

· 综 述 ·

睡眠剥夺状态下心率变异性变化的研究进展

方 舟^{*}, 许 强, 卢才义

(解放军总医院心血管内科, 北京 100853)

【摘 要】睡眠剥夺可以导致自主神经功能紊乱, 而自主神经功能对维持心血管系统的稳定至关重要。心率变异性 (HRV) 分析是目前较为准确的预测心脏自主神经功能的无创性方法。近年来大量的研究着眼于采用HRV对正常睡眠以及睡眠剥夺状态下心脏自主神经功能进行评价。急性以及慢性睡眠剥夺可以引起HRV时域分析与频域分析指标的明显变化, 且HRV指标异常与心血管风险明显相关。本文对以上几个方面进行了综述, 并对未来的研究前景进行了展望。

【关键词】自主神经系统; 心率变异性; 睡眠; 睡眠剥夺

【中图分类号】 R541.7

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.05.091

Research progress on sleep deprivation-induced heart rate variability changes

FANG Zhou^{*}, XU Qiang, LU Cai-Yi

(Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Sleep deprivation leads to disturbance of the autonomic nervous system, which plays an important role in maintaining the stability of the cardiovascular system. Heart rate variability (HRV) analysis is a non-invasive and reliable tool in evaluating the activities of cardiovascular autonomic nervous system. In recent years, many studies focused on the evaluation of cardiac autonomic modulation in conditions of normal sleep and sleep deprivation by means of HRV analysis. Both acute and chronic sleep deprivations were proved to evoke dramatic and complex changes in HRV time-domain and frequency-domain indices. The changes of HRV were closely related to risks of cardiac events. The present article reviewed the studies on the fields mentioned above and brought forward an agenda for future research.

【Key words】 autonomic nervous system; heart rate variability; sleep; sleep deprivation

Corresponding author: FANG Zhou, E-mail: 469977816@qq.com

正常的睡眠时间及时律对维持自主神经 (交感神经和副交感神经) 调节功能的稳定具有重要意义^[1]。睡眠剥夺能够导致心血管系统调节功能紊乱, 其中心脏自主神经功能紊乱是重要的机制之一^[2,3]。心率变异性 (heart rate variability, HRV) 的分析被认为是目前较为准确地预测心脏自主神经功能的无创性方法^[4,5], 在心肌梗死后或心力衰竭患者中, HRV的异常与患者心血管事件的发生风险密切相关^[6-8]。本文主要从HRV变化的角度综述了各种形式的睡眠剥夺对心脏自主神经功能的影响, 以及其潜在的心血管风险。

1 HRV分析方法概述

HRV分析方法主要有以下几类。第一类是时域

分析方法, 其常用参数包括: (1) 相邻NN间期总体标准差 (standard deviation between the NN period, SDNN) 反映了总的HRV水平; (2) 相邻NN间期的均方根 (root mean square values of the standard deviation, RMSSD) 一般用来反映副交感神经的输出水平; (3) 相邻NN间期差值 > 50ms 的百分比 (percentage of differences exceeding 50ms between the NN period, pNN50) 能够敏感地反映迷走神经张力的变化。第二类是频域分析方法, 常用参数包括: (1) 总功率 (total power, TP) 的频段 $\leq 0.14\text{Hz}$, 反应总的HRV; (2) 超低频 (Ultra Low Frequency, ULF) 功率的频段 $\leq 0.003\text{Hz}$, 反映了HRV的周期性变化; (3) 极低频 (very low frequency, VLF) 功率频段在 $0.003 \sim 0.04\text{Hz}$ 之间,

主要受迷走神经以及肾素-血管紧张素系统的支配;(4)低频(low frequency, LF)功率频段在0.04~0.15Hz之间,受交感神经以及副交感神经共同调节;(5)高频(high frequency, HF)功率频段在0.15~0.4Hz,反映了副交感神经的输出水平。低频和高频成分的比值(LF/HF)代表了交感神经与副交感神经的平衡性^[5,9]。近年来新发展出两类HRV处理方法:一类为非线性分析方法,目前应用于HRV研究的非线性指标有近似熵、样本熵、修正条件熵等^[10];还有一类方法为心率震荡。后两类分析方法在睡眠剥夺研究中尚无报道。

2 睡眠剥夺对HRV的影响

2.1 急性完全睡眠剥夺对HRV的影响

1991年Ewing等^[11]发现24h睡眠剥夺期间,会出现夜间的pNN50明显降低,提示急性睡眠剥夺期间存在副交感神经输出水平的损害。随后Tochikubo等^[12]发现急性部分睡眠剥夺后,次日24h HRV的LF水平及LF/HF比值均明显增高,提示急性部分睡眠剥夺后次日出现交感神经亢进。钟旭等^[13]对18例健康青年男性进行了整夜完全睡眠剥夺(36h睡眠剥夺),结果发现HRV的LF与LF/HF显著增加,指标HF显著降低,整夜完全睡眠剥夺可导致健康青年男性心血管交感神经输出增加,副交感神经输出明显下降。Sgoifo等^[14]对大鼠进行了48h睡眠剥夺,随后对大鼠施加再次应激刺激,结果显示,大鼠心率在睡眠剥夺后明显增加,HRV的时域分析指标(SDNN、RMSDD)明显下降,提示总HRV降低伴随副交感神经输出抑制;大鼠再次接受应激刺激时HRV指标显示交感神经输出水平过度激活;且出现室性早搏发生率明显增加。以上实验均提示,急性完全睡眠剥夺可能导致HRV降低伴随交感神经输出成分相对增加,副交感神经抑制,可能是诱发心律失常的潜在机制。Vaara等^[15]探讨了更长时间的睡眠剥夺对HRV的影响,发现经过60h的睡眠剥夺,受试者的HRV虽然降低,但是心脏自主神经的输出水平趋向于副交感输出为主,伴随受试者的困倦感,这可能是一种保护机制。但受试者在睡眠剥夺后进行直立试验时,仍表现出了LF/HF比值增高的趋势,提示在应激下仍出现了交感神经输出相对亢进。以上的结果显示急性完全睡眠剥夺导致了HRV的减低,伴有心脏自主神经功能调节明显受损,且在应激状态下交感神经输出进一步亢进,可能诱发心血管事件的发生。

不同睡眠时相的急性睡眠剥夺也对HRV的影响

存在明显的差异。Sayk等^[16]对11名健康人进行了整夜的单纯非快速动眼(non-rapid eye movement, NREM)睡眠剥夺,受试者次日的HRV无明显变化,同时肌肉交感活性及血压也未受影响,提示短期NREM睡眠剥夺可能对次日的心脏自主神经功能调节无明显影响;而快速动眼(rapid eye movement, REM)睡眠剥夺,常见于焦虑、创伤后应激以及反复噩梦惊醒的人群。Nielsen等^[17]通过对反复出现噩梦惊醒的人群与普通人群进行了比较,对以上两类人群进行REM睡眠剥夺,会导致剥夺次日再次睡眠时REM比例的明显增高,且伴有REM过程中HRV的LF标准值及LF/HF比值的明显增加,反复噩梦惊醒的受试者以上表现更为明显,提示急性REM睡眠剥夺会导致心脏交感神经输出亢进,可能与焦虑症或者创伤后应激(精神紧张性)障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)患者心血管事件风险增加有关。

2.2 慢性睡眠剥夺对HRV的影响

慢性睡眠剥夺的形式多样,参与机制繁多,作用机制复杂,目前的研究结论非常不一致。慢性睡眠剥夺的一种形式是睡眠限制,即长期每天睡眠<5h。Spiegel等^[18]对11名青年男性进行6d睡眠时间<4h的睡眠限制后,受试者在睡眠限制期间日间交感神经的输出明显增加,表现为LF/HF比值的增高;伴随应激相关的糖耐量及内分泌激素(促甲状腺激素、皮质醇类激素)水平的异常,提示慢性睡眠限制可以导致机体处于应激状态。另一项研究证实,慢性睡眠不足可以造成受试者在站立情况下短程HRV频域分析指标向交感神经输出增加趋势转变,即LF/HF明显升高^[19]。Takase等^[20]分析了男性大学生在考试期间出现的慢性(≥ 4 周)睡眠不足时24h的HRV,受试者全天总HRV及时域分析指数明显下降,循环肾上腺素水平明显增加,提示慢性睡眠不足导致交感神经输出水平相对增加。Muenster等^[21]则发现对健康人群进行睡眠限制,每天<4h睡眠,持续4d,卧位测定的短程HRV时域分析指标无明显变化,心率降低。Sasaki等^[22]对工人的慢性睡眠剥夺与HRV的变化特点进行了研究,结果发现,长期日间加班的工人(存在慢性睡眠不足)其HRV的LF/HF比值明显降低,提示副交感神经输出相对增加,其与白天的困倦程度相关。以上结论表面上看相互冲突,但是,仔细分析可以发现,提示交感神经输出相对增加的试验大部分是在日间全天活动或者接受测试时进行的,而后面提示副交感神经输出相对亢进的试验多是来自于休息状态下卧位或者坐

位采集的。这些提示了慢性睡眠限制的试验可以导致总HRV降低,心脏自主神经调节功能紊乱,在休息状态下副交感输出相对亢进,与疲劳感相关;而在应激状态下,交感神经过度激活,增加心血管事件发生的风险。

睡眠节律的紊乱是慢性睡眠剥夺的另一种形式,主要发生在夜班及轮班工作的人群中。有研究表明^[23],初始参加夜班的工人24h总HRV的下降伴随LF与HF标准值的下降,但是LF/HF升高,提示心脏自主神经调节输出水平受损,以副交感神经输出受损更为显著,Holmes等^[24]发现持续1周的夜班工作,日间睡眠期间的交感神经活动水平明显增加,而总HRV及体现迷走神经输出的RMSDD明显下降。Su等^[25]对夜班工人的研究表明,在进行夜班工作期间,健康男性出现总的HRV(SDNN)降低,LF标准值及LF/HF比值明显升高,HF标准值下降;提示夜间工作时出现了交感神经输出亢进,伴随副交感神经输出水平的降低。

3 HRV异常变化与心血管事件发生风险密切相关

睡眠剥夺导致机体出现交感神经输出相对亢进,副交感神经相对抑制,从而导致心律失常的风险明显增加;对大鼠接受48h睡眠剥夺后HRV的变化特点的研究提示HRV的时域分析指标(SDNN、RMSDD)明显下降;与大鼠再次接受应激刺激时室性心律失常发生率明显相关^[14]。人群慢性睡眠剥夺的研究也证实,室性心律失常的发生率与HRV的LF、LF/HF指标升高密切相关^[23]。

Sauvet等^[26]发现健康人群进行40h的睡眠剥夺期间,HRV的LF值显著升高,细胞间黏附分子-1及白介素-6的水平增加,伴随皮肤血管流导率明显下降,提示睡眠剥夺除交感神经水平亢进外还可早期伴随血管内皮功能异常及炎症反应;Tobaldini等^[27]对内科医师的研究也证实,夜班工作受试者主要表现为HRV的LF指标以及LF/HF比值明显升高,HF比值明显下降,提示出现基础交感神经输出水平的亢进,但是在进行直立倾斜试验时,睡眠剥夺后受试者的LF标准值以及LF/HF比值增加幅度明显降低,HF标准值下降幅度也明显降低,提示睡眠剥夺明显损害了健康人群的自主神经调节能力,机体应对重力变化的能力因而受损。同时血清学检查也证实,夜班后体内炎症因子如干扰素- γ 等水平明显增加,这可能与睡眠剥夺导致的基础交感神经输出水平亢进有关。

4 展 望

HRV是进一步了解睡眠剥夺导致心血管事件的内在机制的重要手段,一方面我们可以通过新的分析方法,如非线性分析方法及室性早搏后心率震荡等方法进一步探索睡眠剥夺相关HRV的变化规律;另一方面,也可以采取更多的统计分析手段,对不同频段的能量谱或时域分析指标与心血管事件的相关性进行分析,进一步明确HRV对睡眠剥夺导致心血管事件的预测价值。针对睡眠剥夺导致的HRV进行干预的研究目前仍处于起步阶段,具有广阔的研究前景。

【参考文献】

- [1] Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian and emotional regulation of sleep[J]. *J Comp Neurol*, 2005, 493(1): 92-98.
- [2] Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Sleep Res*, 2009, 18(2): 148-158.
- [3] Redline S, Foody J. Sleep disturbances: time to join the top 10 potentially modifiable cardiovascular risk factors[J]? *Circulation*, 2011, 124(19): 2049-2051.
- [4] Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components[J]. *Card Electrophysiol Rev*, 2002, 6(3): 245-249.
- [5] Pumpura J, Howorka K, Groves D, *et al.* Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications[J]. *Int J Cardiol*, 2002, 84(1): 1-14.
- [6] Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, *et al.* Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1987, 59(4): 256-262.
- [7] Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2013, 56(2): 153-159.
- [8] Ten Sande JN, Damman P, Tijssen JG, *et al.* Value of serial heart rate variability measurement for prediction of appropriate ICD discharge in patients with heart failure[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(1): 60-65.
- [9] European Society of Cardiology, North American Society of Pacing and Electrophysiology. 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.
- [10] Vigo DE, Dominguez J, Guinjoan SM, *et al.* Nonlinear analysis of heart rate variability within independent frequency components during the sleep-wake cycle[J].

- Auton Neurosci, 2010, 154(1-2): 84-88.
- [11] Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, *et al.* Twenty-four-hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients[J]. Br Heart J, 1991, 65(5): 239-244.
- [12] Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, *et al.* Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder[J]. Hypertension, 1996, 27(6): 1318-1324.
- [13] Zhong X, Xiao Y, Huang R, *et al.* The effects of overnight sleep deprivation on cardiovascular autonomic modulation[J]. Chin J Intern Med, 2005, 44(8): 577-580. [钟旭, 肖毅, 黄蓉, 等. 整夜完全睡眠剥夺对心血管自主神经活动的影响[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(8): 577-580.]
- [14] Sgoifo A, Buwalda B, Roos M, *et al.* Effects of sleep deprivation on cardiac autonomic and pituitary-adrenocortical stress reactivity in rats[J]. Psychoneuroendocrinology, 2006, 31(2): 197-208.
- [15] Vaara J, Kyröläinen H, Koivu M, *et al.* The effect of 60-h sleep deprivation on cardiovascular regulation and body temperature[J]. Eur J Appl Physiol, 2009, 105(3): 439-444.
- [16] Sayk F, Teckentrup C, Becker C, *et al.* Effects of selective slow-wave sleep deprivation on nocturnal blood pressure dipping and daytime blood pressure regulation[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010, 298(1): R191-R197.
- [17] Nielsen T, Paguette T, Solomonova E, *et al.* Changes in cardiac variability after REM sleep deprivation in recurrent nightmares[J]. Sleep, 2010, 33(1): 113-122.
- [18] Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function[J]. Lancet, 1999, 354(9188): 1435-1439.
- [19] Kageyama T, Nishikido N, Kobayashi T, *et al.* Long commuting time, extensive overtime, and sympathodominant state assessed in terms of short-term heart rate variability among male white-collar workers in the Tokyo megalopolis[J]. Ind Health, 1998, 36(3): 209-217.
- [20] Takase B, Akima T, Satomura K, *et al.* Effects of chronic sleep deprivation on autonomic activity by examining heart rate variability, plasma catecholamine, and intracellular magnesium levels[J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(Suppl 1): S35-S39.
- [21] Muentner NK, Watenpaugh DE, Wasmund WL, *et al.* Effect of sleep restriction on orthostatic cardiovascular control in humans[J]. J Appl Physiol(1985), 2000, 88(3): 966-972.
- [22] Sasaki T, Iwasaki K, Oka T, *et al.* Effect of working hours on cardiovascular-autonomic nervous functions in engineers in an electronics manufacturing company[J]. Ind Health, 1999, 37(1): 55-61.
- [23] Van Amelsvoort LG, Schouten EG, Maan AC, *et al.* Changes in frequency of premature complexes and heart rate variability related to shift work[J]. Occup Environ Med, 2001, 58(10): 678-681.
- [24] Holmes AL, Burgess HJ, McCulloch K, *et al.* Daytime cardiac autonomic activity during one week of continuous night shift[J]. J Hum Ergol (Tokyo), 2001, 30(1-2): 223-228.
- [25] Su TC, Lin LY, Baker D, *et al.* Elevated blood pressure, decreased heart rate variability and incomplete blood pressure recovery after a 12-hour night shift work[J]. J Occup Health, 2008, 50(5): 380-386.
- [26] Sauvet F, Leftheriotis G, Gomez-Merino D, *et al.* Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects[J]. J Appl Physiol (1985), 2010, 108(1): 68-75.
- [27] Tobaldini E, Cogliati C, Fiorelli EM, *et al.* One night on-call: sleep deprivation affects cardiac autonomic control and inflammation in physicians[J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(7): 664-670.

(编辑: 刘子琪)