

· 临床研究 ·

原发性失眠与抑郁症伴发失眠患者觉醒水平比较*

马国重¹, 蒋晓江^{1△}, 乐发国², 冯正权³, 刘雅贞¹

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所; 1. 神经三科; 2. 医学心理科; 3. 第五研究室, 重庆 400042)

摘要:目的 通过原发性失眠患者(PI)与抑郁症伴发失眠患者(DI)觉醒水平的比较,探讨抑郁症伴发失眠的特点。方法 收集 2011 年 6 月至 2012 年 3 月该院睡眠门诊及住院原发性失眠与抑郁症伴发失眠患者 52 例,按照美国精神病学学会制订的《精神障碍诊断和统计手册》的相关标准分为 DI 组和 PI 组,比较两组 24 h 尿游离氢化可的松、心率变异性、脑电频谱的差异。结果 DI 组 24 h 尿游离氢化可的松高于 PI 组, $P < 0.05$ 。PI 组的 HF、SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50 指标均高于 DI 组 ($P < 0.05$)。DI 组患者脑电频谱 theta、alpha、sigma、beta、gamma 相对功率值与 PI 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 抑郁症伴发失眠患者躯体觉醒水平比原发性失眠患者高,脑皮质觉醒水平比原发性失眠患者低。

关键词:入睡和睡眠障碍;抑郁症;过度觉醒

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.07.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)07-0746-03

Comparison on arousal level between primary insomnia and comorbid depression insomnia patients*

Ma Guozhong¹, Jiang Xiaojiao^{1△}, Yue Faguo², Feng Zhengquan³, Liu Yazhen¹

(1. Third Department of Neurology; 2. Department of Medical Psychology; 3. Fifth Research Laboratory, Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To explore the characteristics of comorbid depression insomnia(DI) through the comparison of arousal level between primary insomnia(PI) and comorbid depression insomnia. **Methods** 52 cases of insomnia were collected in the sleep clinic and the inpatient department of this hospital from June 2011 to March 2012 and divided into the DI and PI groups according to the related criteria in the Diagnostic and Statistical Manual formulated by the American Psychiatric Association. With 24 h urinary free cortisol, heart rate variability and electroencephalogram spectrum as the evaluation indexes, the differences between the two groups were analyzed. **Results** The 24 h urinary free cortisol concentration in the DI group was higher than that in the PI group ($P < 0.05$). HF, SDNN, SDANN, rMSSD and pNN50 in the PI group were higher than those in the DI group ($P < 0.05$). Electroencephalogram spectrum Theta, alpha, sigma, beta, gamma relative power value in the DI group showed statistical differences as compared with the PI group ($P < 0.05$). **Conclusion** The comorbid depression insomnia patients show higher somatic arousal level than the primary insomnia patients and lower cortical arousal level than the primary insomnia patients.

Key words: insomnia; depression; hyperarousal

抑郁症多数伴发失眠,在经过有效抗抑郁治疗后,患者仍将残留有失眠症状,而抑郁症患者在初始治疗中合并使用改善睡眠药物与抗抑郁药物比单用抗抑郁药物起效更快、预后更好^[1-2]。据此,目前有观点认为抑郁症伴发失眠实为抑郁症与失眠症共病结果^[3]。原发性失眠患者(primary insomnia, PI)存在过度觉醒,通常采用尿游离氢化可的松、心率变异性、脑电频谱变化反映过度觉醒水平^[4-5]。本文通过对抑郁症伴发失眠患者(depression insomnia, DI)与 PI 的 24 h 尿游离氢化可的松浓度、心率变异性、脑电频谱功率值对比与分析,初步探讨抑郁症伴发失眠可能的特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 6 月至 2012 年 3 月 52 例本院睡眠门诊及住院 PI 患者 26 例为 PI 组,其中,男 9 例,女 17 例。DI 26 例为 DI 组,其中,男 8 例,女 18 例。两组患者失眠主观评价指标:匹兹堡睡眠质量量表评分大于 6 分,失眠病程大于 1 个月,每周至少大于 3 d 存在失眠症状;客观评价指标:入睡潜伏期大于 30 min,总睡眠时间小于 6 h,睡眠效率小于 80%。其中,原发性失眠和抑郁症由高年资精神科主治医师依照美国

精神病学学会制订的《精神障碍诊断和统计手册》的相关标准作出诊断^[6],同时也对两组进行匹兹堡睡眠质量表和汉密尔顿抑郁焦虑量表评分。客观评价指标取自患者夜间多导睡眠监测结果。两组均排除:(1)有服用咖啡因、茶类习惯及乙醇滥用史;(2)测试前 1 周内仍有使用精神类药物,或使用影响心率变异性、尿氢化可的松的其他药物;(3)1 年以内有除抑郁症以外的其他精神疾病;(4)高血压(收缩压大于 140 mm Hg,舒张压大于 90 mm Hg)、糖尿病(空腹血糖大于 6.1 mmol/L);(5)有心脏病(包括心律失常、心肌梗死、冠心病);(6)影响氢化可的松分泌的疾病,如库欣综合征、艾迪综合征、异源性 ACTH 综合征或肾上腺肿瘤;(7)文化水平过低,无法理解试验中量表内容。其他临床资料见表 1,两组性别、年龄、受教育年限、失眠严重程度、体质量指数各方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 检测 24 h 尿游离氢化可的松 患者留取 24 h 尿液,测容积后,混匀留尿液标本 5 mL 立即检测,样本使用免疫发光法检测,采用美国 Access 氢化可的松试剂盒,按说明书严格操作。

* 基金项目:重庆科委攻关基金资助项目(CSTC,2011AC5036)。 作者简介:马国重(1982~),医师,硕士研究生,主要从事睡眠障碍的研究。 △ 通讯作者, Tel:13908387869; E-mail:jiangxiaojiao@hotmail.com。

表 1 两组一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	受教育年限(年)	体质量指数(kg/m ²)	失眠程度(匹兹堡评分)
DI 组	26	8/18	52.20±11.00	11.50±2.00	23.80±0.70	13.70±1.10
PI 组	26	9/17	48.60±9.80	12.30±1.50	23.60±0.70	13.20±1.10

表 2 两组患者心率变异性情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HF(ms ² /Hz)	LF/HF	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	pNN50(%)
DI 组	26	0.28±0.24	1.38±0.97	118.19±31.03	109.65±41.90	118.43±31.01	2.24±1.98
PI 组	26	0.95±0.94*	0.89±0.68*	144.00±28.99*	138.46±53.58*	142.65±32.46*	5.80±4.22*

*: $P < 0.05$, 与 DI 组比较。

表 3 两组患者脑电频谱情况比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	delta	theta	alpha	sigma	beta	gamma
DI 组	26	92.12±10.03	1.54±1.37	3.64±1.42	0.65±0.31	1.40±1.09	0.31±0.25
PI 组	26	70.02±10.10*	11.21±7.47*	6.28±1.64*	1.54±0.68*	8.56±5.89*	1.75±0.81*

*: $P < 0.05$, 与 DI 组比较。

1.2.2 测定心率变异性指标 开始测试时间为 8:30~9:30, 采用 24 h 心电监测, 仪器为 MK-TCH 型便携式心电监测仪(重庆康如来公司), 采用 CM1、CMF、CM5 三通道, 使用康如来公司配套软件对数据进行频谱与时频分析。其中, 频谱指标包括: 高频(0.15~0.40 Hz)(high frequency, FH)、低频(0.04~0.15 Hz)/高频(0.15~0.40 Hz)(low frequency/high frequency, LF/HF) 比值。时频指标包括: 5 min 平均心率标准差(standard deviation of sequential five-minute RR interval, SDANN)、RR 间期标准差(standard deviation of RR interval, SDNN)、相邻 RR 间期之差的均方根值(root mean square standard deviation from adjacent RR interval, rMSSD)、爱丁堡指数(Edinburgh index, pNN50)。

1.2.3 多导睡眠监测 采用 E 型多导睡眠监测仪(澳大利亚 compumedics 公司), 有 4 个脑电极与 1 对乳突部参考电极(F3-M1, F4-M1, C3-M2, C4-M2)。脑电电极按照国际 10-20 系统标准安放, 依照成人睡眠分期标准确定各睡眠分期。监测室保持环境安静、恒温(18~23℃)。第 1 天晚上患者在监测室进行适应性睡眠, 以避免“首夜效应”或“反首夜效应”, 第 2 天晚上受试者按正常作息时入睡, 如监测结果显示患者存在睡眠呼吸暂停、不宁腿综合征等除原发性失眠以外的其他睡眠障碍或不符合入组失眠客观标准, 将其剔除出试验。采用 METLAB7.6(R2008a)软件对 C3-M2 通道数据进行脑电频谱分析, 数据取样为前 3 个非快眼动期; 脑电频谱分为 delta(0.50~3.75 Hz)、theta(3.75~6.75 Hz)、alpha(6.75~12.50 Hz)、sigma(12.50~14.75 Hz)、beta(14.75~30 Hz)、gamma(30~60 Hz) 6 个频段, 计算各频段相对功率值, 即某频段功率值($\mu V^2/Hz$)/全部频段功率总值($\mu V^2/Hz$)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

DI 组 24 h 尿游离氢化可的松[(269.31±74.56) μg] 高于 PI 组[(203.09±65.69) μg], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HF、SDNN、SDANN、rMSSD、pNN50 均出现下降, 差异有统计

学意义($P < 0.05$)。LF/HF 出现升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。DI 组与 PI 组相比, delta 相对功率值出现升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), theta、alpha、sigma、beta、gamma 相对功率值出现下降, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨 论

目前, 大多数临床观察发现 PI 存在过度觉醒表现, 过度觉醒被认为是原发性失眠的生理学特征^[4-5,7-8], 降低机体过度觉醒水平能有效改善 PI 睡眠状况^[7-9]。PI 过度觉醒为脑内上行网状激活系统、交感-肾上腺髓质系统激活与下丘脑-垂体-肾上腺皮质(hypothalamus-pituitary-adrenalaxis, HPA)轴 24 h 过度激活所致; PI 在神经内分泌、神经免疫系统、神经影像学、神经电生理等各方面均存在过度觉醒现象。总体来说, 上述过度觉醒现象可分为认知、脑皮质、躯体 3 个方面, 三者相互独立, 相互联系^[4,10-11]。失眠患者的躯体过度觉醒主要与交感-肾上腺髓质系统及 HPA 轴过度激活相关^[8], 心率变异性能较好反映交感神经及迷走神经活性, 具有方便、非侵入性的优点, 其中 FH、rMSSD、pNN50 反映迷走神经活动性, 而 SDNN、SDANN 为交感神经与迷走神经共同作用结果, 主要反映心率变异性总的变化, LF/HF 主要反映交感神经活性。总体来讲, 心率变异性增大反映迷走神经活动性增加, 反之, 心率变异性变小反映交感神经活动性增加^[12]。测定机体 24 h 尿氢化可的松水平能准确反映机体 HPA 轴的激活水平, 且尿氢化可的松为无创取样, 能避免抽血时患者紧张引起应激性氢化可的松升高^[13]。失眠患者脑皮质过度觉醒主要与脑内上行网状激活系统过度激活相关, 而脑电频谱能够反映脑皮质过度觉醒变化, 主要表现为 β 高频脑电波活动增强, 低频脑电波活动减弱^[14-15]。

本研究通过对比两组数据发现, DI 患者比 PI 患者存在更高的躯体觉醒水平, 表现为 HPA 轴及交感神经的激活, 而 DI 患者脑皮质觉醒水平较 PI 患者低, 也进一步验证了脑皮质、躯体过度觉醒的相对独立性和不均衡性论点^[11,14]。目前, 尚不能确定抑郁症伴发失眠出现的过度觉醒为单纯抑郁症所致, 或单纯失眠症所致, 或是两者同时作用导致过度觉醒。本研究 DI 患者比 PI 患者存在更高的躯体觉醒水平可能由于单纯抑

郁症与原发性失眠都存在过度觉醒,抑郁症与原发性失眠发病机制存在一定的交叉,可能是导致 DI 患者出现上述特点的原因,即抑郁症患者本身存在心率变异性降低及 HPA 轴的过度激活的特点^[16-17],在合并失眠可能后会加剧抑制迷走神经活性;本研究中 DI 患者脑皮质觉醒水平比 PI 患者低,可能与 PI 患者上行网状激活系统各通路全面激活不同,抑郁症患者虽也存在上行网状激活系统部分通路激活现象(胆碱能神经神经元过度激活),但同时存在上行网状激活系统部分通路受抑制现象(中缝核 5-羟色胺神经元和蓝斑去甲肾上腺素神经元抑制)^[17]。抑郁症伴发失眠出现过度觉醒的具体机制有待进一步研究确认。

与以往认为失眠只是抑郁症的伴随症状不同。目前,认为失眠与抑郁症存在密切的双向关系,失眠是影响抑郁症发病、进展、预后的重要独立因素,如失眠是抑郁症病程中出现自杀观念及自杀行为增加的独立危险因素,抑郁症患者经过成功的抗抑郁治疗后仍将残留有失眠症状,并且将显著增加抑郁症复发的概率,而抑郁症患者在初始治疗中合用改善睡眠药物与抗抑郁药物比单用抗抑郁药物起效更快、预后更好^[17]。2005 年美国国立卫生研究所正式提出“共病性失眠”取代以往“继发性失眠”,以强调失眠的独立性与重要性,精神疾病与失眠症关系极为紧密,精神疾病相关的失眠占有慢性失眠患者总数 47% 以上,其中与抑郁症相关失眠约占慢性失眠患者总数 14%^[18]。PI 通过降低过度觉醒水平能有效改善睡眠,能否通过降低躯体过度觉醒水平,即降低交感-肾上腺髓质系统激活与 HPA 轴激活,从而改善抑郁症伴发失眠症状,是未来研究方向,而本研究抑郁症患者的亚型并无细分,在未来研究中将抑郁症类型进一步细化分析,将更能反映各亚型抑郁症伴发失眠的觉醒状态特点。

参考文献:

- [1] Glidewell RN, Moorcroft WH, Lee-Chiong T, et al. Comorbid insomnia: reciprocal relationships and medication management[J]. *Sleep Med Clin*, 2010, 5(4): 627-646.
- [2] Fava M, McCall WV, Krystal A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia co-existing with major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(11): 1053-1060.
- [3] Reddy MS, Chakraba A. "Comorbid" insomnia[J]. *Indian J Psychol Md*, 2011, 33(1): 1-4.
- [4] Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 19-31.
- [5] Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 9-15.
- [6] American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [M]. 4th ed. Washington, DC: APA, 1994: 339-553.
- [7] Cortoos A, Verstraeten E, Cluydts R. Neurophysiological aspects of primary insomnia: implications for its treatment [J]. *Sleep Med Rev*, 2006, 10(4): 255-266.
- [8] Roth T, Roehrs T, Pies R. Insomnia: pathophysiology and implications for treatment [J]. *Sleep Med Rev*, 2007, 11(1): 71-79.
- [9] 李训军, 蒋晓江, 严家川, 等. 异丙酚麻醉诱导睡眠治疗药物依赖性慢性失眠的疗效评估[J]. *重庆医学*, 2009, 38(10): 1166-1170.
- [10] Covassin N, Zambotti MD, Sarlo M, et al. Cognitive performance and cardiovascular markers of hyperarousal in primary insomnia [J]. *Int J Psychophysiol*, 2011, 80(1): 79-86.
- [11] Perlis ML, Merica H, Smith MT, et al. Beta EEG activity and insomnia [J]. *Sleep Med Rev*, 2001, 5(5): 365-376.
- [12] Stein PK, Pu YC. Heart rate variability, sleep and sleep disorders [J]. *Sleep Med Rev*, 2011, 16(1): 47-66.
- [13] 陈佩筠, 周为君. 健康人尿氢化可的松排泄节律与血尿氢化可的松昼夜节律关系 [J]. *中国实用内科杂志*, 1995, 15(12): 722-723.
- [14] Perlis ML, Smith MT, Andrews PJ, et al. Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls [J]. *Sleep*, 2001, 24(1): 110-117.
- [15] Bastien CH. Insomnia: neurophysiological and neuropsychological approaches [J]. *Neuropsychol Rev*, 2011, 21(1): 22-40.
- [16] 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 Disor*, 2011, 131(1): 179-185.
- [17] Staner L. Comorbidity of insomnia and depression [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 35-46.
- [18] Becker PM. Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis, and evaluation [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2006, 29(4): 855-870.

(收稿日期: 2012-08-23 修回日期: 2012-10-17)

(上接第 745 页)

- [12] Piggot R, Dillon LP, Homingway IH, et al. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in the supernants of cytokine activated cultured endothelial cell [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 187(2): 584-589.
- [13] Niall T, Foley JB, Murphy R, et al. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 36(4): 2110-2116.

- [14] 颜安华. 急性冠脉综合征患者血清炎症因子的变化及临床意义 [J]. *临床医学*, 2007, 28(1): 47-49.
- [15] 许爱国, 孙荣青, 黄振文, 等. 急性冠脉综合征患者血清炎症标志物测定 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2006, 41(5): 931-934.

(收稿日期: 2012-08-09 修回日期: 2012-10-22)