

## 综述

## 睡眠障碍与慢性疾病关系的研究进展\*

李旭<sup>1,2</sup> 李金科<sup>2</sup> 侯莉明<sup>2</sup> 王晓明<sup>2</sup> \*\*<sup>1</sup>西安医学院, 西安 710068; <sup>2</sup>空军军医大学西京医院, 西安 710032

**[摘要]** 睡眠作为人体必需的生理需求, 对健康极为重要。睡眠障碍是一组扰乱正常睡眠模式的情况, 也是最常见的临床问题之一。睡眠不足或非恢复性睡眠会干扰正常的身体、精神、社交和情感功能, 影响整体健康水平和生活质量。睡眠障碍与各类慢性疾病的发生发展密切相关, 如心血管疾病、糖尿病、肥胖、神经系统疾病等。睡眠障碍引起的自主神经功能障碍、氧化应激、血管内皮功能障碍以及脑功能异常等是触发慢性疾病的重要机制。本文就睡眠障碍与慢性疾病关系的研究进展作一综述, 以更好地预防慢性病的发生及更好地对健康进行综合管理。

**[关键词]** 睡眠; 心血管系统; 肥胖; 糖尿病; 神经系统

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.04.016

## Recent advances in understanding the link between sleep disorders and chronic diseases

Li Xu<sup>1,2</sup>, Li Jinke<sup>2</sup>, Hou Liming<sup>2</sup>, Wang Xiaoming<sup>2</sup> \*\*<sup>1</sup>Xi'an Medical College, Xi'an 710068; <sup>2</sup>Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032

\*\* Corresponding author: Wang Xiaoming, email: xmwang@fmmu.edu.cn

**[Abstract]** Sleep is a fundamental physiological necessity that plays a crucial role in maintaining overall health. Sleep disorders, a group of conditions that disrupt normal sleep patterns, represent a prevalent clinical issue. Insufficient or non-restorative sleep can impair physical, cognitive, social, and emotional functions, significantly reducing overall health and quality of life. Extensive research has established a strong association between sleep disorders and the onset and progression of various chronic diseases, including cardiovascular disease, diabetes, obesity, and neurological disorders. Key pathological mechanisms linking sleep disorders to chronic diseases include autonomic nervous system dysfunction, oxidative stress, endothelial dysfunction, and brain function abnormalities. This review summarizes recent advances in understanding the relationship between sleep disorders and chronic diseases, aiming to provide insights for the prevention and management of chronic health conditions.

**[Key words]** Sleep disorder; Cardiovascular system; Obesity; Diabetes mellitus; Nervous system

睡眠作为人体必需的生理需求, 在调节身心健康和机体功能方面发挥重要作用, 特别是与机体的免疫、代谢功能密切相关。睡眠被定义为一种自然的可逆状态, 对外部刺激的反应减弱, 相对不活动, 伴随着意识的丧失, 并且睡眠以规则的间隔发生, 并且是随着平衡不断调节的<sup>[1]</sup>。规律、高效的睡眠可以缓解身体以及心理上的疲劳。然而, 随着现代社会的快速发展, 高节奏的工作与生活方式, 许多人产生了以失眠、抑郁、焦虑为主要表现的睡眠障碍综合征, 严重影响着人类的健康与日常生活质量。睡眠障碍在美国睡眠协

会 (American Academy of Sleep Medicine, AASM) 发布的第三版《睡眠障碍国际分类》中分为失眠、睡眠相关呼吸障碍, 如阻塞性睡眠呼吸暂停 (Obstructive sleep apnea, OSA)、嗜睡、昼夜节律睡眠-觉醒障碍、异态睡眠等, 本文主要讨论失眠与睡眠相关呼吸障碍两种常见类型。睡眠问题现今非常普遍, 据报道, 世界上大约有 19%~50% 的成年人存在睡眠问题, 在 65 岁以上的老年人群中睡眠障碍的发生率已经达到了一半以上, 并且这一问题还在逐年加剧<sup>[2]</sup>。更值得注意的是睡眠障碍的出现常常伴有或与其他慢性疾病的发生发展相

收稿日期: 2024-10-30 修回日期: 2024-12-25 录用日期: 2024-12-26

\* 陕西省重点研发计划项目 (2024SF-ZDCYL-01-12); 军队保健专项 (23BJZ13)

\*\* 通信作者: 王晓明, 电子邮箱 xmwang@fmmu.edu.cn

互作用,如冠心病、高血压、糖尿病、肥胖以及一些其他脏器的损害。

随着年龄的增长,正常的睡眠结构发生改变,快动眼时相与非快动眼时相的交替平衡出现紊乱,导致睡眠觉醒次数增多,入睡时间延长。此外,随着年龄的增长,人体的机能逐渐衰退,慢性疾病的患病率逐渐增高,加剧了睡眠障碍与其他慢性疾病共病的发生。因此,本文就近年来有关睡眠障碍与常见慢性疾病发病机制的研究进行综述,为防治睡眠障碍与常见慢性疾病发生提供依据。

## 1 睡眠障碍与心血管疾病

良好的睡眠对于心血管系统是一种放松与舒缓的调节。睡眠障碍发生时觉醒次数增加,引发交感神经活动增加,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),血管紧张素 II (Angiotensin II, ANG II) 分泌增加,导致血管内皮功能障碍,促进了动脉粥样硬化的形成<sup>[3]</sup>。同时在 OSA 的发生过程中,会产生对血管内皮造成损伤的反应活性氧,并刺激白细胞的黏附分子(L-选择素、整合蛋白)和相关内皮黏附分子 E-选择素、P-选择素、细胞间黏附分子-1 (Intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管内皮细胞黏附分子-1 (Vascular endothelial cell adhesion molecule 1, VECAM-1) 的表达,这种氧化应激的过程不仅会促进动脉粥样硬化的发生发展,还是其他心血管损害的幕后条件<sup>[4]</sup>。因此,长期睡眠障碍可能是动脉粥样硬化形成、发生发展的原因之一,最终导致冠心病的发生<sup>[5]</sup>。觉醒次数增加也会影响心室的复极过程,觉醒期间 QT 变异性不成比例的增加与患者随后出现的全因死亡率及心血管死亡率增加呈正相关<sup>[6]</sup>。睡眠呼吸障碍(Sleep-disordered breathing, SDB)作为心血管疾病发病的独立危险因素,以间歇性气流受限、间歇性缺氧和睡眠障碍为特征,引发与高血压、糖尿病和其他不良健康状况相关的自主神经功能障碍。在特殊人群中的表现更加明显,特别是处于妊娠期的时候,SDB 的发病率是正常人群的 2~3 倍,同样其心血管疾病的发病风险也会随之升高。因此,对于妊娠期患者需要高度关注<sup>[7]</sup>。也有研究证实了 SDB 增加了慢性心力衰竭患者的病情变化<sup>[8]</sup>。

高血压是中老年发病率最高的疾病,近年来年轻人的发病率在不断增加<sup>[9]</sup>。原因之一是不好的生活方式,过短的睡眠时间与高血压的发生密切相关。通过广义线性混合模型对 9 851 例中国成年人进行分析,发现在中国人群中短时间睡眠是成人高血压的危险因素,而长时间睡眠则不是。并且把睡眠时间短于 7 h 的人群归纳为高血压患病的高危人群<sup>[10]</sup>。有研究发现,睡眠障碍对于血压的影响不仅限于中青年和老年人,在儿童身上也得到了一定的证实,对 78 例睡眠呼吸障碍的儿童观察发现,呼吸暂停低通气指数 (Apnea and hypopnea

index, AHI) > 5 的儿童收缩期高血压患病率高于无打鼾者或 AHI < 5 的儿童<sup>[11]</sup>。提示睡眠障碍对血压的影响在儿童身上也同样适用。

## 2 睡眠障碍与肥胖

早在 19 世纪,肥胖和男性性别就被认为是睡眠障碍的危险因素<sup>[12]</sup>。肥胖在现代人群中越来越普遍,在过去的近 10 年里,世界卫生组织估计肥胖影响了全球 20 亿成年人,这个比例还在不断增加。肥胖是导致 OSA 的第一因素,一项对全球人口的统计分析表明,世界上有 1/7 的人口患有 OSA<sup>[13]</sup>。OSA 是睡眠期间部分或全部上气道阻塞发作,伴有气流中断,会引起睡眠结构紊乱和夜间觉醒次数增加,以低氧血症和高碳酸血症为特征的疾病。对 OSA 的肥胖患者进行减重处理,OSA 的严重程度可明显改善<sup>[14]</sup>。所以,对于严重的 OSA 患者,减肥或成为治疗手段之一。进一步的研究将昼夜节律调控与代谢调控、能量平衡和营养学联系在一起,结果发现,睡眠障碍会直接影响生活质量、饮食选择、用餐时间,还可能会加重胃肠疾病的症状,这些因素均会直接影响体质量的变化<sup>[15]</sup>。肥胖在碳水化合物摄入过多的人群中更容易发生,一项荟萃分析发现,碳水化合物的摄入量对睡眠结构和睡眠的启动有显著影响,主要表现在慢波睡眠的 N3 阶段<sup>[16]</sup>。研究发现,与较高碳水化合物摄入量的人群相比,碳水化合物摄入量较低的人群在 N3 阶段的睡眠比例和持续时间显著延长,其原因可能是过多的碳水化合物摄入,葡萄糖的代谢增加,抑制了色氨酸的正常代谢,色氨酸可生成促进睡眠的褪黑素,结果导致了褪黑素分泌减少,从而抑制了正常的睡眠过程,值得注意的是,该研究也证实了摄入碳水化合物的种类及质量对睡眠阶段没有任何影响<sup>[16-17]</sup>。如今,人们期望通过改变饮食结构和运动的方式来降低体质量。在减重的过程中,睡眠也扮演着重要的角色<sup>[17]</sup>。对 195 例肥胖成年人进行为期 52 周的研究发现,在同样的饮食结构和运动方式的控制下,正常睡眠者比短睡眠者体脂百分比下降更多、脂肪量减少更多,并且短睡眠者与正常睡眠者相比每天多花 56 min 久坐,这也可能是导致肥胖的一个因素。线性回归分析显示,饮食诱导减肥后平均睡眠时间每增加 1 h,52 周后体质量变化为减轻 1.7 kg,得出睡眠时间短或睡眠质量差与肥胖成年人减肥后体质量反弹的结论,对于正在进行减重的人群来说起到了很好的指导作用<sup>[18]</sup>。另一项对 36 例巴西超重的女护士的饮食、睡眠等进行的研究发现,夜间睡眠每减少 1 h,低密度脂蛋白胆固醇 (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平则随之增加 2.75 mg/dL,甘油三酯水平增加 3.62 mg/dL。同时发现最后一餐和睡眠之间的时间间隔 > 2 h 与高密度脂蛋白胆固醇水平升高呈正相关,提示晚餐的摄入时间不应与入睡时间太

过接近<sup>[18]</sup>。

### 3 睡眠障碍与糖尿病

睡眠障碍可以参与血糖的控制和调节。一项调查,纳入了40例英国参与者,应用匹兹堡睡眠质量指数问卷来评估睡眠质量(Sleep quality, SQ)和睡眠时长(Sleep duration, SD),发现SQ、SD和糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA1c)升高之间存在关系,这可能有助于预测2型糖尿病的发生<sup>[19]</sup>。另一研究也显示,睡眠不足4.5 h/晚的患者HbA1c水平增加0.23%<sup>[20]</sup>。睡眠与血糖控制的关系不仅限于成年人,在青少年方面也有报道。受学业影响,青少年睡眠不足的情况时有发生,青春期睡眠时长不足或睡眠质量欠佳会增加2型糖尿病的患病风险,这可能是青春期睡眠不足导致胰岛素抵抗的结果<sup>[21]</sup>。部分降糖药的使用可以有效降低OSA的发生概率,一项纳入7297例糖尿病患者的分析表明,钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(Sodium-glucose transporter 2 inhibitor, SGLT2i)——艾托格列净可以使2型糖尿病患者患有OSA的发生率降低了近一半,并且可以显著改善呼吸暂停低通气指数,这为SGLT2i可能在一定程度上避免OSA的发生提供了依据<sup>[22]</sup>。

### 4 睡眠障碍与精神及神经系统疾病

动物研究表明,睡眠可以通过胶质淋巴系统从动脉周围空间到静脉周围空间的对流,达到清除代谢废物,上调抗氧化防御的结果,并促进神经元蛋白质稳态维持的作用,从而达到维持大脑正常功能的作用<sup>[23]</sup>。良好的睡眠有助于神经系统发育,记忆巩固,心理健康以及认知提高<sup>[24]</sup>。一项回顾性研究发现,特定的睡眠阶段可能在神经发育过程中发挥重要作用,长期的睡眠不足不可避免地会损害神经系统和精神状态,并且随着病程的逐渐发展不断加重睡眠不足造成的严重后果<sup>[25]</sup>。在认知方面,睡眠不仅仅会影响到健康的机体,还会使已经发生的病情进一步恶化,长期的睡眠剥夺不但会使健康人群产生与精神分裂症相似的症状,而且还可以诱导或加重精神分裂症患者以及高危人群的这些症状,其中丘脑皮质回路的异常,钙通道的失调,以及 $\gamma$ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸神经传递的改变是其发生的基础机制<sup>[26]</sup>。随着睡眠剥夺或睡眠障碍时间的延长会逐步出现一些感知变化的表现,主要表现在视觉扭曲、幻觉、躯体感觉变化等方面,其中视觉是最常见且被大多数研究所证实的一种影响,其次被影响的是躯体感觉和听觉。随着睡眠丧失时间的延长会出现焦虑、抑郁、易怒、人格改变等症状<sup>[27]</sup>。

睡眠对于记忆持久性具有重要影响,随着更深层次的研究,人们发现在记忆形成的动力学方面,睡眠也发挥着不可或缺的作用<sup>[1]</sup>。睡眠时间较少或质量较差会导致青少年出现一定程度的情绪

改变和调节情绪的能力变差,睡眠完全剥夺后,女性参与者会出现明显的抑郁表现<sup>[28]</sup>。睡眠障碍作为抑郁症和创伤后应激障碍患者最为痛苦的主诉之一,对患者的身心健康产生了巨大的损害。一项对593例志愿者的研究发现,睡眠障碍可以作为重度抑郁症(Major depressive disorder, MDD)与创伤后应激障碍(Post-traumatic stress disorder, PTSD)的预测因子和核心特征,证实了以治疗睡眠障碍为目的,可以有效缓解PTSD与MDD的症状<sup>[29]</sup>。上述研究表明保持良好的睡眠是维持正常的大脑功能的一个重要条件。

### 5 小结

睡眠障碍不仅仅会影响正常的生活和工作,还会伴随以慢性疾病发生发展为主的问题,其原因可能与自主神经功能紊乱、机体氧化应激、胰岛素抵抗以及脑功能的异常有关,这些因素均会影响心血管、内分泌、精神神经系统疾病的发生发展,通过对发病机制的了解与掌握,可以更好地从改善睡眠的角度来预防、延缓慢性疾病的发生与发展,为进一步研究睡眠与慢性疾病之间相关的分子机制提供依据。

### 参考文献

- [1] Rasch B, Born J. About sleep's role in memory [J]. *Physiol Rev*, 2013,93(2):681-766.
- [2] Sutton E L. Insomnia [J]. *Ann Intern Med*, 2021,174(3):ITC33-ITC48.
- [3] Cherubini J M, Cheng J L, Williams J S, et al. Sleep deprivation and endothelial function: reconciling seminal evidence with recent perspectives [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021,320(1):H29-H35.
- [4] Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, et al. Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients [J]. *J Clin Med*, 2021,10(2):277.
- [5] Thijssen D, Bruno R M, van Mil A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans [J]. *Eur Heart J*, 2019,40(30):2534-2547.
- [6] Shahrbabaki S S, Linz D, Redline S, et al. Sleep arousal-related ventricular repolarization lability is associated with cardiovascular mortality in older community-dwelling men [J]. *Chest*, 2023,163(2):419-432.
- [7] Laposky A D, Pemberton V L. Sleep-disordered breathing and pregnancy-related cardiovascular disease [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2021,30(2):194-198.
- [8] Polecka A, Olszewska N, Pulido M, et al. Rostral fluid shifts and other mechanisms of interaction between obstructive sleep apnea and heart failure - a systematic review [J]. *Otolaryngol Pol*, 2024,78(5):10-17.
- [9] Hamrahian S M, Falkner B. Approach to hypertension in adolescents and young adults [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022,24(2):131-140.

- [10] Feng X, Liu Q, Li Y, et al. Longitudinal study of the relationship between sleep duration and hypertension in Chinese adult residents (CHNS 2004-2011)[J]. *Sleep Med*, 2019, 58: 88-92.
- [11] Brooks D M, Kelly A, Sorkin J D, et al. The relationship between sleep-disordered breathing, blood pressure, and urinary cortisol and catecholamines in children[J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(6): 907-916.
- [12] Lee J H, Cho J. Sleep and obesity[J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(1): 111-116.
- [13] Lyons M M, Bhatt N Y, Pack A I, et al. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications [J]. *Respirology*, 2020, 25(7): 690-702.
- [14] Kuna S T, Reboussin D M, Strotmeyer E S, et al. Effects of weight loss on obstructive sleep apnea severity. Ten-year results of the sleep AHEAD study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(2): 221-229.
- [15] Vernia F, Di Ruscio M, Ciccone A, et al. Sleep disorders related to nutrition and digestive diseases: a neglected clinical condition[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(3): 593-603.
- [16] Vlahoyiannis A, Giannaki C D, Sakkas G K, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression on the effects of carbohydrates on sleep [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1283.
- [17] Li X Y, Yu W K, Wu J H, et al. Tryptophan metabolism-related gene CYP1B1 serves as a shared biomarker for both Parkinson's disease and insomnia[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1362.
- [18] Bogh A F, Jensen S B K, Juhl C R, et al. Insufficient sleep predicts poor weight loss maintenance after 1 year [J]. *Sleep*, 2023, 46(5): zsc295.
- [19] Kass L, Sanderson J C, Desai T, et al. The relationship between the elevation of haemoglobin A1c level, sleep quality and sleep duration in clinically diagnosed pre-diabetic patients in a nationally representative sample [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2022, 19(1): 14791641211067421.
- [20] Lee S W H, Ng K Y, Chin W K. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 31: 91-101.
- [21] Simon S L, Higgins J, Melanson E, et al. A model of adolescent sleep health and risk for type 2 diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2021, 21(2): 4.
- [22] Wojeck B S, Inzucchi S E, Neeland I J, et al. Ertugliflozin and incident obstructive sleep apnea: an analysis from the VERTIS CV trial[J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(2): 669-672.
- [23] Yang Z, Zhang X, Li C, et al. Molecular mechanisms underlying reciprocal interactions between sleep disorders and Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 592989.
- [24] Miletínová E, Bušková J. Functions of sleep[J]. *Physiol Res*, 2021, 70(2): 177-182.
- [25] Rasmussen M K, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2): 1025-1151.
- [26] Ferrarelli F. Sleep abnormalities in schizophrenia: state of the art and next steps[J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(10): 903-913.
- [27] Waters F, Chiu V, Atkinson A, et al. Severe sleep deprivation causes hallucinations and a gradual progression toward psychosis with increasing time awake[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 303.
- [28] Mason G M, Lokhandwala S, Riggins T, et al. Sleep and human cognitive development[J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 57: 101472.
- [29] Ho F Y Y, Chan C S, Tang K N S. Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbances in treating posttraumatic stress disorder symptoms: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Psychol Rev*, 2016, 43: 90-102.