

· 精神分裂症专题 ·

复发性抑郁症与长期住院精神分裂症患者的心率变异性差异

杨程青 陈涵 胡国芹 李琳 俞华芳 王佩青 吴海苏

201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科(杨程青、陈涵、王文哲、王佩青、张莉、吴海苏); 200000 上海市黄浦区精神卫生中心精神科(胡国芹); 161006 齐齐哈尔医学院精神科(李琳); 200540 复旦大学附属金山医院消化科(俞华芳)

通信作者: 吴海苏, Email: wuhaisu05@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.003

【摘要】目的 比较复发性抑郁症与长期住院精神分裂症患者之间心率变异性(HRV)的差异。**方法** 回顾性连续纳入2014年1月至2019年1月于上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科住院治疗的多次发作的抑郁症或长期住院精神分裂症患者各120例,两组患者性别、年龄相匹配。对两组患者分别开展HRV检测,使用24 h动态心电图记录仪和心率变异分析软件进行检测,并对HRV相关指标R-R间期标准差(SDNN)、相邻R-R间期差值的均方根(rMSSD)、相邻R-R间期之间差值>50 ms的百分比(PNN50)、低频功率(LF)、高频功率(HF)、LF与HF之间的比值(LF/HF)的结果进行组间比较。采用Spearman相关分析分析两组患者住院次数与HRV各指标的相关性。**结果** 复发性抑郁症患者组时阈指标SDNN高于长期住院精神分裂症组[121.0(95.0, 158.0)比111.0(87.0, 144.0)ms, $t=2.214$], rMSSD、PNN50低于长期住院精神分裂症组[22.0(13.0, 46.0)比20.0(12.0, 28.0)ms, $t=3.832$; 3.0(0, 13.0)%比2.0(0, 7.0)%, $t=2.571$],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组频阈指标差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。进一步采用Spearman相关分析结果显示,复发性抑郁症患者住院次数与rMSSD($r=0.270$, $P=0.003$)、PNN50($r=0.263$, $P=0.004$)、HF($r=0.246$, $P=0.015$)相关,但精神分裂症患者住院次数与HRV各分析指标无相关(均 $P > 0.05$)。**结论** 复发性抑郁症患者的自主神经功能失调较长期住院精神分裂症患者严重,复发性抑郁症患者的住院次数影响患者HRV时阈指标。

【关键词】 抑郁症; 精神分裂症; 心律变异性

基金项目:上海市精神卫生中心院级课题(2016-YJ-04, 2018-YJ-08);上海市科学技术委员会中医引导项目(14401932000);上海市科学技术委员会西医引导项目(16411965100);上海市黄浦区科学技术委员会科研计划项目(HKQ201813);上海市黄浦区卫生计生系统专业人才培养计划(2019GG11);上海市卫生健康委员会科研课题(20194Y0406)

Difference in heart rate variability between patients with recurrent depression and long-term hospitalization Yang Chengqing, Chen Han, Hu Guoqin, Li Lin, Yu Huafang, Wang Peiqing, Wu Haisu Neurology Department, Mental Health Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China (Yang CQ, Chen H, Wang WZ, Wang PQ, Zhang L, Wu HS); Neurology Department, Mental Health Center of Huangpu District, Shanghai 200000, China (Hu GQ); Neurology Department, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China (Li L); Gastroenterology Department, Jinshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200540, China (Yu HF)

Corresponding author: Wu Haisu, Email: wuhaisu05@163.com

【Abstract】Objective To compare the difference in heart rate variability (HRV) between patients with recurrent depression and long-term hospitalized schizophrenia. **Methods** From January 2014 to January 2019, a total of 120 patients with multiple episodes of depression or long-term hospitalization with schizophrenia who were hospitalized in the Department of Psychiatry, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Mental Health Center were enrolled retrospectively. The age and gender were matched between the two groups. HRV tests were carried out on the two groups of patients by means of 24-hour Holter recorder and the heart rate variability analysis software. The HRV related indicators RR interval standard deviation (SDNN), root mean square of the difference between adjacent RR intervals (rMSSD), the percentage of the difference between adjacent RR intervals > 50 ms (PNN50), low frequency power (LF), high frequency power (HF), LF and HF The results of the ratio (LF/HF) were compared between groups. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the number of hospitalizations and various indicators of HRV. **Results** The

time domain index SDNN in the recurrent depression group was higher than that in the long-term hospitalized schizophrenia group [121.0(95.0, 158.0) vs 111.0(87.0, 144.0)ms, $t=2.214$], and rMSSD and PNN50 were lower than those in the long-term hospitalized schizophrenia group [22.0(13.0, 46.0) vs 20.0(12.0, 28.0)ms, $t=3.832$; 3.0(0, 13.0)% vs 2.0(0, 7.0)%, $t=2.571$]. The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There was no statistical significance in the difference of frequency domain indexes (all $P > 0.05$). The results of Spearman correlation analysis showed that the number of hospitalizations in patients with recurrent depression was related to rMSSD ($r=0.270$, $P=0.003$), PNN50 ($r=0.263$, $P=0.004$), and HF ($r=0.246$, $P=0.015$). The number of hospitalizations of patients with schizophrenia was not correlated with the analysis indicators of HRV (all $P > 0.05$). **Conclusions** The autonomic dysfunction of patients with recurrent depression is more serious than that of patients with long-term hospitalized schizophrenia. The number of hospitalizations of patients with recurrent depression affects the HRV time domain indexes.

【Key words】 Major depressive disorder; Schizophrenia; Heart rate variability

Fund programs: School-level project of Shanghai Mental Health Center (2016-YJ-04, 2018-YJ-08); Chinese Medicine Guide Project of Shanghai Science and Technology Commission (14401932000); Western Medicine Guide Project of Shanghai Science and Technology Commission (16411965100); Scientific Research Project of Shanghai Huangpu District Science and Technology Commission, (HKQ201813); Shanghai Huangpu District Health and Family Planning Professional Echelon Training Plan, (2019GG11); Scientific Research Project of Shanghai Health and Health Commission (20194Y0406)

心率变异性(heart rate variability, HRV)体现心脏跳动间期的变化,能够比较敏感地反映被试交感神经以及副交感神经张力之间的平衡,是用来评估自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)功能的一种相对无创且可靠和能够定量的指标。既往研究发现,首次发作抑郁症患者较首发精神分裂症患者HRV下降明显^[1-2]。HRV降低往往预示着患者发生猝死的风险增加,是猝死的独立危险因素^[3]。因此对于HRV的研究越来越受重视,但既往研究主要聚焦于首次发病、病程相对较短的患者,对于病程相对较长的复发性抑郁障碍及长期住院精神分裂症患者,这种下降是否仍保持不变,目前还未有定论^[4-5]。因此本研究主要进行此方面的研究,现报道如下。

一、对象与方法

1. 研究对象: 入组对象为2014年1月至2019年1月于上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科多次住院治疗的抑郁症或长期住院精神分裂症患者。纳入标准: (1) 本院入院精神分裂症患者,病程超过2年,诊断符合国际疾病分类第十版(ICD-10)精神分裂症的诊断标准^[6]; (2) 本院入院复发性抑郁障碍患者,诊断符合ICD-10复发性抑郁障碍诊断标准; (3) 非首次发作,年龄为18~65岁; (4) 性别不限; (5) 签订知情同意书。排除标准: (1) 患者和家属不愿意配合相关方案治疗; (2) 躯体和头部器质性疾病者; (3) 酒精和药物依赖者; (4) 妊娠期或者哺乳期妇女; (5) 严重攻击行为或自杀企图者等。两组患者入组时按照性别、年龄匹配入组,本研究入组抑郁症患者均只使用选择性五羟色胺再摄取抑制剂类,长期住院精神分裂症患者均只使用非典型抗精神病药

物,不同药物联合治疗种类不超过3种。

本研究通过上海市精神卫生中心伦理委员会审核通过(批号2018-02),所有患者已签订知情同意书。所有入组患者的诊断由两位工作10年以上的高年资主治医师把关,两者一致性检验Kappa值为0.87。

2. 研究方法: HRV检测采用欧美心电协会以及北美起搏与电生理协会共同推荐的指标,使用美国世纪3000十二导同步导联全息24h的动态心电图记录仪和3.2版心率变异分析软件(由美国诊断监护软件公司生产DM Software, NV, USA)。电极安装好后嘱患者仰卧位装电池并仰卧30min,平静呼吸且不与周围人交谈。避免外界影响,在检查期间避免烟、酒、茶叶、咖啡等可能影响到患者心率的食品,并停用 β 受体阻滞剂一类的血管活性药物达48h以上,且保证患者的睡眠、尽量避免患者剧烈运动。记录的时间均要求在2h以上。

HRV分析包括时阈分析以及频阈分析。时阈指标: (1) R-R间期标准差(SDNN),包括24h SDNN、24h内每5分钟节段窦性心律平均SDNN; (2) 24h相邻的R-R间期之间差值 > 50 ms的百分比(PNN50),为全部NN间期中,相邻的NN间期之差 > 50 ms的心搏数(NN50)除以总的NN间期个数; (3) 24h相邻R-R间期差值的均方根(rMSSD)。频阈指标主要为短时程指标(如仰卧30min内任意一段比较平稳的5min时程,要求在进行常规的心电图检查之后,连续采集并记录5min的数据),包括: (1) 低频功率(low frequency, LF),频段0.04~0.15Hz; (2) 高频功率(high frequency, HF),频段0.15~0.4Hz; (3) LF与HF之间的比值(LF/HF)。各项检查的相关参数均由美国诊断监护软件公司电脑自动生成。

3. 统计学方法: 应用SPSS 16.0统计软件进行统计分析, 计量资料正态性检验采用Kolmogorov-Smirnov检验(KS检验), 对于符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 对于不符合正态分布的计量资料采用四分位数表示, 即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组样本的计量指标差异性比较采用独立样本 t 检验, 对于不符合正态分布的计量资料的组间比较, 给出校正 t 值和 P 值; 计数资料以频数(频率)表示, 组间差异比较采用 χ^2 检验; 相关性分析则采用Spearman相关分析。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组患者一般资料的比较: 复发性抑郁症组及长期住院精神分裂症组患者均为120例。两组患者性别、年龄及病程、文化程度差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 住院次数差异有统计学意义($P < 0.01$), 精神分裂症患者住院次数明显多于抑郁症患者, 见表1。

2. 两组患者HRV各分析指标比较: 抑郁症组的时阈指标rMSSD、SDNN、PNN50显著低于精神分裂症组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 两组频阈

指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表2。

3. 两组患者HRV各分析指标与患者不同住院次数的相关性研究: 复发性抑郁症组住院次数与rMSSD、HF、PNN50显著相关(均 $P < 0.05$), 但精神分裂症患者住院次数与HRV各分析指标无相关(均 $P > 0.05$), 见表3。

讨论 精神分裂症为重症精神疾病, 是目前临床医学中的棘手问题, 其累及的中国人口近1 600万, 常起病于青壮年, 至少1/3的重症患者迁延难愈, 病情不断反复而且有加重趋势, 患者需要不断地住院治疗来控制病情, 而且随着病程的延长, 患者合并的躯体疾病有愈发增加趋势, 患者的平均预期寿命较健康人群低约20年, 病程中容易发生突然死亡^[7]。

HRV分析作为一种检测心脏自主神经活性的非侵入性指标, 在评价心血管疾病的预后和预测急性发作方面有重要意义。HRV降低往往预示着患者发生猝死的风险显著增加, 其已经成为猝死的独立危险因素^[3], 其中SDNN主要反映交感神经和副交感神经总的活性变化; SDANN(RR间期平均值标准差)主要反映交感神经的张力变化; 24 h内5 min节段平均正常搏动周期的标准差的平均值

表1 复发性抑郁症与长期住院精神分裂症患者一般资料的比较

组别	例数	男性[例(%)]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	病程(年, $\bar{x} \pm s$)	住院次数(次, $\bar{x} \pm s$)
长期住院精神分裂症组	120	61(50.8)	55.3 ± 7.8	11.6 ± 2.4	18.1 ± 8.5	4.1 ± 1.8
复发性抑郁症组	120	64(50.3)	53.6 ± 8.9	12.1 ± 1.9	16.9 ± 9.8	3.5 ± 1.7
t/χ^2 值		0.150	2.443	2.932	3.828	4.449
P 值		0.698	0.089	0.061	0.058	0.002

表2 复发性抑郁症与长期住院精神分裂症患者心率变异性的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	SDNN(ms)	rMSSD(ms)	PNN50(%)
复发性抑郁症组	120	121.0(95.0, 158.0)	22.0(13.0, 46.0)	3.0(0, 13.0)
长期住院精神分裂症组	120	111.0(87.0, 144.0)	20.0(12.0, 28.0)	2.0(0, 7.0)
t' 值		2.214	3.832	2.571
P 值		0.028	< 0.001	0.011

组别	例数	LF(ms ²)	HF(ms ²)	LF/HF
复发性抑郁症组	120	116.6(44.1, 304.7)	68.3(24.9, 159.8)	1.7(1.1, 2.9)
长期住院精神分裂症组	120	118.3(28.7, 306.5)	60.4(25.4, 149.1)	1.3(0.7, 2.8)
t' 值		-1.211	-0.129	-0.180
P 值		0.224	0.898	0.857

注: SDNN R-R间期标准差; rMSSD 24 h相邻R-R间期差值的均方根; PNN50 24 h相邻的R-R间期之间差值 > 50 ms 的百分比; LF 低频功率; HF 高频功率; LF/HF 低频功率与高频功率之比

表3 复发性抑郁症与长期住院精神分裂症患者住院次数与患者心率变异性的相关性分析(r 值)

因素	SDNN	rMSSD	PNN50	LF	HF	LF/HF
复发性抑郁症组住院次数	0.051	0.270	0.263 ^a	0.161	0.246 ^a	-0.095
长期住院精神分裂症组住院次数	-0.055	-0.034	0.004	0.051	0.021	0.135

注: SDNN R-R间期标准差; rMSSD 24 h相邻R-R间期差值的均方根; PNN50 24 h相邻的R-R间期之间差值 > 50 ms 的百分比; LF 低频功率; HF 高频功率; LF/HF 低频功率与高频功率之比; ^a $P < 0.05$

(SDANNi)代表交感/迷走神经的双重作用; rMSSD主要反映副交感神经张力的变化。频域分析指标中LF反映交感神经与迷走神经的共同作用,其中交感神经占优势; HF主要反映迷走神经张力; LF/HF主要反映交感神经和迷走神经动态平衡^[8]。

有关精神疾病患者HRV的大多数研究表明,自主神经系统失调是多种精神障碍如抑郁症、精神分裂症、人格障碍、慢性焦虑障碍及惊恐障碍等的共同特征^[9-11]。既往相关的研究中, Brook等^[12]比较双相障碍(躁狂)和精神分裂症患者两组之间自主神经功能的差异,结果表明,双相障碍(躁狂)患者的心脏HRV、迷走神经张力减低,自主神经失调与精神病性症状的严重程度相关。Kikuchi等^[13]的研究也表明,精神分裂症患者的自主神经活性受到抑制,抑制程度与精神分裂症患者生理、心理和(或)行为症状有显著相关,推断精神分裂症患者的自主神经障碍有可能导致心血管病或与代谢相关的并发症,最终导致精神分裂症患者具有较高的死亡率。

本研究结果显示,复发性抑郁症的rMSSD、SDNN、PNN50显著低于精神分裂症,rMSSD、PNN50及SDNN主要反映迷走神经张力,是副交感神经张力的敏感指标,说明与精神分裂症相比,抑郁症患者副交感神经张力明显降低;但两组人群之间频域分析的相关指标差异无统计学意义,这与首发患者相比较有区别^[14]。为了探索这种差异的原因,本研究进一步对两组人群的不同住院次数与HRV指标进行相关分析,结果显示,精神分裂症患者住院次数与HRV指标之间无任何相关性,但抑郁症患者住院次数与HRV指标相关,特别是与SDNN、rMSSD相关,提示抑郁症患者病情的反复次数增加会影响到患者HRV时域指标。抑郁症患者随着住院次数的增多,患者抑郁症迷走神经张力下降越明显,而精神分裂症患者无这种变化,提示抑郁症可能受外界影响更大,压力传导后导致自主神经变化更明显^[8],而长期住院精神分裂症患者对外界反应比较迟钝,自主神经变化相对幅度较小。HRV还受其他多种因素的影响,如患者的年龄、性别等均可影响其结果。本研究在设计初就对两组患者年龄、性别等做了匹配。但在药物治疗方面,Koschke等^[15]的研究结果表明,五羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂的应用可恶化抑郁症患者的自主神经活性失调,但选择性五羟色胺再摄取抑制剂的影响则相对较小,本研究入组抑郁症患者均只使用选择性五羟色胺再摄取抑制剂类,因而对本次研究的影响较小,故本研究结论相对可靠。但不足之处是本研究两组患者因疾病不同,使用药物不同,联合用药现象多见,可影响组间比较结果。

利益冲突 所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 实验设计为杨程青、陈涵、吴海苏,研究实施为胡国芹、李琳、俞华芳、王佩青,统计分析、论文撰写为杨程青

参 考 文 献

- [1] 宋崇升,王健,邹义壮,等.心率变异指标在焦虑症评估中的应用[J].神经疾病与精神卫生,2010,10(3):271-273. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2010.03.017.
- [2] Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beckman ATF, et al. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders[J]. J Affect Dis, 2010, 125(1/3): 241-248. DOI: 10.1016/j.jad.2010.02.112.
- [3] Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, et al. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men: The Zutphen Study[J]. Am J Epidemiol, 1997, 145(10): 899-908. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009049.
- [4] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death[J]. N Engl J Med, 2009, 360(3): 225-235. DOI: 10.1056/NEJMc090291.
- [5] Park HL, Jung SH, Park SH, et al. Detecting autonomic dysfunction in patients with glaucoma using dynamic pupillometry[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(11): e14658. DOI: 10.1097/MD.00000000000014658.
- [6] Norman Sartorius. ICD-10精神与行为障碍[M].北京:人民卫生出版社,1993:72-73.
- [7] Chen Y, Yang X, Qin, et al. Antipsychotics and risk of natural death in patients with schizophrenia[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 5(15): 1863-1871. DOI: 10.2147/NDT.S199748. eCollection 2019. PMID: 31308678.
- [8] 邓文,徐彩霞,王建国,等.精神分裂症患者的心率变异性影响因素研究进展[J].中国医药导报,2012,9(30):33-37.
- [9] Chen Y, Yang X, Qin X, et al. Antipsychotics and risk of natural death in patients with schizophrenia[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 5(15): 1863-1871. DOI: 10.2147/NDT.S199748. eCollection 2019. PMID: 31308678.
- [10] Chiew CJ, Liu N, Tagami T, et al. Heart rate variability based machine learning models for risk prediction of suspected sepsis patients in the emergency department[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(6): e14197. DOI: 10.1097/MD.00000000000014197.
- [11] Quintana DS, Westlye LT, Kaufmann T, et al. Reduced heart rate variability in schizophrenia and bipolar disorder compared to healthy controls[J]. Acta Psychiatr Scand, 2016, 133(1): 44-52. DOI: 10.1111/acps.12498. Epub 2015, 15. PMID: 26371411.
- [12] Brook LH, Arpi M, Martin P, et al. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia[J]. J Psychiatr Res, 2010, 44(3): 168-176.
- [13] Kikuchi M, Hanaoka A, Kidani T, et al. Heart rate variability in drug-naïve patients with panic disorder and major depressive disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(8): 1474-1478. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.08.002.
- [14] 黄自勇,谈雪良.抑郁症与精神分裂症患者心率变异性的对照分析[J].四川精神卫生,2012,25(2):94-96. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3256.2012.02.010.
- [15] Koschke M, Boettger MK, Schulz S, et al. Autonomy of autonomic dysfunction in major depression[J]. Psychosomatic Medicine, 2009, 71(8): 852-860.

(收稿日期:2020-03-03)

(本文编辑:赵金鑫)