

# 帕金森病的心率变异性：从病理机制到临床转化

邹华辉<sup>1\*</sup>, 罗晓光<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>暨南大学第二临床医学院神经内科, 广东 深圳

<sup>2</sup>深圳市人民医院神经内科, 广东 深圳

收稿日期: 2026年3月13日; 录用日期: 2026年4月6日; 发布日期: 2026年4月14日

## 摘要

帕金森病(PD)是一种以黑质多巴胺能神经元退行性变及 $\alpha$ -突触核蛋白异常聚集为主要特征的神经系统变性疾病。既往研究多聚焦于运动症状, 而自主神经功能障碍等非运动症状的早期出现及其对预后的影响日益受到重视。心率变异性(HRV)作为无创评估自主神经系统功能的关键生物标志物, 可反映交感神经与副交感神经对心脏节律的动态调控, 其异常改变与PD的病理进程高度相关。 $\alpha$ -突触核蛋白在迷走神经背核、蓝斑核、交感神经节等中枢及外周自主神经结构中的异常沉积与传播, 通过干扰神经递质释放、抑制Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路、诱导线粒体功能障碍及神经炎症等机制, 导致自主神经调控失衡, 进而使HRV的时域、频域及非线性指标显著降低。临床证据表明, PD患者的HRV下降具有普遍性, 且与疾病分期、病程进展及前驱期(如特发性快速眼动睡眠行为障碍)密切相关, 同时受年龄、药物及康复干预等因素影响。HRV在PD早期筛查、鉴别诊断、预后评估及治疗反应监测中具有潜在应用价值, 可作为多模态生物标志物的重要组成部分。然而, 当前HRV检测与分析存在标准化方案不统一、混杂因素较多、特异性有限等问题, 限制了其临床转化。未来需依托多中心前瞻性研究、可穿戴设备与人工智能技术, 建立标准化评估流程, 结合病理、基因与影像等多维度数据, 推动HRV成为PD精准诊疗与长期监测的实用工具, 为改善患者自主神经症状及生活质量提供新策略。

## 关键词

帕金森病, 心率变异性, 自主神经功能障碍,  $\alpha$ -突触核蛋白, 生物标志物

# Heart Rate Variability in Parkinson's Disease: From Pathological Mechanisms to Clinical Translation

Huahui Zou<sup>1\*</sup>, Xiaoguang Luo<sup>2#</sup>

\*第一作者。

#通讯作者。

<sup>1</sup>Department of Neurology, The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen Guangdong

<sup>2</sup>Department of Neurology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen Guangdong

Received: March 13, 2026; accepted: April 6, 2026; published: April 14, 2026

## Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder primarily characterized by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the abnormal aggregation of  $\alpha$ -synuclein. Previous research has predominantly focused on motor symptoms, whereas increasing attention has been paid to the early emergence of non-motor symptoms, such as autonomic dysfunction, and their impact on prognosis. Heart rate variability (HRV), a key biomarker for the noninvasive assessment of autonomic nervous system function, reflects the dynamic regulation of cardiac rhythm by the sympathetic and parasympathetic nerves, with its abnormal changes being highly correlated with the pathological progression of PD. The abnormal deposition and propagation of  $\alpha$ -synuclein in central and peripheral autonomic nerve structures, including the dorsal motor nucleus of the vagus, locus coeruleus, and sympathetic ganglia, disrupt autonomic regulation by interfering with neurotransmitter release, inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, inducing mitochondrial dysfunction, and triggering neuroinflammation, thereby significantly reducing the time-domain, frequency-domain, and nonlinear indices of HRV. Clinical evidence indicates that HRV reduction is prevalent in PD patients and is closely associated with disease stage, progression, and prodromal conditions (e.g., idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder), while also being influenced by factors such as age, medication, and rehabilitation interventions. HRV holds potential application value in the early screening, differential diagnosis, prognosis evaluation, and treatment response monitoring of PD, serving as a crucial component of multimodal biomarkers. However, current HRV detection and analysis face challenges such as inconsistent standardization protocols, numerous confounding factors, and limited specificity, which hinder its clinical translation. Future efforts should leverage multicenter prospective studies, wearable devices, and artificial intelligence technologies to establish standardized assessment procedures and integrate multidimensional data, including pathology, genetics, and imaging, to facilitate the practical application of HRV as a tool for precise diagnosis and long-term monitoring of PD, thereby offering novel strategies for improving patients' autonomic symptoms and quality of life.

## Keywords

Parkinson's Disease, Heart Rate Variability, Autonomic Nerve Dysfunction, Alpha Synuclein, Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 介绍

帕金森症是一种对黑质神经元产生影响的退行性病症。 $\alpha$ -突触核蛋白聚集成路易小体的进程会造成多巴胺能神经元退变。几十年来临床的诊断与治疗主要专注于震颤、强直以及运动迟缓这三项核心运动症状。但是日益增多的证据显示出非运动症状的重要意义,特别是自主神经功能方面的障碍(包括直立性低血压、胃肠动力方面的障碍以及心律失常)。研究显示这类症状在疾病初期就会出现,且在病情发展过程中一直存在,不但使生活质量降低,还提高死亡率[1]。R-R 间期以及心率变异性(HRV)的初期变化,是

窦房结活动在交感与副交感自主调节方面的动态衡量指标[2]。HRV 测评能够作为自主神经体系活动的直接证明。此指标多被视作一种无创性生物标志物, 且获得大量研究佐证[3][4]。 $\alpha$ -突触核蛋白于外周与脑干(特别是迷走神经核、蓝斑核以及交感神经节)的聚集, 是引发 HRV 改变的根本原因[5]。众多研究显示, 帕金森病(PD)患者的心率变异性有所下降, 这表明自主神经系统(ANS)存在功能异常。对 HRV 和 PD 之间的关联进行研究, 清楚自主神经功能障碍的病理根基, 有助于提高早期诊断、亚型分类、治疗监测以及疗效评价的水平。本综述对该领域已有的知识进行说明, 同时分析其作用机理、临床依据、应用实操、当前面临的挑战以及未来的发展趋向。

## 2. PD-HRV 关联的病理生理学基础

### 2.1. 帕金森病的广泛神经病理学表现与自主神经功能障碍

帕金森病(PD)除了对黑质纹状体通路产生影响外, 还会波及大脑的其他区域。按照 Braak 假说, PD 的病变起始主要出现在延髓的迷走神经背核以及嗅球部位。在病情不断发展的过程中, 病变会朝着上方延伸至脑桥以及中脑, 最后影响到新皮层。在典型帕金森病运动症状显现之前, 这种扩散模式[6]会率先对机体的自主调节机能产生影响。在退行性病变的初始时期, 基于这种特定的扩散方式, 首先对大脑里主要的自主调节体系造成损害。迷走神经(颅神经 X)对机体和大脑有着广泛的调节作用。比如管控身体静息活动的迷走神经背核、释放去甲肾上腺素的蓝斑核, 还有调节性功能的下丘脑区域, 这些构造都可能发生功能紊乱。这种失衡的神经传导体系或许引发心脏、胃肠以及泌尿系统的功能异常。帕金森症也会对交感神经丛以及心脏神经元产生影响。这一发现和 I-123 MIBG (间碘苄胍)扫描的结果相符, 此检测表明帕金森病患者体内标记物的水平下降。

### 2.2. 心率变异性分析的生理学基础与方法学途径

自主神经体系、全身性要素以及窦房结的固有特性都会对心率变异性(HRV)产生影响。HRV 分析手段主要分为三种类型: 时间域分析方法、频率域分析方法以及非线性分析方法。在时域分析里, SDNN 体现总体变异性, RMSSD 则表示副交感神经张力。频域分析专注不同频段的功率分配: 高频功率(HF)主要体现副交感神经调控; 低频功率(LF)反映交感和副交感神经的协同作用; 极低频功率(VLF)涉及的调控机制更为复杂, 包括内源性周期进程。非线性分析包括熵测量、庞加莱散点图以及去趋势波动分析等方式, 这些指标展现心脏节律动力学的复杂性与自相似性[7][8]。研究显示非线性指标对于早期自主神经功能障碍具有更高的敏感性[9]。需要留意的是, 因为年龄、性别、健康状况、呼吸节奏和昼夜规律的不同, 正常 HRV 数值存在明显个体差别, 所以对这些生物因素加以校正十分主要[10]。

### 2.3. 机制关联: 帕金森病中 $\alpha$ -突触核蛋白病变与心率变异性降低的关系

随着自主神经系统(ANS)的结构与功能出现退化, 帕金森病(PD)患者的心率变异性(HRV)有所下降, 这一情况已得到众多研究的验证[11][12]。其主要原因是  $\alpha$ -突触核蛋白出现病理改变。 $\alpha$ -突触核蛋白于延髓心脏部位的孤束核以及腹外侧延髓里聚集, 这些区域掌控着心脏的主要功能。蛋白质的聚积会造成神经细胞损伤, 对自主神经信号的处理以及心脏反射的调节产生影响。除此之外  $\alpha$ -突触核蛋白也会对基本的自主神经功能造成损害。故而心脏的交感神经与副交感神经(迷走神经)纤维出现神经连接丧失的情况, 造成去甲肾上腺素和乙酰胆碱神经递质的释放和再摄取出现失衡[11]。外周神经遭受损伤, 最终对心率产生影响。

因为这些结构性的变化, 心率变异性(HRV)产生功能方面的缺陷。副交感迷走神经的张力下降会明显降低高频功率占比(HF%)以及连续 RR 间期差值的均方根(RMSSD)。低频率(LF)功率或者 LF/HF 比值的

变动能够用于评定交感、迷走神经平衡状况, 不过研究表明结果存在冲突, 这或许是因为疾病不同时期或亚型里的代偿与失代偿机制所引起。具体而言, 在疾病早期, 交感神经可出现代偿性激活, 表现为 LF/HF 比值升高; 随着病程进展至中晚期, 广泛性的交感与副交感去神经化可能导致 LF/HF 趋于“伪正常化”甚至降低[11] [12]。此外, 临床亚型(姿势不稳-步态障碍型较震颤为主型呈现更显著的自主神经损害)、用药状态以及合并症(高血压、糖尿病等)的差异, 亦可能影响 LF/HF 的最终表现。同时, 不同研究中 HRV 记录时长(短期静息记录与 24 小时动态记录)及频谱分析方法(参数法与非参数法)的差异, 亦可能导致 LF/HF 结果缺乏直接可比性[7] [8] [13]。若压力反射敏感性出现损伤, 心血管系统针对血压变化的调节会变得缓慢。另外这会造成短期心率变异性(HRV)调控下降, 体现为 RR 间期标准差(SDNN)的减少[13]。系统复杂程度更大程度地降低(由非线性指标样本熵的降低体现)显示心脏自主神经系统的适应能力欠佳[9]。脑部成像研究结果显示, 心率变异性的降低和大脑多巴胺转运体水平的下降存在关联。正如文献[14]所提及, 这或许和脑细胞受损影响机体自主机能存在关联。另外研究表明携带 LRRK2 基因突变的群体也显示出明显的心率变异性异常[15]。正常或者强烈的副交感神经活动形势表明帕金森病症状存有变异性, 这种差别也许反映多种潜在的病因。体外实验已证明  $\alpha$ -突触核蛋白聚集对自主神经纤维存在有害作用。该种聚集基于抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路[16]加重神经元细胞死亡, 且凭借线粒体功能障碍[17]降低调节的灵活性, 最终造成心率变异性(HRV)指数降低。

## 2.4. 细胞与动物实验: 基础机制验证

### 2.4.1. $\alpha$ -突触核蛋白的病理性沉积与自主神经损伤的特异性

作为突触核蛋白病的主要致病蛋白,  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)基于多种途径优先损害自主神经节神经元以及迷走神经施万细胞等重要细胞, 进一步为心率变异性(HRV)下降的细胞病理生理学机制奠定根基[18] [19]。 $\alpha$ -突触核蛋白病理于自主神经通路里的选择性沉积, 是引发心率变异性异常的早期病理先决条件。在纯自主神经衰竭(PAF)动物模型里, 把  $\alpha$ -突触核蛋白预形成纤维(PFFs)注入自主神经节后, 能够顺着自主神经通路进行双向传播, 波及中枢自主神经核团以及外周器官的支配范围[18]。在 TgM83<sup>+/-</sup>小鼠模型里, 自主神经症状在  $\alpha$ -突触核蛋白沉积初期就会出现, 并且不伴有明显运动功能障碍[18]。该观察情况和临床帕金森病前驱阶段(像特发性快速眼动睡眠行为障碍时期)特有的心率变异性降低表现相符[20]。

### 2.4.2. 核心损伤通路及其与心率变异性异常的关联

突触功能和信号通路失调:  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)能够降低环磷酸腺苷(cAMP)的水平, 并且减少活跃的突触前末端数目, 进一步对神经信号传导造成损害[21]。这种干扰会使乙酰胆碱与去甲肾上腺素的释放出现明显改变, 进一步对窦房结的自主神经调节产生影响。所以心率变异性(HRV)的高频成分(HF, 体现副交感神经活动情况)以及低频(LF)功率都会下降[11]。另外  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)可使磷酸化糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (p-GSK-3 $\beta$ )水平上调, 进一步在 SH-SY5Y 细胞以及转基因小鼠中对 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路产生抑制作用, 并且促使细胞凋亡[16]。需要关注的是, 激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路能够减轻  $\alpha$ -突触核蛋白的毒性作用[16]。这显示当该通路被抑制, 因存活神经元的数量变少, 会进一步打破调节的平衡, 导致 HRV 指标(如 SDNN 和 RMSSD)下降。线粒体功能异常作为  $\alpha$ -突触核蛋白引发自主神经细胞损害的初期事件, 会直接作用于心肌细胞的生物能量代谢以及心率变异性(HRV)调控。 $\alpha$ -突触核蛋白抑制线粒体蛋白酶 ClpP [17]后, 会使活性氧簇(ROS)产生增多, 同时降低线粒体膜电位。另外病理性磷酸化  $\alpha$ -突触核蛋白(p- $\alpha$ -syn)往神经元细胞核的迁移会对氧化损伤的修复造成损害[22], 导致能量供应欠缺以及心率调节灵活性降低。该过程和适应性降低有关联, 显示出非线性心率变异性(HRV)指标降低的情况, 例如样本熵等[9]。

$\alpha$ -突触核蛋白的聚集是自主神经细胞降解路径功能异常的后果,且或许会引发炎症反应。 $\alpha$ -突触核蛋白过量表达会直接对溶酶体功能以及葡萄糖脑苷脂酶(GCase)的活性产生抑制作用[23]。这种抑制效应构成一个不良循环:聚集造成降解失调,进一步促使进一步聚集,由此加重自主神经细胞的损害。此现象于临床帕金森病(PD)患者中显示出心率变异性(HRV)下降的规律模式。另外聚集起来的 $\alpha$ -突触核蛋白片段能够激活小胶质细胞,让其释放IL-6和TNF- $\alpha$ ,从而加重自主神经系统的损害[24][25]。

### 2.4.3. 病理传播与干预潜力

$\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)经巨胞饮方式或受体介导通路(像LAG3、FAM171A2)在细胞间进行传播[26]-[28]。此系统和具有高度敏感性的自主神经系统[29]一同造成损伤的广泛蔓延。此现象和帕金森病(PD)患者常出现的心率变异性(HRV)异常以及多器官自主神经功能障碍相符合[30][31]。实验研究显示,抑制 $\alpha$ -syn表达[22]、调控ClpP活性[17]或阻断FAM171A2受体[27]等措施能够有效缓解这类损伤。另外研究表明基于调节心率变异性(HRV)或许能为改善自主神经症状提供潜在的干预靶点。

## 3. 帕金森病心率变异性的临床证据及影响因素

### 3.1. 一般特征: 帕金森病患者普遍存在心率变异性降低

相关研究显示,针对该问题,和对照组对比,帕金森病(PD)患者的多个心率变异性(HRV)指标数值明显下降[32]-[34]。此种差异在安静休息状态时便能够观察到。根据最新综合分析,帕金森病患者的SDNN、RMSSD、总功率、低频功率以及高频功率均明显降低[32]。定量分析表明,SDNN平均减少约20%~40%,高频功率的降低更为明显( $\geq 50\%$ )。这种减少情况在短期时间段(像5分钟)以及长期时间段(像24小时)的监测当中都能够被观察到。

### 3.2. 动态演变: HRV在疾病各阶段的变化

心率变异性(HRV)出现异常属于影响心脏功能的主要指标。一项名为ARIC研究的大规模人群队列研究显示,起始HRV水平较低和帕金森病(PD)发病风险明显上升有关[12]。另外身为帕金森病(PD)典型前驱表现的特发性快速眼动睡眠行为障碍(iRBD)患者[20],同样显示出HRV受损的特点。横向断面研究表明,随着病程的推进以及Hoehn & Yahr分期的上升,HRV降低幅度更为明显[35]。纵向研究所得数据显示,HRV会随病情加重而逐步降低[36]。帕金森病以及其他帕金森综合征患者往往会出现HRV昼夜节律变弱或者显示平坦化的情况。通常情形下,HRV特征显示为夜间副交感神经活动(高频功率, HF功率)提高,不过在帕金森综合征患者中,这种夜间提高现象会减弱或者消失。这种节律失调或许会损害夜间血压调控机能,同时对睡眠质量产生影响,还会提高心血管疾病的发病风险[30][31]。

### 3.3. 影响因素与混杂效应

PD药物对HRV(心率变异性)的作用并不清晰,并且或许存在明显的个体差别。左旋多巴的治疗效果存在分歧,需区分急性用药与长期用药的不同影响。急性用药方面,Meng等[37]研究发现单次给药后30~45分钟时SDRR、总功率、低频功率及高频功率均显著增加( $P < 0.05 \sim 0.01$ ),提示左旋多巴急性给药可短暂增强HRV,尤其是副交感神经调节功能。长期用药方面,规律服用的患者其HRV指标与未治疗者相比是否存在系统性差异,目前尚缺乏一致结论。此外,药物“开-关”状态亦值得关注:现有证据提示“开”期患者常表现为副交感神经活动相对增强,而“关”期则可能出现自主神经调控能力的下降[37][38]。多次用药的成效并不相同,这或许和剂量、个体差别以及疾病时期有关[37][38]。普拉克索(最为知名的非麦角衍生物)以及其他激动剂对自主神经系统功能的影响相对呈中性,或者表现出轻度的积极作用。正如文献[39][40]所提及,其他用于医治帕金森病相关自主神经或认知症状的药物或许也会对HRV产生

影响。存在充足证据显示, 非药物干预能够提高帕金森病患者的 HRV。根据一项有关身体康复的研究, 有氧锻炼、平衡练习和体感游戏可明显提高 HRV 指标(像 RMSSD 和 SDNN), 进一步加强自主神经调节机能并改进副交感神经调控。HRV 能够当作评估康复成效的主要客观指标。与衰老相关的生理机能障碍会使 HRV 降低。另外病症(特别是心血管病症)、药剂(像  $\beta$  受体阻滞剂)以及检测条件(例如呼吸频次和焦虑状况)都有可能明显影响 HRV [41]。基于最大似然法开展多重稳定构型的研究, 针对 48 个混杂因素实施标准化以及调整操作。

## 4. HRV 作为帕金森病生物标志物的潜力与挑战

### 4.1. 诊断与鉴别诊断价值

心率变异性(HRV)或许是临床前期或早期帕金森病的主要生物标志物, 原因在于它易受自主神经功能衰退的作用。基于 HRV 参数建立的专家系统(运用当下最前沿的机器学习算法)开展的研究显示, 此系统可对早期帕金森病患者和健康对照组进行区分[42]。有相关证据表明, HRV 出现异常或许能够帮助识别具有前驱症状的高风险人群, 比如特发性快速眼动睡眠行为障碍(iRBD)患者[20]。HRV 模式能够充当鉴别诊断的辅助性标志物。举个例子帕金森病(PD)患者相较于原发性震颤患者, 显示出更为明显的高频功率下降[43]。除此之外还需进一步验证 HRV 和其他自主神经功能检测联合使用是否能够更有效地鉴别帕金森病和其他帕金森综合征(例如多系统萎缩症) [44] [45]。

### 4.2. 预后预测与疾病监测

众多研究已建立出预测帕金森病进程的模型, 比如针对步态冻结和认知减退的预测。这些模型大多以时域的心率变异性特征为基础。另外支持向量机以及随机森林等机器学习方法[46] [47]同样被运用到这一领域。开展 24 小时不间断的心率变异性(HRV)监测, 可辨别疾病阶段的自主神经波动以及昼夜节律的改变。这种监测不仅给出疾病整体稳定性的主要信息, 还可预估急性事件, 像复发性直立性低血压[31]。另外 HRV 的纵向监测能够作为量化与评估神经退行性疾病发展程度的一种方式[36]。

### 4.3. 治疗反应评估

心率变异性(HRV)作为衡量药物与非药物策略的主要指标, 原因在于它能够充当自主神经功能的客观生物标志物。比如在左旋多巴激发测试中, HRV 参数的实时变动可量化多巴胺能治疗对心血管自主神经调控的即刻作用[37]。在康复医学领域, HRV 不但作为药理学治疗反应的标志物, 且普遍用于监测康复进展。基于 HRV 监测干预手段(像运动训练)所产生的改进, 能够评定功能增益, 比如步态稳定性和平衡能力的提高[48] [49]。

### 4.4. 比较优势与局限性

和其他评估方式相比, 把 HRV 当作生物标志物来运用的价值相对有限。它最常被谈及的优势有非侵入性、低成本、较强的可重复性、出色的连续/动态监测能力, 还有直接体现功能状态的能力。但是和其他技术相比较, 此方法存在如下局限性: (1) 在对心脏交感神经支配进行评估时, 心率变异性(HRV)的特异性低于金标准  $^{123}\text{I-MIBG}$  闪烁扫描。但  $^{123}\text{I-MIBG}$  具有辐射暴露、费用较高且难以重复检测的不足。(2) 脑脊液生物标志物(像  $\alpha$ -突触核蛋白种子扩增检测技术)可显示病理进程(属于非侵入性), 实现分子方面的研究, 但是 HRV 分析难以达到此水准。(3) 神经影像手段(像 DAT-SPECT)可精准显示黑质纹状体的退化状况, 而 HRV 分析给出一种不依靠昂贵仪器或高科技设施的低成本功能评价办法。需要留意的是, HRV 并非诊断手段, 不过能用于筛查、进行纵向跟踪、评估治疗成效, 还可作为多模态生物标志物组合的构

成部分[50]。

## 5. 方法论进展与未来研究方向

### 5.1. 技术演进：从实验室到临床应用

检测心率变异性(HRV)的最优方式是运用心电图(ECG)。不过科技发展正把 HRV 监测推至新的高度。基于可穿戴的光电容积描记智能手表或者胸带开展长期的 HRV 监测, 能够给出更高的生态效度[51]。受益于新型非接触式毫米波雷达以及远程光电容积描记技术, 如今心率和心率变异性检测无需接触便可完成。此非侵入式监测方法适用于处于静止状况的患者, 且有希望实现家庭应用[52] [53]。

### 5.2. 数据分析与标准化面临的挑战

在帕金森病研究中, 迫切需要建立国际认可的、以循证医学为根据的心率变异性(HRV)评估准则。此指南需包含数据采集、分析以及报告的整个流程。当下因为标准化水平严重欠缺, HRV 的临床运用仍然受到明显制约。若缺少统一的评估方案, 研究人员很难对多个研究成果开展有效对比与阐释。评估的挑战出现在多个环节[7] [8] [54]。具体显示为: 记录状况差异明显, 时长从不到 5 分钟的短期记录到 24 小时持续监测各不相同; 被试者的姿势以及呼吸频率的控制同样存在明显差异。这些因素均会对 HRV 测量的结果造成实质性的影响。另外对于该选用哪些 HRV 指标来评估帕金森病, 目前仍然缺乏共识。学术界不断探讨不同指标的敏感度, 以及部分频域参数的实际生理含义[8]。同时因为记录设备的信号采集方式、心跳检测算法以及计算模型存在差异性, 这进一步提高了结果的不确定性, 导致研究数据之间缺乏可比性[54]。所以拟定具备普适性与循证根据的指导准则非常重要。整个流程的标准化包括: 于受控情形下建立数据库、运用统一的分析手段, 还有执行规范的报告机制。

### 5.3. 未来研究方向

为研究自主神经病变的时空发展变化, 运用  $\alpha$ -突触核蛋白转基因模型, 联合心率变异性(HRV)以及血压变异性的多参数分析, 并且与多巴胺能系统建立关联。运用  $\alpha$ -突触核蛋白转基因模型(像 A53T 和 G2019S 突变模型), 联合单细胞测序与空间转录组学技术, 能够揭示自主神经细胞的亚型特异性损伤及其分子机理, 为改善 HRV 的干预措施提供靶点[27] [55] [56]。需深入研究帕金森病患者不同遗传亚型(像 LRRK2 和 GBA)的 HRV 表现, 同时把基因型、病理学和生理表现进行关联分析。

临床验证和转化研究: 进行大规模多中心前瞻性研究, 来评估心率变异性(HRV)对于帕金森病发病以及亚型转变(像痴呆等)的预测意义。根据患者 HRV 的变动状况, 拟定个体化的治疗策略, 比如调节康复训练的强度或者药物的剂量, 以此降低并发症的发生风险。另外研究目标当中有一项是运用人工智能技术(特别是深度学习)的多模态融合分析手段, 整合 HRV 时间序列数据、运动传感器数据(步态、震颤)、声音特征以及神经影像标记物, 从而提高帕金森病(PD)的早期诊断精准度、亚型分类能力以及病程预测模型的效能[57]。

临床路径整合方面: 需把具备标准化且对用户友好的 HRV 评估方案融入 PD 临床管理路径, 其目的是让 HRV 成为评估非运动症状(NMS)、调整治疗方案以及进行长期监测的常用工具。另外 E46K 突变类型的  $\alpha$ -突触核蛋白能够基于蛋白酶体和巨自噬途径进行降解, 此机制为调节  $\alpha$ -突触核蛋白水平以及改善 HRV 异常提供新的研究方向[58]。 $\alpha$ -突触核蛋白于多巴胺能细胞模型的早期暴露期间, 对锰的神经毒性具备保护功效, 该发现或许会间接作用于 HRV 相关的神经保护研究[59]。Anle138b 在晚期多系统萎缩模型中虽未实现神经保护效果, 但能部分提高运动功能, 此为 HRV 联合运动指标评估帕金森综合征提供参考[60]。

## 6. 结论

心率变异性(HRV)作为一种动态且无创的检测指标, 和帕金森病(PD)自主神经功能障碍的变化紧密相关。本综述整合病理学、临床以及转化医学领域的证据后得出清晰结论: HRV 下降并非仅是外周随着状况, 而是一种由中枢和外周自主神经通路里  $\alpha$ -突触核蛋白病变所介导的神经退行性病变结果。研究显示 HRV 的变化或许在运动症状显现之前或者疾病初期就已出现, 并且其指标会随着疾病的发展而改变。所以 HRV 在前期症状识别、类型分层以及疾病发展评估方面具有潜在应用意义。第三章对 HRV 作为自主神经功能障碍的生物标志物以及治疗靶点的可行性进行严格评估。但是 HRV 在临床转化应用时面临着方法学方面的挑战, 包括缺少标准化的方案、存在混杂因素以及分析技术具有异质性等情况。未来应在大规模长时间纵向研究中着重研究 HRV, 并且制定共识声明来规范其测量与解释, 同时融合多模态数据(例如脑成像、基因组学、数字运动指标)。基于运用人工智能框架以及神经科、心脏科、数据科学与工程领域开展跨学科协作, HRV 有希望从研究工具转变为精准神经学的主要要素, 推动帕金森病的早期诊断、个性化管理以及提高患者生活质量。

## 参考文献

- [1] Singh, S., Singh, D., Ansari, A.H., *et al.* (2025) Autonomic Nervous System Dysregulation in Neurodegenerative Diseases: Bridging Brain and Heart. *Progress in Brain Research*, **294**, 47-73.
- [2] Hejmel, L. and Gál, I. (2001) Heart Rate Variability Analysis. *Acta Physiologica Hungarica*, **88**, 219-230. <https://doi.org/10.1556/aphysiol.88.2001.3-4-4>
- [3] Begum, N. (2016) Analysis of Heart Rate Variability. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*, **6**, 84-90. <https://doi.org/10.3329/bsmmuj.v6i2.29120>
- [4] Takahashi, A. (1991) Autonomic Nervous System Disorders in Parkinson's Disease. *European Neurology*, **31**, 41-47. <https://doi.org/10.1159/000116720>
- [5] Gonçalves, V.C., Cuenca-Bermejo, L., Fernandez-Villalba, E., Martin-Balbuena, S., da Silva Fernandes, M.J., Scorza, C.A., *et al.* (2022) Heart Matters: Cardiac Dysfunction and Other Autonomic Changes in Parkinson's Disease. *The Neuroscientist*, **28**, 530-542. <https://doi.org/10.1177/1073858421990000>
- [6] Jellinger, K.A. (2014) The Pathomechanisms Underlying Parkinson's Disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **14**, 199-215. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.877842>
- [7] Vityazeva, T.A. and Mikheev, A.A. (2024) Methods for Studying Heart Rate Variability (Review). *Biomedical Radioelectronics*, **27**, 69-77. <https://doi.org/10.18127/j15604136-202404-12>
- [8] Omerbegovic, M. (2009) Analysis of Heart Rate Variability and Clinical Implications. *Medicinski Arhivi*, **63**, 102-105.
- [9] Valente, H.B., Gervazoni, N.D.L., Laurino, M.J.L., Stoco-Oliveira, M.C., Ribeiro, F., de Carvalho, A.C., *et al.* (2025) Monitoring Autonomic Responses in Parkinson's Disease Individuals: Non-Linear and Chaotic Global Metrics of Heart Rate Variability. *International Journal of Neuroscience*, **135**, 673-683. <https://doi.org/10.1080/00207454.2024.2325020>
- [10] Christiansen, M., Mehta, S., Hentz, J., Beach, T., Serrano, G., Shill, H., *et al.* (2017) Heart Rate Variability as a Screening Tool for Parkinson's Disease Has Age-Dependent Performance (p1.110). *Neurology*, **88**, P1.110. [https://doi.org/10.1212/wnl.88.16\\_supplement.p1.110](https://doi.org/10.1212/wnl.88.16_supplement.p1.110)
- [11] Miyagi, T., Yamazato, M., Nakamura, T., Tokashiki, T., Namihira, Y., Kokuba, K., *et al.* (2022) Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability Is Useful as a Screening Tool for Detecting Sympathetic and Parasympathetic Nervous Dysfunctions in Parkinson's Disease. *BMC Neurology*, **22**, Article No. 339. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02872-2>
- [12] Alonso, A., Huang, X., Mosley, T.H., Heiss, G. and Chen, H. (2015) Heart Rate Variability and the Risk of Parkinson Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Annals of Neurology*, **77**, 877-883. <https://doi.org/10.1002/ana.24393>
- [13] Pursiainen, V., Haapaniemi, T.H., Korpelainen, J.T., Huikuri, H.V., Sotaniemi, K.A. and Myllylä, V.V. (2002) Circadian Heart Rate Variability in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, **249**, 1535-1540. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0884-0>
- [14] Kitagawa, T., Umehara, T., Oka, H., Shiraiishi, T., Sato, T., Takatsu, H., *et al.* (2021) Association between Heart Rate Variability and Striatal Dopamine Depletion in Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, **128**, 1835-1840. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02418-9>

- [15] Carricarte Naranjo, C., Marras, C., Visanji, N.P., Cornforth, D.J., Sanchez-Rodriguez, L., Schüle, B., *et al.* (2019) Increased Markers of Cardiac Vagal Activity in Leucine-Rich Repeat Kinase 2-Associated Parkinson's Disease. *Clinical Autonomic Research*, **29**, 603-614. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00632-w>
- [16] Qi, F.Y., Che, F.Y., Wang, H., *et al.* (2019)  $\alpha$ -Synuclein Participates in the Pathogenesis of Parkinson's Disease by Inhibiting the Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, **36**, 10-14.
- [17] Hu, D., Sun, X., Liao, X., Zhang, X., Zarabi, S., Schimmer, A., *et al.* (2019) Alpha-Synuclein Suppresses Mitochondrial Protease CLPP to Trigger Mitochondrial Oxidative Damage and Neurotoxicity. *Acta Neuropathologica*, **137**, 939-960. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01993-2>
- [18] Wang, X., Ma, M., Zhou, L., Jiang, X., Hao, M., Teng, R.K.F., *et al.* (2020) Autonomic Ganglionic Injection of A-Synuclein Fibrils as a Model of Pure Autonomic Failure  $\alpha$ -Synucleinopathy. *Nature Communications*, **11**, Article No. 934. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14189-9>
- [19] Mendoza-Velázquez, J.J., Flores-Vázquez, J.F., Barrón-Velázquez, E., Sosa-Ortiz, A.L., Illigens, B.W. and Siepmann, T. (2019) Autonomic Dysfunction in  $\alpha$ -Synucleinopathies. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article ID: 363. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00363>
- [20] Salsone, M., Vescio, B., Fratto, A., Sturniolo, M., Arabia, G., Gambardella, A., *et al.* (2016) Cardiac Sympathetic Index Identifies Patients with Parkinson's Disease and REM Behavior Disorder. *Parkinsonism & Related Disorders*, **26**, 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.004>
- [21] Leite, K., Garg, P., Spitzner, F.P., Guerin Darvas, S., Bähr, M., Priesemann, V., *et al.* (2022)  $\alpha$ -Synuclein Impacts on Intrinsic Neuronal Network Activity through Reduced Levels of Cyclic AMP and Diminished Numbers of Active Presynaptic Terminals. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **15**, Article ID: 868790. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.868790>
- [22] Kim, T., Kaimal, B. and Vemuganti, R. (2016) Abstract TMP50: Suppression of  $\alpha$ -Synuclein Mitigates Secondary Ischemic Brain Damage. *Stroke*, **47**. [https://doi.org/10.1161/str.47.suppl\\_1.tmp50](https://doi.org/10.1161/str.47.suppl_1.tmp50)
- [23] Yang, J., Hertz, E., Zhang, X., Leinartaitė, L., Lundius, E.G., Li, J., *et al.* (2016) Overexpression of  $\alpha$ -Synuclein Simultaneously Increases Glutamate NMDA Receptor Phosphorylation and Reduces Glucocerebrosidase Activity. *Neuroscience Letters*, **611**, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.023>
- [24] Rabenstein, M., Besong Agbo, D., Wolf, E., Dams, J., Nicolai, M., Roeder, A., *et al.* (2019) Effect of Naturally Occurring A-Synuclein-Antibodies on Toxic  $\alpha$ -Synuclein-Fragments. *Neuroscience Letters*, **704**, 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.04.004>
- [25] Wang, S., Chu, C., Guo, M., Jiang, L., Nie, H., Zhang, W., *et al.* (2016) Identification of a Specific  $\alpha$ -Synuclein Peptide ( $\alpha$ -Syn 29-40) Capable of Eliciting Microglial Superoxide Production to Damage Dopaminergic Neurons. *Journal of Neuroinflammation*, **13**, Article No. 158. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0606-7>
- [26] Hivare, P., Gadhavi, J., Bhatia, D. and Gupta, S. (2022)  $\alpha$ -Synuclein Fibrils Explore Actin-Mediated Macropinocytosis for Cellular Entry into Model Neuroblastoma Neurons. *Traffic*, **23**, 391-410. <https://doi.org/10.1111/tra.12859>
- [27] Wu, K., Xu, Q., Liu, Y., Feng, Y., Han, S., Zhang, Y., *et al.* (2025) Neuronal FAM171A2 Mediates  $\alpha$ -Synuclein Fibril Uptake and Drives Parkinson's Disease. *Science*, **387**, 892-900. <https://doi.org/10.1126/science.adp3645>
- [28] Zhang, S., Liu, Y., Jia, C., Lim, Y., Feng, G., Xu, E., *et al.* (2021) Mechanistic Basis for Receptor-Mediated Pathological  $\alpha$ -Synuclein Fibril Cell-to-Cell Transmission in Parkinson's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2011196118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011196118>
- [29] Luna, E. and Luk, K.C. (2015) Bent Out of Shape:  $\alpha$ -Synuclein Misfolding and the Convergence of Pathogenic Pathways in Parkinson's Disease. *FEBS Letters*, **589**, 3749-3759. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.10.023>
- [30] Arnao, V., Cinturino, A., Mastrilli, S., Buttà, C., Maida, C., Tuttolomondo, A., *et al.* (2020) Impaired Circadian Heart Rate Variability in Parkinson's Disease: A Time-Domain Analysis in Ambulatory Setting. *BMC Neurology*, **20**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01722-3>
- [31] Ruppert, E., Mix, N., Kesper, K., Bauer, A., Vadasz, D., Ries, V., *et al.* (2025) Deceleration Capacity as a Marker of Autonomic Cardiac Modulation in Prodromal and Manifest Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy. *European Journal of Neurology*, **32**, e70395. <https://doi.org/10.1111/ene.70395>
- [32] Heimrich, K.G., Lehmann, T., Schlattmann, P. and Prell, T. (2021) Heart Rate Variability Analyses in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sciences*, **11**, Article 959. <https://doi.org/10.3390/brainsci11080959>
- [33] Soares, F.H.R. (2020) Measures of Heart Rate Variability in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, **10**, S1-S2.
- [34] Li, Y., Wang, J., Li, X., Jing, W., Omorodion, I. and Liu, L. (2021) Association between Heart Rate Variability and Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Current Pharmaceutical Design*, **27**, 2056-2067. <https://doi.org/10.2174/187152731966620090512222>

- [35] Guieu, J.D., Libersa, C., Destee, A., Devos, D., Kroumova, M., Bordet, R., *et al.* (2003) Heart Rate Variability and Parkinson's Disease Severity. *Journal of Neural Transmission*, **110**, 997-1011. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0016-8>
- [36] Harnod, D., Wen, S., Chen, S. and Harnod, T. (2014) The Association of Heart Rate Variability with Parkinsonian Motor Symptom Duration. *Yonsei Medical Journal*, **55**, 1297-1302. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.5.1297>
- [37] Meng, L., Dunckley, E.D. and Xu, X. (2015) Effects of a Single Dose Levodopa on Heart Rate Variability in Parkinson's Disease. *National Medical Journal of China*, **95**, 493-495.
- [38] Ruonala, V., Tarvainen, M.P., Karjalainen, P.A., Pekkonen, E. and Rissanen, S.M. (2015) Autonomic Nervous System Response to L-Dopa in Patients with Advanced Parkinson's Disease. 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Milan, 25-29 August 2015, 5531-5534. <https://doi.org/10.1109/embc.2015.7319799>
- [39] Pearce, J.M. (1984) Drug Treatment in Parkinson's Disease. *BMJ*, **288**, 1777-1778. <https://doi.org/10.1136/bmj.288.6433.1777>
- [40] Wei, Z., Yang, H., Feng, H., *et al.* (2019) Heart Rate Variability in Patients with Parkinson's Disease Complicated with Orthostatic Hypotension. *Chinese Journal of Neurology*, **52**, 953-957.
- [41] Sergi, G., Yekutieli, Z., Meloni, M., Bianchini, E., Vivacqua, G., Di Lazzaro, V., *et al.* (2025) Sympathetic Burden Measured through a Chest-Worn Sensor Correlates with Spatiotemporal Gait Performances and Global Cognition in Parkinson's Disease. *Sensors*, **25**, Article 5756. <https://doi.org/10.3390/s25185756>
- [42] Liou, L.M., Yang, Y.K., Wang, J., *et al.* (2016) Classification of Parkinson's Disease Severity Using Heart Rate Variability Analysis. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, **20**, 425-441.
- [43] Salsone, M., Nistico, R., Vescio, B., Novellino, F., Morelli, M., Lupo, A., *et al.* (2016) Heart Rate Variability in Patients with Essential Tremor: A Cross Sectional Study. *Parkinsonism & Related Disorders*, **33**, 134-137. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.027>
- [44] Malkiewicz, J.J. and Siuda, J. (2024) Comparison of Autonomic Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Multiple System Atrophy. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, **58**, 193-202. <https://doi.org/10.5603/pjnns.96939>
- [45] Brisinda, D., Sorbo, A.R., Di Giacopo, R., Venuti, A., Bentivoglio, A.R. and Fenici, R. (2014) Cardiovascular Autonomic Nervous System Evaluation in Parkinson Disease and Multiple System Atrophy. *Journal of the Neurological Sciences*, **336**, 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.10.039>
- [46] Landolfi, A., Ricciardi, C., Donisi, L., Cesarelli, G., Troisi, J., Vitale, C., *et al.* (2021) Machine Learning Approaches in Parkinson's Disease. *Current Medicinal Chemistry*, **28**, 6548-6568. <https://doi.org/10.2174/0929867328999210111211420>
- [47] Zhao, A., Liu, Y., Yu, X., Xing, X. and Zhou, H. (2025) Artificial Intelligence-Enabled Detection and Assessment of Parkinson's Disease Using Multimodal Data: A Survey. *Information Fusion*, **121**, Article 103175. <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2025.103175>
- [48] Rocha, R.S.B., De Oliveira Rocha, L.S., Pena, E.S.M., Caldas, L.C.P. and Moreno, M.A. (2018) Analysis of Autonomic Modulation of Heart Rate in Patients with Parkinson's Disease and Elderly Individuals Submitted to Game Therapy Training. *Geriatrics & Gerontology International*, **18**, 20-25. <https://doi.org/10.1111/ggi.13130>
- [49] Basri, A.M. and Turki, A.F. (2025) Evaluating Heart Rate Variability as a Biomarker for Autonomic Function in Parkinson's Disease Rehabilitation: A Clustering-Based Analysis of Exercise-Induced Changes. *Medicina*, **61**, Article 527. <https://doi.org/10.3390/medicina61030527>
- [50] Tamba, L., Coakley, M., Dressner, P., *et al.* (2016) A Multivariate Biomarker for Parkinson's Disease. arXiv:1602.07264.
- [51] Suzuki, M., Nakamura, T., Hirayama, M., Ueda, M., Hatanaka, M., Harada, Y., *et al.* (2022) Wearable Sensor Device-Based Detection of Decreased Heart Rate Variability in Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, **129**, 1299-1306. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02528-y>
- [52] Al-Masri, E. and Momin, M. (2018) Detecting Heart Rate Variability Using Millimeter-Wave Radar Technology. 2018 IEEE International Conference on Big Data (Big Data), Seattle, 10-13 December 2018, 5282-5284. <https://doi.org/10.1109/bigdata.2018.8622096>
- [53] Daqrouq, K., Hazazi, A., Alkhateeb, A. and Alharbey, R.A. (2023) Heart Rate Measurement Using Image Recognition Technology. *Neural Network World*, **33**, 271-290. <https://doi.org/10.14311/nnw.2023.33.016>
- [54] Slak, J. and Kosec, G. (2016) Detection of Heart Rate Variability from a Wearable Differential ECG Device. 2016 39th International Convention on Information and Communication Technology, Electronics and Microelectronics (MIPRO), Opatija, 30 May 2016-3 June 2016, 430-435. <https://doi.org/10.1109/mipro.2016.7522182>
- [55] Pitton Rissardo, J., McGarry, A., Shi, Y., Fornari Caprara, A.L. and Kannarkat, G.T. (2025) Alpha-Synuclein Neurobiology

- 
- in Parkinson's Disease: A Comprehensive Review of Its Role, Mechanisms, and Therapeutic Perspectives. *Brain Sciences*, **15**, Article 1260. <https://doi.org/10.3390/brainsci15121260>
- [56] Gómez-Benito, M., Granado, N., García-Sanz, P., Michel, A., Dumoulin, M. and Moratalla, R. (2020) Modeling Parkinson's Disease with the Alpha-Synuclein Protein. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 356. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00356>
- [57] Singh, R., Malhotra, Y. and Parikh, J. (2025) Integrative Approach for Early Detection of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes Leveraging Hemodynamic Parameters, Motion Data & Advanced AI Models. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **271**, Article 108989. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2025.108989>
- [58] Yan, J., Yuan, Y., Chu, S., Li, G. and Chen, N. (2018) E46K Mutant  $\alpha$ -Synuclein Is Degraded by Both Proteasome and Macroautophagy Pathway. *Molecules*, **23**, Article 2839. <https://doi.org/10.3390/molecules23112839>
- [59] Harischandra, D.S., Jin, H., Anantharam, V., Kanthasamy, A. and Kanthasamy, A.G. (2014)  $\alpha$ -Synuclein Protects against Manganese Neurotoxic Insult during the Early Stages of Exposure in a Dopaminergic Cell Model of Parkinson's Disease. *Toxicological Sciences*, **143**, 454-468. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu247>
- [60] Fellner, L., Kuzdas-Wood, D., Levin, J., Ryazanov, S., Leonov, A., Griesinger, C., *et al.* (2016) Anle138b Partly Ameliorates Motor Deficits Despite Failure of Neuroprotection in a Model of Advanced Multiple System Atrophy. *Frontiers in Neuroscience*, **10**, Article ID: 99. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00099>