

慢性失眠患者维生素 D 水平及其与睡眠质量和情绪相关分析

郝永慈 张赛 张婷 王阳 沈莉 顾平

【摘要】 目的 探讨慢性失眠患者血清维生素 D 水平及其与睡眠质量、焦虑和抑郁情绪的相关性。方法 纳入 2020 年 8 月至 2022 年 8 月河北医科大学第一医院收治的 246 例慢性失眠患者以及性别、年龄、受教育程度相匹配的 240 例睡眠和认知功能正常对照者,测定血清 25-羟基维生素 D [25(OH)D] 水平,慢性失眠患者采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评价睡眠质量、汉密尔顿焦虑量表 14 项(HAMA-14)评价焦虑情绪、汉密尔顿抑郁量表 24 项(HAMD-24)评价抑郁情绪。结果 慢性失眠患者血清 25(OH)D 缺乏($< 20 \text{ ng/ml}$)发生率高于对照者($\chi^2 = 78.202, P = 0.000$),血清 25(OH)D 水平低于对照者($t = -6.677, P = 0.000$)。根据发病季节将慢性失眠患者分为冬春季组(156 例)和夏秋季组(90 例),冬春季组 PSQI 评分($Z = -2.694, P = 0.007$)、HAMA-14 总评分($Z = -2.166, P = 0.030$)及其躯体性焦虑分评分($Z = -2.545, P = 0.011$)、HAMD-24 评分($Z = -2.065, P = 0.039$)高于夏秋季组,而血清 25(OH)D 水平低于夏秋季组($Z = -2.681, P = 0.007$)。根据 PSQI 评分将慢性失眠患者分为轻中度失眠组(114 例)以及重度失眠组(132 例),重度失眠组女性比例($\chi^2 = 10.733, P = 0.001$)、HAMA-14 总评分($Z = -4.633, P = 0.000$)及其精神性焦虑($Z = -5.273, P = 0.000$)和躯体性焦虑($Z = -2.859, P = 0.004$)分评分、HAMD-24 评分($Z = -5.430, P = 0.000$)高于轻中度失眠组,血清 25(OH)D 水平低于轻中度失眠组($Z = -1.986, P = 0.047$)。相关分析显示,慢性失眠患者血清 25(OH)D 水平与 PSQI 评分($r = -0.331, P = 0.000$)、HAMA-14 总评分($r = -0.178, P = 0.005$)、HAMD-24 评分($r = -0.142, P = 0.027$)呈负相关关系。结论 慢性失眠患者维生素 D 缺乏发生率较高,尤以冬春季发病患者维生素 D 水平更低,睡眠质量更差,焦虑、抑郁情绪更严重;睡眠质量较差患者维生素 D 水平更低,焦虑、抑郁情绪更严重;维生素 D 缺乏与睡眠障碍及焦虑、抑郁情绪发生风险密切相关。

【关键词】 入睡和睡眠障碍; 羟基胆骨化醇类; 焦虑; 抑郁

The correlation of vitamin D level with sleep quality and mood in patients with chronic insomnia

HAO Yong-ci¹, ZHANG Sai^{1,2}, ZHANG Ting^{1,2}, WANG Yang¹, SHEN Li³, GU Ping^{1,2}

¹Department of Neurology, ²Inspection Center, The First Hospital of Hebei Medical University; Xuanwu Hospital Hebei Hospital, Capital Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

³Hebei Key Laboratory of Brain Aging and Cognitive Neuroscience; Hebei Neuromedical Technology Innovation Center, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

Corresponding author: GU Ping (Email: gpwh2000@126.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate relationship between vitamin D level and season, sleep quality and anxiety and depression in patients with chronic insomnia. **Methods** Total 246 patients with chronic insomnia and treated in The First Hospital of Hebei Medical University from August 2020 to August 2022 were included. Serum 25-hydroxy vitamin D [25 (OH) D] levels were determined. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to evaluate sleep quality, Hamilton Anxiety Rating Scale-14 (HAMA-14) to

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.08.010

基金项目:河北省重点研发计划项目民生科技专项(项目编号:20377721D)

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第一医院 首都医科大学宣武医院河北医院神经内科(郝永慈、张赛、张婷、王阳、顾平),检验中心(沈莉);050000 石家庄,河北省脑老化与认知神经科学重点实验室 河北省神经医学技术创新中心(张赛、张婷、顾平)

通讯作者:顾平,Email:gpwh2000@126.com

evaluate anxiety, and Hamilton Depression Rating Scale-24 (HAMD-24) to evaluate depression. **Results** The incidence of serum 25 (OH) D deficiency (< 20 ng/ml) in chronic insomnia patients was higher than that in control group ($\chi^2 = 78.202, P = 0.000$), and serum 25 (OH) D level was lower than that in control group ($Z = -6.677, P = 0.000$). According to the onset season, 246 chronic insomnia patients were divided into winter and spring group ($n = 156$) and summer and autumn group ($n = 90$). PSQI score ($Z = -2.694, P = 0.007$), HAMA-14 total score ($Z = -2.166, P = 0.030$), somatic anxiety score ($Z = -2.545, P = 0.011$) and HAMD-24 score ($Z = -2.065, P = 0.039$) in winter and spring group were higher than those in summer and autumn group. Serum 25 (OH) D level in winter and spring group was lower than that in summer and autumn group ($Z = -2.681, P = 0.007$). According to PSQI score, 246 patients with chronic insomnia were divided into mild-moderate insomnia group ($n = 114$) and severe insomnia group ($n = 132$). In severe insomnia group, the proportion of female ($\chi^2 = 10.733, P = 0.001$), HAMA-14 total score ($Z = -4.633, P = 0.000$), mental anxiety score ($Z = -5.273, P = 0.000$) and physical anxiety score ($Z = -2.859, P = 0.004$), and HAMD-24 score ($Z = -5.430, P = 0.000$) were higher than those in the mild-moderate insomnia group, and serum 25 (OH) D level was lower than those in the mild-moderate insomnia group ($Z = -1.986, P = 0.047$). Correlation analysis showed that serum 25 (OH) D was negatively correlated with PSQI score ($r = -0.331, P = 0.000$), HAMA-14 total score ($r = -0.178, P = 0.005$) and HAMD-24 score ($r = -0.142, P = 0.027$). **Conclusions** Patients with chronic insomnia have lower vitamin D level, and patients with winter and spring onset have lower vitamin D level, worse sleep quality, and more severe anxiety, depression and somatization symptoms. Patients with worse sleep quality had lower vitamin D level, and more anxiety and depression. Vitamin D deficiency is associated with sleep quality and risk of anxiety and depression in patients with chronic insomnia.

【Key words】 Sleep initiation and maintenance disorders; Hydroxycholecalciferols; Anxiety; Depression

This study was supported by Program of Hebei People's Livelihood Science and Technology Special Project (No. 20377721D).

Conflicts of interest: none declared

随着社会经济快速发展及生活节奏加快,失眠逐渐成为一项重大公共卫生问题,约 10% 的成年人罹患失眠,其中 40% 为慢性失眠^[1]。慢性失眠可以降低患者生活质量和工作效率,增加事故发生风险,同时还是心血管病、糖尿病、肥胖和哮喘的重要危险因素^[2]。维生素 D 作为人体必需营养物质,具有调节钙磷代谢、维持矿物质平衡的作用,参与调节神经递质合成及分泌。有研究证实,维生素 D 缺乏与睡眠障碍、精神障碍、神经系统疾病、心血管病等密切相关^[3],且与焦虑、抑郁情绪存在负相关关系^[4]。慢性失眠患者通常伴有焦虑、抑郁情绪,但其血清维生素 D 水平与抑郁、焦虑情绪之间的相关性研究较少。25-羟基维生素 D [25(OH)D] 是体内维生素 D 的主要储存和运输形式,包括 25(OH)D₂ 和 25(OH)D₃ 两种形式,半衰期长、含量高、稳定性强,易于检测,因此临床常通过测定血清 25(OH)D 反映体内维生素 D 水平^[5]。本研究以河北医科大学第一医院近 2 年收治的慢性失眠患者为研究对象,测定不同季节及失眠程度下患者血清 25(OH)D 水平并探讨其与睡眠质量、焦虑和抑郁情绪之间的相关性,以为慢性失眠的治疗与预防提供依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)慢性失眠的诊断符合美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版(DSM-5)^[6]标准,以入睡困难、睡眠维持困难和早醒为特征,并伴随日间功能损害如疲劳、注意力障碍和情绪不稳等,每周发作 ≥ 3 次,症状持续 ≥ 3 个月。(2)汉密尔顿焦虑量表 14 项(HAMA-14)^[7]评分 < 29 分。(3)汉密尔顿抑郁量表 24 项(HAMD-24)^[7]评分 < 35 分。(4)本研究经河北医科大学第一医院道德伦理委员会审核批准(审批号:20200351)。(5)所有患者及其家属均对检查项目知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)合并不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、睡眠呼吸暂停、发作性睡病等其他睡眠障碍。(2)遗传性失眠家族史。(3)合并骨质疏松、代谢综合征、严重器质性病变等影响维生素 D 吸收和代谢的疾病。(4)近 1 个月有骨化醇、钙剂等影响维生素 D 水平药物应用史。(5)合并神经精神疾病。

3. 一般资料 (1)慢性失眠组:纳入 2020 年 8 月至 2022 年 8 月就诊于我院神经内科门诊的慢性失

表 1 慢性失眠组与对照组受试者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data between chronic insomnia group and control group

观察指标	对照组 (n=240)	慢性失眠组 (n=246)	χ^2 或 t 值	P 值
性别[例(%)]			3.375	0.066
男性	87(36.25)	70(28.46)		
女性	153(63.75)	176(71.54)		
年龄[例(%)]			5.122	0.077
18~44岁	26(10.83)	44(17.89)		
45~59岁	96(40.00)	86(34.96)		
≥60岁	118(49.17)	116(47.15)		
受教育程度($\bar{x} \pm s$, 年)	10.91 ± 3.74	11.00 ± 3.75	0.929	0.798
高血压[例(%)]	41(17.08)	46(18.70)	0.216	0.642
糖尿病[例(%)]	50(20.83)	56(22.76)	0.266	0.606
冠心病[例(%)]	23(9.58)	29(11.79)	0.618	0.432
高脂血症[例(%)]	47(19.58)	56(22.76)	0.736	0.391
吸烟[例(%)]	33(13.75)	39(15.85)	0.426	0.514
饮酒[例(%)]	30(12.50)	30(12.20)	0.010	0.919

Two-independent-sample t test for comparison of education, χ^2 test for comparison of others, 受教育程度的比较行两独立样本的 t 检验, 其余指标的比较行 χ^2 检验

眠患者 246 例, 男性 70 例, 女性 176 例; 年龄为 21~82 岁, 其中 21~44 岁 44 例(17.89%)、45~59 岁 86 例(34.96%)、≥60 岁 116 例(47.15%); 受教育程度 5~17 年, 平均为(11.00 ± 3.75)年; 既往合并高血压者占 18.70%(46/246)、糖尿病占 22.76%(56/246)、冠心病占 11.79%(29/246)、高脂血症占 22.76%(56/246)、吸烟占 15.85%(39/246)、饮酒占 12.20%(30/246)。(2)对照组: 同期从我院健康体检科招募 240 例睡眠及认知功能正常的受试者作为对照, 男性 87 例, 女性 153 例; 年龄 26~79 岁, 其中 26~44 岁 26 例(10.83%)、45~59 岁 96 例(40%)、≥60 岁 118 例(49.17%); 受教育程度 5~17 年, 平均为(10.91 ± 3.74)年; 既往合并高血压占 17.08%(41/240)、糖尿病占 20.83%(50/240)、冠心病占 9.58%(23/240)、高脂血症占 19.58%(47/240)、吸烟占 13.75%(33/240)、饮酒占 12.50%(30/240)。两组患者一般资料差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1), 均衡可比。

二、研究方法

1. 血清 25-羟基维生素 D 测定 所有受试者于清晨(7:00~10:00)空腹采集肘静脉血 3 ml, 于离心半径 10 cm、转速 4000 r/min 离心 20 min, 取上清液, 置 -20 °C 以下冰箱保存待测, 采用 25(OH)D 检测试剂盒(北京热景生物技术股份有限公司)磁微粒化

学发光免疫分析法测定血清 25(OH)D 水平。参照 2011 年《美国内分泌学会维生素 D 缺乏评价、预防及治疗指南》^[8]以及 2018 年中国《维生素 D 及其类似物临床应用共识》^[9], 将 25(OH)D < 20 ng/ml 定义为维生素 D 缺乏。

2. 睡眠质量及情绪评价 由同一位经过正规培训的神经内科医师对慢性失眠患者进行睡眠质量及情绪评价。(1)睡眠质量: 采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[7]评价睡眠质量, 包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物应用、日间功能障碍共 7 项内容, 每项评分 0~3 分, 总评分为 21 分, 评分 ≤ 7 分为睡眠质量好、8~14 分为睡眠质量一般、> 14 分为睡眠质量差。(2)焦虑: 采用 HAMA-14 量表^[7]评价焦虑情绪, 主要包括精神性焦虑(7 项)、躯体性焦虑(7 项)两部分, 每项评分为 1~4 分, 总评分 56 分, 评分 < 7 分为无焦虑、7~13 分为可能焦虑、14~20 分为确定焦虑、21~28 分为明显焦虑、≥ 29 分为严重焦虑。(3)抑郁: 采用 HAMD-24 量表^[7]评价抑郁情绪, 主要包括抑郁情绪(4 分)、有罪感(4 分)、自杀(4 分)、入睡困难(2 分)、睡眠不深(2 分)、早醒(2 分)、工作和兴趣(4 分)、阻滞(4 分)、激越(4 分)、精神性焦虑(4 分)、躯体性焦虑(4 分)、胃肠道症状(2 分)、全身症状(2 分)、性症状(2 分)、疑病(4 分)、体重减轻(2 分)、自知力(2 分)、日夜变化(2 分)、人格解体或现实解体(4 分)、偏执症状(4 分)、强迫症状(2 分)、能力减退(4 分)、绝望感(4 分)、自卑感(4 分)共 24 项条目, 总评分 76 分, 评分 < 8 分为无抑郁、8~20 分为轻度抑郁、21~34 分为中度抑郁、≥ 35 分为重度抑郁。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 采用 χ^2 检验。正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验, 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。为进一步探究血清 25(OH)D 水平与睡眠质量、情绪的相关性并排除混杂因素, 本研究将数据看作近似正态分布, 血清 25(OH)D 水平与睡眠质量、情绪的相关性采用 Pearson 相关分析和偏相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

慢性失眠组 25(OH)D 缺乏(< 20 ng/ml)发生率为 79.67%(196/246), 高于对照组的 40.42%(97/240),

表 2 慢性失眠组与对照组受试者血清 25(OH)D 水平的比较**Table 2.** Comparison of 25 (OH) D level between chronic insomnia group and control group

组别	例数	25(OH)D [$M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/ml}$]	25(OH)D 缺乏 [例(%)]
对照组	240	18.74(15.05, 25.11)	97(40.42)
慢性失眠组	246	15.72(12.26, 19.14)	196(79.67)
Z 或 χ^2 值		-6.677	78.202
P 值		0.000	0.000

Mann-Whitney *U* test for comparison of 25 (OH) D, and χ^2 test for comparison of deficiency of 25 (OH) D, 血清 25(OH)D 水平的比较行 Mann-Whitney *U* 检验, 25(OH)D 缺乏发生率的比较行 χ^2 检验。25(OH)D, 25-hydroxy vitamin D, 25-羟基维生素 D

$P = 0.000$), 血清 25(OH)D 水平则低于对照组 ($P = 0.000$, 表 2)。慢性失眠患者 PSQI 评分 7~21 分, 中位评分 16(14, 18)分; HAMA-14 总评分 3~28 分, 中位评分 13(10, 17)分; HAMA-14 精神性焦虑分评分 2~22 分, 中位评分 8(6, 11)分; HAMA-14 躯体性焦虑分评分 0~19 分, 中位评分 5(3, 7)分; HAMD-24 评分 4~34 分, 中位评分 16(12, 20)分。

根据发病时所处季节将慢性失眠患者分为冬春季组(公历 9 月至次年 2 月, 156 例)和夏秋季组(公历 3~8 月, 90 例)。冬春季组血清 25(OH)D 水平低于夏秋季组 ($P = 0.007$), PSQI 评分 ($P = 0.007$)、HAMA-14 总评分 ($P = 0.030$) 及其躯体性焦虑分评分 ($P = 0.011$)、HAMD-24 评分 ($P = 0.039$) 高于夏秋季组, 其余指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 3)。

根据 PSQI 评分将慢性失眠患者分为轻中度失眠组 (PSQI ≤ 14 分, 114 例) 以及重度失眠组 (PSQI > 14 分, 132 例)。重度失眠组血清 25(OH)D 水平低于轻中度失眠组 ($P = 0.047$), 女性比例 ($P = 0.001$)、HAMA-14 总评分 ($P = 0.000$) 及其精神性焦虑 ($P = 0.000$) 和躯体性焦虑 ($P = 0.004$) 分评分、HAMD-24 评分 ($P = 0.000$) 高于轻中度失眠组, 其余指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 4)。

Pearson 相关分析结果显示, 慢性失眠患者血清 25(OH)D 水平与 PSQI 评分 ($r = -0.514, P = 0.000$), HAMA-14 总评分 ($r = -0.478, P = 0.000$) 及其精神性焦虑 ($r = -0.450, P = 0.000$)、躯体性焦虑 ($r = -0.383, P = 0.000$) 分评分, HAMD-24 评分 ($r = -0.481, P = 0.000$) 呈负相关; 进一步行偏相关分析结果显示, 血清 25(OH)D 水平与 PSQI 评分 ($r = -0.331, P =$

0.000)、HAMA-14 总评分 ($r = -0.178, P = 0.005$)、HAMD-24 评分 ($r = -0.142, P = 0.027$) 呈负相关关系(表 5)。

讨 论

维生素 D 作为一种固醇激素, 其主要功能是促进骨质钙化及肠道对钙磷吸收。体内维生素 D 主要为维生素 D₂ 和 D₃, 前者来源于饮食, 后者除饮食摄取外, 还可通过细胞内存储的表皮角质形成的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射后生成维生素 D₃ 前体, 再经温促反应转化为维生素 D₃^[10]。维生素 D 经两次羟化反应转化为具有生物活性的 1, 25-二羟维生素 D₃ [1, 25(OH)₂D₃], 与维生素 D 受体 (VDR) 结合后发挥生物学作用。近年研究发现, 脑组织存在的维生素 D 代谢酶可促进维生素 D 合成及维生素 D 受体表达, 上调神经营养因子, 促进褪黑素生成, 减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、前列腺素 D₂ (PGD₂)、免疫细胞(单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞等)和某些非免疫细胞(内皮细胞、表皮细胞、纤维母细胞等)经刺激合成并分泌的具有广泛生物学活性的小分子蛋白等睡眠相关炎症因子释放, 直接或间接参与睡眠调节^[11]。

季节对维生素 D、睡眠质量、焦虑和抑郁情绪均有一定影响。一项来自土耳其的研究显示, 伊斯坦布尔市(北纬 41°)健康人群血清 25(OH)D 水平呈季节性变化, 8-9 月最高、2-4 月最低^[12]。一项来自韩国的研究显示, 40 岁以上成年人冬春季(公历 12 月至次年 5 月)血清 25(OH)D 水平明显低于夏秋季(公历 6-11 月)^[13]。国内 Wang 等^[14]针对亚热带地区血清 25(OH)D 水平的研究发现, 维生素 D 缺乏 ($< 30 \text{ ng/ml}$) 患病率存在明显季节差异, 冬春季发病风险显著高于夏秋季。在本研究中, 慢性失眠患者血清 25(OH)D 水平同样存在季节差异, 冬春季低于夏秋季, 与既往研究结果相一致^[12-14]。究其原因, 体内约 95% 血清维生素 D 由表皮角质 7-脱氢胆固醇在特定波长(295~310 纳米)紫外线照射下合成, 紫外线照射强度取决于季节和纬度, 因此血清 25(OH)D 水平易受季节影响^[15]。睡眠时间、睡眠质量同样与季节变化密切相关^[16]。此外, 抑郁情绪亦存在季节差异^[17]。本研究慢性失眠患者的睡眠障碍以及焦虑(特别是躯体性焦虑)和抑郁情绪均存在季节差异, 冬春季较夏秋季更严重。

2011 年的《美国内分泌学会维生素 D 缺乏评

表 3 慢性失眠患者不同季节亚组临床资料的比较

Table 3. Comparison of clinical data of chronic insomnia patients in different seasons

观察指标	冬春季组 (n=156)	夏秋季组 (n=90)	χ^2 或 Z 值	P 值
性别[例(%)]			0.586	0.444
男性	47(30.13)	23(25.56)		
女性	109(69.87)	67(74.44)		
年龄[例(%)]			1.409	0.494
18~44岁	26(16.67)	18(20.00)		
45~59岁	52(33.33)	34(37.78)		
≥60岁	78(50.00)	38(42.22)		
25(OH)D [M(P_{25} , P_{75}),ng/ml]	14.96 (11.94,18.13)	17.23 (12.65,22.08)	-2.681	0.007
PSQI [M(P_{25} , P_{75}),评分]	16.00 (14.00,18.00)	15.00 (12.00,17.00)	-2.694	0.007
HAMA-14 [M(P_{25} , P_{75}),评分]	13.00 (11.00,18.00)	12.00 (9.75,16.00)	-2.166	0.030
精神性焦虑	8.00 (6.25,11.00)	7.00 (6.00,10.00)	-1.623	0.105
躯体性焦虑	6.00 (4.00,8.00)	4.00 (2.00,7.00)	-2.545	0.011
HAMD-24 [M(P_{25} , P_{75}),评分]	16.00 (13.00,21.00)	15.00 (11.75,19.00)	-2.065	0.039

χ^2 test for comparison of sex and age, and Mann-Whitney U test for comparison of others, 性别和年龄的比较行 χ^2 检验, 其余指标的比较行 Mann-Whitney U 检验。25(OH)D, 25-hydroxy vitamin D, 25-羟基维生素 D; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index, 匹兹堡睡眠质量指数; HAMA-14, Hamilton Anxiety Rating Scale-14, 汉密尔顿焦虑量表 14 项; HAMD-24, Hamilton Depression Rating Scale-24, 汉密尔顿抑郁量表 24 项

表 4 慢性失眠患者不同睡眠质量亚组临床资料的比较

Table 4. Comparison of clinical data of chronic insomnia patients in different sleep quality

观察指标	轻中度失眠组 (n=114)	重度失眠组 (n=132)	χ^2 或 Z 值	P 值
性别[例(%)]			10.733	0.001
男性	44(38.60)	26(19.70)		
女性	70(61.40)	106(80.30)		
年龄[例(%)]			0.291	0.865
18~44岁	22(19.30)	22(16.67)		
45~59岁	39(34.21)	47(35.61)		
≥60岁	53(46.49)	63(47.73)		
25(OH)D [M(P_{25} , P_{75}),ng/ml]	16.40 (12.59,20.39)	14.92 (12.10,18.34)	-1.986	0.047
HAMA-14 [M(P_{25} , P_{75}),评分]	12.00 (9.75,15.00)	15.00 (12.00,19.00)	-4.633	0.000
精神性焦虑	7.00 (5.00,9.00)	9.00 (7.00,12.00)	-5.273	0.000
躯体性焦虑	5.00 (3.00,7.00)	6.00 (4.00,8.00)	-2.859	0.004
HAMD-24 [M(P_{25} , P_{75}),评分]	14.00 (11.00,17.00)	17.00 (14.00,21.00)	-5.430	0.000

χ^2 test for comparison of sex and age, and Mann-Whitney U test for comparison of others, 性别和年龄的比较行 χ^2 检验, 其余指标的比较行 Mann-Whitney U 检验。25(OH)D, 25-hydroxy vitamin D, 25-羟基维生素 D; HAMA-14, Hamilton Anxiety Rating Scale-14, 汉密尔顿焦虑量表 14 项; HAMD-24, Hamilton Depression Rating Scale-24, 汉密尔顿抑郁量表 24 项

价、预防及治疗指南》^[8]以及 2018 年的中国《维生素 D 及其类似物临床应用共识》^[9]均推荐, 25(OH)D < 20 ng/ml 为维生素 D 缺乏、25(OH)D < 30 ng/ml 为维生素 D 不足, 因此本研究以 20 ng/ml 作为分界值判断是否存在维生素 D 缺乏。维生素 D 缺乏较为常见, 全球大约 30% 的儿童和 60% 的成年人存在维生素 D 缺乏 [25(OH)D < 20 ng/ml] 和不足 [25(OH)D < 30 ng/ml]^[18]。本研究结果显示, 慢性失眠患者血清 25(OH)D 水平低于对照者, 维生素 D 缺乏发生率高于对照者。董青和李跃^[19]的研究共纳入 114 例慢性失眠患者和 150 例健康志愿者, 发现慢性失眠患者血清 25(OH)D₃ 水平低于健康志愿者 [(62.07 ± 26.46) nmol/L 对 (70.03 ± 26.79) nmol/L, P = 0.017]; 他们进一步将慢性失眠患者根据每日睡眠时间分为 > 4 小时组 (56 例) 和 ≤ 4 小时组 (58 例), 结果发现, 前者血清 25(OH)D₃ 水平高于后者 [(68.05 ± 28.17) nmol/L 对 (56.30 ± 23.51) nmol/L, P = 0.017], 表明睡眠时间影响慢性失眠患者的维生素 D 水平。研究显示, 血清 25(OH)D 水平与睡眠障碍(睡眠时

间缩短、日间过度思睡、睡眠质量降低) 风险呈负相关, 尤以血清 25(OH)D < 20 ng/ml 时睡眠障碍风险显著增加^[20]。本研究慢性失眠患者血清 25(OH)D 水平与 PSQI 评分呈负相关, 推测维生素 D 缺乏可能是慢性失眠患者生活方式改变所致。慢性失眠患者存在入睡困难、夜间频繁觉醒、早醒、日间困倦等症状, 导致户外运动减少, 缺乏光照, 使维生素 D 合成减少。研究显示, 每日摄入含 1500 IU 维生素 D₃ 的强化低脂牛奶可以显著改善失眠症状^[21]。Bahrami 等^[22]对伊朗西北部 940 例女性青春期失眠患儿连续予以维生素 D₃ (50 × 10³ IU/周) 治疗 9 周, 发现失眠患病率由 15% (141/940) 降至 11.28% (106/940, P = 0.003)。但 Larsen 等^[23]对 189 例维生素 D 不足 [25(OH)D < 42 ng/ml] 患者补充维生素 D (20 × 10³ IU/周) 4 个月后, 其睡眠时间、Epworth 嗜睡量表 (ESS) 和 Bergen 失眠量表 (BIS) 评分均无明显改善。尽管补充维生素 D 对睡眠质量改善作用的研究结果不尽一致, 但提示临床医师诊断与治疗慢性失眠时应关注维生素 D 缺乏现象。

表 5 慢性失眠患者血清 25(OH)D 水平与睡眠质量和情绪评分的相关分析**Table 5.** Correlation analyses between 25 (OH) D level and sleep quality and mood in patients with chronic insomnia

观察指标	Pearson 相关分析		偏相关分析	
	r 值	P 值	r 值	P 值
PSQI	-0.514	0.000	-0.331	0.000
HAMA-14	-0.478	0.000	-0.178	0.005
精神性焦虑	-0.450	0.000	-0.032	0.619
躯体性焦虑	-0.383	0.000	-0.031	0.633
HAMD-24	-0.481	0.000	-0.142	0.027

PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index, 匹兹堡睡眠质量指数; HAMA-14, Hamilton Anxiety Rating Scale-14, 汉密尔顿焦虑量表 14 项; HAMD-24, Hamilton Depression Rating Scale-24, 汉密尔顿抑郁量表 24 项

研究显示,慢性失眠是焦虑、抑郁的重要危险因素^[24]。我们课题组的前期研究显示,失眠患者焦虑和抑郁情绪发生率较高,失眠 > 6 个月患者抑郁发生率约为 93.91% (185/197),焦虑发生率约 94.42% (186/197),焦虑合并抑郁发生率约 83.76% (165/197)^[25]。本研究对慢性失眠患者进行睡眠质量分层,结果显示,重度失眠组患者焦虑(包括精神性焦虑和躯体性焦虑)及抑郁情绪评分均高于轻中度失眠组,提示临床医师诊断与治疗慢性失眠时应关注患者情绪问题,尤其是重度失眠患者,必要时可予以具有镇静作用的抗焦虑、抑郁药物。荷兰一项临床研究根据流行病学研究中心抑郁量表和诊断性访谈量表将 1282 例 ≥ 65 岁社区老年人分为无抑郁组(1087 例)、轻度抑郁组(169 例)和重度抑郁组(26 例),结果显示,与无抑郁组相比,轻度抑郁组和重度抑郁组患者血清 25(OH)D 水平均降低 14% ($P < 0.01$),且血清 25(OH)D 水平下降是重度抑郁的独立危险因素(95%CI: 0.800 ~ 15.200, $P = 0.030$),控制性别、年龄、体重指数、吸烟和医疗条件等因素后,这种关联性仍存在($P = 0.010$)^[26]。抑郁症患者常规应用抗抑郁药物基础上联合维生素 D 可显著提高抗抑郁疗效,帕罗西汀(20 ~ 40 mg/d)联合维生素 D(5000 IU/d)治疗第 5 和 7 周时,抑郁症患者 HAMD-24 评分均低于帕罗西汀单药组($P < 0.05$)^[27]。维生素 D 降低可使细胞内钙离子水平升高,兴奋性神经元和抑制性神经元失衡,促进炎症反应,减少 5-羟色胺(5-HT)生成,进而增加抑郁风险^[28]。此外,维生素 D 水平亦与焦虑风险呈负相关关系^[29-30]。Eid 等^[31]纳入 30 例广泛性焦

虑症(GAD)合并维生素 D 缺乏患者,随机分为常规治疗组和联合维生素 D 治疗组(常规治疗基础上辅以 50×10^3 IU/周),治疗 3 个月后,联合维生素 D 治疗组 7 条目广泛性焦虑量表(GAD-7)评分降低($P < 0.0001$),而常规治疗组 GAD-7 评分并无明显改善($P = 0.770$);该项研究还发现,维生素 D 主要通过增加 5-HT 水平及降低炎症因子标志物新蝶呤水平以改善焦虑情绪。本研究结果显示,慢性失眠患者血清 25(OH)D 水平与焦虑和抑郁情绪均呈负相关关系,与既往研究结果相一致^[26-31]。

综上所述,慢性失眠患者血清维生素 D 缺乏发生率较高,尤其是冬春季,且与睡眠质量、焦虑和抑郁情绪存在相关性,提示临床医师应密切监测失眠患者的血清 25(OH)D 水平。然而,本研究为单中心研究且样本量较小,纳入患者主要来自河北省石家庄市,该地区雾霾天气严重,日光照射普遍不足,影响血清 25(OH)D 水平,可能存在选择偏倚。未来尚待多地区、多中心、大样本前瞻性研究进一步证实慢性失眠患者维生素 D 水平与睡眠质量、焦虑和抑郁情绪的因果关系。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden [J]. Sleep Med Clin, 2022, 17:173-191.
- [2] Kaur H, Spurling BC, Bollu PC. Chronic Insomnia [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [3] Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19:1618.
- [4] Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety [J]. CNS Drugs, 2019, 33:619-637.
- [5] Makris K, Sempos C, Cavalier E. The measurement of vitamin D metabolites, part I: metabolism of vitamin D and the measurement of 25-hydroxyvitamin D [J]. Hormones (Athens), 2020, 19:81-96.
- [6] First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility [J]. J Nerv Ment Dis, 2013, 201: 727-729.
- [7] Neurology Branch, Chinese Medical Association; Sleep Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Neuropsychological and Behavioral Neurology Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of insomnia with depression and anxiety in Chinese adults [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2020, 53:564-574. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2020, 53:564-574.]
- [8] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine

- Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:1911-1930.
- [9] Xia WB, Zhang ZL, Lin H, Jin XL, Yu W, Fu Q. Consensus on clinical application of vitamin D and its analogue[J]. *Zhonghua Gu Zhi Shu Song He Gu Kuang Yan Ji Bing Za Zhi*, 2018, 11:1-19.[夏维波, 章振林, 林华, 金小岚, 于卫, 付勤. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11:1-19.]
- [10] Xie JZ, Cheng Q, Ding Y. Metabolism and functions of vitamin D[J]. *Zhonghua Gu Zhi Shu Song He Gu Kuang Yan Ji Bing Za Zhi*, 2018, 11:26-33.[谢忠建, 程群, 丁悦. 维生素 D 代谢和作用[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11:26-33.]
- [11] Romano F, Muscogiuri G, Di Benedetto E, Zhukouskaya VV, Barrea L, Savastano S, Colao A, Di Somma C. Vitamin D and sleep regulation: is there a role for vitamin D[J]? *Curr Pharm Des*, 2020, 26:2492-2496.
- [12] Karaçan M, Usta A, Bicer S, Baktir G, İpek Gündoğan G, Sancaklı Usta C, Akinci G. Serum vitamin D levels in healthy urban population at reproductive age: effects of age, gender and season[J]. *Cent Eur J Public Health*, 2020, 28:306-312.
- [13] Lee J, Won Woo H, Kim J, Shin MH, Koh I, Youl Choi B, Kyung Kim M. Independent and interactive associations of season, dietary vitamin D, and vitamin D - related genetic variants with serum 25 (OH) D in Korean adults aged 40 years or older[J]. *Endocr J*, 2021, 68:701-711.
- [14] Wang LK, Hung KC, Lin YT, Chang YJ, Wu ZF, Ho CH, Chen JY. Age, gender and season are good predictors of vitamin D status independent of body mass index in office workers in a subtropical region[J]. *Nutrients*, 2020, 12:2719.
- [15] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96:365-408.
- [16] Karunanayake CP, Ramsden VR, Bird C, Seesequasis J, McMullin K, Fenton M, Skomro R, Kirychuk S, Rennie DC, Russell BP, Koehncke N, Smith-Windsor T, King M, Abonyi S, Dosman JA, Pahwa P. Seasonal changes in sleep patterns in two saskatchewan first nation communities[J]. *Clocks Sleep*, 2021, 3: 415-428.
- [17] Lukmanji A, Williams J, Bulloch A, Patten SB. Seasonal variation in specific depressive symptoms: a population based study[J]. *J Affect Disord*, 2020, 261:153-159.
- [18] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18:153-165.
- [19] Dong Q, Li Y. Association between serum 25-hydroxy vitamin D₃ levels and chronic insomnia [J]. *Zhongguo Lin Chuang Yi Sheng Za Zhi*, 2016, 44:22-24.[董青, 李跃. 血清 25-羟维生素 D₃ 水平与慢性失眠症的关系[J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44:22-24.]
- [20] Gao Q, Kou T, Zhuang B, Ren Y, Dong X, Wang Q. The association between vitamin D deficiency and sleep disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2018, 10: 1395.
- [21] Sharifan P, Khoshakhlagh M, Khorasanchi Z, Darroudi S, Rezaie M, Safarian M, Vatanparast H, Afshari A, Ferns G, Ghazizadeh H, Ghayour Mobarhan M. Efficacy of low-fat milk and yogurt fortified with encapsulated vitamin D₃ on improvement in symptoms of insomnia and quality of life: evidence from the SUVINA trial [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8: 4484-4490.
- [22] Bahrami A, Rezaeitalab F, Farahmand SK, Mazloum Khorasani Z, Arabi SM, Bahrami - Taghanaki H, Ferns GA, Ghayour - Mobarhan M. High - dose vitamin D supplementation and improvement in cognitive abilities, insomnia, and daytime sleepiness in adolescent girls [J]. *Basic Clin Neurosci*, 2021, 12: 339-348.
- [23] Larsen AU, Hopstock LA, Jorde R, Grimnes G. No improvement of sleep from vitamin D supplementation: insights from a randomized controlled trial [J]. *Sleep Med X*, 2021, 3:100040.
- [24] Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *BMC Psychiatr*, 2016, 16:375.
- [25] Gu X, Gu P, Liu YH, Zhang HY, Dong C, Liu HM, Wang WT, Fu Y, Li N. Correlation of sleep quality, anxiety, depression and sympathetic skin response in chronic insomnia [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2017, 50:665-670.[顾鑫, 顾平, 刘义晗, 张洪艳, 董慈, 刘惠苗, 王文婷, 付英, 李娜. 慢性失眠患者焦虑、抑郁情绪及交感神经皮肤反应的相关性[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50:665-670.]
- [26] Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25 - hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65:508-512.
- [27] Luo QX, Chen KT, Lan YL, Mo X, Chen JQ. Additive effect of serum 25-hydroxyvitamin D₃ in the treatment of depression [J]. *Jian Yan Yi Xue*, 2018, 33:491-494.[罗庆新, 陈凯婷, 蓝燕玲, 莫新, 陈家强. 25-羟基维生素 D₃ 在抑郁症治疗过程中的加成作用分析[J]. *检验医学*, 2018, 33:491-494.]
- [28] Berridge MJ. Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms [J]. *Pharmacol Rev*, 2017, 69:80-92.
- [29] Kim SY, Jeon SW, Lim WJ, Oh KS, Shin DW, Cho SJ, Park JH, Shin YC. The relationship between serum vitamin D levels, C - reactive protein, and anxiety symptoms [J]. *Psychiatry Investig*, 2020, 17:312-319.
- [30] Wu C, Ren W, Cheng J, Zhu B, Jin Q, Wang L, Chen C, Zhu L, Chang Y, Gu Y, Zhao J, Lv D, Shao B, Zhang S, He J. Association between serum levels of vitamin D and the risk of post-stroke anxiety [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95:e3566.
- [31] Eid A, Khoja S, AlGhamdi S, Alsufiani H, Alzeben F, Alhejaili N, Tayeb HO, Tarazi FI. Vitamin D supplementation ameliorates severity of generalized anxiety disorder (GAD) [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34:1781-1786.

(收稿日期:2023-06-11)

(本文编辑:栢钰)