

焦虑障碍患者的客观睡眠与临床特征相关性研究

张丽, 孔晓明, 陈领, 王晨, 葛秀娟, 洪青

(合肥市第四人民医院心理科一病区, 安徽 合肥 230032)

摘要:目的 探讨焦虑障碍患者睡眠状况的一般特点以及与临床症状之间的关系。方法 运用病例对照研究方法分析 32 例焦虑障碍患者和 30 例健康对照人群的整夜多导睡眠图差异, 并与临床症状进行相关分析。结果 与正常对照组比较, 焦虑障碍患者表现为睡眠效率下降 ($P < 0.05$), 睡眠潜伏期时间延长 ($P < 0.05$), 非快动眼睡眠阶段百分比增加 ($P < 0.01$), 快动眼睡眠阶段时限减少 ($P < 0.01$), 以及快动眼睡眠阶段百分比下降 ($P < 0.01$)。非快动眼睡眠第 II 期睡眠百分比与汉密尔顿焦虑量表总分成正相关 ($r = 0.356, P < 0.05$), 与精神焦虑因子分成正相关 ($r = 0.448, P < 0.05$)。结论 焦虑障碍存在多项客观睡眠指标异常, 且临床焦虑症状程度与客观睡眠指标具有相关性。因此, 进一步结合神经生化、神经影像学等深入研究, 对于探讨该病的病理机制具有一定价值。

关键词:睡眠; 多导睡眠图; 焦虑障碍; 汉密尔顿焦虑量表

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.023

Correlation between objective sleep and clinical features in patients with anxiety disorders

ZHANG Li, KONG Xiaoming, CHEN Ling, WANG Chen, GE Xiujuan, HONG Qing

(Hefei Forth People's Hospital Psychology Department, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract: **Objective** To explore the general characteristics of sleep in anxiety disorder patients and the relationship between sleep status and clinical symptoms. **Methods** A case-control study was conducted to analyze the difference in polysomnography between 32 patients with anxiety disorders and 30 normal controls, and to analyze the clinical symptoms. **Results** Compared with normal control group, patients with anxiety exhibited disorders decreased sleep efficiency ($P < 0.05$), prolonged sleep latency ($P < 0.05$), non REM sleep stages increased ($P < 0.01$), REM sleep stage time ($P < 0.01$), and reduced the REM sleep stage percentage ($P < 0.01$). The percentage of II sleep in REM sleep was positively related to the Hamilton Anxiety Scale ($r = 0.356, P < 0.05$), and was positively related to mental anxiety factors ($r = 0.448, P < 0.05$). **Conclusions** There are many objective sleep indexes in anxiety disorder, and the degree of clinical anxiety is correlated with objective sleep index. Therefore, it is valuable to further investigate the pathological mechanism of the disease by further studying the biochemistry, neuroimaging and so on.

Keywords: sleep; polysomnography; anxiety disorders; hamilton anxiety scale

焦虑障碍是常见的精神障碍, 普通人群年患病率超过 10%, 美国国家共病调查机构 (NCS) 在 20 世纪 90 年代开展大规模的洲际流行病学调查显示, 在 15 ~ 45 岁人群中, 焦虑障碍终身患病率为 24.9%。与焦虑障碍有关花费大约相当于精神疾病总费用的 1/3^[1]。一项前瞻性的流行病学调查表明, 睡眠问题往往是焦虑障碍发生的前驱症状, 是焦虑障碍患者早期常见临床主诉之一^[2]。据研究发现焦虑障碍患者存在有失眠、入睡困难、早醒、夜间频繁觉醒、睡眠维持时间紊乱 (过长或过短) 等诸

多问题且相互之间存在着复杂的动态影响^[3]。多导睡眠图 (PSG) 已经较多应用于研究抑郁症所伴随的睡眠障碍, 并且已发现抑郁症患者睡眠持续性下降、睡眠时间减少、睡眠潜伏期延长、觉醒增加, 慢波睡眠 (SWS) 减少和 SWS 的 delta 波比例降低以及快相睡眠 (REM) 潜伏期减少、首个 REM 睡眠增长和快速眼动密度增加等特点^[4-5]。但现有研究尚未发现焦虑障碍伴随的睡眠异常的特征性变化, 较少讨论其与临床症状之间的联系。因此本研究拟通过监测焦虑障碍患者的客观睡眠指标, 以期发现其和健康对照人群之间的差异, 以及与临床症状之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 焦虑障碍组为 2012 年 1 月—2015

基金项目: 合肥市卫计委 2017 年应用医学研究项目 (hwk2017yb015)

通信作者: 孔晓明, 男, 副主任医师, 研究方向: 精神医学, E-mail:

kxm186@163.com

年10月在合肥市第四人民医院接受治疗的焦虑障碍患者,均知情同意。入组标准:(1)经2名以上精神科主治医师根据国际疾病与相关问题统计分类诊断标准第10版(ICD-10)中的焦虑障碍诊断标准诊断^[6];(2)汉密尔顿焦虑量表(HAMA)总分>7分;(3)两性均可,18~59岁;(4)排除恐怖性神经症、抑郁症等符合ICD-10诊断的其他精神心理障碍;(5)既往无明确诊断的神经系统疾病等严重躯体疾病史。符合以上要求共32例组成焦虑障碍组,其中男12例,女20例;年龄25~59岁,平均(47.22±9.01)岁;病程0.17~20年。正常对照组为健康体检正常的志愿者,无任何符合ICD-10诊断标准的精神疾患和神经系统等重大躯体疾病,也无烟或药物滥用史,无精神病家族史。HAMA量表分≤7分,共30例,其中男18例,女12例;年龄18~59岁,平均(36.80±11.80)岁。两组上述资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 试验方法

1.2.1 PSG数据采集和分析 所有PSG数据均使用Neuron-Spectrum-5型多导睡眠图仪(型号)采集。主要监测被试的脑电活动(EEG)、颌肌电活动(EMG)、双侧眼电活动(EOG)、心电活动(ECG)、口鼻气流、胸腹运动、血氧饱和度和鼾声。信号输入多导生理记录仪放大并描记。次日将全部记录回放自动分析处理,再经人工逐项检查核对纠正。睡眠分析按照美国睡眠医学会睡眠及其相关事件判读手册(AASM-2012)^[7]。监测指标^[8]主要包括:(1)睡眠进程:睡眠总时间(TST)为入睡至最后觉醒时间减去期间觉醒的时间;睡眠效率(SE)为睡眠总时间与总记录时间之比;睡眠潜伏期(SL)为入睡至第一个非快速动眼睡眠I期睡眠(N1)出现之间的时间。(2)睡眠结构:非快速动眼时相(NREM)睡眠和快速动眼时相(REM)睡眠时相。NREM进一步分为I、II、III期睡眠(N1、N2、N3)。采集各睡眠阶段占总睡眠时间的百分比,包括NREM%(N1%、N2%、N3%)、REM%。

1.2.2 焦虑症状的评定 汉密尔顿焦虑量表(HAMA)是由Hamilton于1959年编制。最早是精神科临床中常用的量表之一,临床上常将其用于焦虑症的诊断及程度划分的依据。其包含14个项目,有躯体性焦虑和精神性焦虑两大因子。采用由无到极重的5级评分法,超过7分,提示可能有焦虑^[9]。

1.3 统计学方法 所有数据应用SPSS 19.0统计

软件包处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验。研究组各PSG指标与HAMA总分及因子分进行相关性分析,采用Pearson相关检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 焦虑障碍组和正常对照组之间睡眠特征比较 就睡眠进程而言,焦虑障碍组比正常对照组的SE降低,差异有统计学意义($P<0.05$);焦虑障碍组比正常对照组的SL延长,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。就睡眠结构而言,相比较正常对照组,焦虑障碍组的NREM%增加,REM及REM%均下降,均差异有统计学意义($P<0.001$),见表2。

表1 焦虑障碍组和正常对照组睡眠进程指标比较/(min, $\bar{x} \pm s$)

PSG 进程	正常对照组 ($n=30$)	焦虑障碍组 ($n=32$)	t 值	P 值
TST	462.38 ± 55.48	428.91 ± 80.32	1.897	0.060
SE	85.35 ± 9.56	76.68 ± 11.77	3.172	0.002
SL	21.10 ± 4.77	28.60 ± 16.61	-2.448	0.019

表2 焦虑障碍组和正常对照组睡眠结构指标比较/ $\bar{x} \pm s$

PSG 结构	正常对照组 ($n=30$)	焦虑障碍组 ($n=32$)	t 值	P 值
N1/min	82.19 ± 33.57	68.23 ± 57.19	1.181	0.243
N2/min	235.09 ± 46.68	238.97 ± 81.42	-0.232	0.818
N3/min	63.86 ± 27.65	80.70 ± 58.05	-1.472	0.148
NREM/min	381.14 ± 46.37	387.89 ± 75.82	-0.426	0.672
REM/min	81.24 ± 27.07	41.10 ± 23.90	6.198	<0.001
N1%	17.85 ± 7.46	16.08 ± 14.71	0.606	0.547
N2%	50.73 ± 8.59	55.91 ± 15.86	-1.611	0.114
N3%	14.24 ± 5.92	18.50 ± 13.48	-1.628	0.111
NREM%	82.83 ± 5.34	90.48 ± 5.28	-5.673	<0.001
REM%	17.17 ± 5.34	9.52 ± 5.28	5.673	<0.001

2.2 焦虑障碍组的客观睡眠指标与HAMA总分及其因子分的相关性分析 我们用HAMA量表总分及其因子分与客观睡眠指标进行相关性分析发现焦虑障碍组的II期睡眠百分比(N2%)与HAMA总分成正相关($r=0.356, P<0.05$);与精神焦虑因子分成正相关($r=0.448, P<0.05$)。其它各项指标则未发现有显著的相关性。见表3。

3 讨论

现有关于焦虑障碍患者的多项研究已发现,焦虑障碍患者伴随有明显而且广泛的睡眠异常。如国外Voderholzer等^[10]关于焦虑障碍的PSG报道显

表3 焦虑障碍组的 PSG 指标与 HAMA 总分及其因子分的相关性分析/ r

因子	HAMA 总分	精神焦虑因子分	躯体焦虑因子分
TSH	-0.113	-0.135	-0.024
SE	0.035	0.048	-0.006
SL	0.124	0.155	0.012
N1	-0.207	-0.263	-0.011
N2	0.164	0.207	0.011
N3	-0.114	-0.137	-0.021
NREM	-0.067	-0.081	-0.013
REM	-0.168	-0.197	-0.041
N1%	-0.203	-0.264	0.000
N2%	0.356 ^a	0.448 ^a	0.029
N3%	-0.138	-0.178	-0.004
NREM%	0.151	0.155	0.078
REN%	0.151	0.155	0.078

注:^a $P < 0.05$ 。

示,睡眠时间减少、睡眠效率降低,觉醒时间延长,而 REM 睡眠轻度减少。支持睡眠异常可能是焦虑障碍的临床症状之一。现有多项^[11-13]研究显示,焦虑障碍患者存在觉醒过度,入睡困难,睡眠效率下降,睡眠质量差等特点。但总体来说,研究的一致性不高,缺乏特征性发现。

本研究发现焦虑障碍患者的 SE 下降,SL 延长。从临床特征来看,焦虑患者多为容易担忧和思虑的个体,常有预料妨碍睡眠的联想,这些联想可使患者每到就寝时就感到紧张、焦虑,反复思考如何能使自己得到足够的睡眠,并对失眠给自己带来的家庭、健康、能力的影响显著关注。以上负面、不良的睡前联想可能导致其产生诸如入睡困难、睡眠效率下降等一系列睡眠问题。上述观点与 Spielman 模式^[14]不谋而合,该模式又称为三 P 模式,是一种压力-素质模式,这个模式易感因素可延伸到整个生物心理社会学范畴。其中生物学因素包括特征性过度觉醒和高反应性;心理因素包括担忧或倾向于过分思虑。根据该模式假设在急性治疗阶段睡眠的认知行为治疗(CBT)^[15]可减少约 50% 的焦虑症状。

目前研究发现,睡眠分为 NREM 和 REM 两部分,NREM 的不同分期比例与睡眠的深度和质量相关,还会间接影响到睡眠的主观感觉。对睡眠的渴望和由此产生的焦虑破坏了睡眠所需要的内环境,也会造成睡眠结构紊乱^[16]。现有研究发现,焦虑障

碍的睡眠结构主要特征是非特异性的睡眠启动和睡眠维持的失眠,因此影响了睡眠质量^[13]。有关睡眠的双程序模型^[17][自我平衡(S)程序和生物节律(C)]是广为接受的日周期调控模型。S 程序与觉醒时间的长短即睡眠压力有关,C 程序由内在生理时钟所决定,体温、褪黑素、皮质醇、生长激素、胰岛素等的 24 小时可变化被认为是生理时钟的指标^[18]。S 程序通常由 SWS 和睡眠的起始和维持来体现,C 程序主要由 REM 睡眠的特征来体现。本研究中,焦虑障碍患者的 NREM% 增加,REM 和 REM% 减少反映了 C 程序存在问题即内在的生物节律存在问题。现有研究发现人类生物节律主要是由位于前下丘脑视交叉上核(SCN)的核心生物钟进行调节的。这种生物节律的启动是由光线和一种非可塑性的调节途径来调节的,而对它起推动作用的是来自中缝核的 5-羟色胺(5-HT)能输入和松果腺分泌的褪黑激素^[19]。现有关于焦虑障碍发病机制中 5-HT 假说发现当 5-HT 释放增加时,出现明显焦虑反应。电生理研究也发现,氯氮草能抑制中缝背核放电,能减少 5-HT 的转换与释放,达到减轻焦虑的作用^[20]。结合上述研究,我们可以推测这个模型也调控了焦虑障碍的睡眠。即焦虑障碍患者脑中 5-HT 异常可能造成下丘脑视交叉上核对生物节律的调控失常,从而出现睡眠结构异常。

现阶段研究发现睡眠过程具有 NREM-REM 循环转化的特点,并在此基础上提出了睡眠的 NREM-REM 循环调节相互作用模型^[21]。此模型假设:觉醒和 REM 是胺能系统占优势逐渐转向胆碱能系统占优势的过程,即在觉醒状态下,去甲肾上腺素能系统(NA)和 5-HT 系统活跃性最高,乙酰胆碱能系统(ACH)活跃性最低;而 REM 与觉醒完全相反。NA、5-HT 及 ACH 三种神经递质的交互作用导致觉醒与睡眠以及 NREM 睡眠与 REM 睡眠的周期性变化。本研究发现焦虑障碍患者较正常对照人群,睡眠结构异常,REM 及 REM% 显著下降,与焦虑障碍患者 5-HT 能下降及胆碱能增加的病理学机制相符合,同时也提示了焦虑障碍所伴随的睡眠障碍与焦虑障碍发病机制有关^[22]。

国外研究发现 γ -氨基丁酸能的传递参与了慢波睡眠基本的诱导和维持,首先通过抑制觉醒系统,其次通过诱发、调节和稳定以丘脑-皮层爆发性放电为基础的纺锤波和慢波活动^[23]。而另有研究发现,内源性 γ -氨基丁酸 A 型受体激动剂不足或受

体本身异常可能与焦虑的发生有关,苯二氮草药物对失眠症状的改善作用可以促成患者焦虑的全面改善^[24]。以上发现提示,焦虑障碍患者的焦虑症状以及睡眠状况至少部分受到相同作用机制的调节影响,两者间存在相互作用的可能性。而本研究发现焦虑障碍组汉密尔顿焦虑总分及精神焦虑因子分同N2%成正相关,也即焦虑症状越严重其睡眠中停留在浅睡眠向深睡眠的过渡期的时间比例就越高,患者更难以进入深度睡眠。这也恰恰反映出了焦虑症状本身同睡眠可能具有更密切关系。同现有研究的焦虑障碍发病机制相符合。同时提醒我们在治疗焦虑障碍患者过程中,应该更加关注并改善其睡眠质量,因为这有可能同焦虑障碍的最终治疗效果有关系。

综上所述,本研究发现了焦虑障碍组患者客观睡眠的多项异常,这与其异常的神经递质和神经内分泌功能的紊乱或大脑皮层功能减弱有关,也可能是焦虑障碍患者在电生理学上的易感表现。

当然,本研究的研究对象的数量较少,研究工具有限,还需要进一步扩大样本,结合睡眠量表、影像学检查等深入研究。

参考文献

- [1] NARROW WE, RAE DS, ROBINS LN, et al. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates [J]. Arch Gen Psychiatry, 2002, 59(2): 115-123.
- [2] JANSSON-FRÖJMARK M, LINDBLOM K. A bidirectional relationship between anxiety and depression, and insomnia? A prospective study in the general population [J]. Journal of Psychosomatic Research, 2008, 64(4): 443-449.
- [3] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540.
- [4] REYNOLDS CF, KUPFER DJ. Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987 [J]. Sleep, 1987, 10(3): 199-215.
- [5] 尚莉, 李健, 周梅, 等. 社会行为心理因素对职业人群睡眠障碍的影响 [J]. 中国全科医学, 2009, 12(11): 952-955.
- [6] World Health Organization. International classification of diseases and related health problems: tenth revision [M]. Geneva: World Health Organization, 1992.
- [7] 高和, 江晓丽. 美国睡眠医学会睡眠及其相关事件判读手册 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 1-58.
- [8] 肖泽萍, 陈兴时, 张明岛, 等. 强迫症患者的整夜多导睡眠图监测 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2006, 26(4): 335-338.
- [9] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 121-126.
- [10] VODERHOLZER U, SHAJLAWI A, WESKE G, et al. Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls [J]. Depress Anxiety, 2003, 17(3): 162-172.
- [11] 谢斌, 陈兴时, 肖泽萍, 等. 焦虑症患者睡眠神经生理实验研究 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2006, 26(4): 342-344.
- [12] 路英智, 宗文斌, 任清涛, 等. 焦虑障碍患者的多导睡眠图研究 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2008, 5(4): 217-219, 222.
- [13] 庄丽频, 史尧胜, 陈佩珍, 等. 焦虑障碍患者睡眠结构和觉醒指标分析 [J]. 现代实用医学, 2010, 22(3): 293-294.
- [14] SPIELMAN AJ, CARUSO LS, GLOVINSKY PB. A behavioral perspective on insomnia treatment [J]. Psychiatr Clin North Am, 1987, 10(4): 541-553.
- [15] EDINGER JD, WOHLGEMUTH WK, RADTKE RA, et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2001, 285(14): 1856-1864.
- [16] 杜好瑞, 赵洪祖, 严宏力, 等. 失眠症患者状态-特质焦虑与睡眠结构的关系 [J]. 中国心理卫生杂志, 2009, 23(12): 868-871.
- [17] BORBÉLY AA, WIRZ-JUSTICE A. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation [J]. Hum Neurobiol, 1982, 1(3): 205-210.
- [18] ARENDT J. Melatonin, circadian rhythms, and sleep [J]. N Engl J Med, 2000, 343(15): 1114-1116.
- [19] 董栩然, 王旻舒, 刘梦媛, 等. 光照对昼夜节律与警觉度的影响 [J]. 科学通报, 2014, 59(23): 2253-2259.
- [20] 杜宏伟, 梅妍, 程洪燕, 等. 脑源性神经营养因子及其基因与焦虑障碍相关性研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2015, 15(4): 415-418.
- [21] 张娜, 马辛, 王红星. 抑郁症的多导睡眠图研究进展 [J]. 中华精神科杂志, 2011, 44(1): 53-55.
- [22] SALETU M, ANDERER P, HÖGL B, et al. Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical follow-up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome [J]. J Neural Transm (Vienna), 2003, 110(6): 611-626.
- [23] FARRANT M, NUSSER Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors [J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(3): 215-229.
- [24] 张瑞华, 李丽琴, 王惠芳, 等. A 型 γ 氨基丁酸受体结构及其有关药物 [J]. 生命的化学, 2003, 23(6): 441-444.

(收稿日期: 2017-07-22, 修回日期: 2017-09-03)