

论著·循证医学

体动记录仪评估抑郁症昼夜节律:一项系统综述和meta分析

孙晨寅, 吴百川, 张慧凤, 方贻儒[#], 彭代辉[#]

上海交通大学医学院附属精神卫生中心心境障碍科, 上海 200030

[摘要] **目的**·系统评价体动记录仪对于抑郁症患者昼夜节律特征的评估效果。**方法**·检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、PsycINFO、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang)、中国生物医学文献数据库(Chinese biomedical literature database, CBM), 检索文献发表时间为从各数据库建库开始至2023年05月05日, 收集使用体动记录仪评估抑郁症患者的昼夜节律与健康对照进行比较的横断面研究。由2名研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献, 并采用Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 文献质量评价量表对纳入的文献进行质量评价, 最后使用RevMan5.4软件进行meta分析。**结果**·共纳入9篇文献, 包括抑郁症患者390名, 健康对照288名。Meta分析结果显示, 抑郁症患者昼夜节律余弦函数的中值(midline statistic of rhythm, MESOR) ($SMD=-0.29$, 95% $CI -0.51 \sim -0.07$, $P=0.009$) 小于健康对照; 抑郁症患者的入睡时间(sleep onset) ($MD=33.06$, 95% $CI 14.90 \sim 51.23$, $P=0.000$) 和觉醒时间(sleep offset) ($MD=53.80$, 95% $CI 22.38 \sim 85.23$, $P=0.000$) 晚于健康对照; 抑郁症患者和健康对照1 d中最活跃的10 h的活动量(activity during the 10 most active hours, M10) ($SMD=-0.26$, 95% $CI -0.52 \sim 0.01$, $P=0.060$) 间差异无统计学意义, 但抑郁症患者的活动量有小于健康对照的趋势; 抑郁症患者和健康对照昼夜节律余弦函数的峰值相位(acrophase) ($MD=25.33$, 95% $CI -12.41 \sim 63.06$, $P=0.190$) 间差异无统计学意义; 抑郁症患者和健康对照昼夜节律余弦函数的振幅(amplitude) ($SMD=-0.14$, 95% $CI -0.42 \sim 0.14$, $P=0.340$) 以及1 d中最不活跃的5 h的活动量(activity during the 5 least active hours, L5) ($SMD=0.31$, 95% $CI -0.10 \sim 0.71$, $P=0.140$) 间差异的统计学意义并不明确。**结论**·体动记录仪能够在一定程度上反映抑郁症患者的昼夜节律紊乱, 但因纳入研究数量有限, 研究人群及方法不一致, 对分析质量和结果产生了一定影响, 需要更多高质量的临床试验提供证据。

[关键词] 抑郁症; 体动记录仪; 昼夜节律; meta分析; 系统综述**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.05.009 **[中图分类号]** R749 **[文献标志码]** A

Evaluation of circadian rhythms in depression by using actigraphy: a systematic review and meta-analysis

SUN Chenyin, WU Baichuan, ZHANG Huifeng, FANG Yiru[#], PENG Daihui[#]

Department of Mood Disorder, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] **Objective**·To systematically review the effectiveness of actigraphy on the evaluation of circadian rhythm characteristics in patients with depression. **Methods**·A systematic literature search was conducted in PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, PsycINFO, CNKI, WanFang Data, and Chinese biomedical literature database (CBM), from the inception of each database to May 5th, 2023. Case control studies that used actigraphy to evaluate circadian rhythms in patients with depression and compared them with healthy controls were collected. Literature was screened according to the inclusion and exclusion criteria, and the quality of the included literature was evaluated by using the Newcastle-Ottawa Scale. The meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software. **Results**·A total of 9 articles were included, including 390 patients with depression and 288 healthy controls. The meta-analysis showed that the MESOR (midline statistic of rhythm) ($SMD=-0.29$, 95% $CI -0.51 \sim -0.07$, $P=0.009$) of the circadian cosine function in patients with depression was lower than that in healthy controls; sleep onset ($MD=33.06$, 95% $CI 14.90 \sim 51.23$, $P=0.000$) and sleep offset ($MD=53.80$, 95% $CI 22.38 \sim 85.23$, $P=0.000$) were later in patients with depression than those in healthy controls; no statistical difference was found in the activity level of the most active 10 hours ($SMD=-0.26$, 95% $CI -0.52 \sim 0.01$, $P=0.060$) between patients with depression and healthy controls, although there was a trend for

[基金项目] 科技创新2030—“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0200600); 上海市中央引导地方科技发展资金资助项目(YDZX20213100001003)。**[作者简介]** 孙晨寅(1998—), 女, 硕士生; 电子邮箱: 1185161632@qq.com。**[通信作者]** 方贻儒, 电子邮箱: yirufang@aliyun.com。彭代辉, 电子邮箱: pdhsh@126.com。[#]为共同通信作者。**[Funding Information]** MOST 2030 Brain Project (2021ZD0200600); Central Funds Guiding Local Science and Technology Development of Shanghai (YDZX20213100001003)。**[Corresponding Author]** FANG Yiru, E-mail: yirufang@aliyun.com. PENG Daihui, E-mail: pdhsh@126.com. [#]Co-corresponding authors.

lower activity in patients with depression; no statistical difference was found in the acrophase ($MD=25.33$, 95% $CI -12.41 - 63.06$, $P=0.190$) of the circadian cosine function between patients with depression and healthy controls; no clear statistical significance of the difference was found in the amplitude ($SMD=-0.14$, 95% $CI -0.42 - 0.14$, $P=0.340$) and the activity level of the least active 5 hours ($SMD=0.31$, 95% $CI -0.10 - 0.71$, $P=0.140$) between patients with depression and healthy controls. **Conclusion** Actigraphy can reflect circadian rhythm disruption in patients with depression to some extent, but the limited number of included studies and inconsistencies in the study populations and methodologies have affected the quality and results of the analyses. More high-quality clinical trials are needed to provide evidence.

[Key words] depression; actigraphy; circadian rhythm; meta-analysis; systematic review

抑郁症患者中普遍存在昼夜节律紊乱^[1-4]。与健康人相比, 抑郁症患者在睡眠-觉醒周期、休息-活动模式、进食、社交等多方面的节律中均表现出紊乱^[5-7]。此外, 情绪的昼夜变化也是抑郁症的常见特征之一^[8]。昼夜节律紊乱与抑郁症状严重程度相关^[7,9-10]。随着社会节奏的加快和电子设备使用的增加, 人的生活方式对24 h的昼夜周期依赖减少, 导致抑郁症的节律紊乱问题愈发凸显。近年来昼夜节律已成为抑郁症研究领域的热点问题。

随着可穿戴监测设备技术的迅速发展, 体动记录仪已成为在自然环境中评估昼夜节律的客观测量手段之一。目前已有几项meta分析关注了体动记录仪在评估抑郁症患者活动量方面的应用, 且结果较为一致。TAZAWA等^[11]发现抑郁症患者的活动量比健康对照低; BURTON等^[12]也总结出抑郁患者的日间活动较健康对照少, 且在治疗过程中日间活动增加, 夜间活动减少; WÜTHRICH等^[13]区分了发作期和缓解期的抑郁患者, 发现无论处于何种情绪状态, 患者的活动量均低于健康对照。然而, 这些研究仅对日间或夜间活动量进行比较, 而未将1 d中的活动量与昼夜节律建立联系。

在昼夜节律的研究中, 体动记录仪存储的信息可通过余弦函数进行分析: $Y(t) = M + A \cdot \cos(2\pi t/\tau + \Phi) + e(t)$ 。其中, M 代表中值 (midline statistic of rhythm, MESOR), 反映昼夜活动量的平均水平; A 代表振幅 (amplitude), 反映1 d中活动量波动的幅度; Φ 代表峰值相位 (acrophase), 反映每个昼夜周期中活动量达到峰值的时间; τ 代表一个昼夜周期的持续时间; $e(t)$ 代表误差项^[14]。昼夜节律的非参数分析包括1 d中最活跃的10 h的活动量 (activity during the 10 most active hours, M10) 和最不活跃的5 h的活动量 (activity during the 5 least active hours, L5)。入睡时间 (sleep onset) 和觉醒时间 (sleep offset) 则是由软件算法确定的。

目前关于体动记录仪评估抑郁症患者昼夜节律的研究缺乏系统综述和meta分析。本研究旨在系统地收集相关研究, 将抑郁症患者和健康对照的昼夜节律指标进行比较分析, 为体动记录仪在抑郁症临床中的应用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

系统检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、PsycINFO、中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (WanFang)、中国生物医学文献数据库 (Chinese Biomedical Literature Database, CBM)。通过组合抑郁症关键词和体动记录仪关键词以构建检索词。英文主题检索词包括 “depressive disorder” “depressive disorder, major” “actigraphy” 等, 中文主题检索词包括 “抑郁” “抑郁症” “体动描记术” 等。检索文献发表时间为从各数据库建库开始至2023年05月05日。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准: ① 抑郁症患者和健康对照均使用体动记录仪评估昼夜节律的病例对照研究 (case control study)。② 抑郁症患者需由专业精神科医师诊断, 诊断标准基于DSM或ICD。③ 研究指标包括振幅、中值、峰值相位、M10、L5、入睡时间、觉醒时间。

排除标准: ① 以躯体疾病患者为研究人群, 如癌症患者的抑郁症状。② 女性特殊时期的抑郁障碍, 如孕产期抑郁障碍。③ 无抑郁症患者和健康对照的比较数据。④ 未对抑郁症组进行独立分析。⑤ 无法从文献中提取有效的昼夜节律变量数据。⑥ 重复发表或使用相同数据集的文献仅纳入参与者最多的研究。⑦ 无法获取全文。⑧ 综述类或meta分析类文献。⑨ 非中文或英文文献。

1.3 文献筛选及数据提取

2名研究者独立检索了数据库并分别按照纳入、排除标准筛选文献。首先检查标题以排除明显与当前主题无关的文献,然后阅读摘要以初步排除不符合纳入标准的文献,得到可能符合要求的文献。最后下载全文并精读以判断文献符合纳入、排除要求。筛选结束后,2名研究者将结果进行对比,对于存在分歧的文献都通过与第三方讨论来决定。

由1名研究者提取数据,另1名研究者检查提取数据的准确性,并通过与第三方讨论来解决分歧。提取的信息包括:①一般资料:第一作者、发表年限、研究所在地区。②参与者信息:例数、年龄、性别、抑郁症诊断标准。③体动记录仪信息:仪器型号、佩戴时长。④评估指标:振幅、中值、峰值相位、M10、L5、入睡时间、觉醒时间。

1.4 文献质量评价

2名研究人员独立使用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 文献质量评价量表对纳入的文献进行质量评价,并通过与第三方讨论来解决分歧。量表项目共分为队列选择、可比性和结局。队列选择项目包括:①抑郁症患者的定义和诊断。②抑郁症患者的代表性。③健康对照的选择。④健康对照的定义。可比性项目包括:①抑郁症患者和健康对照年龄的可比性。②抑郁症患者和健康对照性别分布的可比性。结局项目包括:①是否使用体动记录仪评估。②抑郁症患者和健康对照的体动记录仪型号、佩戴位置、佩戴时长是否相同。③抑郁症患者和健康对照的脱落率。量表的评分范围为0~9分,由于纳入标准要求使用体动记录仪对昼夜节律进行客观可靠的评估,因此实际评分范围为1~9分。

1.5 统计学方法

使用 Review Manager (RevMan) 5.4 进行数据分析。由于各研究间使用的计算方法不同导致振幅、中值、M10、L5的均数相差较大,故采用标准化均数差值 (standardized mean difference, SMD) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 合并效应量。峰值相位、入睡时间、觉醒时间均由“HH:MM”格式转换为分钟数,例如 14:30 记录为 $(14 \times 60) + 30 = 870$ min。上述3个指标均采用均数差值 (mean difference, MD) 和 95% CI 合并效应量。通过 Q 检验

和 I^2 值分析研究之间的异质性。Cochrane 手册^[15]推荐 Q 检验的 $P < 0.10$ 表明存在显著的异质性, I^2 值为 0~40% 代表异质性可能并不重要, I^2 值为 30%~60% 代表可能存在中等程度的异质性, I^2 值为 50%~90% 代表可能存在实质性的异质性, I^2 值为 70%~100% 代表存在较大的异质性。由于 Cochrane Handbook^[15] 认为不应基于异质性的统计检验来选择固定效应模型或随机效应模型,且各研究间的参与者、体动记录仪信息存在客观差异,因此上述指标均采用随机效应模型进行分析。对于以 M (IQR) 表示数据的研究,根据 WAN 等^[16]的方法将数据转换为 $\bar{x} \pm s$ 。但是,当研究以 M (IQR) 而非 $\bar{x} \pm s$ 表示数据时,通常代表数据呈偏态分布^[15]。因此,尽管 WAN 等^[16]的方法适用于偏态数据,但为了观察数据转换对于结果的影响和检验 meta 分析结果的稳定性,对所有指标均进行了敏感度分析。如纳入本次 meta 分析的文献数量大于 10 篇,则绘制漏斗图并对漏斗图的不对称性进行检验,以观察是否存在发表偏倚^[15]。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过检索数据库共获得 1 660 篇文献,其中 756 篇为重复文献。阅读标题和摘要初步剔除不符合要求的文献后剩余 66 篇。精读全文后,66 篇文献中有 57 篇因以下原因被排除:1 篇为非专业精神科医师诊断抑郁症,25 篇无健康对照组,2 篇无抑郁症患者和健康对照的比较数据,10 篇未对抑郁症组进行独立分析,18 篇无法从文献中提取有效的昼夜节律变量指标,2 篇因使用相同的数据集仅纳入参与者较多的 1 篇。最终共纳入符合条件的文献 9 篇^[17-25]。文献筛选流程图见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 9 篇文献均为英文文献,累计抑郁症患者 390 名、健康对照 288 名。其中 5 项研究^[17-21]报告了振幅,4 项研究^[19-22]报告了中值,5 项研究^[17,19-22]报告了峰值相位,4 项研究^[18-19,21-22]报告了 M10,4 项研究^[18-19,21-22]报告了 L5,6 项研究^[17,21-25]报告了入睡时间,6 项研究^[17,21-25]报告了觉醒时间。纳入文献的基本特征见表 1。

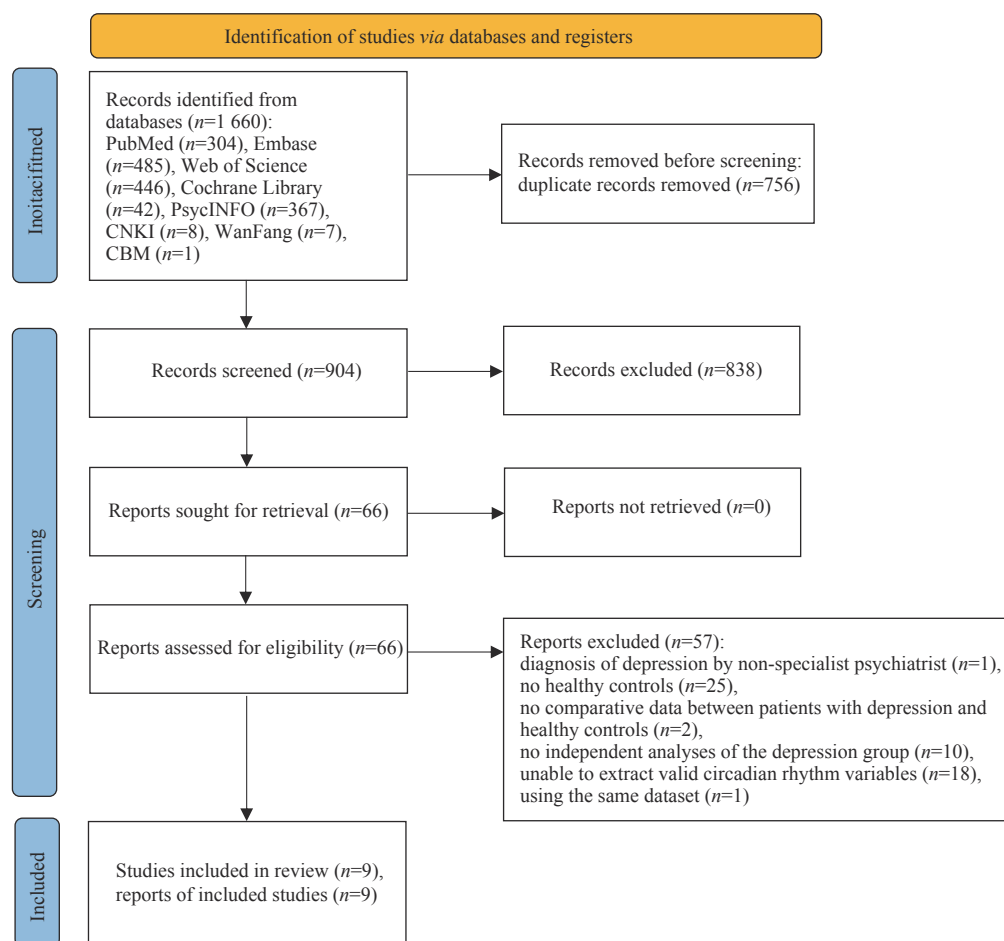


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening flowchart

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of the included studies

Study	Research area	Depression				Control			Actigraphy		Outcome
		Sample size/ n	Age/year	Sex (male/female)/ n	Diagnostic criteria	Sample size/ n	Age/year	Sex (male/female)/ n	Instrument model	Wearing time/d	
ROBILLARD, 2015 ^[17]	Australia	135	20.0±4.4	47/88	DSM	41	25.3±5.8	19/22	Actiwatch-64/L/2, Philips Respironics	4-22	①③⑥⑦
MERIKANTO, 2017 ^[18]	Finland	8	16.0±1.1	8/0	K-SADS-PL	9	16.0±0.7	9/0	Actiwatch-Plus®, Cambridge Neurotechnology Ltd, Cambridge, UK	23	①④⑤
SLYEPCHENKO, 2019 ^[19]	Canada	38	39 (22.75)	13/25	MINI	40	30 (20)	20/20	Actiwatch 2 monitor	15	①②③④⑤
MINAEVA, 2020 ^[20]	The Netherlands	58	52.34±10.59	22/36	CIDI	63	51.94±12.05	34/29	GENEActiv actigraphy	14	①②③
PYE, 2021 ^[21]	Australia	27	62.7±8.1	8/19	MINI	47	63.1±8.1	19/28	Respironics Actiwatch Spectrum	14	①②③④⑤⑥⑦
TONON, 2022 ^[22]	Brazil	39	16.1±0.7	19/20	K-SADS-PL	26	15.4±0.8	16/10	ActTrust Condor	10	②③④⑤⑥⑦
ROBILLARD, 2013 ^[23]	Australia	46	20.1±4.7	17/29	DSM-IV	20	24.8±2.5	8/12	Actiwatch64, Philips Respironics, OR	7	⑥⑦

Continued Tab

Study	Research area	Depression				Control			Actigraphy		Outcome
		Sample size/n	Age/year	Sex (male/female)/n	Diagnostic criteria	Sample size/n	Age/year	Sex (male/female)/n	Instrument model	Wearing time/d	
ROBILLARD, 2018 ^[24]	Australia	35	21.1±2.9	14/21	DSM-IV	15	24.3±3.4	7/8	Actiwatch64/L/2, Philips Respironics, USA or GENEActiv, Activinsights, UK	12	⑥⑦
MCGLASHAN, 2019 ^[25]	Australia	8	24.25±2.12	0/8	DSM-IV-TR	31	21.19±2.65	0/31	Actiwatch Spectrum, PLUS, PRO, 2 or L, Philips Respironics, OR, USA	7	⑥⑦

Note: ①amplitude, ②MESOR, ③acrophase, ④M10, ⑤L5, ⑥sleep onset, ⑦sleep offset.

2.3 纳入文献的质量评价 依据 NOS 量表对纳入文献进行质量评价，其中 4 项研究^[21-23, 25] 得分为 6 分，2 项研究^[19, 24] 得分为 7 分，2 项研究^[18, 20] 得分为 8 分，1 项研究^[17] 得分为 9 分。纳入文献的质量评价结果见表 2。

表 2 纳入文献的质量评价结果
Tab 2 Quality assessment of the included studies

Study	Selection				Comparability		Outcome			Quality score
	①	②	③	④	①	②	①	②	③	
ROBILLARD, 2015 ^[17]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
MERIKANTO, 2017 ^[18]	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8
SLYEPCHENKO, 2019 ^[19]	0	1	1	1	1	1	1	1	0	7
MINAEVA, 2020 ^[20]	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
PYE, 2021 ^[21]	0	1	0	1	1	0	1	1	1	6
TONON, 2022 ^[22]	0	1	1	1	0	1	1	1	0	6
ROBILLARD, 2013 ^[23]	1	1	0	0	0	1	1	1	1	6
ROBILLARD, 2018 ^[24]	0	1	1	1	0	1	1	1	1	7
MCGLASHAN, 2019 ^[25]	0	0	1	1	0	1	1	1	1	6

Note: The quality assessment was conducted by using NOS.

2.4 分析结果 **2.4.1 振幅** 共有 5 项研究^[17-21]，包括 262 名抑郁症患者和 196 名健康对照，比较了 2 组的振幅。结果显示抑郁症患者和健康对照的振幅间差异无统计学意义 ($SMD=-0.14$, 95% $CI -0.42\sim0.14$, $P=0.340$)，且可能存在中等程度的异质性 ($\chi^2=7.43$, $df=4$, $P=0.110$, $I^2=46\%$)，见图 2。

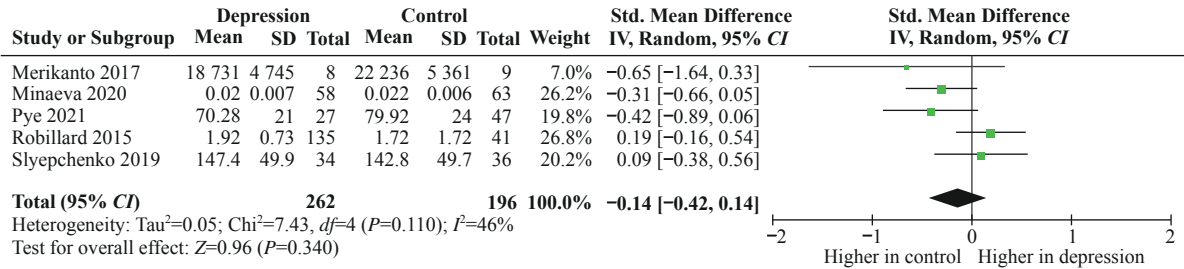


图 2 振幅的 meta 分析森林图
Fig 2 Forest plot of amplitude

2.4.2 MESOR 共有4项研究^[19-22],包括158名抑郁症患者和172名健康对照,比较了2组的中值。结果显示抑郁症患者的中值小于健康对照($SMD=-$

0.29 , 95% $CI -0.51 \sim -0.07$, $P=0.009$),且无明显异质性($\chi^2=2.24$, $df=3$, $P=0.520$, $I^2=0$),见图3。

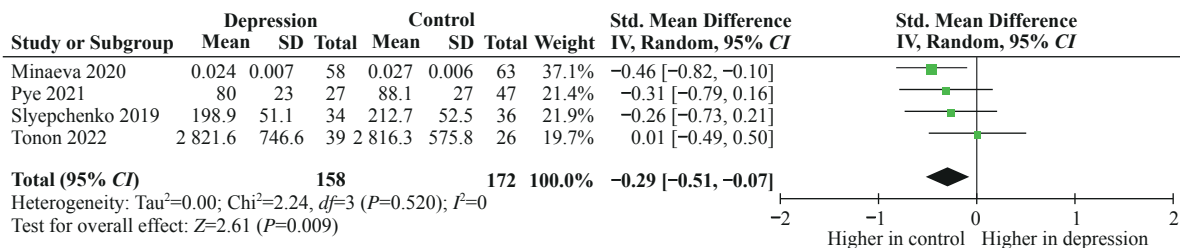


图3 MESOR的meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of MESOR

2.4.3 峰值相位 共有5项研究^[17,19-22],包括293名抑郁症患者和213名健康对照,比较了2组的峰值相位。其中3项研究^[17,20,22](包括232名抑郁症患者和130名健康对照)被纳入meta分析。结果显示抑郁症患者和健康对照的峰值相位间差异无统计学意义

($MD=25.33$, 95% $CI -12.41 \sim 63.06$, $P=0.190$),且可能存在中等程度的异质性($\chi^2=3.62$, $df=2$, $P=0.160$, $I^2=45\%$),见图4。同样,另2项研究^[19]均报告2组的峰值相位间差异无统计学意义。

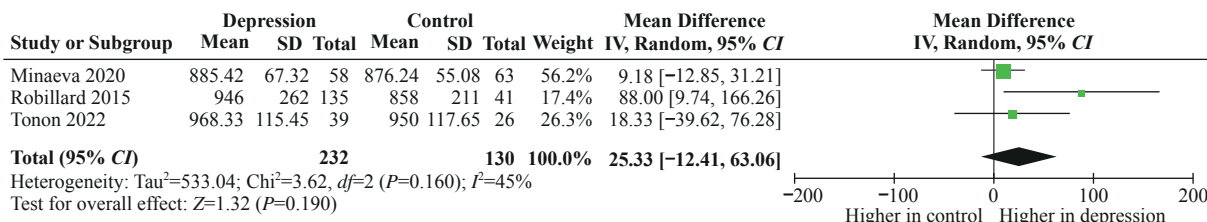


图4 峰值相位的meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of acrophase

2.4.4 M10 共有4项研究^[18-19,21-22],包括108名抑郁症患者和118名健康对照,比较了2组的M10。结果显示抑郁症患者和健康对照的M10间差异无统计学

意义,但抑郁症患者的活动量有小于健康对照的趋势($SMD=-0.26$, 95% $CI -0.52 \sim -0.01$, $P=0.060$),且无明显异质性($\chi^2=1.80$, $df=3$, $P=0.610$, $I^2=0$),见图5。

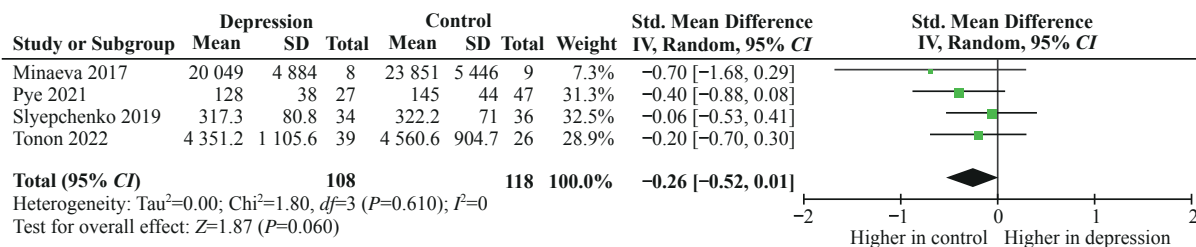


图5 M10的meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of activity during the 10 most active hours

2.4.5 L5 共有4项研究^[18-19,21-22],包括108名抑郁症患者和118名健康对照,比较了2组的L5。结果显示抑郁症患者和健康对照的L5间差异无统计学意义($SMD=0.31$, 95% $CI -0.10 \sim 0.71$, $P=0.140$),且可能存在中等程度或实质性的异质性($\chi^2=6.24$, $df=3$, $P=0.100$, $I^2=52\%$),见图6。

2.4.6 入睡时间 共有6项研究^[17,21-25],包括290名

抑郁症患者和180名健康对照,比较了2组的入睡时间。结果显示抑郁症患者的入睡时间晚于健康对照($MD=33.06$, 95% $CI 14.90 \sim 51.23$, $P=0.000$),且可能无明显异质性或存在中等程度的异质性($\chi^2=7.16$, $df=5$, $P=0.210$, $I^2=30\%$),见图7。

2.4.7 觉醒时间 共有6项研究^[17,21-25],包括290名抑郁症患者和180名健康对照,比较了2组的觉醒时

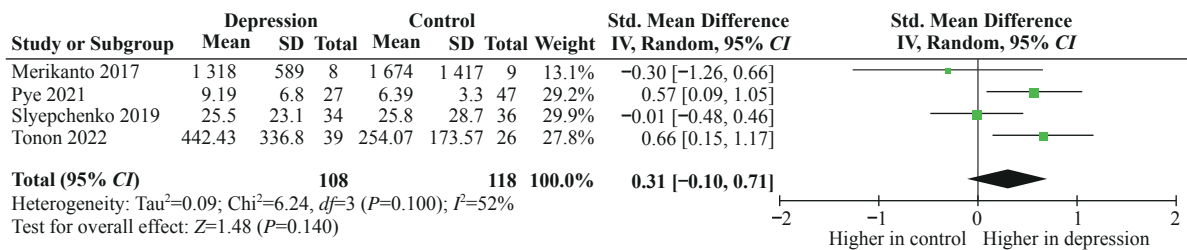


图6 L5的meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of activity during the 5 least active hours

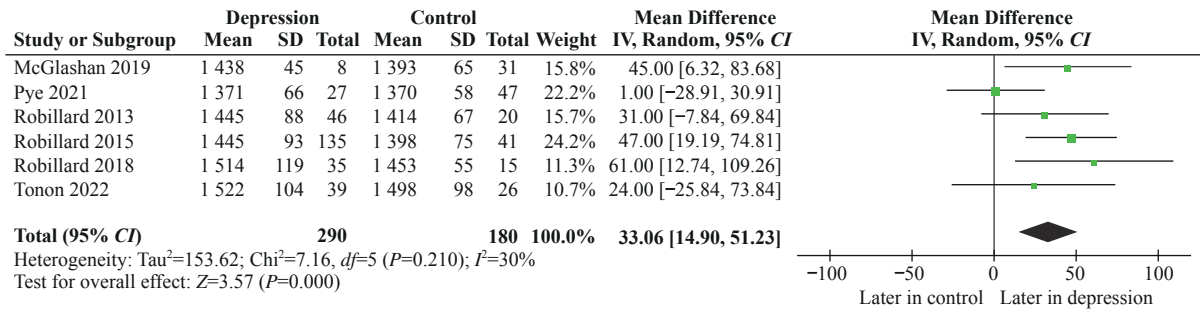


图7 入睡时间的meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of sleep onset

间。结果显示抑郁症患者的觉醒时间晚于健康对照 ($MD=53.80$, 95% CI 22.38~85.23, $P=0.000$), 且存

在较大的异质性 ($\chi^2=20.73$, $df=5$, $P=0.000$, $I^2=76\%$), 见图8。

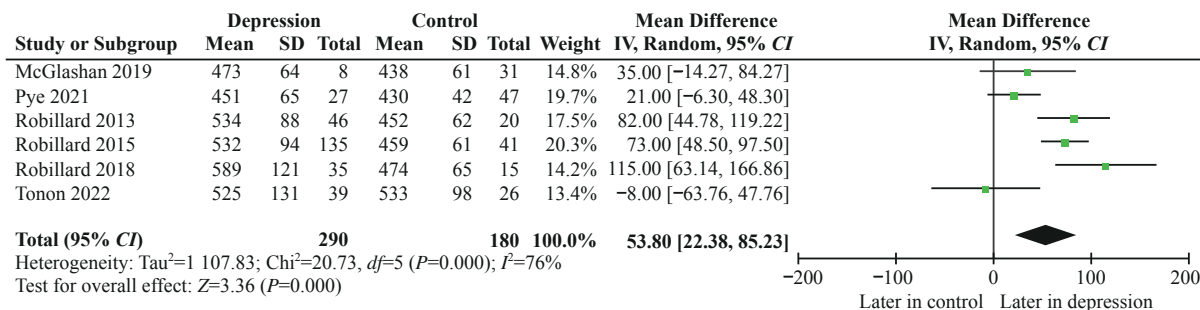


图8 觉醒时间的meta分析森林图

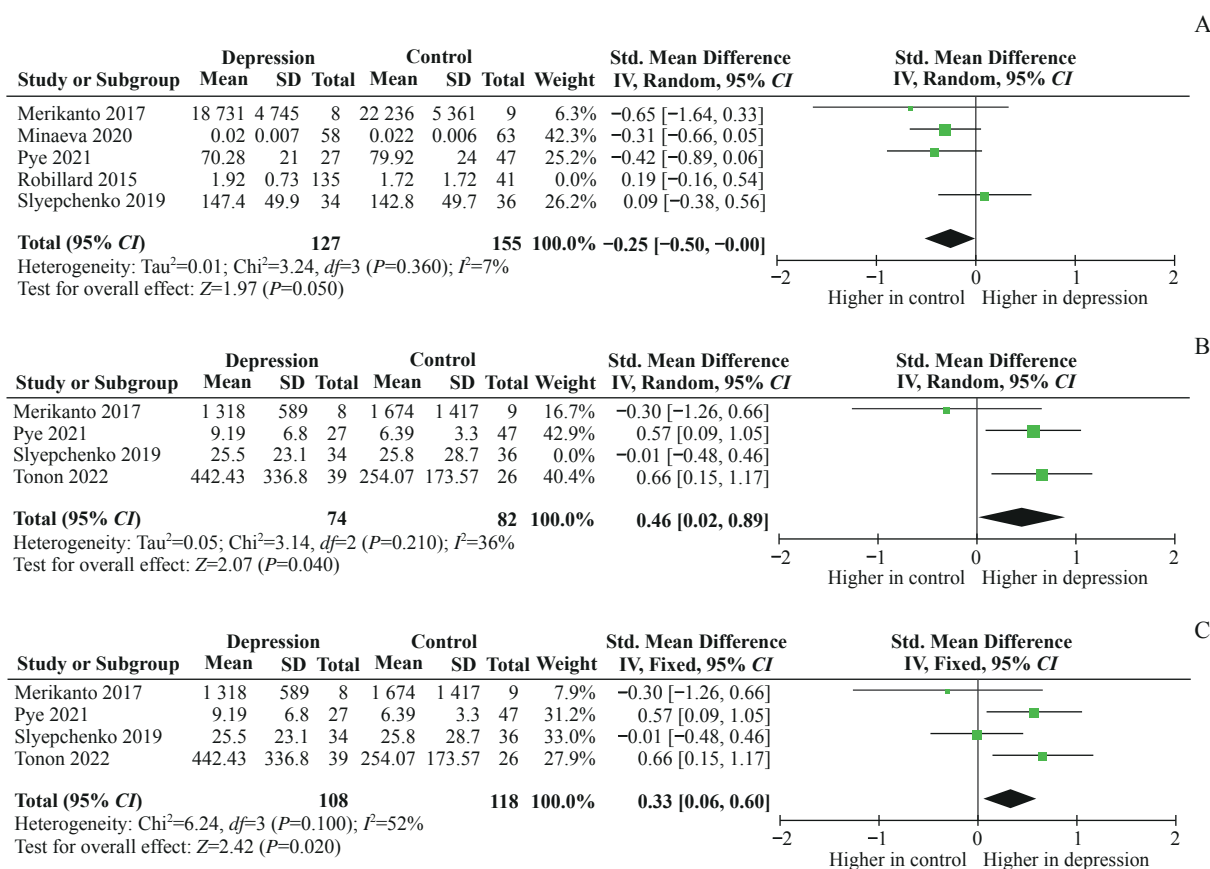
Fig 8 Forest plot of sleep offset

2.5 敏感度分析

为观察将 $M(IQR)$ 数据转换为 $\bar{x} \pm s$ 数据对于结果的影响、检验meta分析的结果是否稳定, 对每个指标均进行敏感度分析。采用2种敏感度分析方法, 首先将纳入的文献逐一剔除, 观察剩余研究的合并效应量是否受到影响, 再通过改变统计模型, 观察不同模型的合并结果是否一致^[15,26-27]。敏感度分析对于中值、峰值相位、M10、入睡时间、觉醒时间的合并结果无影响, 说明meta分析的结果较为稳定。

然而对于振幅, 在剔除 ROBILLARD 等^[17] 的研究后, 剩余4项研究^[18-21] (包括127名抑郁症患者和155名健康对照) 的meta分析结果变为抑郁症患者的

振幅小于健康对照 ($SMD=-0.25$, 95% CI -0.50~-0.00, $P=0.050$), 且无明显异质性 ($\chi^2=3.24$, $df=3$, $P=0.360$, $I^2=7\%$, 图9A); 对于L5, 在剔除 SLYEPCHENKO 等^[19] 的研究后, 剩余3项研究^[18,21,22] (包括74名抑郁症患者和82名健康对照) 的meta分析结果变为抑郁症患者的L5大于健康对照 ($SMD=0.46$, 95% CI 0.02~0.89, $P=0.040$), 且可能无明显异质性或存在中等程度的异质性 ($\chi^2=3.14$, $df=2$, $P=0.210$, $I^2=36\%$, 图9B); 此外, 固定效应模型的合并结果同样表明抑郁症患者和健康对照的差异有统计学意义 ($SMD=0.33$, 95% CI 0.06~0.60, $P=0.020$, 图9C); 说明上述2个指标meta分析的结果不稳定, 在解释时需要持谨慎态度。



Note: A. Forest plot for sensitivity analysis of amplitude. B. Forest plot for sensitivity analysis of L5 (excluding studies). C. Forest plot for sensitivity analysis of L5 (changing statistical models).

图9 敏感度分析森林图

Fig 9 Forest plot for sensitivity analysis

3 讨论

本文对体动记录仪在抑郁症患者昼夜节律评估中的应用进行了meta分析。结果表明体动记录仪能客观地评估抑郁症昼夜节律的异常变化:①抑郁症患者昼夜节律余弦函数的中值小于健康对照。②抑郁症患者的入睡时间和觉醒时间晚于健康对照。③抑郁症患者M10有小于健康对照的趋势。④抑郁症患者和健康对照昼夜节律余弦函数的峰值相位间差异无统计学意义。⑤需要更多关于抑郁症患者昼夜节律余弦函数的振幅、L5的研究证据。

昼夜节律由下丘脑前部视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的一组起搏器神经元控制,这些神经元可以感应环境光线的变化,从而协调身体的生理和行为节律。昼夜节律的产生及维持是基因转录因子(如CLOCK等)调控生物钟基因[如周期调控基因1(period circadian protein homolog 1, PER1)、PER2、PER3等]表达的结果。生物钟

基因表达使生物体产生了节律性的生理行为,并反过来受到环境(如光照模式)、行为(如运动、进食)和激素(如褪黑素、皮质醇)等诸多因素的影响,进而调节基因的表达^[28-30]。

抑郁症患者中的昼夜节律紊乱可能源于内在的昼夜节律系统本身的异常(如生物钟基因表达变化^[31]、皮质醇和褪黑素分泌异常^[32-33]、神经递质失调^[34]),也可能由外在环境或行为等因素引发(如异常的光照模式^[22]、较低的活动水平^[35])。昼夜节律紊乱可以反作用于抑郁症,进一步加重疾病症状^[36]。尽管上述因素均与昼夜节律相关,但它们大多都需要严格的实验室检查来测量和分析。体动记录仪能便捷地持续记录患者的昼夜活动量,不仅可以反映昼夜节律紊乱的特征,还能通过不同的特征提示可能的机制。

本研究结果显示,抑郁症患者昼夜活动量的中值小于健康对照,且M10有小于健康对照的趋势。该结果与抑郁症患者普遍表现出的活动水平低^[35]、长期疲劳和缺乏能量^[37]的特征相吻合,也与既往的

meta分析^[11-13]结果较为一致。GIANFREDI等^[38]的系统综述关注了抑郁症患者每小时的活动量数据,发现抑郁症患者不仅整体活动量较低,还表现为早晨活动量低、夜晚活动量高,揭示了活动时间与抑郁症状之间可能的联系,也与本研究的结果较为吻合。研究者推测抑郁症患者活动节律的变化可能与其情绪的昼夜变化、接触日间光照的时长和夜间睡眠时间改变存在相互联系。

本研究还发现抑郁症患者的入睡时间和觉醒时间均晚于健康对照组。这一方面可解释为抑郁症患者普遍存在入睡困难^[39],另一方面说明抑郁症患者昼夜节律存在偏倚,表现为睡眠时相延迟。本次纳入的6项研究^[17,21-25]中5项研究^[17,22-25]的人群均为青少年或年轻人,可能使结果存在偏倚。目前的研究^[40-41]已证实青春期前后个人的睡眠节律会发生改变,表现为更倾向于晚睡;此外,学校日程、夜间光照等环境因素会加剧晚睡现象,而情绪障碍可能会放大正常的相位延迟。TAKASESU等^[42]的研究发现,睡眠时相延迟还与抑郁症患者的认知功能障碍、社会功能障碍和生活质量下降有关。CHAN等^[43]考察了抑郁症患者的睡眠时型,发现夜晚型患者的抑郁症状更严重,失眠严重程度更高,自杀率也更高,且与抑郁症状无法缓解有关。目前需要更多年龄段人群的研究以确定睡眠时相延迟是否会持续存在,或随着年龄增长发生转变。

值得注意的是,本研究结果表明抑郁症患者和健康对照的峰值相位间差异无统计学意义,意味着其在每个昼夜周期中活动量达到峰值的时间与健康对照相当。然而,虽然差异无统计学意义,本次纳入的5项研究^[17,19-22]均发现抑郁症患者的峰值相位在数值上有晚于健康对照的趋势。HORI等^[44]测量了抑郁症患者、处于抑郁发作期的双相障碍患者和健康对照的峰值相位,同样发现2组患者活动量达到峰值的时间有比健康对照晚的趋势。结合其他指标的结论,可以推测抑郁症患者的峰值相位与睡眠时相延迟相关。

此外,未来的研究需要在振幅、L5方面获取更多的证据,以进一步完善对抑郁症患者昼夜节律的理解。L5通常指的是夜间活动量,在剔除对结果影响较大的研究^[19]及改变统计模型后,发现抑郁症患者夜间活动量大于健康对照,可能与前者入睡后醒来时间较长、醒来次数较多有关,与抑郁症睡眠不深的特征相吻合^[45]。在此基础上结合抑郁症患者日间活动

量小的结论,可推断其振幅小于健康对照,与本研究振幅剔除对结果影响较大的研究^[17]后的结论一致。HORI等^[44]也发现抑郁症患者和处于抑郁发作期的双相障碍患者的振幅小于健康对照。

本研究也存在一定局限性。①每个指标纳入研究数量较少。②部分研究样本量较小,结果可能存在偏倚。③不同研究纳入抑郁症患者的人口学特征指标存在差异,然而受限于研究数量,本研究未进行亚组分析或meta回归。④不同研究采用的体动记录仪设备型号、佩戴时长、数据处理方式有所差异,可能导致结果的异质性。⑤觉醒时间存在较大的异质性,除研究数量较少之外,也可能受到抑郁症患者疾病特征的影响,如早醒症状会对结果产生较大的影响。⑥大多数研究均没有报告抑郁患者的药物使用情况,鉴于精神类药物会对睡眠产生一定影响,因此建议未来的研究报告患者服用的所有药物的名称、剂量和使用时间,并解释其是否与睡眠相关。⑦本研究仅选择了部分反映昼夜节律的核心指标进行分析,而未能包括相对振幅、日间稳定性、日内变异性等指标。这些指标由于数据有限,导致结果不具备足够的稳定性和可靠性,故未予以包含。然而,这些指标可为多角度探讨和理解抑郁症患者的昼夜节律紊乱提供诸多有价值的信息,因此建议未来的研究应考虑收集更广泛的昼夜节律指标,以便更全面地评估抑郁症患者的生理模式。⑧纳入研究均为英文文献,缺乏国内的研究结果。

总体而言,体动记录仪是一种客观有效的评估手段。在真实世界中,体动记录仪可与智能手机和其他可穿戴监测设备结合,实现对抑郁症患者的日常监测和健康管理。ANGEL等^[46]发现抑郁症与睡眠、活动、位置(室内或室外)和手机使用存在关联,且机器学习模型对抑郁状态和抑郁症状严重程度具有预测价值。MAATOUG等^[47]发现抑郁发作的患者主要表现为生理功能参数(如活动和行走、通话和短信、体温和心率变异性)下降,而躁狂发作的患者则与之相反,表现为生理功能参数增加。结合昼夜节律算法,或许可通过数据的实时收集、学习、分析和反馈,帮助患者尽早识别抑郁发作风险,及时改变不良的生活习惯,也可使医师更好地了解患者的病情发展及转归,提供个性化的治疗方案。

此外,昼夜节律指标还具有作为抗抑郁治疗生物标志物的潜力。ALI等^[48]发现较低的昼夜节律商数

(振幅/中值)与接受艾司西酞普兰治疗1周后26名抑郁症患者的症状改善之间存在关联。XAVIER等^[49]发现在98名接受了4周抗抑郁治疗的女性患者中,M10较高且该10 h的中间点较早,较低的日内变异性(intradaily variability)能预测较好的治疗反应。DUNCAN等^[50]测量了51名抑郁症或双相障碍患者在氯胺酮治疗基线、输液后第1日和第3日的昼夜节律指标,结果表明在基线时后续应答者与无应答者的区别在于前者的相位提前、中值较低;在第1日时,相比基线,无应答者的中值较低、振幅减弱;在第3日时,应答者相比无应答者,其振幅和中值都较高。该研究初步探索了氯胺酮的抗抑郁效果与昼夜节律之间的联系。WINKLER等^[51]发现15名抑郁症患者在接受电休克治疗后,缓解者的日间活动量增加了56.0%,总活动量增加了49.8%,振幅增加了70.2%,而未缓解者的这些指标没有变化。体动记录仪能够远程监测患者在抗抑郁治疗基线或早期的昼夜节律特征及改变,并在一定程度上反映疗效,便于医师适时调整治疗方案。由于昼夜节律系统的复杂性,目前还难以解释其随治疗所发生的各方面变化的确切机制,未来需要将体动记录仪的数据和其他生物学指标相结合,以建立可靠的临床预测模型。

体动记录仪作为评估昼夜节律的客观测量手段,能够在一定程度上反映抑郁症患者的昼夜节律紊乱,主要表现为抑郁症患者昼夜活动量的中值小于健康对

照,入睡时间和觉醒时间均晚于健康对照。因纳入研究数量有限,研究人群及方法不一致,对分析质量和结果产生了一定影响。未来的研究应在此基础上进一步探索体动记录仪对于抑郁症的筛查、分型、病程监测及预后估计的临床应用潜能,并基于昼夜节律特征探究针对性干预措施。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

孙晨寅、吴百川负责确定meta分析主题、文献检索策略、纳排标准的制订、文献筛选、数据提取、质量评价、撰写文章,张慧凤负责确定meta分析主题及在文献筛选、数据提取、质量评价出现分歧时提供决策,方贻儒、彭代辉负责文章的修改、审校。所有作者阅读并同意了最终稿件的提交。

SUN Chenyin and WU Baichuan were responsible for determining the meta-analysis topic, developing the literature search strategy and the inclusion criteria, literature screening, data extraction, quality evaluation and writing the article. ZHANG Huifeng was responsible for determining the meta-analysis topic and providing decision-making in the event of disagreement in literature screening, data extraction and quality evaluation. FANG Yiru and PENG Daihui were responsible for revising and reviewing the article. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2023-11-08

• Accepted: 2024-02-23

• Published online: 2024-05-28

参·考·文·献

- [1] JONES S G, BENCA R M. Circadian disruption in psychiatric disorders[J]. *Sleep Med Clin*, 2015, 10(4): 481-493.
- [2] LOGAN R W, MCCLUNG C A. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(1): 49-65.
- [3] WALKER W H 2nd, WALTON J C, DEVRIES A C, et al. Circadian rhythm disruption and mental health[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 28.
- [4] FISHBEIN A B, KNUTSON K L, ZEE P C. Circadian disruption and human health[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(19): e148286.
- [5] DUARTE FARIA A, CARDOSO T D, CAMPOS MONDIN T, et al. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: a community study with drug-naïve young adults[J]. *J Affect Disord*, 2015, 186: 145-148.
- [6] MONDIN T C, CARDOSO T A, SOUZA L D M, et al. Mood disorders and biological rhythms in young adults: a large population-based study[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 84: 98-104.
- [7] OZCELIK M, SAHBAZ C. Clinical evaluation of biological rhythm domains in patients with major depression[J]. *Braz J Psychiatry*, 2020, 42(3): 258-263.
- [8] MURRAY G. Diurnal mood variation in depression: a signal of disturbed circadian function?[J]. *J Affect Disord*, 2007, 102(1/2/3): 47-53.
- [9] COURTET P, OLIÉ E. Circadian dimension and severity of depression[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(Suppl 3): S476-S481.
- [10] DIFRANCESCO S, LAMERS F, RIESE H, et al. Sleep, circadian rhythm, and physical activity patterns in depressive and anxiety disorders: a 2-week ambulatory assessment study[J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36(10): 975-986.
- [11] TAZAWA Y, WADA M, MITSUKURA Y, et al. Actigraphy for evaluation of mood disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2019, 253: 257-269.
- [12] BURTON C, MCKINSTRY B, SZENTAGOTAI TÁTAR A, et al. Activity monitoring in patients with depression: a systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2013, 145(1): 21-28.
- [13] WÜTHRICH F, NABB C B, MITTAL V A, et al. Actigraphically measured psychomotor slowing in depression: systematic review and meta-analysis[J]. *Psychol Med*, 2022, 52(7): 1208-1221.
- [14] CORNELISSEN G. Cosinor-based rhythmometry[J]. *Theor Biol Med Model*, 2014, 11: 16.
- [15] HIGGINS J P T, THOMAS J, CHANDLER J, et al. Cochrane



- handbook for systematic reviews of interventions[M]. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2019.
- [16] WAN X, WANG W Q, LIU J M, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, Median, range and/or interquartile range[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14: 135.
- [17] ROBILLARD R, HERMENS D F, NAISMITH S L, et al. Ambulatory sleep-wake patterns and variability in young people with emerging mental disorders[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2015, 40(1): 28-37.
- [18] MERIKANTO I, PARTONEN T, PAUNIO T, et al. Advanced phases and reduced amplitudes are suggested to characterize the daily rest-activity cycles in depressed adolescent boys[J]. *Chronobiol Int*, 2017, 34(7): 967-976.
- [19] SLYEPCHENKO A, ALLEGA O R, LENG X M, et al. Association of functioning and quality of life with objective and subjective measures of sleep and biological rhythms in major depressive and bipolar disorder[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2019, 53(7): 683-696.
- [20] MINAEVA O, BOOIJ S H, LAMERS F, et al. Level and timing of physical activity during normal daily life in depressed and non-depressed individuals[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 259.
- [21] PYE J, PHILLIPS A J, CAIN S W, et al. Irregular sleep-wake patterns in older adults with current or remitted depression[J]. *J Affect Disord*, 2021, 281: 431-437.
- [22] TONON A C, CONSTANTINO D B, AMANDO G R, et al. Sleep disturbances, circadian activity, and nocturnal light exposure characterize high risk for and current depression in adolescence[J]. *Sleep*, 2022, 45(7): zsac104.
- [23] ROBILLARD R, NAISMITH S L, ROGERS N L, et al. Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders[J]. *J Affect Disord*, 2013, 145(2): 260-263.
- [24] ROBILLARD R, CARPENTER J S, ROGERS N L, et al. Circadian rhythms and psychiatric profiles in young adults with unipolar depressive disorders[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 213.
- [25] MCGLASHAN E M, COLEMAN M Y, VIDAFAAR P, et al. Decreased sensitivity of the circadian system to light in current, but not remitted depression[J]. *J Affect Disord*, 2019, 256: 386-392.
- [26] 张天嵩. 经典meta分析统计模型的合理选择[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(12): 1477-1481.
- ZHANG T S. The selection of appropriate statistical models for traditional meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2020, 20(12): 1477-1481.
- [27] 张天嵩. 传统meta分析统计模型的合理使用[J]. *中国医院统计*, 2023, 30(4): 299-303, 308.
- ZHANG T S. Rational use of statistical models for traditional meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Hospital Statistics*, 2023, 30(4): 299-303, 308.
- [28] ALLADA R, BASS J. Circadian mechanisms in medicine[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(6): 550-561.
- [29] CARPENTER J S, CROUSE J J, SCOTT E M, et al. Circadian depression: a mood disorder phenotype[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 126: 79-101.
- [30] CROUSE J J, CARPENTER J S, SONG Y J C, et al. Circadian rhythm sleep-wake disturbances and depression in young people: implications for prevention and early intervention[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(9): 813-823.
- [31] MELHUISH BEAUPRE L, BROWN G M, KENNEDY J L. Circadian genes in major depressive disorder[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2020, 21(2): 80-90.
- [32] TONON A C, PILZ L K, MARKUS R P, et al. Melatonin and depression: a translational perspective from animal models to clinical studies[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 638981.
- [33] MENDOZA J. Circadian insights into the biology of depression: symptoms, treatments and animal models[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 376: 112186.
- [34] DAUT R A, FONKEN L K. Circadian regulation of depression: a role for serotonin[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 54: 100746.
- [35] SCHUCH F, VANCAMPFORT D, FIRTH J, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2017, 210: 139-150.
- [36] HASLER B P, BUYSSE D J, KUPFER D J, et al. Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression[J]. *Psychiatry Res*, 2010, 178(1): 205-207.
- [37] GHANEAN H, CENITI A K, KENNEDY S H. Fatigue in patients with major depressive disorder: prevalence, burden and pharmacological approaches to management[J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(1): 65-74.
- [38] GIANFREDI V, FERRARA P, PENNISI F, et al. Association between daily pattern of physical activity and depression: a systematic review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(11): 6505.
- [39] RIEMANN D, KRONE L B, WULFF K, et al. Sleep, insomnia, and depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(1): 74-89.
- [40] HAGENAUER M H, PERRYMAN J I, LEE T M, et al. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep[J]. *Dev Neurosci*, 2009, 31(4): 276-284.
- [41] HICKIE I, CARPENTER J, ROBILLARD R. Variations in the sleep-wake cycle from childhood to adulthood: chronobiological perspectives[J]. *ChronoPhysiology Ther*, 2015: 37.
- [42] TAKAESU Y, KANDA, NAGAHAMA Y, et al. Delayed sleep-wake rhythm is associated with cognitive dysfunction, social dysfunction, and deteriorated quality of life in patients with major depressive disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 1022144.
- [43] CHAN J W, LAM S P, LI S X, et al. Eveningness and insomnia: independent risk factors of nonremission in major depressive disorder[J]. *Sleep*, 2014, 37(5): 911-917.
- [44] HORI H, KOGA N, HIDESE S, et al. 24-h activity rhythm and sleep in depressed outpatients[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 77: 27-34.
- [45] BAGLIONI C, NANOVSKA S, REGEN W, et al. Sleep and mental disorders: a meta-analysis of polysomnographic research[J]. *Psychol Bull*, 2016, 142(9): 969-990.
- [46] ANGEL V D, LEWIS S, WHITE K, et al. Digital health tools for the passive monitoring of depression: a systematic review of methods[J]. *NPJ Digit Med*, 2022, 5(1): 3.
- [47] MAATOUG R, OUDIN A, ADRIEN V, et al. Digital phenotype of mood disorders: a conceptual and critical review[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 895860.
- [48] ALI F Z, PARSEY R V, LIN S, et al. Circadian rhythm biomarker from wearable device data is related to concurrent antidepressant treatment response[J]. *NPJ Digit Med*, 2023, 6(1): 81.
- [49] XAVIER N B, ABREU A C V O, AMANDO G R, et al. Chronobiological parameters as predictors of early treatment response in major depression[J]. *J Affect Disord*, 2023, 323: 679-688.
- [50] DUNCAN W C Jr, SLONENA E, HEJAZI N S, et al. Motor-activity markers of circadian timekeeping are related to ketamine's rapid antidepressant properties[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(5): 361-369.
- [51] WINKLER D, PJREK E, LANZENBERGER R, et al. Actigraphy in patients with treatment-resistant depression undergoing electroconvulsive therapy[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 57: 96-100.

[本文编辑] 张慧俊

