

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

## 慢性腎衰竭病人接受血液透析治療時心律變異性之研究

計畫編號：NSC90-2213-E-038-001-

執行期限：90年08月01日至91年07月31日

主持人：邱泓文 台北醫學大學醫學資訊研究所

共同主持人：楊騰芳 台北醫學大學醫學資訊研究所

計畫參與人員：楊英芳 仁濟醫院

蔡安津 台北醫學大學醫學資訊研究所

### 一、中文摘要

心率異性分析 (Heart Rate Variability, HRV) 對評估心臟自主神經調節功能已被證實為非侵入性且有效的工具。慢性腎衰竭患者接受長期血液透析治療造成不可逆之自主神經病變可由心律變異性降低來評估。為了能即時得知心率之變化，本研究使用 5 分鐘心電圖做時域及頻域之分析，取得時域及頻域之各項參數，並就透析前後電解質濃度與心律變異性參數比較並找出其相關性。

本研究包含 26 位長期接受血液透析治療的患者 (男性 13 位，女性 13 位，平均年齡  $56.7 \pm 13.8$  歲) 收集患者年齡，血液透析前後 5 分鐘心電圖，鈉離子、鉀離子、鈣離子、磷酸根離子、氯離子的血中濃度。收集之心電圖用電腦程式處理後取得時域及頻域之各參數，並與電解質濃度做相關性之統計分析。

研究結果顯示，血液透析後磷酸根離子濃度降低會使交感神經活性降低。鈣離子濃度增加會使副交感神經活性降低。鉀離子濃度降低則會影響到交感-迷走之交互作用。血液透析前後電解質及 LF/HF 比例有顯著之意義，其他心率變異性參數並無顯著之差異。

**關鍵詞：**心率異性分析、慢性腎衰竭、自主神經病變

### Abstract

This study is aimed to explore the relationship between heart rate variability (HRV) parameters and electrolyte

concentrations in both pre- and post-dialysis.

26 chronic renal failure patients (13 women, 13 men,  $56.7 \pm 13.8$  years) receiving maintenance hemodialysis therapy were included in this study. Patients were measured 5-minute ECG at rest. Calcium, phosphate, sodium, potassium, and chloride concentrations were collected before and after hemodialysis. HRV parameters are computed from RR-intervals of surface ECGs. Five frequency domain and two time domain parameters of HRV are calculated: (1) LF: power in LF (low-frequency), range (0.04~0.15Hz); (2) LF norm: LF power in normalized units; (3) HF: power in HF (high-frequency), range (0.15~0.4 Hz); (4) HF norm: HF power in normalized units; (5) LF/HF: Ratio LF /HF; (6) MeanRR: average of RR intervals; (7) SDRR: standard deviation of all RR intervals.

Results showed that there is no significant relationship on HRV parameters, except LF/HF ratio, before and after hemodialysis but the longer duration of hemodialysis might increase SDRR, LF, and HF before hemodialysis. In the relation between HRV and electrolyte's concentration, we found that LF/HF decreased with a reduced potassium level, a reduced phosphate level decreased sympathetic activity and an increased calcium concentration resulted in a reduction of the vagal modulation after hemodialysis. This result may indicate that the electrolyte concentrations have contributions to autonomic regulation of the heart in patients receiving hemodialysis.

**Keywords:** heart rate variability, autonomic dysfunction, chronic renal failure

## 二、緣由與目的

慢性腎衰竭患者到了末期腎病的階段時必須要接受透析治療，例如血液透析(hemodialysis)、腹膜透析(peritoneal dialysis)等，以維持性血液透析為最多。不管是透析或腎臟移植，末期腎病(End-Stage Renal Disease, ESRD)患者的死亡率是一般人口的3.5倍。心臟病在ESRD人口分布中有很高的盛行率，而且佔所有死亡率的48% [1]。

自主神經功能失調(autonomic dysfunction)是尿毒性神經病變(uremic neuropathy)的其中之一[2]，而且大部分在末期腎衰竭的患者身上發生[3,4]。

台灣地區末期腎病的粗盛行率僅次於日本，高居世界第二位。健保八十七年及八十八年申報血液透析資料，一年約有三萬人進行血液透析，病患人數成長率為百分之十一點六五[5]。由於血液透析病患逐年增加，且在血液透析過程中容易因為體液電解質平衡受到破壞造成心律不整，甚至猝死。心律變異性分析被證實為有效評估心臟自主神經調節功能的有效工具，且可用短期頻域分析得知即時之心臟自主神經調節功能。

慢性腎衰竭患者心率變異性降低已被證實[6-8]，但是電解質對心率變異性的影響甚少被討論到。本研究希望透過分析慢性腎衰竭病人在接受血液透析治療過程中，其透析前後電解質濃度的改變對心率變異性的影響，以評估自主神經之狀況，提供醫師對於血液透析病患是否引發心律不整之參考，以減低慢性腎衰竭病患心血管併發症的死亡率。

## 三、結果與討論

本研究以5分鐘之心率變異性分析為研究工具[9]，心率資料由心電圖的RR間期取得。計算獲得兩個心率變異性時域的參數：(1) MeanRR: RR間期的平均值；(2) SDRR: RR間期的標準差。心率變異性的頻譜由快速傅立葉轉換(FFT)獲得，並進而計算出五個頻域的參數：(3) LF: 頻率位於0.04~0.15Hz的頻普能量；(4) HF: 頻率位於

0.15~0.4Hz的頻普能量；(5) LF norm: 正規化之LF值；(6) HF norm: 正規化之HF值；(7) LF/HF: Ratio LF/HF: LF與HF之比值。正規化是以LF或HF值除以高於0.03Hz以上之頻譜能量稱之[9]。

本研究包含26位(男性13位，女性13位，平均年齡 $56.7 \pm 13.8$ 歲)至仁濟醫院血液透析治療中心接受長期透析治療患者。每星期需接受三次透析治療(星期一、三、五或二、四、六)，每次約四小時，依病患透析當時的情況而定。收集之變項包括患者年齡，血液透析的時間長短，血液透析前後之5分鐘心電圖，另外還有透析前後血液生化檢查中之鈉、鉀、鈣、磷酸根、氯等電解質之離子濃度。收集時間大部分在早上，只有少部分在下午的時候。

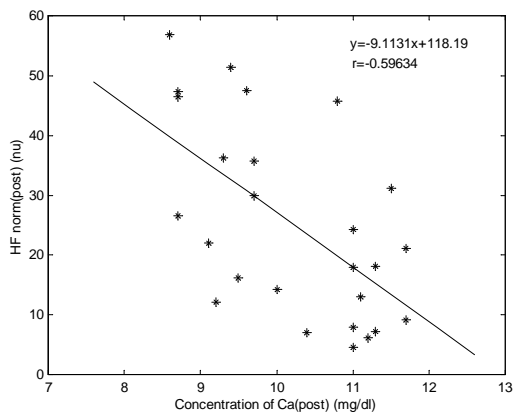
由於收集的資料並非呈現常態分布，執行資料統計以Wilcoxon signed rank test為統計方法，比較血液透析前後各參數是否有顯著差異。分析結果如表一所示，血液透析前後電解質有顯著之意義，透析液的成分中包含鈉、鉀、鈣等電解質，經由滲透壓差及濃度差進行透析，所以電解質在透析前後會有統計上之意義。其他心率變異性參數，除了LF/HF比例外，並無顯著之差異，表示血液透析會對交感-迷走神經調節會只有些許影響。

表一、各項心率變異性參數及電解質濃度血液透析前後的比較。

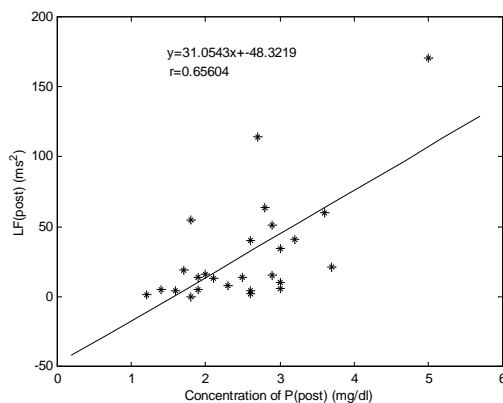
<i>n=26</i>	<i>Before</i>	<i>After</i>	<i>p value</i>
MeanRR (ms)	769.19±132.88	735.99±142.1	NS
SDRR (ms)	14.06±8.23	16.81±8.47	NS
LF (ms <sup>2</sup> )	20±25	30.3±39.1	NS
LF norm (nu)	33.77±18.09	40.83±18.07	NS
HF (ms <sup>2</sup> )	17.8±34.2	18.6±29.9	NS
HF norm (nu)	29.81±17.37	25.24±16.1	NS
LF/HF Ratio	1.76±1.38	2.92±2.86	<0.05
Ca (mg/dl)	8.44±0.85	10.2±1.05	<0.001
P (mg/dl)	4.65±2.05	2.53±0.83	<0.001
Na (mEq/L)	137±3.4	140±2.1	<0.05
K (mEq/L)	4.51±0.88	3.15±0.52	<0.001
Cl (mEq/L)	101±4.05	103±2.21	<0.05

在電解質濃度與心率變異性的相關性

分析方面，主要以參數間的相關係數來表示。在血液透析前，所有電解質濃度與心率變異性參數間並無明顯的相關性存在。但在血液透析後，鈣離子、磷酸根離子和鉀離子與某些心率變異性參數具有明顯的相關性。其中鈣離子與 MeanRR ( $r=-0.49$ )及 HF norm( $r=-0.596$ )呈現負相關(圖一)，而與 LF/HF 比例( $r=0.519$ )則為正相關，表示血液透析後鈣離子增加，迷走神經的活性降低，相對增加了交感-迷走神經之交互作用。血液透析後磷酸根離子與 SDRR( $r=0.502$ )、LF( $r=0.656$ )(圖二)、LF norm( $r=0.552$ )及 LF/HF 比例( $r=0.557$ )為正相關，表示血液透析後磷酸根離子降低，交感神經的活性降低。鉀離子則在血液透析後與 LF/HF 比例( $r=0.623$ )有正相關，如圖三所示，表示血液透析後鉀離子降低會減少交感-迷走神經之交互作用。



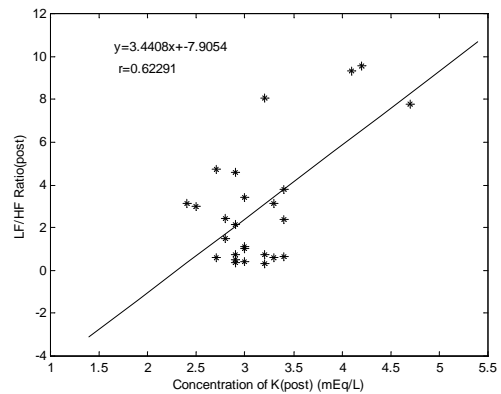
圖一、血液透析後鈣離子濃度與 HF 之線性迴歸圖，呈現負相關。



圖二、血液透析後磷酸根離子濃度與 LF 之線性迴歸圖，呈現正相關。

Buda 等人[10]指出血液透析前鈣離子

濃度低於 2.35 mmol/L 比高於 2.35 mmol/L 其 LF/HF 比例較低。本研究亦證實了鈣離子與磷酸根離子與心率變異性參數的關係。



圖三、血液透析後鉀離子濃度與 LF/HF 之線性迴歸圖，呈現正相關。

血液透析前後比較結果顯示，所有心率變異性參數除了 LF/HF 比率以外皆無統計上顯著之相關性，可推論得知血液透析前後交感神經及副交感神經之活性無明顯之變化。而血液透析是經由擴散及超過濾來排除尿毒分子及進行清除水分，透析液中的電解質亦會與體內之電解質進行交換使其趨近於正常範圍，故血液透析前後電解質會有顯著之變化。

由於慢性腎衰竭患者會有鉀離子代謝障礙，而且鉀離子濃度太高或太低會造成致命性心律不整，甚至於會猝死[11]，使得他們必須經由血液透析將鉀離子排除。在血液透析過程中，鉀離子濃度快速產生變化，使得心律不整的危險性增加。在本研究中鉀離子濃度降低被證實其對心率的影響並非由於離子濃度對單一心臟自主神經活性(交感神經或迷走神經)造成影響，而是會影響交感-迷走之交互作用，進而導致心律不整的發生。

鈣離子濃度太高或太低亦會造成致命性心律不整[11]。本研究所收集的資料顯示透析後的鈣離子濃度比透析前高，經由迴歸統計結果得知鈣離子除了在心臟肌肉收縮方面影響心率外，其濃度增加亦會降低迷走神經之活性並相對增加交感-迷走神經交互作用，間接增加心律不整之危險性。

磷酸根離子甚少在心律不整之危險因

子中被討論到。本研究結果顯示透析後磷酸根離子濃度減少會降低交感神經的活性及交感-迷走神經之交互作用，亦間接增加心律不整的機會。

血液透析前之電解質離子濃度不在正常範圍內且經過迴歸統計與心率變異性參數並無高度相關。在經由血液透析後電解質濃度趨近於正常，且磷酸根離子與SDRR、LF、LF norm 及 LF/HF 比例為正相關，鈣離子與 HF norm 為負相關，與 LF/HF 比例則為正相關，由此推論電解質濃度改變會影響自主神經之活性調節。

#### 四、計畫成果自評

本計畫初步之研究成果已於今年 7 月發表於加拿大蒙特婁第 29 屆國際心電圖會議上[12]，各國學者對於我們研究相當感興趣。本計畫主要在探討電解質濃度與心率變異性之關係，這對於身體電解質濃度異常者(如腎衰竭病患、脫水情況)所可能引發心臟相關疾病之了解有所助益。在本研究之過程中，我們建立了洗腎室中心率變異性的量測設備與相關操作流程。在人員訓練上，參與研究相關之人員對於心電圖、洗腎機等相關儀器設備皆有更深的認識，對於心率變異性的分析亦有相當的理解。

鈣離子濃度除了會影響肌肉收縮進而對心臟造成影響，其對於心律不整的影響在臨床上已被廣泛認同及治療。本研究結果發現經由血液透析過程鈣離子增加使迷走神經活性降低。

而在磷離子濃度之於心律不整的關係並不明確，且在心律不整臨床診斷上較少被注意到。但本研究結果磷離子經由血液透析過程使其濃度降低亦會降低交感神經活性，因而增加心律不整的危險性。

本研究期望在臨床心律不整之診斷上，除了鉀離子、鈣離子、鎂離子之外，對磷酸根離子濃度之影響加以重視，能再降低慢性腎衰竭患者心律不整之發生率及死亡率。

#### 五、參考文獻

[1] U. S. Renal Data System. Patient Mortality and Survival. The American Journal of Kidney Disease 1996; 28:S79-S92.

[2] Yaldiz A., Sever M.S., Demirel S., et al..Improvement of uremic autonomic dysfunction after renal transplantation : a heart rate variability study, Nephron 1998; 80:57-60.,

[3] Malik S, Winney RJ, Ewing DJ. Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. Nephron 1986; 43:191-195.

[4] Nishi K, Yoshida M, Wada Y, Kitani K, Ikeda K, Kawano T, Machida J, Matsushita K, Chen Y, Ueda S. Vascular response to vasoactive agents in dialysed patients with chronic renal failure with and without diabetes mellitus. Nephrology Dialysis Transplantation 1994; 9:10-15.

[5] 健保如何把錢花在洗腎病人身上? 張媛媛. 中央健康保險局中區分局. 健保通訊.第 58 期. <http://www.nhich.gov.tw/cie/cie01-30.htm#> 健保如何把錢花在洗腎病人身上 Jan 20,2002.

[6] Karuta C, Uehara A, Sugi T, Ishikawa A, Fujita K, Yonemura K, Hiashida A, Ishikawa K, Tawarahara K, Shouda S, Mikami T. Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Nephron 2000; 84:312-319

[7] Steinberg AA, Mars RL, Goldman DS, Percy RF. Effect of end-stage renal disease on decreased heart rate variability. The American Journal of Cardiology 1998; 82:1156-1158.

[8] Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Yajima I, Higashi T, Iwasaka T. Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. American Journal of Kidney Disease 1998; 31:602-606.

[9] Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. Circulation 1993; 88:927-934.

[10] Buda S., Stompor T., Sulowicz W., et al. The impact of changes in levels of calcium, phosphate and magnesium during hemodialysis on autonomic system reactivity as measured by heart rate variability analysis. Przegląd Lekarski 2000; 57: 340-345.

[11] 林世崇.高階心肺急救學.力大圖書有限公司. 民 90.

[12] Tsai AC, Chiu HW (Montreal, Canada, 2002). Relationship between heart rate variability and electrolyte concentration in chronic renal failure patients under hemodialysis. International Journal of Bioelectromagnetism 2002, 4, 307-308.

