, LF)和高頻(high frequency, HF)<sup>(4,7,14-16)</sup>，每一頻帶的中央頻率位置均非固定數值，而是受自律神經的調控，因此自律神經活性改變時，這些數值也會隨之而

變<sup>(15-17)</sup>，極低頻功率的生理意義尚未有定論，目前認為基線飄移是極低頻的主要來源，所以在計算短時段的心率變異度指標時，應該要避免使用極低頻功率。計算極低頻、低頻和高頻功率，通常用功率的絕對值，另外低頻和高頻功率也可以求相對值，即常規化單位(normalized units)<sup>(6,16)</sup>，其意義為低頻或高頻功率相對於總功率減去極低頻功率的比率，它強調自律神經系統中副交感與交感神經活性間的消長，以此方式表達也可以減低因為總功率的不同而造成高低頻功率的改變。一般引用相對單位時，高低頻功率的絕對數值亦應引用，如此才能完全描述各種不同頻率的功率分佈情形。為了標準化短期記錄的研究，目前建議以五分鐘的心電圖記錄來評估。

**長時段記錄：**一般是24小時的記錄，其頻譜除了極低頻、低頻和高頻之外，還可以求得超低頻(ultra low frequency, ULF)。在長時段記錄時，穩定性(stationarity)是相當重要的，如果調控某一頻率的心率控制機轉，在整個記錄時段內是穩定不變的，則此頻率的功率大小才能被當成此心率控制機轉的強弱指標。若是不穩定，則頻譜的分析結果就無法拿來解釋。通常在24小時的長時段記錄中，造成高頻與低頻變動的生理調控機轉根本就不是穩定不變的<sup>(17)</sup>，因此根據整個24小時的記錄所得到的頻譜分析結果，或是以5分鐘為一單位分析其結果，再平均整個24小時所得到的結果，只能被當作是一種平均的調控程度大小，這種平均經常會使得在短時段記錄中所求得的自律神經調控機轉變得比較模糊不清<sup>(17)</sup>。一般而

表一 常用的心率變異度時域指標

SDNN	ms	正常心跳間期的標準偏差
SDANN	ms	每5分鐘平均正常心跳間期的標準偏差
SDNN index	ms	計算每5分鐘正常心跳間期的標準偏差的平均值
RMSD	ms	相間正常心跳間期差值平方和的均方根
NN50		相隔正常心跳間期差值超過50毫秒的個數
PNN50	%	相鄰正常心跳間期差值超過50毫秒的比例
Triangular index		正常心跳間期分佈密度最大處的心跳間期個數除以所有的心跳間期個數
TINN	ms	正常心跳間期分佈密度圖的三角形底寬

ms: millisecond

言，時域分析法對於分析長時記錄的心電圖比較理想，這主要是因為長期記錄時，心率的調控穩定度較低，致使頻譜分析的結果較難加以解釋。另外在解釋功率大小時應該注意的是，功率的大小反映的是某自律神經調控的程度，而非自律神經活性的大小<sup>(12)</sup>，而平均功率也並不代表自律神經活性的平均值。表二為常用的頻域指標，圖一則顯示一名冠狀動脈攝影正常與另一名冠狀動脈攝影異常患者的時域與頻域分析結果，顯然冠狀動脈疾病患者的心率較快，心率變異度下降，其心率變異度的下降發生在各個頻帶，即總功率、低頻功率與高頻功率均下降，而且在高頻的部分下降更多，所以高頻功率比也下降，低頻功率比與低高頻功率比則上升。

## 心率變異度的生理意義

心跳間期所呈現的變異受到：(1)中樞控制系統；(2)交感與副交感的活性；(3)體液性因子(humoral factors)和(4)竇房結等控制器的狀態與功能的調控，因此，自律神經系統對竇房結的調控機轉可以用心率變異度的頻譜分析來表現，其中高頻成分主要來自副交感神經的活性。在實驗性與臨床的自律神經活性研究中，電刺激副交感神經、muscarinic接受器阻斷或副交感神經阻斷，均可以使高頻成分發生變化<sup>(6,16,18)</sup>。至於低頻成分的成因則較具爭議，有些人認為它代表交感神經調控的指標，尤其是以常規化單位來表示時<sup>(16,19-21)</sup>，

而另外一些人則認為它代表交感與副交感神經同時調控的指標<sup>(6,22)</sup>，這種差異主要導因於在某些交感神經活化的狀態下低頻功率會有下降的現象。交感神經活化時會造成心率加速，而心搏過速常會合併總功率的下降。而在副交感神經活化時，則心率會變慢，總功率會上升。因此當頻譜以絕對值表示時，總功率變化對低頻功率與高頻功率的影響是相同方向的，而模糊掉相對的變化。例如運動時，低頻功率也有明顯下降現象<sup>(16)</sup>。若以姿勢由仰臥變為坐起時的頻譜為例來說明，坐起後總功率會下降，高頻功率也下降，低頻功率與仰臥時的低頻功率相仿。此時若以高頻功率比與低頻功率比來分析，就可以明顯看出坐起來會使交感神經活性上升與副交感神經活性下降的效應<sup>(23)</sup>。因此有人建議以低高頻功率比來反映交感／副交感神經平衡的指標或代表交感神經調控的指標。

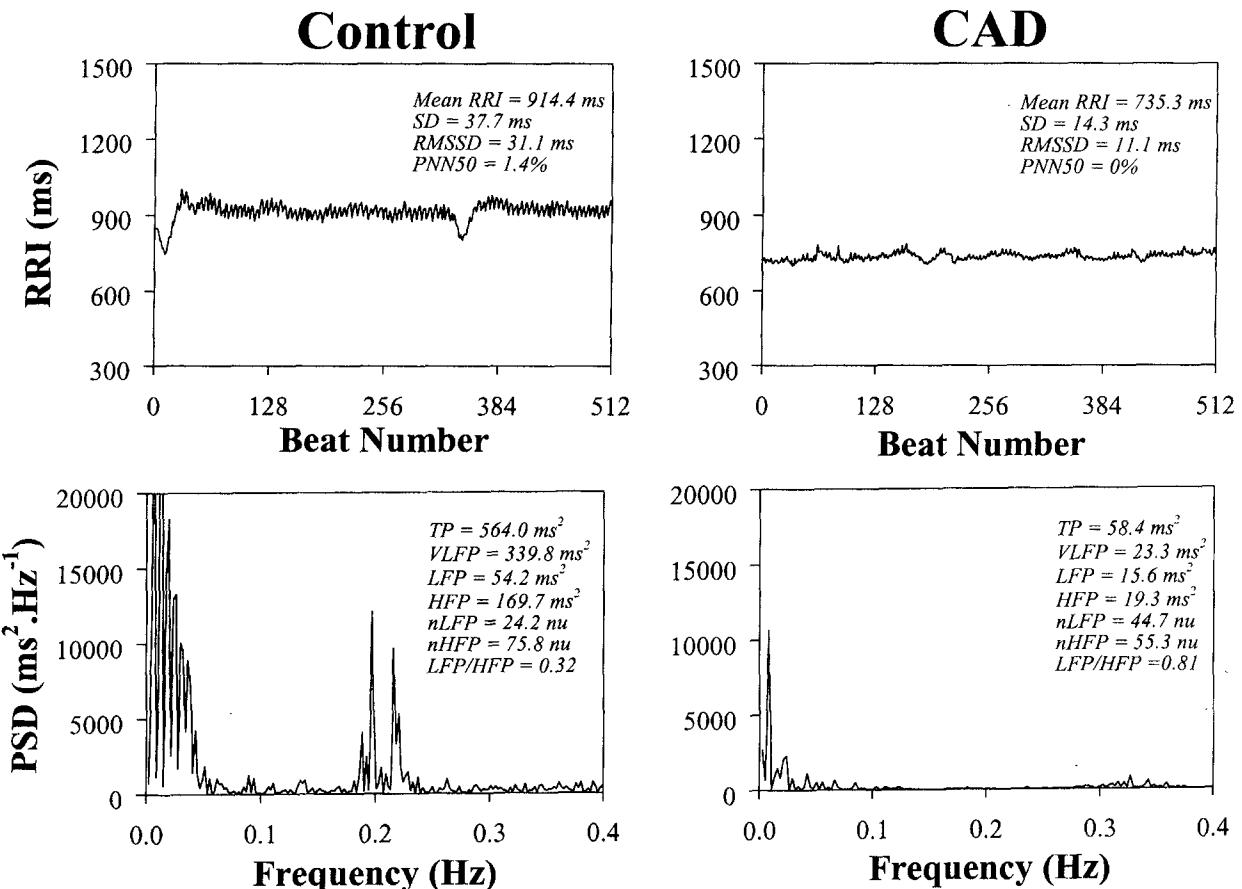
做長時段記錄(24小時)的頻譜分析可發現，高頻功率比與低頻功率比呈現週期性與互補調控的型態。白天的低頻功率比比較高，晚上則高頻功率比比較高，這種型態如果把一整天的心率做成頻譜或是將較短時段的頻譜加以平均，就看不出来了<sup>(16-17)</sup>。同時在長期記錄時，高頻功率與低頻功率僅佔總功率的5%，此時極低頻功率與超低頻功率佔有95%，但是此二者的生理學意義尚不清楚。

高頻功率比與低頻功率比在不同的狀態下會上升，使低頻功率比上升的情況有站立、精神壓力、或運動<sup>(16)</sup>。使高頻功率比上升的情況則有控制呼吸、冰水刺激臉部或旋轉性刺激<sup>(16,24)</sup>。

表二 常用的心率變異度頻域指標

指標	單位	頻率範圍(Hz)	定義
總功率	ms <sup>2</sup>	$\approx \leq 0.4$	正常心跳間期的變異數
超低頻功率	ms <sup>2</sup>	$\leq 0.003$	超低頻範圍的正常心跳間期的變異數
極低頻功率	ms <sup>2</sup>	0.003-0.04	極低頻範圍的正常心跳間期的變異數
低頻功率	ms <sup>2</sup>	0.04-0.15	低頻範圍的正常心跳間期的變異數
高頻功率	ms <sup>2</sup>	0.15-0.4	高頻範圍的正常心跳間期的變異數
低頻功率比	nu		低頻功率/(總功率-極低頻功率)
高頻功率比	nu		高頻功率/(總功率-極低頻功率)
低高頻功率比			低頻功率/高頻功率

ms: millisecond; nu: normalized unit



圖一 一名冠狀動脈攝影正常(左)與另一名冠狀動脈疾病患者(右)的時域(上)與頻域(下)分析結果，冠狀動脈疾病患者的心率較快，心率變異度下降，總功率、低頻功率、高頻功率及高頻功率比均下降，而低頻功率比與低高頻功率比則上升。(PSD，頻譜功率密度；CAD，冠狀動脈疾病；SDNN，正常心跳間期的標準偏差；RMSSD，相鄰正常心跳間期差值平方和的均方根；PNN50，相鄰正常心跳間值差值超過50毫秒的比例；TP，總功率；VLFP，極低頻功率；LFP，低頻功率；HFP，高頻功率；nLFP，低頻功率比；nHFP，高頻功率比；LFP/HFP，低高頻功率比)

## 心率變異度的臨床應用

### 心肌梗塞

心肌梗塞後的心率變異度下降，反映了副交感神經對心臟調控程度的下降，會導致交感神經活性的上升與心臟電性的不穩。在心肌梗塞的急性期，24小時的SDNN下降程度與心室功能不全、肌磷酸激酵素(creatine phosphokinase)峰值及Killip分級有明顯相關<sup>(20)</sup>。急性心肌梗塞存活者的心率變異度頻譜分析會有總功率與個別區域功率下降的現象<sup>(26)</sup>，但是以高頻功率比與低頻功率比

為指標時，則呈現高頻功率比下降和低頻功率比上升的現象<sup>(27-28)</sup>，這些變化顯示自律神經系統是趨向交感神經被活化而副交感神經受壓抑的狀態。

急性心肌梗塞患者心率變異度的下降是一項死亡率與心律不整併發症的預測因子<sup>(29-30)</sup>，心率變異度的預測價值與已知的心肌梗塞後的危險分層因子各有其預測價值，這些危險分層因子包括左心室射出分率的下降、心室早期收縮的增加及末期電位(late potential)。在預測死亡率方面，心率變異度的價值與左心室射出分率相當，但在預

測心律不整事件(例如猝死與心室頻脈)方面，則心率變異度的預測能力比左心室射出分率強<sup>(30)</sup>。一般認為應在出院前不久，也就是大約在心肌梗塞後一週進行心率變異度分析。心率變異度在心肌梗塞早期就下降，在數週之後開始恢復，它通常在六到十二個月時達到最大的恢復，但非完全恢復<sup>(28,31)</sup>。因此若能同時在早期(心肌梗塞後2到3天)<sup>(16)</sup>和出院前(心肌梗塞後1到3週)進行心率變異度分析，應該可以提供重要的預後資料，以做為危險因子的分層。雖然短期的心電圖記錄可提供預後的資訊，但長期的24小時心電圖時域指標是較強的預測因子，短期的心電圖記錄所得到的心率變異度指標可做為心肌梗塞後生存者的初步篩選工具。

目前最好的指標是時域指標中的SDNN與三角指標，超低頻功率也是很好的指標，高危險群的患者是SDNN小於50毫秒或三角指標小於15單位者<sup>(23)</sup>。雖然比起其他已知的危險因子更好，但在臨床上有意義的敏感度範圍內，心率變異度指標的單獨預測能力只是中等度的。因此，它或許可以與其他因子結合，以增加預測能力，但是最好的組合及其相對的分界值尚待建立。

## 糖尿病神經病變

由於糖尿病自律神經病變的臨床表現一旦變得明顯之後，五年死亡率將高達50%<sup>(32)</sup>，因此，早期臨床偵測自律神經失調對危險因子的分層及後續的治療都很重要。目前已知心率變異度的時域指標下降是一種不良預後的指標，也知道這種變化早在臨牀上表現出自律神經系統病變前就已存在<sup>(33-36)</sup>。糖尿病患者尚未有臨床自律神經病變時，即已出現高頻功率與低頻功率下降的現象<sup>(35)</sup>。因此，糖尿病患者自律神經病變的早期表現可能同時影響了交感神經與副交感神經的輸出枝<sup>(35,37)</sup>。

當糖尿病患者表現出有自律神經病變或被懷疑有自律神經病變時，有三種心率變異度測量法可供選擇：(1)簡單的床邊心跳間期法<sup>(38)</sup>；(2)比短期測試更敏感且更可重複的長期時域指標；和(3)短期穩定狀態下的頻域指標，這個指標的優點是可以區分交感與副交感神經活性的異常。長期24小時心電圖所得到的心率變異度指標對於偵測自

律神經病變比簡單的床邊測試更敏感，包括Valsalva maneuver、姿勢測試(orthostatic test)及深呼吸測試(deep-breathing test)<sup>(39-40)</sup>。而頻域指標的特徵則為：(1)所有頻帶範圍的功率均下降<sup>(35,41-43)</sup>；(2)站立起來時低頻功率未能增加和(3)總功率下降，但是低高頻功率比未明顯變化<sup>(35)</sup>。站立起來時低頻功率未能增加表示交感神經的反應性障礙或壓力接受器的敏感度下降<sup>(35,42)</sup>。

## 心臟移植

剛做完心臟移植的患者其心率變異度相當低，而且頻譜上的波峰也不明顯<sup>(36,44-45)</sup>。心臟移植後出現的個別波峰被認為是心臟再神經化(re-innervation)的一種指標<sup>(46)</sup>，它可以在移植後一到兩年之間發生，通常是交感神經性的，除此之外，非神經性的機轉也可以產生與呼吸有關的節律性振盪，例如呼吸性效應<sup>(45)</sup>。將心率變異度的變化做為發生排斥指標的觀察是臨牀上相當有趣的發現，但仍有待進一步釐清。

## 心臟衰竭

心臟衰竭時交感神經會被活化，心率會變快，而且血中catecholamine也會上升。這些患者常有心率變異度下降的情形<sup>(16,19,22,46-50)</sup>，此心率變異度的變化與左心室衰竭的程度呈現明顯的相關性，其中時域指標的下降程度與疾病的嚴重度有平行的關係<sup>(46,48)</sup>。頻域指標與左心室衰竭程度的關係則比較複雜，例如在嚴重心衰竭時，心率變異度的時域指標變小，此時交感神經活性的臨牀症狀明顯，但是低頻成分可能相當小，這種現象也許是因為交感神經的極度活化導致竇房結降低了對交感神經訊號傳入的反應性<sup>(48)</sup>。

## 重症病患的評估

在小兒科加護病房中，低頻功率與腦部傷害的嚴重度、存活率和神經學的預後呈現強烈的負相關性<sup>(51)</sup>，這顯示心率的交感神經調控才是疾病嚴重度與預後更敏感的指標，而不是副交感神經調控。另外在外科非心臟加護的病人中，總功率下降和低高頻功率比上升的病人，其死亡率較高<sup>(52)</sup>，故加護病房中心率變異度的頻譜分析或許可

做為自律神經活性的臨床指標。

## 藥物

乙型阻斷劑除了可以增加心率變異度，提升總功率、高頻功率和低頻功率之外，也可以降低低高頻功率比<sup>(53)</sup>，但是這種效應在副交感神經活性較高的夜間會消失。乙型阻斷劑也可以去除高頻功率、低頻功率和低高頻功率比的晝夜變化，並在反射性交感神經活性活化試驗(傾斜試驗)時，使低頻功率的上升程度變小<sup>(18)</sup>，這顯示乙型阻斷劑可以增加副交感神經活性，並降低交感神經活性的活化，這些結果或許是乙型阻斷劑對心肌梗塞具有保護作用的原因。使用diltiazem於心肌梗塞後的患者，會使其低頻功率下降，而在使用nifedipine者，則無一致性的效應<sup>(54)</sup>。血管加壓素轉化酶抑制劑可以提升心臟衰竭患者的心率變異度<sup>(55)</sup>。目前已有多項研究評估皮下scopolamine對近期內有心肌梗塞患者及心臟衰竭患者的副交感神經活性指標的效應，結果發現scopolamine可以增加心率變異度<sup>(56-60)</sup>，這表示scopolamine或許可以有效地增加副交感神經的活性，但其長期效應則尚待評估。

## 展望與結論

### 動力學及心率變異度的暫態變化

目前用以定量心率變異度的時域或頻域分析均強調要在穩定狀態下擷取心電圖，暫態變化時的評估方法尚少，且仍在數學發展的階段，此種發展應該可以增加我們對心率調控與生理病理相關性的了解。

### 多頻道訊號分析

心跳間期的調控並非自律神經調節機轉的唯一表現，若能同時記錄心電圖、呼吸、血壓等訊號，並加以分析其相互間的作用，必可增加我們對自律神經系統調控機轉<sup>(61-66)</sup>與各系統間交互作用的了解。

### 生理與病理現象

老化現象、晝夜週期、運動、睡眠、長期臥

床、壓力狀態和疾病時的自律神經調控機轉均可藉由心率變異度分析法得到非侵襲性的定量指標。胎兒與新生兒的心率變異度或許也可以提供胎兒與新生兒窘迫的早期訊號，並找到具有嬰兒猝死症候群危險性的嬰兒。由於大部分的研究工作是在1980年早期所做的，當時頻譜分析法尚未被開發出來，所以如果應用這些方法來探討發展中胎兒自律神經系統成熟的機轉，應該可以讓我們更瞭解嬰兒猝死症候群。

## 藥理學作用機轉

許多藥物對自律神經系統有直接或間接的作用，心率變異度可用於探討各種不同藥物對交感與副交感神經活性的影響。目前對心臟科領域的藥物對心率變異度的效應已有初步了解，例如鈣離子阻斷劑、抗心律不整劑和抗高血壓藥物等，但對於其他藥物或健康與疾病狀態下各種藥物對心率變異度的影響，則尚待研究。

## 結論

醫工儀器與電腦的發展使我們有機會觀察與定量心跳間期間的微小變化，再加上頻譜分析的引入，使心率變異度分析具有半定量和分辨交感及副交感神經活性的優點。因為心率變異度分析具有非侵襲性和操作簡單容易的特性，近年來有關心率變異度的研究愈來愈豐富。心率變異度分析對於評估健康正常人、各種心血管疾病或非心血管疾患者的自律神經系統調控具有很大的潛力，藉由心率變異度的研究，我們可以對生理現象、藥物作用與疾病致病機轉有進一步了解。至於臨床應用方面，尤其是找到罹病與致死事件的危險因子的敏感度、特異性與預測準確性方面，則尚需更多前瞻性的研究。

## 參考文獻

- Hales S. Haemostatics. In: Statistical Essays Vol II. London: Innings & Manby & Woodward, 1933.
- Mayer S. Zur Physiologie des Gefäßnervenzentrums. Pflugers Arch 1984;9:499-513.

3. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965;87:814-26.
4. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:17-32.
5. Hyndman BW, Gregory JR. Spectral analysis of sinus arrhythmia during mental loading. *Ergonomics* 1975;18:255-170.
6. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-3.
7. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
8. Friesen GM, Jannett TC, Jadalloh MA, Yates SL, Quint SR, Nogle HT. A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990;37:85-98.
9. Kennedy HN. Ambulatory (Holter) electrocardiography technology. *Clin Cardiol* 1992;10: 341-56.
10. Kamath MV, Fallen EL. Correction of the heart rate variability signal for ectopics and missing beats. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura; 1995:75-85.
11. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long-term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. In: *Computers in Cardiology* 1987. Washington, DC: IEEE Computer Society Press; 1988:419-22.
12. Malik M, Xia R, Odemuyiwa O, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Influence of the recognition artefact in the automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* 1993;31:539-44.
13. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis: a modern perspective. *Proc IEEE* 1981;69:1380-419.
14. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981;241:620-9.
15. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59: 178-93.
16. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:1482-92.
17. Furlan R, Guzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and rr variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81:537-47.
18. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:151-3.
19. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng* 1993;21:245-311.
20. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990;258:967-76.
21. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;90:1826-31.
22. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll*

- Cardiol 1989;14:1139-48.
23. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
  24. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:2073-9.
  25. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1643-9.
  26. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60:1239-45.
  27. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 1992;123:1521-9.
  28. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
  29. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:434-9.
  30. Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, et al. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:208-15.
  31. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;193:95-108.
  32. Ewing DJ, Neilson JMM, Traus P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24-hour electrocardiograms. *Br Heart J* 1984;52:396-402.
  33. Kitney RI, Byrne S, Edmonds ME, Watkins PJ, Roberts VC. Heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *Automedica* 1982;4:155-67.
  34. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988;23:143-53.
  35. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol* 1991;48:185-90.
  36. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circulation modulation of sympathovagal modulation of sympathovagal activity in diabetes. *Circulation* 1992;86:1443-52.
  37. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-8.
  38. Ewing DJ, Neilson JMM, Shapiro JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 1991;65:239-44.
  39. Malpas SC, Maling TJB. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990;39:1177-81.
  40. Bianchi A, Bontempi B, Cerutti S, Gianoglio P, Comi G, Natali Sora MG. Spectral analysis of heart rate variability signal and respiration in diabetic subjects. *Med Biol Eng Comput* 1990;28:205-11.
  41. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, et al. Power spectral analysis of heart rate variation

- improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992;41:633-40.
42. Van den Akker TJ, Koelman ASM, Hogenhuis LAH, Rompelman G. Heart rate variability and blood pressure oscillations in diabetics with autonomic neuropathy. *Automedica* 1983;4: 201-8.
  43. Bernardi L, Salvucci F, Suardi R, et al. Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardio Vasc Res* 1990;24:969-81.
  44. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH Jr, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989;79: 76-82.
  45. Fallen EL, Kamath MV, Ghista DN, Fitchett D. Spectral analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation. *J Auton Nerv Syst* 1988;23:199-206.
  46. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;64:1162-7.
  47. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JMM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992;69:761-7.
  48. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:482-5.
  49. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994;71:422-30.
  50. Gordon D, Herrera VL, McAlpine L, et al. Heart rate spectral analysis: a noninvasive probe of cardiovascular regulation in critically ill children with heart disease. *Pediatr Cardiol* 1988;9:69-77.
  51. Goldstein B, Fiser DH, Kelly MM, Mickelsen D, Ruttimann U, Pollack MM. Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome. *Crit Care Med* 1998;26: 352-7.
  52. Winchell RJ, Hoyt DB. Analysis of heart-rate variability: a noninvasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. *J Trau-Inj Inf & Crit Care* 1997;43:927-33.
  53. Kamath MV, Fallen EL. Diurnal variations of neurocardiac rhythms in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:155-60.
  54. Bekheit S, Tangella M, el-Sakr A, et al. Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:79-85.
  55. Binkley PF, Haas GJ, Starling RC, et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:655-61.
  56. Casadei B, Pipilis A, Sessa F, Conway J, Sleight P. Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:353-7.
  57. De Ferrari GM, Mantica M, Vanoli E, Hull SS Jr, Schwartz PJ. Scopolamine increases vagal tone and vagal reflexes in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 1327-34.
  58. Pedretti R, Colombo E, Sarzi Braga S, Car B.

- Influence of transdermal scopolamine on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1993;72:384-92.
59. Vybiral T, Glaser DH, Morris G, et al. Effects of low dose scopolamine on heart rate variability in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1993;22:1320-6.
60. La Rovere MT, Mortara A, Pantaneleo P, Macerri R, Cobelli F, Tavazzi L. Scopolamine improves autonomic balance in advanced congestive heart failure. Circulation 1994;90:838-43.
61. Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. Assessment of autonomic response by broad-band respiration. IEEE Trans Biomed Eng 1989;36:1061-5.
62. Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation, I: the canine atrial rate response. Am J Physiol 1989;256:142-52.
63. Saul JP, Berger RD, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation, II: respiratory sinus arrhythmia. Am J Physiol 1989;256:153-61.
64. Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. Am J Physiol 1991; 261:1231-45.
65. Baselli G, Cerutti S, Civardi S, Malliani A, Pagani M. Cardiovascular variability signals: towards the identification of a closed-loop model of the neural control mechanisms. IEEE Trans Biomed Eng 1988;35:1033-46.
66. Appel ML, Saul JP, Berger RD, Cohen RJ. Closed loop identification of cardiovascular circulatory mechanisms. In: Computers in Cardiology 1989. Los Alamitos, Calif: IEEE Press; 1990:3-7.



# Heart Rate Variability

GAU-YANG CHEN, CHENG-DENG KUO\*, HUEY-MING LO

*Heart rate is controlled by multiple regulatory systems and is not regular. Thus, the analysis of heart rate variation might offer important information about the regulatory systems and clinical outcome. Methods used in the heart rate variability included time domain and frequency domain analysis. The electrocardiogram recording should be digitized from the analog signals before further analysis since the inter-beat intervals should be measured with a precision up to 5 millisecond or less. The time domain analysis can get statistical and geometric measures. The frequency domain analysis evaluates the variation of heart rate contributed by different frequency under the influences of various regulatory systems. Fast Fourier transformation and autoregressive model estimation are the most common methods used in the frequency domain analysis. The fluctuation in the high frequency bands are mediated by parasympathetic control, whereas the fluctuation in the low frequency bands are mediated by both sympathetic and parasympathetic nervous systems. The origin of the fluctuation in the very low and ultra low frequency ranges are less obvious. Physiological and clinical correlation with the various measures of the time and frequency domain have been reported. This article reviews the concepts of heart rate variability, their measurement, physiological correlation, and clinical applications, and future perspectives.*

**Key words:** *heart rate variability, autonomic nervous system*

---

Accepted for publication June 30, 2000

From the Department of Medicine, Tao-Yuan General Hospital

Department of Respiratory Therapy\*, Veterans General Hospital-Taipei

Address for reprints: Dr. Gau-Yang Chen, No 1492, Chung-Shan Road, Tao-Yuan, 330, Taiwan

Tel: (03)3699721 ext 3232 Fax: (03)3699731

