

# 宫内发育迟缓胎鼠心率变异性功率谱分析

刘彦慧<sup>1</sup>, 刘振宅<sup>1</sup>, 韩海生<sup>2</sup>, 万荣欣<sup>1</sup>, 苏静<sup>3</sup>

(1. 天津医科大学生物医学工程系, 天津 300070; 2. 天津医科大学实验中心, 天津 300070;  
3. 天津市民族医院内科, 天津 300070)

**摘要:** 为了探讨将胎儿自主神经发育及其功能状况作为判断胎儿宫内发育迟缓 (IUGR) 的可行性, 采用酒精灌胃加限食法建立 IUGR 动物模型, 利用自回归 (AR) 模型法对 IUGR 胎鼠心率变异性 (HRV) 进行功率谱分析。结果表明, 无论是低频功率、高频功率还是总功率, 实验组均明显高于对照组, 但标化后的高频功率实验组则明显低于对照组, 标化后的低频功率实验组仍明显高于对照组。提示, 利用 FHRV 谱分析评价胎儿自主神经发育及其功能状况, 进而对 IUGR 进行产前诊断的方法是可行的。

**关键词:** IUGR; HRV; 功率谱; 自主神经系统

**中图分类号:** R782.6

## 1 引言

胎儿宫内发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 是围产期主要并发症之一, 也是围产儿死亡的重要原因之一, 与围产儿患病率、病死率及成年后最终身高、智力障碍、行为心理异常、性发育迟缓、非胰岛素依赖性糖尿病、高血压和高脂血症等密切相关<sup>[1,2]</sup>。因此, 预防胎儿 IUGR 的发生, 开展对胎儿 IUGR 的早期诊断和治疗, 对优生优育具有重要的临床意义。

传统意义上的 IUGR 是指胎儿出生体重低于相应孕龄胎儿出生体重的第 10 百分位数, 或在相应孕龄胎儿平均出生体重减去 2 倍标准差以下。目前, 对 IUGR 的产前诊断, 临床常用的最简便的方法是测量宫高, 如发现异常, 则采用超声法测量胎儿大小, 以便精确估计胎儿体重。超声测量准确率较高, 但超声测量法不能将结构小的正常胎儿 (称为小于胎龄儿或小样儿, small for gestational age, SGA) 与真正的 IUGR 胎儿相区别。近年来, 许多专家学者指出, IUGR 与 SGA 的概念不同, SGA 是指结构小而无营养不良及不良围产结局的胎儿<sup>[3]</sup>。因此, 仅以体重作为判断胎儿 IUGR 的指标是不科学也不准确的。

长期以来, 许多人对胎儿心脏自主神经发育及其功能状况进行了研究, 最新研究表明, 孕龄在 10~14 周的胎儿即有自主神经的神经递质传递功

能, 其功能随孕龄的增长而增强, 其中副交感神经功能出现较早。孕 15~17 周时即可检测到子宫内胎儿副交感神经对心脏的自主调节过程, 孕 23~28 周时可检测到胎儿交感神经对心脏的自主调节过程<sup>[4,5]</sup>。研究证明, 心率变异性 (heart rate variability, HRV) 与自主神经系统调节密切相关, 对 HRV 进行分析可定量评估心交感神经和迷走神经活动的紧张性、均衡性及其对心血管系统的调节<sup>[6]</sup>, 是目前唯一能定量评价自主神经状况的方法<sup>[7]</sup>。因此, 我们尝试将胎儿心率变异性 (fetal heart rate variability, FHRV) 功率谱分析作为评价胎儿自主神经发育及其功能状况的一种方法, 探讨以此作为判断胎儿 IUGR 指标的可行性。

## 2 材料与方法

### 2.1 实验对象

无交配史的健康 SD 大鼠 30 只, 其中雌性 20 只, 雄性 10 只, 鼠龄 100~120 天, 体重 250~280 g。由北京医学科学院实验动物中心提供。

收稿日期: 2004-03-26

通讯作者: 刘振宅, 电话: (022)23502029

E-mail: liuzhai@nankai.edu.cn

## 2.2 实验仪器

RM6000 八导生理记录仪, 日本光电公司产品; M1772 心电图机, 惠普公司生产; 自制测量用铜电极, 直径 150  $\mu\text{m}$ ; HRV 分析仪, 由天津医科大学生物医学工程系研制。

## 2.3 实验步骤

雌雄大鼠 2:1 分笼饲养, 雌鼠按妊娠顺序随机分为甲、乙两组, 每组 10 只。乙组采用酒精灌胃加限食法建立 IUGR 模型 (具体方法另文发表)。甲组为对照组。

于妊娠第 20 日, 用 30% 乌拉坦腹腔注射 (0.7 g/kg 体重)。将孕鼠麻醉后开腹探查, 逐个暴露子宫妊娠节, 取左右子宫角上近输卵管端第 1~2 个胚胎, 将制备好的两根电极的一端与多导生理记录仪的输入端相连, 另一端平行插入子宫内, 其中, 一根从子宫妊娠节的对系膜侧中点进入羊膜腔内作为正极, 另一根在该部位的边缘进入羊膜腔内或子宫肌层作为负极, 记录胚胎心电图。母鼠右后肢接地, 在记录宫内胚胎心电图的同时, 用心电图机以标准二导联同时记录母鼠心电图<sup>[8]</sup>。每个胚胎记录时间 5 min。

记录完成后, 取出胎鼠和胎盘, 分别测量胎仔重、脑重、身长、尾长及胎盘重量。以体重低于对照组胎仔平均体重减去 2 倍标准差作为主要指标, 结合其它测量值, 判定是否为 IUGR。为防止胎数不均对胎仔体重的影响, 凡妊娠成活仔不足 8 只者不计数。经病理检查发现胎仔有其它病理改变者予以剔除。共选定 IUGR 胎鼠 10 只为实验组, 正常发育胎鼠 10 只为对照组。

将对照组和实验组胎鼠 ECG 信号以 426 Hz 的采样频率进行采样, 转换为数字信号后采用小波变换法确定 R 峰位置<sup>[9]</sup>。剔除异搏后即可提取按心搏顺序排列的大小和间隔均等于 R-R 间期值的时间序列。经线性内插获得等间隔 (R-R 间期均值) R-R 间期时间序列, 然后进行功率谱分析。线性内插的公式为

$$X(n) = \frac{d_2 RR_i}{d_1 + d_2} + \frac{d_1 RR_{i+1}}{d_1 + d_2}$$

式中  $X(n)$  为插值,  $RR_i$  和  $RR_{i+1}$  分别为插值前、后的 R-R 间期序列值,  $d_1$  和  $d_2$  分别为  $X(n)$  所在位

置与  $RR_i$  和  $RR_{i+1}$  所在位置的时间间距。

## 2.4 谱估计方法

由于影响胎鼠 HRV 的因素很多, 因此, 胎鼠 HRV 功率谱估计采用自回归 (AR) 模型法。AR 模型的差分方程为

$$s(n) = w(n) - \sum_{k=1}^p \alpha_k s(n-k)$$

传递函数为

$$H(z) = \frac{1}{1 + \sum_{k=1}^p \alpha_k z^{-k}}$$

式中  $s(n)$  为 R-R 间期序列, 即心率变异信号;  $w(n)$  为残差, 即激励白噪声;  $p$  为模型阶次;  $\alpha_k$  为模型系数。

设  $S(\omega)$  为 R-R 间期序列的功率密度函数, 通过对单位圆上  $H(z)$  的估计, 可得

$$S(\omega) = \frac{\sigma_p^2}{|A(\omega)|^2}$$

式中

$$A(\omega) = 1 + \sum_{k=1}^p \alpha_k e^{j\omega k}$$

$\sigma_p^2$  为预测误差的方差, 即激励白噪声的功率。

AR 模型阶次选择根据功率谱图实际观测需要和最终预测误差判据 (final prediction error criterion) 最小相结合的原则确定。

$$FPE(p) = \frac{N-1+p}{N-1-p} \varepsilon^{(p)}$$

式中  $N$  为序列长度,  $\varepsilon^{(p)}$  为预测的均方误差。

AR 模型系数采用 Levinson-Durbin 算法估计, 以利于在递推过程中确定最优阶次  $p$ 。

## 3 结 果

### 3.1 胎鼠及孕鼠的心电图

图 1 和图 2 的 (A) 和 (B) 分别为对照组和实验组胎鼠及其孕鼠的心电图。

对比图 1 和图 2 的 (A) 和 (B) 不难发现, 胎鼠的心电图与其孕鼠的心电图存在明显区别, 孕鼠的心率明显高于胎鼠的心率<sup>[10]</sup>。说明胎鼠宫内心电引导是成功的。

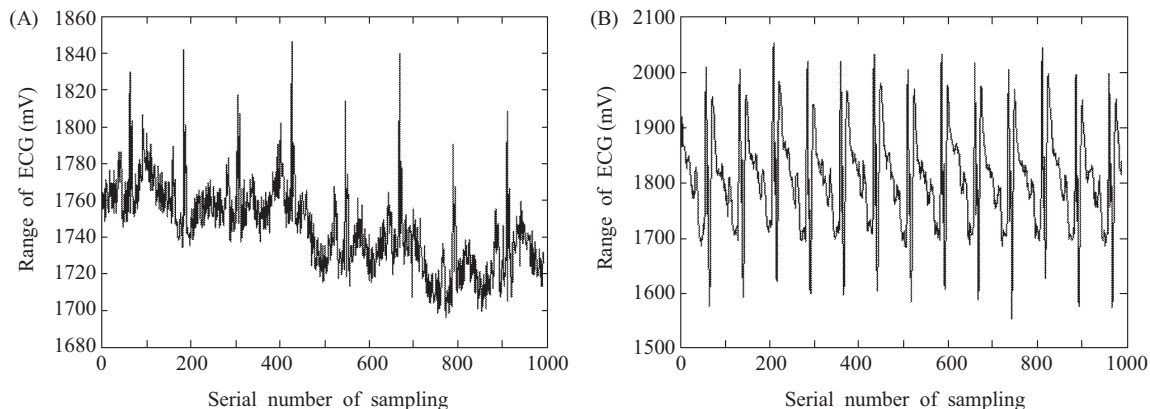


Fig.1 (A) The ECG of a fetal rat in the control group; (B) The ECG of a pregnant rat in the control group

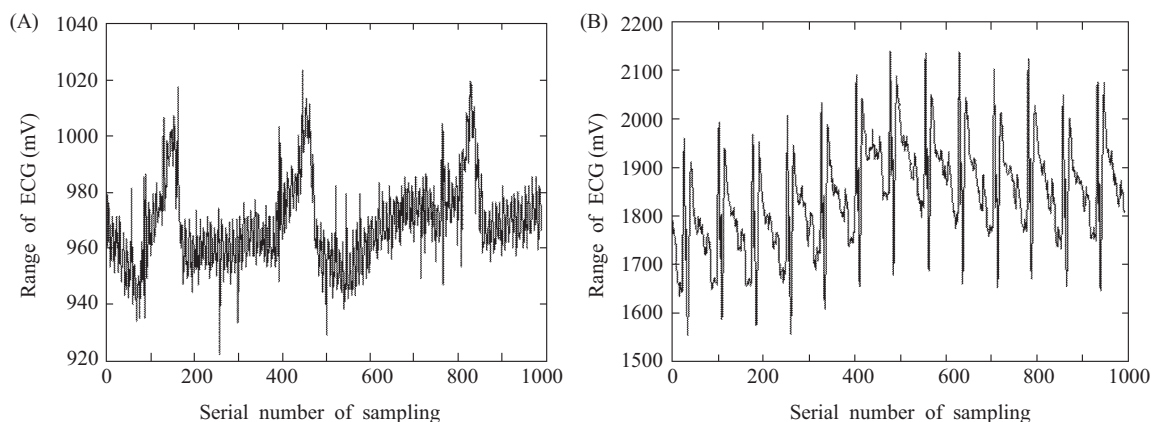


Fig.2 (A) The ECG of a fetal rat in the experimental group; (B) The ECG of a pregnant rat in the experimental group

### 3.2 胎鼠 HRV 功率谱分析

对照组和实验组典型胎鼠 HRV 功率谱图见图 3 和图 4。

对比图 3 和图 4 可以看出，无论是实验组还是对照组，胎鼠 HRV 功率谱图均有三个明显的峰，

但两组相比峰的位置不同。对照组的三个峰分别位于 0.2~0.55 Hz、0.55~0.96 Hz 和 0.96~1.5 Hz 频段内，而实验组的三个峰明显偏向低频，分别位于 0.1~0.27 Hz、0.27~0.47 Hz 和 0.47~0.7 Hz 频段内。

目前，对胎儿 HRV 功率谱的频段划分尚无统

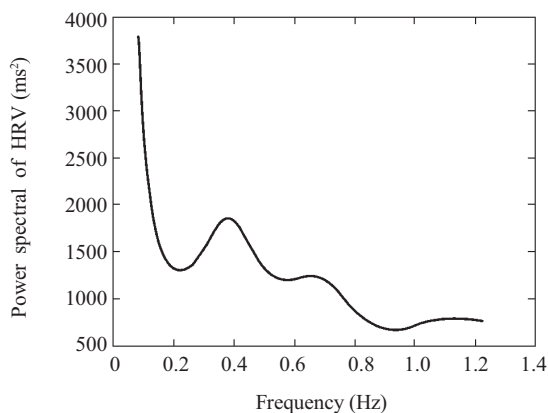


Fig.3 The power spectrum of the HRV of a fetal rat in the control group

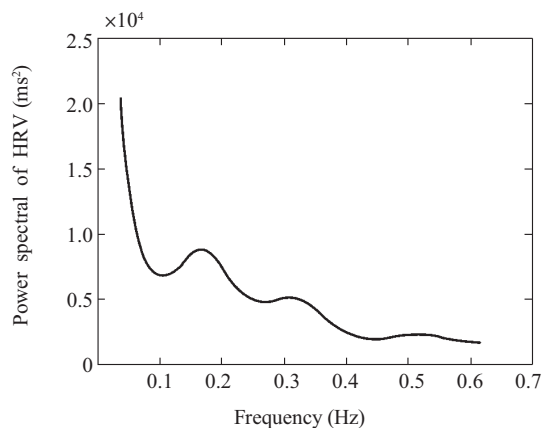


Fig.4 The power spectrum of the HRV of a fetal rat in the experimental group

一的标准。一般分为高频 (HF)、低频(LF)、极低频 (VLF) 和超低频 (ULF)。其中, 对 VLF 和 ULF 研究较少。实验中参照胎儿 HRV 功率谱频段划分模式, 并根据胎鼠 HRV 功率谱谱峰分布的实际情况将频段划分为 HF: 0.55~1.5 Hz、LF: 0.2~0.55 Hz、VLF: <0.2 Hz。分析的指标为: 总

功率 (TP)、高频功率 (HF)、低频功率 (LF)、标化后高频功率 (LFnorm) 和标化后低频功率 (HFnorm)。其中 HF (或 LF) norm =  $100 \times \text{LF}$  (或 HF) / (总功率 - VLF)。

对照组和实验组胎鼠 HRV 各项功率指标的平均值见表 1。

**Table 1** The every power averages of the HRV of the fetal rats in the control group and experimental group

Group	TP	LF	HF	LFnorm	Hfnorm
Control	814.4±107.3	472.5±159.6	130.5±36.38	47.42±5.99	55.48±5.26
Experiment	5020±1959*	1700±847.9*	285±117.96*	87.8±2.621*	15.2±2.93*

\* $P < 0.01$ , compare with the averages of the control

从表 1 可以看出, 无论是低频功率、高频功率还是总功率, 实验组均明显高于对照组, 但标化后的高频功率实验组则明显低于对照组, 而标化后的低频功率实验组仍明显高于对照组。

## 4 讨 论

Struijk 等<sup>[1]</sup>对胎龄在 12~20 周的胎儿研究发现, 妊娠 15~20 周时胎儿自主神经调控机制开始发挥作用, 随着胎龄的增加, FHRV 功率谱水平逐渐下降并转向低频, 预示自主神经系统功能逐渐成熟。Karin<sup>[10]</sup>将妊娠中期胎儿 (胎龄 =  $23 \pm 1$  周) 与足月儿 (胎龄 =  $39.75 \pm 1.5$  周) HRV 谱进行对比发现, 未足月儿功率谱水平明显大于足月儿。表明未足月儿自主神经系统在心率调节方面表现出很大程度上的无序变化。我们的实验结果表明, 与对照组相比, 实验组胎鼠功率谱水平明显偏高, 随着自主神经系统功能逐渐增强, 功率谱水平逐渐下降并转向高频。这一结果虽然与 Karin 和 Struijk 等对胎儿进行的监护分析结果不完全一致, 但与我们对新生鼠 (鼠龄 1 周) 和成年鼠 (鼠龄 100~120 天) 测量分析结果一致。新生鼠 HRV 功率谱谱峰的分布与对照组基本一致, 而成年鼠谱峰分布则明显移向高频段。表明 IUGR 胎鼠自主神经发育及其功能均明显落后于同孕龄正常发育胎鼠。

采用 AR 模型法对胎鼠 HRV 进行谱分析, 模型阶次选择至关重要, 若单纯按照最终预测误差判据最小原则确定 AR 模型阶次, 虽然预测误差小, 但模型阶次过高或过低, 均会对功率谱图产生较大影响, 阶次过低, 频谱估计不完整, 会出现双峰合

一的现象; 阶次过高, 则容易产生单峰分裂的现象, 均不利于对谱图的观察分析。实验表明, 当阶次选在 6~9 阶时即可满足谱图观测需要, 在此范围内按照最终预测误差最小的原则确定每一例 AR 模型阶次, 效果较好。

采用 HRV 谱分析定量评价胎鼠自主神经发育及其功能状况, 进而对 IUGR 胎鼠进行产前诊断的研究只是初步的, 谱分析的频段划分还有待进一步摸索优化, 谱峰的生理意义也还有待深入的研究。但初步的实验结果表明, 利用胎鼠 HRV 谱分析对孕中、晚期胎鼠自主神经发育及其功能状况进行评价, 进而对 IUGR 胎鼠进行产前诊断的方法是可行的, 具有潜在的应用前景。利用超声测量和 FHRV 谱分析相结合的方法不仅可以识别 IUGR 胎儿, 而且有可能把 SGA 与真正的 IUGR 胎儿区别开来, 对胎儿 IUGR 的产前诊断及治疗具有重要的临床意义。

## 参考文献:

- [1] 庄依亮. 现代产科学. 北京: 科学出版社, 2003. 384-390
- [2] Vuguin P. Animal models for assessing the consequences of intrauterine growth restriction on subsequent glucose metabolism of the offspring: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2002,11(4):254-257
- [3] 曹郅隆. 高危妊娠的监护与处理. 上海: 上海科技教育出版社, 1999. 33-40
- [4] Ursem NT, Kempiski MH, de Ridder MA, Clark EB, Wladimiroff JW. An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of human umbilical artery flow velocity waveforms. *Cardiovascular Res*, 1998,37:601-605
- [5] Struijk PC, Ursem NT, Mathews J, Clark EB, Keller B, Wladimiroff JW. Power spectrum analysis of heart rate and

- blood flow velocity variability measured in the umbilical and uterine arteries in early pregnancy: a comparative study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2001,17:316~321
- [6] Chung DY, Sim YB, Park KT, Yi SH, Shin JC, Kim SP. Spectral analysis of fetal heart rate variability as a predictor of intrapartum fetal distress. *International J of Gynecol & Obstet*, 2001,73:109~116
- [7] 孙瑞龙, 吴宁, 杨世豪, 陆再英, 郭林妮, 屈建石, 黄永麟, 戚文航, 蒋文平. 心率变异性检测临床应用的建议. *中华心血管病杂志*, 1998,26(4):252~255
- [8] 赵卫华, 陆杰, 杜永红, 王立龙, 白晋, 江莹, 王智彪, 顾美礼. 胚胎宫内心电模型及其引导法的安全性研究. *中国医学影像学杂志*, 1999,7(3):216~217
- [9] Li CW, Zheng CX, Tai CF. Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1995,42(1):21~28
- [10] 王智彪, 陆杰, 顾美礼, 凌萝达, 罗勇, 祝彼得, 周文胜, 张永红. 超声波抗小鼠早孕的动物实验研究. *中国超声医学杂志*, 1995,11(2):107~110
- [11] Rantonen T, Ekholm E, Siira S, Metsala T, Leino R, Ekblad U, Valimaki I. Periodic spectral components of fetal heart rate variability reflect the changes in cord arterial base deficit values: a preliminary report. *Early Human Dev*, 2001,60:233~238
- [12] Karin J, Hirsch M. An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of fetal rate fluctuation. *Pediatric Res*, 1993,34:134~138

## ANALYSIS OF POWER SPECTRUM OF HRV IN IUGR RATS

LIU Yan-hui<sup>1</sup>, LIU Zhen-zhai<sup>1</sup>, HAN Hai-sheng<sup>2</sup>, WAN Rong-xin<sup>1</sup>, SU Jing<sup>3</sup>

(1. Department of Biomedical Engineering, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

2. Central Laboratory, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

3. Internal Medicine, Tianjin Minzu Hospital, Tianjin 300070, China)

**Abstract:** The feasibility of diagnosing intrauterine growth retardation (IUGR) was investigated by evaluating the development and function of fetal autonomic nervous system (ANS). The animal model of IUGR was established by dietary restriction and drinking, the power spectrum of fetal rats' heart rate variability (HRV) was analyzed by autoregression (AR). The results showed that the total frequency (TF), low frequency (LF) and high frequency (HF) of power in the experimental group were all significantly higher than those in the control group, but the standardized HF of power in the experimental group became lower than those in the control group, the standardized LF of power in the experimental group remained significantly higher than those in the control group. It proved that the development and function of fetal ANS can be evaluated by power spectrum analysis, so power spectrum analysis can be used to diagnose IUGR.

**Key Words:** IUGR; HRV; Power spectrum; Autonomic nervous system