

类风湿关节炎病人自主神经功能的临床观察 *

王溢文¹ 张苏明³ 吴超⁴ 汪婷¹ 吴征元¹ 周文⁵ 申文^{2△}

(¹ 江苏省徐州医科大学麻醉学重点实验室, 徐州 221004; 徐州医科大学附属医院² 疼痛科; ³ 重症医学科, 徐州 221004; ⁴ 安徽医科大学第二附属医院麻醉科, 合肥 230601; ⁵ 中国人民解放军陆军第七十一集团军医院麻醉科, 徐州 221004)

摘要 目的: 观察类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 病人心率变异 (heart rate variability, HRV) 的变化, 并探究其与疾病相关指标的关系。**方法:** 根据纳入和排除标准选出 RA 病人 71 例为试验组, 同时选取年龄、性别等基本信息相匹配的健康人 80 名为对照组, 入院当天评估 RA 病人疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分, 疾病活动度评分 (disease activity score, DAS28) 及焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS), 通过 HRV 检测仪获取所有受试对象 HRV 频域 (very low frequency, VLF; low frequency, LF; high frequency, HF; total frequency, TP) 及时域 (standard deviation of all normal-to-normal QRS intervals, SDNN) 参数, 并于次日清晨空腹抽血检查 RA 病人炎症指标及相关自身抗体。**结果:** RA 病人所有 HRV 参数均较对照组显著降低, 疼痛及焦虑会进一步降低 RA 病人的 HRV, RA 病人 RF 与 HF 呈显著负相关, 除 VLF 外其余 HRV 指标与 VAS 和 DAS28 呈负相关, 所有 HRV 指标均与 hs-CRP 及 ESR 呈负相关。**结论:** RA 病人存在自主神经功能的紊乱, HRV 有助于对 RA 病人进行综合评估。

关键词 心率变异; 类风湿关节炎; 自主神经系统; 迷走神经; 焦虑

The clinical observation of autonomic nerve function in patients with rheumatoid arthritis *

WANG Yiwen¹, ZHANG Suming³, WU Chao⁴, WANG Ting¹, WU Zhengyuan¹, ZHOU Wen⁵, SHEN Wen^{2△}

(¹ The Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ² Department of Pain Management; ³ Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; ⁴ Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China; ⁵ Department of Anesthesiology, No.71 Army Hospital of PLA, Xuzhou 221002, China)

Abstract Objective: To observe the changes of heart rate variability (HRV) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to investigate the relationship between HRV and disease-related indexes. **Methods:** Seventy one patients with RA were selected as the experimental group according to the inclusion and exclusion criteria, and 80 healthy adults with matching basic information were selected as the control group. The visual analogue scale (VAS), disease activity score (DAS28) and self-rating anxiety scale (SAS) scores of RA patients were evaluated on the day of admission. All subjects HRV frequency domain (very low frequency, VLF; low frequency, LF; high frequency, HF; total frequency, TP) and frequency domain (standard deviation of all normal-to-normal QRS intervals, SDNN) parameters were obtained through the HRV detector. In the early morning of the following day, blood was drawn to check the inflammatory indexes and related autoantibodies of the RA patient. **Results:** All HRV parameters of RA patients were significantly lower than those of healthy control group. Pain and anxiety would further reduce the HRV of RA patients. RF and HF in RA patients were significantly negatively correlated. All HRV indicators except VLF were negatively correlated with VAS and DAS28, all HRV indexes were negatively correlated with hs-CRP and ESR. **Conclusion:** Autonomic dysfunction exists in RA patients, and HRV is useful for the comprehensive assessment of RA patients.

Keywords heart rate variability; rheumatoid arthritis; autonomic nervous system; vagus; anxiety

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81571066)

△ 通信作者 申文 shenwen670201@163.com



类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种病因不明的慢性疼痛性疾病, 人群发病率约 0.5%~1%^[1], 特征性表现为慢性滑膜炎, 临床症状包括关节疼痛、肿胀、僵硬等, 尽管 RA 通常被认为是关节性疾病, 但 RA 病人同时会伴有多种关节外疾病表现, 如心包炎、间质性肺病、支气管扩张等^[1], 其中心血管系统疾病是 RA 最严重的并发症。目前的研究表明, RA 病人心血管系统并发症发病率和死亡率较正常人显著增加, 发生心源性猝死风险是正常人的两倍, 超过 50% 的 RA 病人死亡可归因于心血管并发症^[2]。较高的心血管事件发生率可能与自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 功能的紊乱相关, 但对 RA 病人 ANS 功能的相关研究国内鲜有报道, 而国外的相关研究大都时间久远, 部分实验中 ANS 检测方法存在缺陷, 结果难以量化, 且部分结果互相矛盾^[3,4]。

心率变异 (heart rate variability, HRV) 是指心脏逐次窦性搏动中 R-R 间期差异的变化情况^[5], 是人体交感神经与副交感神经共同调控的结果, 可以反映 ANS 的功能状态。作为一种无创、快捷的自主神经功能定量测量工具, HRV 最早常用于心血管疾病病人危险性评估。既往研究证实, 在一定范围内, 较高的 HRV 与稳定的 ANS 功能相关, 而 HRV 参数的下降反映了机体 ANS 异常, 且与心肌梗死、心律失常等一些不良事件的发生及其不良预后密切相关^[6]。随着研究的不断深入, 在纤维肌痛、慢性颈肩痛、三叉神经痛、带状疱疹后神经痛等慢性疼痛性疾病病人中, HRV 同样扮演着重要角色^[7-9]。本研究目的是研究 RA 病人 ANS 的变化, 并探寻其与 RA 相关指标的关系; 焦虑是最常见的精神疾病, 是心血管疾病的危险因素之一^[10], 而疼痛明显影响 RA 病人生活质量, 因此本研究首次探究了 RA 病人焦虑情绪的存在以及疼痛程度的加重是否会对 HRV 造成进一步的影响, 为临床工作提供相关资料, 以期对 RA 病人进行更加全面的综合评估。

方 法

1. 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2020 年 8 月就诊于徐州医科大学附属医院疼痛科和风湿免疫科的 RA 病人 80 例为试验组 (P 组), 同时通过体检中心选取我院体检身体健康的成年人 80 名为对照组 (C 组)。于入院当天对所有 RA 病人进行详细的临床病史记录和体格检查, 统计肿胀和压痛关节的数量, 以确定

疾病活动度评分 (disease activity score, DAS28), 并使用焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS) 对病人进行情绪评估, 于入院第 2 天清晨 8 点空腹抽血进行疾病相关自身抗体 (抗 CCP、RF), 急性期反应物 (白细胞计数、hs-CRP、血沉) 等试验室检查。所有受试者均于同一时间段, 同一环境下由同一名医师进行 HRV 检测, 并记录时域及频域参数。本试验已在中国临床试验注册中心注册 (注册号: ChiCTR1900028129), 并获徐州医科大学附属医院伦理委员会批准 (XYFY2020-KL143-01), 所有受试者均签署知情同意书。

根据 2010 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology) RA 诊断标准^[11]纳入 RA 病人。

排除标准: ①合并其他风湿免疫系统疾病; ②严重心律失常、安装起搏器等导致 HRV 测量明显异常; ③具有明显心、肝、肺、肾多脏器疾病或功能衰退者及糖尿病; ④明确诊断的神经精神疾病 (如痴呆、帕金森综合征、重症肌无力、精神分裂症、癫痫等); ⑤过去 1 周内服用明确影响 ANS 的药物 (包括钙通道阻滞剂、镇静剂或抗抑郁药等)。

剔除标准: ①连续多次 HRV 检测过程中均显示超过 20% 的 RR 间隔受到干扰; ②入院后心脏彩超及其他试验室检查提示存在冠状动脉性疾病。

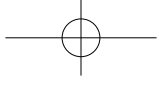
2. HRV 检测

所有受试者均由同一名医师, 于每天下午 2 点至 5 点在疼痛科理疗室进行 HRV 检测。房间内需保持安静, 室温保持在 25℃ 左右。受试者在测试前 8 小时内不得饮用含有咖啡因饮品, 且在测试前不可进行中、重度运动, 嘱受试者平卧休息, 可闭目, 但不能睡眠。使用酒精擦拭受试者双手臂内测皮肤, 将电极片按顺序黏贴。使用音频提示指导呼吸和吸气, 调整呼吸频率为每分钟 12 次, 待呼吸平稳且规律时, 使用 ZSY-1 型心率变异检测仪 (沈阳威今基因科技有限公司生产) 进行记录, 时间为 5 分钟, 所有受试者在记录过程中需保持放松, 不允许交谈, 待检测结束, 信号分析程序会将 5 分钟内所纪录的每个 R 波与 R 波的时间间隔计算出来, 以时域结果显示, 并进行快速傅立叶转换, 将时域的讯号转变为频域结果显示。

3. 统计指标

(1) 基础信息调查表: 记录每位受试者的年龄、身高、体重、血压、静息心率 (RHR)、受教育程度等基础信息。

(2) 疾病相关信息调查表: 记录 RA 病人的病程、疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale,



VAS) 评分、肿胀及压痛关节数目, 以及实验室检查结果, 包括白细胞计数 (WBC)、高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、血沉 (ESR)、抗环瓜氨酸多肽抗体 (Anti-CCP)、类风湿因子 (RF)。疾病活动度评分 (DAS28) 通过肿胀、压痛关节计数、ESR 以及 VAS 评分 4 项参数计算所得。

(3) 焦虑自评量表 (SAS): 该量表包含 20 个问题, 由病人根据最近 1 周实际感受进行选择, 每个问题有 4 个等级分别记为 1~4 分, 将 20 个问题分数相加后 $\times 1.25$ 取整数部分为标准分。 ≥ 50 分表明有焦虑症状。

(4) 心率变异记录表: 记录每位受试者心率变异的时域指标: 正常 R-R 间期的标准差 (SDNN), 以及频域指标: 总频率 (TP)、高频 (HF, 0.15-0.4 Hz)、低频 (LF, 0.04-0.15 Hz)、极低频 (VLF, 0.0033-0.04 Hz)。

4. 统计学分析

使用 IBM SPSS 23.0 进行统计学处理; 使用 Shapiro-Wilk 检验判断连续型数据是否服从正态分布; 服从正态分布的连续型数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示; 非正态分布的连续型数据采用中位数和四分位数间距 M (IQR) 表示; 两组之间服从正态分布的连续型数据采用独立样本 t 检验; 两组非正态分布的数据采用 Mann-Whitney-U 检验; HRV 时域及频域指标与年龄、病程、VAS、DAS28、Hs-CRP、ESR、RF、WBC 及 Anti-CCP 的相关关系采用 Spearman 秩相关检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料

7 例 RA 病人入院后心脏彩超及实验室检查提示存在冠心病, 2 例 RA 病人多次 HRV 检测结果均显示超过 20% 的 RR 间隔受到干扰。剔除后最终纳入 RA 病人 71 例。两组受试者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

2. HRV 结果比较

TP 为反映 ANS 整体活性的频域指标, HF 反映迷走神经的活动, LF 受到交感与副交感神经共同调节, 在静息状态下, 主要反映压力感受器的活动。VLF 可能受到昼夜节律、体温调节、内分泌水平等的影响, 与身体健康状况密切相关。SDNN 为反映 ANS 整体活性的时域指标^[12,13]。本研究结果显示: RA 病人 SDNN、VLF、LF、HF 和 TP 均显著低于健康对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$, 见表 2)。

3. HRV 与 RA 相关指标的相关性分析

RA 病人各项 HRV 指标与病程、性别、抗 CCP、白细胞计数均无相关性 ($P > 0.05$), RF 与 HF 呈显著负相关 ($P < 0.001$)。除 VLF 外其余 HRV 指标与年龄、VAS 及 DAS28 呈负相关 ($P < 0.001$), 所有 HRV 指标均与 hs-CRP 及 ESR 呈负相关 (见表 3)。

4. 不同疼痛程度的 HRV 分析

根据疼痛 VAS 评分将 RA 病人分为轻度疼痛组 (VAS < 4 分) 及中重度疼痛组 (VAS ≥ 4 分)。结果显示, 两组一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。中重度疼痛组的 LF、HF 及 TP 较轻度疼痛组明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), VLF 与 SDNN 有下降趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 4)。

5. RA 病人合并焦虑抑郁状态的 HRV 分析

根据 SAS 结果, 71 例 RA 病人中, 31 例 (43.7%) 存在焦虑情绪, SAS 分数为 (57.5 ± 5.4) 分, 40 例 (56.3%) 不存在焦虑情绪, SAS 分数为 (41.0 ± 4.4) 分。结果显示: 合并焦虑情绪的 RA 病人组较非焦虑组 HF 及 TP 明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组 VLF、LF 及 SDNN 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 5)。

讨 论

疾病的发生发展通常由多种因素综合作用导致, RA 病因尚未明确, 早期识别额外的危险因素, 对于深入了解疾病的进程是至关重要的, RA 病人发生心血管疾病风险高、预后差, 早期的干预不仅能改善疾病预后, 降低心血管疾病风险, 而且还能提高病人生活质量。HRV 作为一种非侵入性的自主神经功能检测工具, 有着便捷、无创、易于被病人接受的优点。但目前对于 RA 病人自主神经功能的评估尚未在临床得到重视, 影响医师对不同病人制订个体化治疗方案。

在本研究中, 比较了 RA 病人与健康对照组的 HRV, 发现 RA 病人 SDNN、VLF、LF、HF 及 TP 均显著低于健康对照组, 表明 RA 病人存在整体 ANS 功能的下降, 以迷走神经功能抑制为主。研究表明, 迷走神经有心脏保护及抗心律失常作用, 较高的迷走神经张力反映了更强的心脏储备功能。动物试验已证明迷走神经电刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 可以抗心肌纤维化, 改善心脏舒张功能, 减轻心肌缺血再灌注损伤^[14]。在本研究中, 尽管排除了存在心血管系统合并症的 RA 病人, 但结果仍显示 RA 病人存在明显 ANS 功能的下降, 提示 ANS

表 1 两组受试者一般资料比较 ($\bar{x} \pm SD$)Table 1 Comparison of general information between two groups ($\bar{x} \pm SD$)

	试验组 ($n = 71$) Experimental group ($n = 71$)	对照组 ($n = 80$) Control group ($n = 80$)	P
年龄 Age (y)	52.2 ± 7.6	49.8 ± 11.6	0.144
性别 Gender (M/F)	16/55	17/63	0.850
受教育程度 Level of education (y)	8.5 ± 4.6	9.3 ± 4.1	0.280
身体质量指数 BMI (kg/m^2)	23.4 ± 3.2	23.6 ± 2.6	0.638
静息心率 Resting heart rate (bpm)	74.8 ± 11.2	73.2 ± 8.6	0.330
收缩压 Shrink pressure (mmHg)	118.5 ± 7.7	116.7 ± 6.6	0.112
舒张压 Diastolic blood pressure (mmHg)	70.5 ± 5.6	69.2 ± 5.2	0.159

表 2 两组受试者 HRV 比较 ($\bar{x} \pm SD$)Table 2 Comparison of heart rate variability between two groups ($\bar{x} \pm SD$)

	试验组 ($n = 71$) Experimental group ($n = 71$)	对照组 ($n = 80$) Control group ($n = 80$)	P
极低频 VLF $\ln(\text{ms}^2)$	4.83 ± 0.86	5.78 ± 0.90	< 0.001
低频 LF $\ln(\text{ms}^2)$	3.97 ± 0.83	4.99 ± 1.01	< 0.001
高频 HF $\ln(\text{ms}^2)$	4.15 ± 0.86	4.72 ± 1.04	< 0.001
总频率 TP $\ln(\text{ms}^2)$	5.72 ± 0.74	6.58 ± 0.86	< 0.001
正常 R-R 间期的标准差 SDNN (ms)	20.48 ± 6.92	31.26 ± 12.43	< 0.001

表 3 RA 病人疾病特征与 HRV 的相关性分析

Table 3 Spearman correlations between HRV and clinical parameters in patients with RA

	极低频 VLF [$\ln(\text{ms}^2)$]	低频 LF [$\ln(\text{ms}^2)$]	高频 HF [$\ln(\text{ms}^2)$]	总频率 TP [$\ln(\text{ms}^2)$]	正常 R-R 间期的标准差 SNDD (ms)
年龄 Age (y)	-0.18	-0.38**	-0.31**	-0.33**	-0.32**
病程 Duration (y)	0.02	0.03	0.02	0.06	-0.04
VAS	-0.16	-0.35**	-0.46**	-0.33**	-0.26**
DAS28	-0.21	-0.38**	-0.43**	-0.40**	-0.39**
高敏 C-反应蛋白 HsCRP (mg/dl)	-0.35**	-0.37**	-0.51**	-0.43**	-0.43**
血沉 ESR (mm/h)	-0.27*	-0.36**	-0.40**	-0.37**	-0.35**
类风湿因子 RF (U/ml)	-0.12	-0.16	-0.32**	-0.22	-0.21
白细胞计数 WBC ($10^9/\text{L}$)	-0.07	-0.03	0.01	-0.2	-0.04
抗环瓜氨酸多肽抗体 Anti-CCP (U/ml)	0.02	-0.07	0.01	-0.02	-0.04

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 表 4 轻度疼痛组 (VAS < 4 分) 与中重度疼痛组 (VAS ≥ 4 分) HRV 比较 ($\bar{x} \pm SD$)Table 4 Comparison of heart rate variability between patients with VAS < 4 and VAS ≥ 4 ($\bar{x} \pm SD$)

	VAS < 4 分 ($n = 42$)	VAS ≥ 4 分 ($n = 29$)	P
极低频 VLF $\ln(\text{ms}^2)$	4.94 ± 0.70	4.67 ± 1.04	0.207
低频 LF $\ln(\text{ms}^2)$	4.17 ± 0.81	3.69 ± 0.79	0.017*
高频 HF $\ln(\text{ms}^2)$	4.40 ± 0.82	3.78 ± 0.78	0.002*
总频率 TP $\ln(\text{ms}^2)$	5.89 ± 0.68	5.50 ± 0.78	0.030*
正常 R-R 间期的标准差 SDNN (ms)	21.79 ± 6.74	18.59 ± 6.87	0.055

* $P < 0.05$

表 5 焦虑与非焦虑心率变异频域的比较 ($\bar{x} \pm SD$)
Table 5 Comparison of heart rate variability between patients with anxiety and non-anxiety ($\bar{x} \pm SD$)

	焦虑组 ($n = 31$) Anxiety group ($n = 31$)	非焦虑组 ($n = 40$) Non-anxiety group ($n = 40$)	P
极低频 VLF ln (ms^2)	4.99±0.71	4.62±0.99	0.068
低频 LF ln (ms^2)	4.11±0.87	3.80±0.75	0.124
高频 HF ln (ms^2)	4.39±0.84	3.83±0.78	0.005*
总频率 TP ln (ms^2)	5.90±0.70	5.50±0.75	0.024*
正常 R-R 间期的标准差 SDNN (ms)	21.60±6.87	19.03±6.84	0.123

* $P < 0.05$

功能紊乱可能是 RA 病人心血管危险因素之一。

既往国外对于 RA 病人疾病特征与其 ANS 功能的相关研究,存在互相矛盾的结果。本研究显示,RA 病人 HRV 与病程、性别、抗 CCP 及白细胞计数无相关性,RF 与 HF 呈负相关。除 VLF 外其余 HRV 指标与年龄、VAS 及 DAS28 呈负相关,所有 HRV 指标均与 hs-CRP 及 ESR 呈负相关,表明 RA 病人 ANS 功能与炎症状态及疾病活动性存在显著相关性,提示 ANS 可能参与了 RA 疾病的发展,机体存在以迷走神经为核心,负责对炎症反应快速调节的胆碱能抗炎途径,迷走神经兴奋释放乙酰胆碱,与炎症细胞表面 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体结合,调节促炎细胞因子的释放,提高抗炎细胞因子 IL-10 的水平^[15]。Koopman 等^[16]于 2016 年首次研究了植入式 VNS 对药物治疗无效的 RA 病人的疗效,结果显示,42 天的 VNS 治疗可使 RA 病人病情显著改善,但在停止 VNS 刺激后,RA 病人病情明显加重,而在第 56 天重新激活 VNS 后,病情又获得改善。这些结果均表明了 ANS 的紊乱可能参与了 RA 的发生与发展,RA 病人炎症状态的增加,与较低的 HRV 相关。所以我们推测,提高 RA 病人 ANS 功能,尤其是增强迷走神经张力,可能对改善疾病炎症状态,降低疾病活动性,提高病人生活质量有着重要帮助。

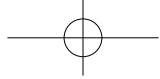
近些年国内外对于疼痛与 ANS 关系的研究在不断深入,本研究结果发现 HRV 指标 HF、LF、TP 及 SDNN 均与 RA 病人 VAS 有相关性,中重度疼痛组 RA 病人的 LF、HF 及 TP 较轻度疼痛组明显下降。参与痛觉的神经结构和自主控制之间存在着广泛的相互作用^[17],而迷走神经在伤害性刺激传导到中枢的上行通路及脊髓背角内下行抑制通路中均产生重要作用,迷走神经活动的减少可能导致更多的伤害性刺激通过脊髓丘脑束输入^[18]。疼痛作为人体第五大生命体征,与病人生活质量密切相关,根据本研究结果,我们认为改善 RA 病人的疼痛程度,有助于提高 RA 病人 ANS 活性,从而改善其预后,

提高病人生活质量。目前临床上缺乏对病人疼痛客观评估的方法,我们发现 HRV 与病人的疼痛程度有显著相关性,未来是否可以通过 HRV 来帮助临床客观评估病人的疼痛程度,值得进一步探究。

焦虑是最常见的精神疾病,国外研究显示,焦虑症病人心血管疾病风险较正常人高 3~5 倍^[10],目前已有研究证明焦虑症病人 HRV 较正常人减低^[19],但尚未有焦虑对于 RA 病人 ANS 紊乱影响的研究。本研究结果显示,合并焦虑情绪的 RA 病人 HF、TP 较非焦虑组明显降低,提示焦虑情绪的存在可能进一步加重了 RA 病人 ANS 的紊乱,以迷走神经功能抑制为主。这一结果支持 Thayer 等^[20]提出的神经内脏整合模型,该模型认为迷走神经张力降低可能是负面情感状态与身体健康状况不良联系起来的最终途径。因此临床上在 RA 病人管理过程中,针对疾病的治疗固然重要,而对病人进行心理调节,对提高 ANS 整体功能,改善病人预后同样有着重要作用。

本研究对 HRV 检测的环境、时间及受试者呼吸频率进行了控制,避免了日夜节律、呼吸性窦性心律不齐等混杂因素对 HRV 参数的影响,但仍存在一定的不足之处。首先,本研究是一项单中心研究,此外由于部分病人未进行定期体检,入院后因影响 HRV 检测的心脏疾患而剔除试验,导致该试验剔除率达 11.3%,未来需要大样本、多中心的纵向研究,明确 HRV 参数对于 RA 病人预后的预测价值。同时,VNS 作为一种迷走神经功能的调节手段,是否可以成为 RA 病人的一种安全治疗方式,以及比较不同药物、不同治疗方式对 RA 病人 HRV 的影响,仍待未来进一步探讨。

综上所述,与健康成年人相比,RA 病人存在 ANS 的紊乱,主要表现为迷走神经功能的相对抑制,且 RA 病人 HRV 参数与炎症指标及疾病活动度等有相关性,提示 ANS 的紊乱可能参与了 RA 的发生与发展。同时,本研究发现疼痛的加重及焦虑情绪的



存在会进一步降低 RA 病人 HRV, 因此及时的心理干预及疼痛治疗可能对提高 RA 病人 ANS 功能, 改善 RA 病人预后, 提高病人生活质量有重要帮助。总之, 心率变异作为一种客观的自主神经功能检测工具, 有助于对类风湿关节炎病人进行更加综合的评估。

参 考 文 献

- [1] Sparks JA. Rheumatoid Arthritis[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1): ITC1-ITC16.
- [2] Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, *et al.* Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval in patients with chronic inflammatory arthritis[J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(4): 368-374.
- [3] Kim HA, Jeon JY, Koh BR, *et al.* Salivary cortisol levels, but not salivary alpha-amylase levels, are elevated in patients with rheumatoid arthritis irrespective of depression[J]. Int J Rheum Dis, 2016, 19(2):172-177.
- [4] Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: Lessons from rheumatoid arthritis[J]. Eur Heart J, 2017, 38(22): 1717-1727.
- [5] 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]. Circulation, 1996, 93(5): 1043-1065.
- [6] Sessa F, Anna V, Messina G, *et al.* Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(2):166-177.
- [7] Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, *et al.* Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation[J]. Pain, 2016, 157(1):7-29.
- [8] 马迎存, 毛鹏, 王海宁, 等. 老年带状疱疹后神经痛患者的自主神经功能观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(9):688-691.
- [9] 贾和平, 金瑞林, 王康, 三叉神经半月节射频热凝术中患者心率变异性及迷走神经兴奋的相关因素研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(5):377-378.
- [10] Chalmers JA, Heathers JA, Abbott MJ, *et al.* Worry is associated with robust reductions in heart rate variability: A transdiagnostic study of anxiety psychopathology[J]. BMC Psychol, 2016, 4(1):32.
- [11] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [12] Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms[J]. Front Public Health, 2017, 5: 258.
- [13] 冀晓冲, 管琳, 李文一, 等. 心率变异性临床应用研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(17): 2809-2811.
- [14] Zhou L, Filiberti A, Humphrey MB, *et al.* Low-level transcutaneous vagus nerve stimulation attenuates cardiac remodelling in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Exp Physiol, 2019, 104(1):28-38.
- [15] Rasmussen SE, Pfeiffer-Jensen M, Drewes AM, *et al.* Vagal influences in rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 2018, 47(1):1-11.
- [16] Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, *et al.* Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(29):8284-8289.
- [17] Benarroch EE. Pain-autonomic interactions[J]. Neurol Sci, 2006, 27(Suppl 2): S130-S133.
- [18] Koenig J, Falvey D, Clamor A, *et al.* Pneumogastric (vagus) nerve activity indexed by heart rate variability in chronic pain patients compared to healthy controls: A systematic review and Meta-analysis[J]. 2016, 19(1): E55-E78.
- [19] Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ, *et al.* Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: A Meta-analysis[J]. Front Psychiatry, 2014, 5:80.
- [20] Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation[J]. J Affect Disord, 2000, 61(3): 201-216.