

综 述

情感障碍的心率变异性研究进展

储 睿, 李 娜, 刘 芳, 熊 鹏, 曾 勇*

(昆明医科大学第一附属医院, 云南 昆明 650032)

* 通信作者: 曾 勇; E-mail: zengyong1388851038@163.com)

【摘要】 情感障碍常常伴随自主神经功能紊乱。心率变异性(HRV)分析作为一种无创、定量指标,为了解自主神经系统功能异常提供了窗口。本文对 HRV 的分析方法、自主神经系统参与的心脑连接模式、情感障碍的 HRV 关联研究以及治疗对其影响作一综述,探讨 HRV 在临床诊断和治疗中的应用价值。

【关键词】 心率变异性;情感障碍;自主神经系统

中图分类号:R749.7

文献标识码:B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.04.019

Research progress of heart rate variability in affective disorder

Chu Rui, Li Na, Liu Fang, Xiong Peng, Zeng Yong*

(The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

* Corresponding author; Zeng Yong, E-mail: zengyong1388851038@163.com)

【Abstract】 The affective disorder is often accompanied by autonomic dysfunction. Heart rate variability (HRV) analysis as a noninvasive, quantitative indicator, which provides a window for understanding the dysfunction of autonomic nervous system. The current study reviewed many articles about the analysis methods of heart rate variability, the involvement of autonomic nervous system in the heart-brain connection model, the relationship between heart rate variability and affective disorders, which aimed to explore the application value of HRV in clinical diagnosis and treatment.

【Keywords】 Heart rate variability; Affective disorder; Autonomic nervous system

情感障碍伴有躯体不适如头晕、心跳加速、食欲减退和失眠等症状,常常困扰患者生活,并可作为主动就诊的核心症状,这些症状与自主神经系统功能紊乱有关。由于迷走神经对窦房结的抑制性调节作用,心率呈现出微小的波动,即心率变异性(Heart rate variability, HRV),这一指标反映了自主神经系统活性和交感、副交感神经系统的平衡,已证实 HRV 降低可作为心肌梗死后死亡率的独立预测因素,而情感状态对 HRV 的影响逐渐受到重视^[1]。本文对以 HRV 分析为方法的情感障碍自主神经功能的研究进展进行综述,探讨其在临床诊断和治疗中的应用价值和方向。

1 心率变异性分析概述

心率变异性是指连续心搏间期的波动,是自主神经功能评估的无创、定量、敏感性指标。常用于研究分析的参数,分为时域指标和频域指标。时域指标包括正常心搏间期的标准差(SDNN)、平均正常心搏间期的标准差(SDANN)、连续正常心搏间期均方差的平方根(RMSSD)、相邻 R-R 间期 ≥ 50 ms

的心搏数占总心搏数的百分比(PNN50);频域指标包括总功率(TP)、高频(HF, 0.15~0.40 Hz)、低频(LF, 0.04~0.15 Hz)、低频高频比(LF/HF)。呼吸性窦性心律不齐(respiratory sinus arrhythmia, RSA)是指心动周期与吸气和呼气时相一致的变化幅度。其中 RSA、RMSSD 和 HF 参数具有较高的一致性。研究表明,副交感神经的频谱范围较广,而交感神经仅影响低于 0.15 Hz 的部分,所以 HF 成分代表了副交感神经作用,而 LF 成分混合了交感神经和副交感神经作用^[1]。交感神经和副交感神经的作用往往不是简单的此消彼长,而是协同作用^[2],因此,定量的 HF、LF 频域分析为进一步研究自主神经系统的平衡性提供了方便。

2 自主神经系统参与的心脑连接模式

Thayer 等^[3]基于神经解剖、药物阻断和神经影像研究提出了“神经内脏整合模式”,这一整合的系统同时持续评估外在环境发出的威胁和安全信号,使机体做好准备以做出适当反应。它有着监视外在环境变化和机体内稳态、产生动机性驱力状态和适应性生理调节的功能。中枢自主神经网络(central

autonomic network, CAN) 包括前扣带回、岛叶、前额叶皮质、杏仁核中央、下丘脑、孤束核 (nucleus tractus solitarius, NTS) 等一系列区域。传出神经通过星形神经节和迷走神经与窦房结相连, 并且受到孤束核 γ -氨基丁酸能神经元的紧张性抑制^[4]。在这一模式结构中, 前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC) 对情境做出认知评价, 投射至杏仁核、下丘脑等相互联系的皮层下区域, 对杏仁核和交感兴奋神经环路发挥紧张性抑制控制 (tonic inhibitory control)。NTS 是位于脑干调节交感神经和副交感神经的重要核团, 作用于疑核 (nucleus ambiguus, NA)、迷走神经背侧运动核 (dorsal vagal motor nucleus, DVN)、尾部腹外侧延髓 (caudal ventrolateral medullary, CVLM)、头部腹外侧延髓 (rostral ventrolateral medullary, RVLM) 调节心率和 HRV^[5]。压力反射介导“内脏控制回路”层面生理应激反应的调节, 维持瞬间血液循环和代谢的需要, 急性心理应激抑制了压力反射的平衡作用, 导致血压上升和心率增快^[5]。

研究者对广泛性焦虑障碍 (generalized anxiety disorder, GAD) 患者持续认知任务诱导担心、反刍时脑功能连接和 HRV 进行的关联分析, 支持了上述理论模型, 基线期患者左侧杏仁核与膝下扣带回、右侧杏仁核与尾状核的连接越强, 预示着诱导担心和反刍后 HRV 降低越多, 提示担心和反刍情绪与生理唤醒在功能结构上的重叠。同时 GAD 患者基线期双侧杏仁核与 PFC 或扣带回连接越强, 诱发担心和反刍时的 HRV 降低越少, 前额叶对杏仁核和交感兴奋神经环路的紧张性抑制作用可能是应对恐惧不安的保护性因素^[6]。

总之, 自主神经系统作为心脑连接中不可分割的部分, 在双向联系中起着重要作用, HRV 作为迷走神经调节的指标, 既表现出情绪调节的特质, 又提供这一系统运作能力动态变化有价值的信息。

3 心率变异性与情感障碍

临床上情感障碍会伴有自主神经功能紊乱。研究显示, 情感障碍患者 HRV 降低, 并且大样本的纵向研究表明, HRV 降低可能为疾病易感因素, 作为个体特质表现而存在^[7]。HRV 降低的个体面对应激时可能适应不良, 从而导致情感障碍的产生。自主神经系统的调节能力失衡同时也对情绪调节能力造成一定影响。研究者通过不同研究范式对情绪偏向的认知过程与 HRV 的关系展开了一系列研究。Park 等^[8]采用情绪性注意空间线索的研究范式, 发现低 HRV 者倾向于快速注意低空间频率恐惧面孔,

并且从高空间频率恐惧面孔脱离注意的时间延长。情感障碍患者总是不由自主地回忆与生活事件相关的不愉快经历, 思考/不思考 (think/no - think, TNT) 任务范式常用来模拟情绪性记忆的压抑遗忘过程, 研究表明高 HF - HRV 者可以更好地调动压抑遗忘, 避免不需要的回忆^[9]。另一项 HRV 与心境一致性记忆相关联的研究显示, 抑郁症患者受到负性情绪材料刺激时 HF 增加, 并且 HF 与回忆任务分数呈正相关^[10]。自主神经系统调节的适应能力下降也影响到行为和社会性情绪。研究显示, 自闭症谱系障碍患者 RSA 较健康对照组低, 社会交往问卷 (Social Communication Questionnaire, SCQ) 评分与 RSA 呈正相关, 儿童行为量表 (Child Behavior Checklist, CBCL) 的内在化和外在化症状与 RSA 呈负相关^[11]。

3.1 抑郁障碍

针对抑郁症患者 HRV 研究的 Meta 分析表明, 抑郁症患者 HRV 较健康对照组低, 且抑郁严重程度与 HRV 呈负相关^[12]。儿童和青少年抑郁与静息 HRV 研究的 Meta 分析显示, 抑郁障碍儿童/青少年静息 HF - HRV 较健康对照组低, 但抑郁症状严重程度与 HF 参数降低未表现出相关性^[13]。抑郁症相关的单核苷酸多态性研究 5-羟色胺转运体基因连锁多态区 (5-HTTLPR), s/s 短等位基因携带者较 l/l 长等位基因携带者表现出交感兴奋性增强和/或心脏迷走活性降低, 自主神经反应性迟钝^[14]。

一些研究者引入 RSA 反应性, 弥补静息 HRV 单一指标的不足, 即动态观察执行任务如观看情绪图片、心算等激起情绪唤醒后的 RSA 变化。Yaroslavsky 等^[15]研究表明, 静息 RSA 较高且观看悲伤影片时 RSA 下降者, 抑郁症状较轻。研究者认为高 RSA 意味着适应性自我调节能力强, 而负性情绪刺激时 RSA 降低, 副交感神经的抑制作用减少, 这可能是一种应对恐惧不安的保护机制。

3.2 双相情感障碍

Chang 等^[16]对双相 II 型障碍和单相抑郁患者 HRV 进行比较, 采用 5 分钟短时分析, 结果显示双相 II 型障碍患者 HRV 总体变异性、HF、LF、VLF 均低于单相抑郁患者, 而 LF/HF 高于单相抑郁患者, 提示两种疾病的自主神经系统损害存在差异。而 Meta 分析显示, 双相情感障碍患者 HRV 较健康对照组低, 尤其是 LF 值, 但与抑郁症患者和精神分裂症患者的比较差异无统计学意义^[17]。研究者进一

步对双相情感障碍患者不同情感状态进行比较,结果显示躁狂状态和抑郁状态 HRV 高于情绪平稳状态,而抑郁状态与情绪平稳状态时 HRV 没有明显差异,并且 HRV 与抑郁症状呈负相关,与躁狂症状呈正相关^[18]。

3.3 睡眠障碍

自主神经功能呈现出生物节律性的特征,健康睡眠状态非快速眼动睡眠期(non-rapid eye movement sleep, NREM)副交感神经占优势,快速眼动睡眠期(rapid eye movement sleep, REM)相反^[19]。研究显示,慢性疲劳综合征患者夜间睡眠时 RMSSD、HF 较对照组低,LF/HF 高,回归分析表明 HF 可以预测睡眠质量^[20]。而创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)患者 REM 睡眠期 LF/HF 升高,提示交感神经兴奋性增加^[21]。抑郁障碍患者和原发性失眠患者觉醒状态时 SDNN、RMSSD、LF、HF 均明显低于对照组,线性回归分析表明匹兹堡睡眠指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分与 RMSSD、HF 呈负相关,多量程熵(multiscale entropy, MSE)非线性分析表明,抑郁和失眠患者就寝时 HRV 的生理复杂性低于对照组^[22]。临床上睡眠障碍往往潜伏于情感障碍初期,易导致病情波动或复发,上述研究表明睡眠期间的自主神经功能失调可能是造成睡眠和情绪异常的潜在因素。

3.4 PTSD

现役军人作战前后 PTSD 症状和 HRV 相关性的纵向研究表明,高 LF/HF 即交感、副交感神经平衡失调更易发展为 PTSD^[7]。上述结果均提示自主神经功能失衡影响了患者对创伤的心理承受能力。

4 药物治疗对心率变异性的影响

抗抑郁药物治疗并不能改善 HRV 降低,三环类抗抑郁药(TCAs)治疗会导致 HRV 降低,而选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、米氮平、奈法唑酮对 HRV 的影响不显著,提示情感障碍可能残留自主神经系统病理性的损害^[12]。国内一项针对文拉法辛和帕罗西汀治疗 GAD 的 HRV 研究表明,治疗 6 周后,长时 HRV 均有改变,SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50、LF 和 HF 均显著提高,LF/HF 降低,而文拉法辛较帕罗西汀治疗后的 SDNN、HF、LF/HF 变化更显著^[23]。两年随访结果显示,长期服用 TCAs、SSRIs、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取

抑制剂(SNRIs)后 RSA 降低,抗抑郁药物抑制了去甲肾上腺素(NE)的再摄取,引起突触间隙 NE 升高,从而对窦房结 α 受体和胆碱能受体产生影响^[24]。心境稳定剂锂盐和抗癫痫药物丙戊酸钠、卡马西平治疗对 HRV 的影响不显著,而抗精神病药物氯氮平治疗降低 RMSSD,氯丙嗪治疗降低 LF 和 HF,但对 LF/HF 并没有影响,可能与抗胆碱能作用有关^[25]。关于苯二氮草类药物的研究较少,影响尚不明确。

尽管 HRV 在很大程度上是相对稳定的,但是仍然存在可塑性。研究报道左侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)高频重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)提高 HRV^[26],针刺治疗降低 LF 和 LF/HF^[27],慢呼吸训练提高 HF^[28],但此类研究较少,证据尚不充分。

5 展 望

综上所述,自主神经系统多层次、多系统地影响着生理和心理健康,而 HRV 作为一个窗口去了解其遗传特质和功能状态,具有一定的研究价值,一些研究者提出 HRV 可能作为情感障碍的内表型^[29]。然而,这一方法也存在不足之处,作为情感障碍的神经生理标记仍然缺乏一致性。首先,HRV 作为自主神经功能的定量指标,检测过程中需要考虑诸多混杂因素如生物节律、呼吸的影响;其次,情感障碍的诊断目前以症状学为主,同一诊断的患者之间存在异质性,HRV 变化可能在某些亚型中更突出;再次,频域分析指标中包含低于 0.04 Hz 的极低频和超低频成分,尽管所占比例很小,但是其代表的生理意义仍不明确;最后,目前研究中 HRV 分析方法和选择指标并不统一,因此,选择多指标综合模式或者非线性分析法^[30]以减少个体差异和生理信号噪音,可能是今后研究方向。

参考文献

- [1] Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology[J]. Eur Heart J, 1996, 17(3): 354-381.
- [2] 张文彩, 阎克乐, 路运青, 等. 不同心理刺激诱发的交感和副交感神经活动的比较[J]. 心理学报, 2007, 39(2): 285-291.
- [3] Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2009, 33(2): 81-88.

- [4] Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective[J]. *Mayo Clin Proc*, 1993, 68(10): 988-1001.
- [5] Gianaros PJ, Wager TD. Brain-body pathways linking psychological stress and physical health[J]. *Curr Dir Psychol Sci*, 2015, 24(4): 313-321.
- [6] Makovac E, Meeten F, Watson DR, et al. Alterations in amygdala-prefrontal functional connectivity account for excessive worry and autonomic dysregulation in generalized anxiety disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(10): 786-795.
- [7] Minassian A, Maihofer AX, Baker DG, et al. Association of predeployment heart rate variability with risk of postdeployment posttraumatic stress disorder in active-duty marines[J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(10): 979-986.
- [8] Park G, Van Bavel JJ, Vasey MW, et al. Cardiac vagal tone predicts attentional engagement to and disengagement from fearful faces[J]. *Emotion*, 2013, 13(4): 645-656.
- [9] Gillie BL, Vasey MW, Thayer JF. Heart rate variability predicts control over memory retrieval[J]. *Psychol Sci*, 2014, 25(2): 458-465.
- [10] Garcia RG, Valenza G, Tomaz C, et al. Relationship between cardiac vagal activity and mood congruent memory bias in major depression[J]. *J Affect Disord*, 2016, 190: 19-25.
- [11] Neuhaus E, Bernier R, Beauchaine TP. Brief report: social skills, internalizing and externalizing symptoms, and respiratory sinus arrhythmia in autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2014, 44(3): 730-737.
- [12] Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, et al. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(11): 1067-1074.
- [13] Koenig J, Kemp AH, Beauchaine TP, et al. Depression and resting state heart rate variability in children and adolescents - a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Psychol Rev*, 2016, 46: 136-150.
- [14] Agorastos A, Kellner M, Stiedl O, et al. The 5-HTTLPR genotype modulates heart rate variability and its adjustment by pharmacological panic challenge in healthy men[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 50(1): 51-58.
- [15] Yaroslavsky I, Rottenberg J, Kovacs M. The utility of combining RSA indices in depression prediction[J]. *J Abnorm Psychol*, 2013, 122(2): 314-321.
- [16] Chang HA, Chang CC, Kuo TB, et al. Distinguishing bipolar II depression from unipolar major depressive disorder: differences in heart rate variability[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2015, 16(5): 351-360.
- [17] Faurholt-Jepsen M, Kessing LV, Munkholm K. Heart rate variability in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 73: 68-80.
- [18] Faurholt-Jepsen M, Brage S, Kessing LV, et al. State-related differences in heart rate variability in bipolar disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 84: 169-173.
- [19] Chouchou F, Desseilles M. Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain? [J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 402.
- [20] Rahman K, Burton A, Galbraith S, et al. Sleep-wake behavior in chronic fatigue syndrome [J]. *Sleep*, 2011, 34(5): 671-678.
- [21] Mellman TA, Knorr BR, Pigeon WR, et al. Heart rate variability during sleep and the early development of posttraumatic stress disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(9): 953-956.
- [22] Yang AC, Tsai SJ, Yang CH, et al. Reduced physiologic complexity is associated with poor sleep in patients with major depression and primary insomnia[J]. *J Affect Disord*, 2011, 131(1-3): 179-185.
- [23] 覃晓波, 陶建青, 张琴, 等. 文拉法辛缓释片对广泛性焦虑患者心率变异性的影响[J]. *广东医学*, 2014, 35(5): 756-758.
- [24] Licht CM, de Geus EJ, van Dyck R, et al. Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(9): 861-868.
- [25] Bassett D. A literature review of heart rate variability in depressive and bipolar disorders[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2016, 50(6): 511-519.
- [26] Remue J, Vanderhasselt MA, Baeken C, et al. The effect of a single HF-rTMS session over the left DLPFC on the physiological stress response as measured by heart rate variability[J]. *Neuropsychology*, 2015, 30(6): 756.
- [27] Chung JW, Yan VC, Zhang H. Effect of acupuncture on heart rate variability: a systematic review[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 1-19.
- [28] Russell ME, Scott AB, Boggero IA, et al. Inclusion of a rest period in diaphragmatic breathing increases high frequency heart rate variability: Implications for behavioral therapy [J]. *Psychophysiology*, 2017, 54(3): 358-365.
- [29] Yaroslavsky I, Rottenberg J, Kovacs M. Atypical patterns of respiratory sinus arrhythmia index an endophenotype for depression[J]. *Dev Psychopathol*, 2014, 26(4 Pt 2): 1337-1352.
- [30] 刘红夺儿, 朱逸, 湛萍, 等. 短时非线性方法用于心率变异性分析[J]. *中国生物医学工程学报*, 2015, 34(2): 229-236.

(收稿日期:2017-03-03)

(本文编辑:陈霞)