

肝硬化并发睡眠障碍的研究进展

李心怡¹, 杨涓², 郑盛^{2*}

¹大理大学临床医学院 云南大理

²大理大学第二附属医院 云南昆明

【摘要】 多项研究指出, 肝硬化患者常常经历多种睡眠障碍, 例如失眠、夜间频繁觉醒及生物钟的紊乱等。这些睡眠问题不仅妨碍患者的日常活动, 还可能进一步加重肝脏的损伤, 形成恶性循环。本综述的目的是深入探讨肝硬化对睡眠质量的影响及其背后的相关机制, 以期为临床干预策略提供依据。研究发现, 肝硬化患者的睡眠障碍与肝功能损害、神经递质失衡、炎症因子释放、代谢紊乱等多种因素密切相关。通过药物治疗、中医疗法、营养干预及生活方式调整等多方面的干预措施, 可以有效改善肝硬化患者的睡眠质量, 从而提升其整体生活质量。

【关键词】 肝硬化; 睡眠障碍; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 日间过度嗜睡; 影响因素

【基金项目】 云南省高层次卫生健康技术人才培养经费资助 (D-2024049)、云南省高层次科技人才及创新团队选拔专项-中青年学术和技术带头人后备人才项目 (编号: 202405AC350067)、云南省地方高校 (部分) 基础研究联合专项面上项目 (编号: 202301BA070001-029, 202301BA070001-044)、云南省教育厅科学研究基金项目 (编号: 2025Y1108)

【收稿日期】 2025 年 4 月 18 日

【出刊日期】 2025 年 5 月 25 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20250225

Research progress on sleep disorders complicated with liver cirrhosis

Xinyi Li¹, Juan Yang², Sheng Zheng^{2*}

¹School of clinical medicine, Dali University, Dali, Yunnan

²The Second Affiliated Hospital of Dali University, Kunming, Yunnan

【Abstract】 Multiple studies have pointed out that patients with liver cirrhosis often experience various sleep disorders, such as insomnia, frequent awakenings at night, and disruption of the biological clock. These sleep problems not only hinder the patients' daily activities but may also further aggravate liver damage, creating a vicious cycle. The purpose of this review is to deeply explore the impact of liver cirrhosis on sleep quality and the related mechanisms behind it, with the aim of providing a basis for clinical intervention strategies. Research has found that sleep disorders in patients with liver cirrhosis are closely related to liver function impairment, neurotransmitter imbalance, release of inflammatory factors, metabolic disorders, and other factors. Through multi-faceted intervention measures such as drug treatment, traditional Chinese medicine therapy, nutritional intervention, and lifestyle adjustments, the sleep quality of patients with liver cirrhosis can be effectively improved, thereby enhancing their overall quality of life.

【Keywords】 Liver cirrhosis; Sleep disorders; Obstructive sleep apnea; Excessive daytime sleepiness; Influencing factors

1 前言

肝硬化作为一种慢性肝脏疾病, 其成因复杂多样, 患者常常面临众多系统性并发症。近年来的研究揭示, 肝硬化患者普遍存在显著的睡眠障碍, 诸如失眠、嗜睡以及昼夜节律的紊乱等问题。睡眠质量的降低不仅对患者的生活质量构成威胁, 亦可能对肝病的进展产生

负面影响^[1-3]。因此, 探讨肝硬化对睡眠质量的影响及其内在机制, 对于改善患者的整体健康状况显得尤为重要。

2 肝硬化患者的睡眠障碍类型

2.1 失眠症

失眠的表现包括入睡困难、睡眠维持困难以及早

*通讯作者: 郑盛

醒等现象^[2]。在肝硬化患者中有研究显示,失眠症的发病率显著高于一般人群,39.6%至81%的慢性肝病患者反映存在睡眠质量问题,其失眠发生率较正常对照组显著增高,且与依据 Child-Pugh 评分判定的肝病严重程度呈显著相关性^{[4][5]}。相关研究显示,肝硬化患者中有超过63%的人报告存在不同程度的睡眠障碍,而失眠症是其中最为常见的一种^[2]。这些症状不仅降低了患者的睡眠质量,还可能导致日间嗜睡和注意力不集中等问题,进一步加重肝硬化的临床表现。

失眠症的发生与肝硬化的病理生理改变息息相关。肝功能的衰退可能促进有毒物质的积累,这些毒素可能进一步影响患者的中枢神经系统,导致睡眠障碍^[4]。此外,许多肝硬化患者还合并有焦虑和抑郁等心理问题,这些心理问题通常会加剧失眠症状。

2.2 昼夜节律紊乱

昼夜节律紊乱指的是生物钟失调,影响到睡眠和觉醒周期^[6,7]。肝硬化患者中这种现象的发生频率较高,患者通常表现为睡眠时间的推迟和觉醒时间的提前^[7]。此现象可能与肝脏代谢功能的下降有关,尤其是肝脏在褪黑激素代谢中的角色。

研究证明,肝硬化患者的昼夜节律紊乱不仅关系到睡眠质量,还可能与肝性脑病的发生有一定的联系^[8]。肝性脑病是肝硬化常见的并发症之一,其症状可能包括意识模糊和认知障碍,而这些症状常常与昼夜节律的异常密切相关^[9,10]。

2.3 日间过度嗜睡

日间过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)是指患者在白天表现出异常的嗜睡状态,难以保持清醒。有研究表明,EDS是慢性肝病患者常报告的睡眠障碍之一,其发生率介于21%至50%之间^[11,12]。研究指出,原发性胆汁性胆管炎患者相较于健康人群,更易出现日间过度嗜睡和睡眠品质降低的情况,这些问题与患者的乏力感及瘙痒程度密切相关,并显著影响了患者的生活质量^[5,13]。EDS的出现可能与肝脏代谢功能的不足、体内毒素的积累以及较差的睡眠质量有关。EDS不仅影响患者的日常生活和工作,还可能引发其他健康问题,如心血管疾病等^[14]。因此,及时识别和对EDS进行干预对于提升肝硬化患者的生活质量至关重要。

2.4 阻塞性睡眠呼吸暂停

阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive Sleep Apnea, OSA)在肝硬化患者中较为常见的睡眠障碍。OSA的发生是由于上呼吸道出现完全或部分的堵塞,进而引

发慢性的间歇性缺氧状况。这会触发周期性呼吸暂停、低通气、胸腔内压变化、气体交换紊乱、睡眠碎片化和重复的间歇性缺氧序列(即慢性间歇性缺氧)。研究显示,严重OSA患者脂肪变性的患病率为85%,其中26%有肝纤维化的迹象^[15]。一项荟萃分析表明,OSA患者患脂肪变性、脂肪性肝炎和纤维化的风险增加了两倍,与肥胖无关^[16]。肝硬化病人OSA发病率为35%~45%,最高达38%^[17]。该综合症的特征是在睡眠期间反复发生呼吸暂停,从而导致夜间觉醒和日间嗜睡^[18]。OSA的发生与肝硬化患者的肥胖和颈部脂肪积聚等因素密切相关。OSA不仅损害睡眠质量,还可能导致心血管并发症的发生^[19],因此在肝硬化患者中,早期筛查和治疗此综合症显得尤为重要。

3 肝硬化患者发生睡眠障碍的机制

3.1 肝功能损害与神经递质失衡

肝硬化会导致显著的肝功能损害,从而影响体内多种生理过程,包括神经递质的平衡。肝脏是代谢和解毒的重要器官,其功能下降往往导致氨等有毒物质在体内积聚,这些物质可对中枢神经系统产生毒性影响。睡眠中断的发生源于睡眠动态平衡调节机制的紊乱,尤其是腺苷水平的异常变动。腺苷作为一种神经调节剂,通过A1腺苷受体(A1 adenosine receptors, A1AR)来调控神经递质的活动。在高氨血症的条件下,腺苷的含量会有所增加。相关研究表明,对患有高氨血症的动物实施睡眠剥夺后,其腺苷水平的上升幅度会进一步增大^[8]。肝硬化患者通常伴有神经递质的失衡,尤其是γ-氨基丁酸(GABA)和谷氨酸等重要神经递质的水平变化,这可能导致认知障碍和睡眠质量下降^[20]。此外,睡眠障碍的发生与神经递质的变化息息相关,睡眠的质量下降反过来又会加重肝功能的损害,形成恶性循环。

3.2 炎症因子

肝硬化患者常伴有全身性炎症反应,体内炎症因子的释放对睡眠质量产生显著影响^[21]。研究指出,肝硬化患者体内炎症因子,如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-6(IL-6),在睡眠障碍中起着关键作用。这些炎症因子的升高与睡眠质量下降呈正相关,可能通过影响神经系统功能及调控睡眠-觉醒周期而导致睡眠问题^[22]。此外,慢性炎症状态可能引起神经系统可塑性的改变,进一步影响睡眠的调控机制^[23]。如TNF-α水平升高与睡眠减少和质量下降相关,可能通过影响神经递质的释放和神经元兴奋性实现^[2]。同时,炎症因子的变化还可能通过调节下丘脑-垂体-肾上腺

轴 (HPA 轴) 来影响睡眠-觉醒周期, 进一步加剧睡眠障碍。因此, 炎症因子的监测和调节可能为改善肝硬化患者的睡眠质量提供新的治疗靶点。

3.3 代谢紊乱

肝硬化所引发的代谢紊乱不仅影响肝脏功能, 还对神经系统带来负面影响。肝脏是重要的代谢器官, 其调节体内糖、脂肪和蛋白质的功能一旦受到损害, 代谢产物异常累积, 如氨和脂肪酸, 将对神经系统产生毒性作用, 最终可能导致认知功能受损及睡眠质量下降^[9]。此外, 肝硬化患者常常面临营养不良, 从而加重代谢紊乱, 影响神经递质的合成与释放, 导致睡眠障碍的加重^[24]。研究显示, 改善肝硬化患者的代谢状况或许能提升其睡眠质量, 从而改善生活质量和健康状态。

3.4 尿氮水平

尿氮在肝硬化患者的睡眠质量中扮演着重要角色。肝硬化患者常见尿氮排泄异常, 尿氮的增加通常与肝功能的减退直接相关, 尤其是在肝脏合成蛋白质能力下降时, 氨基酸的代谢受到影响, 导致尿氮水平升高。尿氮的变化可能通过影响体内氮平衡, 导致肝性脑病的发生, 进而可能影响睡眠调节机制。具体来说, 肝硬化患者由于代谢紊乱, 可能导致尿氮排泄过多, 从而引起体内氮的负平衡, 这种状态与睡眠障碍的发生可能密切相关^[25]。此外, 尿氮水平的升高可能加剧体内炎症反应, 而炎症反应又会反过来影响睡眠质量。因此, 监测尿氮变化对于评估肝硬化患者的睡眠状况至关重要。

3.5 激素水平变化

肝硬化患者的激素水平变化在其睡眠质量中起到关键作用。肝脏是多种激素代谢和合成的中心, 肝功能损害会导致激素水平异常, 从而影响睡眠。研究发现, 肝硬化患者的皮质醇水平常常升高, 这与其睡眠质量下降有密切关系。皮质醇是一种与应激反应相关的激素, 升高的皮质醇水平可能导致睡眠紊乱, 表现为入睡困难和维持睡眠的困难^[26]。另外, 肝硬化还可能对褪黑激素的合成产生不良影响, 褪黑激素作为调控睡眠-觉醒周期的关键激素, 其水平出现下降可能会导致夜间睡眠时间的减少, 并进一步加重睡眠障碍^[1]。因此, 肝硬化患者的激素水平变化不仅影响其生理功能, 也对睡眠质量产生深远影响。

3.6 精神心理因素

精神心理因素在肝硬化患者的睡眠障碍中具有重要的作用。很多肝硬化患者伴随有焦虑或抑郁等心理问题, 这不仅影响其情绪状态, 还显著降低其睡眠质量。

林丽燕等^[27]对 134 名肝硬化患者进行了睡眠质量与社会支持之间的相关性研究。研究结果显示, 有 55.2% 的肝硬化患者存在睡眠障碍问题。同时, 研究还发现抑郁情绪与睡眠障碍之间存在正相关关系, 而社会支持与睡眠障碍则呈负相关关系。因此, 对于肝硬化患者而言, 进行心理评估与干预, 以改善其心理健康, 对于提升睡眠质量和生活水平具有重要的意义。通过心理治疗和药物干预, 可以有效缓解患者的焦虑和抑郁症状, 从而改善其睡眠状况^[2]。

4 肝硬化患者针对睡眠问题的干预措施

首先, 药物干预被广泛研究, 包括使用镇静药物和抗抑郁药物来提高睡眠质量。美国睡眠医学会的临床实践指南强调, 对于睡眠障碍, 应采取药物与非药物相结合的治疗方式。但需注意, 肝硬化患者的药物代谢能力减弱, 使用治疗药物时需格外谨慎, 以避免药物蓄积及副作用的发生。苯二氮䓬类药物在控制睡眠障碍方面展现出了疗效, 一项随机对照研究证实, 肝硬化患者在连续 4 周服用 5mg 唑吡坦后, 总睡眠时间延长, 睡眠效率提升, 各项睡眠参数均有所改善^[28]。

此外, 乳果糖的应用在肝性脑病治疗中显得尤为重要, 它能有效减少肠道对氨的吸收, 显著改善患者的神经认知功能及生活质量。一项对比研究观察了无肝性脑病与轻度肝性脑病肝硬化患者在服用乳果糖三个月后的变化, 结果显示, 轻度肝性脑病患者的睡眠质量及生活质量均得到了明显提升^[29]。另有研究指出, 短期内使用褪黑激素治疗 Child-Pugh A 级和 B 级肝硬化患者的睡眠障碍是安全有效的。然而, 目前国外关于褪黑激素在肝硬化患者睡眠改善方面的研究仍显不足, 样本量较小, 而国内相关研究几乎空白, 因此其临床疗效仍需进一步深入探索与验证^[12,30]。

其次, 中医治疗也有研究显示对肝硬化患者的睡眠有一定改善, 姜昊^[31]等选取了失眠的肝硬化患者作为主要研究对象, 将其分为对照组与治疗组。对照组接受常规护理措施, 而治疗组在此基础上结合了择时艾灸与耳穴埋籽疗法。研究结果表明, 耳穴埋籽择时治疗在一定程度上能够缓解肝硬化患者的失眠症状, 从而提升患者的生活质量。

由于肝硬化腹水会反复发作, 患者身心受损情况下易出现焦虑、抑郁等负性情绪, 目前对于肝硬化患者腹水的治疗也可改善患者的睡眠情况, 目前, 有关肝硬化腹水患者的治疗研究表明, 适当的干预措施可以改善其睡眠状况。一项研究通过对肝硬化腹水患者进行分组, 将其分为对照组和观察组 (共 40 例), 对照组

实施人性化护理, 观察组在此基础上增加红外线治疗仪的使用。研究表明, 将红外线治疗仪与人性化护理措施相结合, 能够显著缓解肝硬化腹水患者的腹水状况, 提高其睡眠质量和生活水平, 同时改善患者的舒适度和护理满意度^[32]。

营养干预被认为有助于改善肝硬化患者的睡眠质量。有研究证实, 改善患者的营养状况能够减轻睡眠障碍, 尤其是在存在营养不良的情况下^[24]。例如, 补充特定的营养素(如维生素 D 和锌)可能对改善睡眠质量起到积极作用。

此外, 通过改变生活方式和环境条件也可改善睡眠质量。通过营造安静舒适的睡眠环境, 并结合规范的用药指导, 肝硬化患者的睡眠质量有了明显提高。然而, 睡眠卫生干预措施需长期坚持, 帮助患者建立规律的作息时间, 方能有效改善其睡眠状况。

5 结论

肝硬化对患者的睡眠质量有着明显的影响, 其原因的复杂性不仅表现在生理和生化因素的交互作用, 还涵盖了心理、社会以及环境等多个方面。随着对肝硬化患者睡眠问题研究的深入, 临床工作者逐渐意识到, 提升睡眠质量不仅能够改善患者的生活质量, 甚至可能在一定程度上影响肝硬化的发展及预后结果。

参考文献

- [1] Marjot T, Ray D W, Williams F R, et al. Sleep and liver disease: a bidirectional relationship[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 6(10): 850-863.
- [2] Plotogea O M, Diaconu C C, Gheorghe G, et al. The Prevalence and Association of Cognitive Impairment with Sleep Disturbances in Patients with Chronic Liver Disease[J]. *Brain Sciences*, 2022, 12(4): 444.
- [3] Moreno C, Qi X. Evolution in diagnosis and management of chronic liver diseases[J]. *United European Gastroenterology Journal*, 2023, 11(10): 945-947.
- [4] Dong S, Zhou S, Liu J, et al. Associations between sleep disorders and clinical outcomes of patients with primary biliary cholangitis[J]. *Advances in Medical Sciences*, 2024, 69(2): 385-390.
- [5] 张文欣, 杨慧, 张晓倩, 等. 睡眠障碍同慢性肝病相关性的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学 杂志*, 2023, 32(12): 1413-1418.
- [6] Steele T A, St Louis E K, Videnovic A, et al. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 53-74.
- [7] Costa R, Mangini C, Domenic E D, et al. Circadian rhythms and the liver[J]. *Liver International*, 2023, 43(3): 534-545.
- [8] Granados - Fuentes D, Cho K, Patti G J, et al. Hyperammonaemia disrupts daily rhythms reversibly by elevating glutamate in the central circadian pacemaker[J]. *Liver International*, 2023, 43(3): 673-683.
- [9] Arjunan A, Sah D K, Jung Y D, et al. Hepatic Encephalopathy and Melatonin[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(5): 837.
- [10] Ishay Y, Kolben Y, Kessler A, et al. Role of circadian rhythm and autonomic nervous system in liver function: a hypothetical basis for improving the management of hepatic encephalopathy[J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2021, 321(4): G400-G412.
- [11] Tseng H H, Hwang S W, Hwang S R, et al. Impact of common diseases and habits on daytime sleepiness in adults[J]. *Medicine*, 2022, 101(31): e29601.
- [12] 肖乐尧, 杨平, 张莉, 等. 肝硬化病人睡眠障碍的研究进展[J]. *护理研究*, 2023, 37(4): 630-634.
- [13] Zhao C, Zang B, Liu Q, et al. Psychological factors and biochemical indicators influencing sleep disturbance of patients with primary biliary cholangitis in China: a cross-sectional survey analysis[J]. *Frontiers in Medicine*, 2024, 11: 1444473.
- [14] Bock J, Covassin N, Somers V. Excessive daytime sleepiness: an emerging marker of cardiovascular risk[J]. *Heart*, 2022, 108(22): 1761-1766.
- [15] Ding X, Zhao L, Cui X, et al. Mendelian randomization reveals no associations of genetically- predicted obstructive sleep apnea with the risk of type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, and coronary heart disease[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2023, 14: 1068756.
- [16] Tang H, Lv F, Zhang P, et al. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Frontiers in*

- Endocrinology, 2023, 14: 1254459.
- [17] Hernández-Bustabad A, Morales-Arraez D, González-Paredes F J, et al. Chronic intermittent hypoxia promotes early intrahepatic endothelial impairment in rats with nonalcoholic fatty liver disease[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2022, 323(4): G362-G374.
- [18] Hakami A, Hakami R A, Al-Amer M A, et al. Prevalence of Sleep Disorders Among the General Population of the Jazan Region of Southwest Saudi Arabia[J]. Cureus, 2023[2025-02-23].
- [19] Wu B, Tarraf W, Wallace D M, et al. Cardiovascular correlates of sleep apnea phenotypes: Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL)[J]. PLOS ONE, 2022, 17(4): e0265151.
- [20] Wang Z, Wang Y, Huang J, et al. Sleep Disturbance Affects Immune Factors in Clinical Liver Cancer Patients[J]. Current Oncology, 2022, 29(10): 7943-7952.
- [21] Veler H. Sleep and Inflammation[J]. Sleep Medicine Clinics, 2023, 18(2): 213-218.
- [22] Yang Y, Gu K, Meng C, et al. Relationship between sleep and serum inflammatory factors in patients with major depressive disorder[J]. Psychiatry Research, 2023, 329: 115528.
- [23] Visallini T S, Parameswari R P. Retrospective Case Study on the Evaluation of Inflammatory Markers, Macrophage Inhibitory Protein-1 α and Interferon- γ in Sleep Deprivation Condition[J]. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, 2024, 16(Suppl 2): S1326-S1329.
- [24] Hui Y, Guo G, Mao L, et al. Associations of Multiple Serum Trace Elements with Abnormal Sleep Duration Patterns in Hospitalized Patient with Cirrhosis[J]. Biological Trace Element Research, 2023, 201(7): 3202-3209.
- [25] Vilstrup H, Eriksen P L, Kjærgaard K, et al. Down the road towards hepatic encephalopathy. Urea synthesis - the liver workhorse of nitrogen metabolism[J]. Metabolic Brain Disease, 2024, 40(1): 49.
- [26] Yu Z, Yan X, Bai X, et al. Association Between Cardiovascular Health and Cirrhosis and Mortality: Insights From a Comprehensive Cross-sectional Study[J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2024[2025-02-24].
- [27] 林丽燕, 王碧芬, 赖瑾. 住院乙型肝炎肝硬化患者睡眠障碍与社会支持的相关性研究[J]. 护理实践与研究, 2021, 18(10): 1469-1473.
- [28] Niezen S, Noll A, Bamporiki J, et al. Management of fatigue and sleep disorders in patients with chronic liver disease[J]. Clinical Liver Disease, 2024, 23(1)[2025-03-01].
- [29] Tapper E B, Ufere N N, Huang D Q, et al. Review article: current and emerging therapies for the management of cirrhosis and its complications[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2022, 55(9): 1099-1115.
- [30] Colares J R, Hartmann R M, Schemitt E G, et al. Melatonin prevents oxidative stress, inflammatory activity, and DNA damage in cirrhotic rats[J]. World Journal of Gastroenterology, 2022, 28(3): 348-364.
- [31] 姜昊, 熊振芳, 李芷涵, 等. 艾灸联合耳穴埋籽择时治疗肝硬化患者失眠的临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(04): 902-905.
- [32] 陈易红, 陈萍. 红外线治疗仪联合人性化护理对肝硬化腹水患者腹水及睡眠质量的影响[J]. 医疗装备, 2023, 36(18): 151-154.
- 版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**