

# 肝豆状核变性患者睡眠障碍发展轨迹及与抑郁的交叉滞后回归分析

潘新霞, 张亮亮, 刘永凤, 胡章芹

**摘要:** **目的** 探讨肝豆状核变性(又称Wilson病,WD)患者睡眠障碍的变化趋势,并通过交叉滞后回归分析,揭示睡眠障碍与抑郁之间的双向影响关系。**方法** 研究纳入2024年1月—2024年6月符合诊断标准的WD患者80例,采用纵向设计,随访3个月。通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估睡眠质量,以贝克抑郁量表(BDI)评估抑郁水平,观察时间节点分别为入组时(T0)、入组1个月(T1)和入组3个月(T2)。采用无条件模型分析睡眠障碍的变化轨迹,并利用交叉滞后回归模型分析睡眠障碍与抑郁的时间序列关系。**结果** T0~T2期间,WD患者PSQI评分和BDI评分均出现了明显升高( $P<0.05$ );截距因子(睡眠障碍初始状态)方差评估为10.83( $P<0.01$ ),斜率因子(睡眠障碍变化速率)的方差估计为1.20( $P<0.01$ ),截距和斜率之间存在显著负相关( $r=-0.25, P<0.01$ );3次测量的PSQI评分和BDI评分相关性分析结果显示,PSQI与BDI评分均呈正相关( $r\in[0.19, 0.96], P<0.01$ );交叉滞后模型分析结果显示WD患者睡眠障碍指向抑郁的路径均显著( $P<0.01$ ), $\beta$ 分别为0.392和0.347,同时抑郁对睡眠障碍的所有路径均显著( $P<0.01$ ), $\beta$ 分别为0.273和0.372,WD患者睡眠障碍与抑郁存在跨时间点的双向预测关系。**结论** WD患者的睡眠障碍与抑郁之间存在显著的双向交互关系,其中抑郁对睡眠障碍的影响更为突出。因此,临床干预应同步关注睡眠与心理状态,通过联合管理提升疾病控制效果。

**关键词:** 肝豆状核变性; 睡眠障碍; 抑郁; 交叉滞后回归; 纵向研究

**中图分类号:**R742.4 **文献标识码:**A

**The development trajectory of sleep disturbance in patients with hepatolenticular degeneration and its relationship with depression: A cross-lagged regression analysis** PAN Xinxia, ZHANG Liangliang, LIU Yongfeng, HU Zhangqin. (Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the changing trend of sleep disturbance in patients with hepatolenticular degeneration and the bidirectional relationship between sleep disturbance and depression through a cross-lagged regression analysis. **Methods** A total of 80 patients who met the diagnostic criteria for WD from January to June 2024 were enrolled in this longitudinal study and were followed up for 3 months. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to assess sleep quality, and Beck Depression Inventory (BDI) was used to assess the severity of depression, at the time of enrollment (T0), at 1 month after enrollment (T1), and at 2 months after enrollment (T3). An unconditional growth model was used to analyze the trajectory of sleep disturbance, and a cross-lagged regression model was used to investigate the temporal relationship between sleep disturbance and depression. **Results** From T0 to T2, there were significant increases in PSQI and BDI scores in all WD patients ( $P<0.05$ ). The variance of the intercept factor (the initial status of sleep disturbance) was estimated at 10.83 ( $P<0.01$ ), and the variance of the slope factor (the rate of change in sleep disturbance) was 1.20 ( $P<0.01$ ), with a significant negative correlation between the intercept and the slope ( $r=-0.25, P<0.01$ ). The correlation analysis of PSQI and BDI scores across the three time points revealed a positive correlation between PSQI and BDI scores ( $r\in[0.19, 0.96], P<0.01$ ). The cross-lagged model analysis showed that sleep disturbance significantly predicted subsequent depression ( $P<0.01$ ), with standardized regression coefficients ( $\beta$ ) of 0.392 and 0.347, respectively; meanwhile, depression also significantly predicted subsequent sleep disturbance ( $P<0.01$ ), with  $\beta$  of 0.273 and 0.372, respectively. These findings suggested a bidirectional predictive relationship between sleep disturbance and depression in WD patients over time. **Conclusion** There is a bidirectional relationship between sleep disturbance and depression in patients with WD, and depression has a more pronounced influence on sleep disturbance. Therefore, clinical interventions should focus on both sleep and psychological state, and combined management should be performed to improve the effect of disease control.

**Key words:** hepatolenticular degeneration; Sleep disturbance; Depression; Cross-lagged regression; Longitudinal study

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration), 又称Wilson病(Wilson disease, WD), 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢疾病<sup>[1]</sup>, 主要病理特征为铜离子在肝脏、角膜、大脑等器官内异常积累<sup>[2]</sup>, 继而导致组织器官损害以及角膜凯-弗环(Kayser-Fleischer ring, 简称K-F环)<sup>[3]</sup>。值得注意的是, 约有54.1%的WD患者伴有睡眠障碍<sup>[4]</sup>, 部分WD患者首发症状为

日间嗜睡<sup>[5]</sup>。目前认为, WD患者的睡眠障碍与多巴胺神经元减少有关, 但临床上较少关注WD患者

收稿日期:2025-04-30; 修订日期:2025-08-02

基金项目:安徽省自然科学基金青年项目(2208085QH263)

作者单位:(安徽中医药大学神经病学研究所附属医院, 安徽 合肥 230001)

通信作者:刘永凤, E-mail:3293365005@qq.com

的睡眠障碍发展轨迹。同时,抑郁在WD患者中普遍存在,这种抑郁考虑与神经障碍、急慢性肝病、生活质量下降等多种因素相关<sup>[6,7]</sup>,而睡眠障碍可能是潜在的助力因素。目前尚未有研究揭示WD患者睡眠障碍与抑郁的相互关联,抑郁是否会对WD患者睡眠障碍的动态变化产生影响有待深入分析研究。本文旨在分析探讨WD患者睡眠障碍的变化趋势,并通过交叉滞后回归分析,揭示睡眠障碍与抑郁之间的双向影响关系,并为今后改善WD患者睡眠障碍提供新思路。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2024年1月—2024年6月期间,于安徽中医药大学神经病学研究所附属医院就诊并确诊为WD的80例患者纳入研究。80例患者中男性47例,女性33例,年龄18~60岁,平均年龄(31.28±8.02)岁。受教育程度:高中以下者27例、高中或中专者13例、大专15例、本科20例、研究生5例。临床分型:肝型33例、脑型47例。纳入标准:(1)符合《2022年英国肝病学会实践指南:肝豆状核变性的评估诊断和治疗管理》<sup>[8]</sup>诊断标准;(2)经问卷调查明确存在睡眠障碍和抑郁问题,匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)≥7分,贝克抑郁自评量表(Beck Depression Inventory, BDI)评分在5~15分;(3)年龄≥18岁,初中以上文化程度,意识状态良好,认知状态良好,能够自主完成问卷量表调查;(4)自愿参与本研究并签署知情文件。排除标准:(1)合并其他神经系统疾病;(2)既往有严重抑郁症,并正在服用抗抑郁药物治疗。

1.2 研究工具 (1)一般资料调查表自行设计,内容包括年龄、性别、临床分型及文化程度等。年龄参考沃洪云等<sup>[9]</sup>报道分为18~35岁和≥35岁2个亚组;性别分为男性和女性2个亚组,临床分型分为肝型和脑型2个亚组,受教育程度分为高中以下、高中或中专、专科、本科及研究生5个亚组。

(2)贝克抑郁自评量表(BDI):由美国著名心理学家Beck编制,该量表共包含13个条目,单个条目评分0~3分,总分不超过4分为无抑郁,总分在5~7分为轻度抑郁,总分在8~15分为中度抑郁,总分≥16分为重度抑郁。在本研究中测得量表的Cronbach's α系数为0.87<sup>[10]</sup>。

(3)匹兹堡睡眠质量指数(PSQI):PSQI共包含7

个维度,每个维度根据困难严重程度从轻到重计0~3分,总分为0~21分,总分≤7分为睡眠正常,总分>7分为存在睡眠障碍。在本研究中Cronbach's α系数为0.82<sup>[11]</sup>。

1.3 研究方法 本研究采用纵向研究设计,设定为期3个月的随访周期,调查时间节点分别为入组时(T0)、入组1个月(T1)和入组3个月(T2)。该时间跨度可保障研究可操作性的,具有较高的现实可行性与数据可靠性。在数据采集环节,研究团队首先获得受访者的知情同意,并通过统一的引导语向参与者详细说明研究目的及信息保密原则,确保其对研究意义的理解与参与的自愿性。在正式调查过程中,由2名经过标准化培训的研究人员实施数据采集,采用面对面访谈、自我评估及现场测量等多种方式相结合的方式,以提升信息收集的全面性与准确性。对于表述不清或信息不完整的受访者,研究者将查阅其病历资料以补充必要信息。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )描述,计数资料以[n(%)]描述,相关Pearson分析睡眠障碍与焦虑的相关性,采用Mplus7.0软件构建交叉滞后回归分析模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 WD患者睡眠障碍及抑郁发展趋势分析 T0~T2期间,WD患者PSQI评分和BDI评分均出现了明显升高( $P < 0.05$ ),这表明T0~T2期间睡眠障碍和抑郁均明显加重(见表1)。

表1 WD患者睡眠障碍及抑郁发展趋势分析( $\bar{x} \pm s$ )

维度	T0	T1	T2	F值	P值
PSQI总分	10.83±1.38	14.21±2.01	15.05±2.01	118.20	<0.01
BDI评分	9.03±1.53	12.05±1.20	10.05±1.64	88.07	<0.01

2.2 WD患者睡眠障碍的发展轨迹:无条件模型 基于无条件模型分析WD患者睡眠障碍发展轨迹,结果显示截距因子(睡眠障碍初始状态)方差评估为10.83( $P < 0.01$ ),斜率因子(睡眠障碍变化速率)的方差估计为1.20( $P < 0.01$ ),截距和斜率之间存在显著负相关( $r = -0.25, P < 0.01$ )(见表2)。

表2 无条件潜在变量增长模型结果

增长因子	名称	估计值	标准误	估计值/标准误	P值
均值	截距	10.83	0.13	83.31	<0.01
	斜率	2.11	0.12	17.58	<0.01
方差	截距	1.20	0.30	4.00	<0.01
	斜率	0.85	0.22	3.86	<0.01
截距与斜率相关性		-0.25	0.10	-2.50	<0.01

2.3 WD患者睡眠障碍与抑郁的相关性 3次测量的PSQI评分和BDI评分相关性分析结果显示,PSQI与BDI评分均呈正相关 $\{r \in [0.19, 0.96], P < 0.01\}$ ,即总体上WD患者抑郁程度越严重,PSQI评分越高,睡眠障碍越严重。同时,这一结果表明WD患者睡眠障碍与抑郁同时满足同时相关性和继时相关性(见表3)。

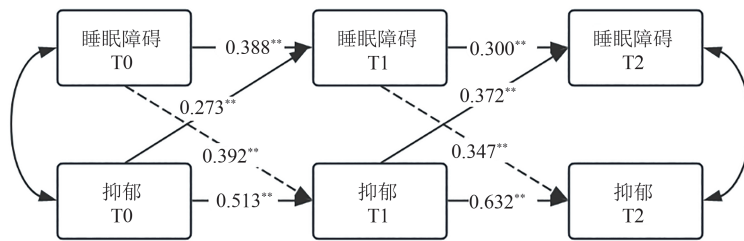
2.4 WD睡眠障碍与抑郁的交叉滞后回归分析 分别以PSQI得分和BDI得分为因变量进行多

重线性回归,提示年龄和受教育程度与2个变量关联较强,将其纳入交叉滞后模型进行控制,结果显示模型饱和(RMSEA=0.399,CFI=0.786,TLI=0.399),因此不再估计其拟合指数,仅关注其路径系数。基于分析可知,WD患者睡眠障碍指向抑郁的路径均显著( $P < 0.01$ ),标准化回归系数( $\beta$ )分别为0.392和0.347,同时抑郁对睡眠障碍的所有路径均显著( $P < 0.01$ ), $\beta$ 分别为0.273和0.372,这表明WD患者睡眠障碍与抑郁存在跨时间点的双向预测关系(见图1)。

表3 WD患者睡眠障碍与抑郁的相关性

指标	BDI_T0	PSQI_T0	BDI_T1	PSQI_T1	BDI_T2	PSQI_T2
BDI_T0	1.00					
PSQI_T0	0.40**	1.00				
BDI_T1	0.96**	0.51**	1.00			
PSQI_T1	0.87**	0.81**	0.85**	1.00		
BDI_T2	0.93**	0.61**	0.92**	0.75**	1.00	
PSQI_T2	0.86**	0.79**	0.90**	0.85**	0.81**	1.00

注:\*表示 $P < 0.05$ ,\*\*表示 $P < 0.01$ 。



注:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

图1 WD睡眠障碍与抑郁的交叉滞后回归分析

### 3 讨论

睡眠障碍属于WD患者的亚临床表现之一,但睡眠问题往往被神经系统症状以及肝脏症状所掩盖。近几年来,临床上关于WD的系统性睡眠障碍问题研究报道逐步增多<sup>[12,13]</sup>,报道的具体问题包括失眠、日间嗜睡、易惊醒等等<sup>[14-16]</sup>。目前认为WD患者的睡眠障碍可能涉及多种机制,包括睡眠-觉醒相关神经递质失调、睡眠-觉醒途径病变、睡眠中枢损伤等<sup>[17]</sup>。然而,也有研究指出,即便在脑神经元功能基本正常的WD患者中,仍可能出现持续睡眠障碍,提示该类睡眠问题可能并非单一病理机制所致<sup>[18]</sup>。情绪因素,尤其是抑郁,可能在其中发挥潜在作用,但尚缺乏明确证据。Litwin等<sup>[19]</sup>报道发现当WD患者出现持续睡眠障碍后,会导致严重抑郁,而抑郁是否会反过来加重睡眠障碍,抑郁是否为加重睡眠障碍的诱因仍缺乏系统性研究。因此,本研究对WD患者睡眠障碍与抑郁之间的动态关系进行了深入分析。

本研究通过PSQI对WD患者进行了3次睡眠质

量评估以反映其睡眠水平的动态变化,结果显示WD患者的PSQI在T0-T1期间PSQI评分出现了明显增长,提示WD患者睡眠障碍出现了明显加重。基于发展轨迹进行的分析结果可知,初始截距较高说明入组时患者普遍存在明显的睡眠障碍;斜率因子方差达到统计学显著则说明患者睡眠障碍呈一定的动态变化趋势。截距-斜率之间的负相关关系则表明初始睡眠障碍程度较高者,其随时间的恶化速度较慢,而初始睡眠障碍较轻者可能面临更快的症状进展,这提示临床应密切关注早期症状轻微但进展迅速的患者。同时,T1时间节点时BDI评分明显高于T0,由此可以推测抑郁情况的加重导致睡眠质量的持续下降,二者的相关性分析结果也证实了这一结论,这提示临床上需持续重视WD患者的睡眠障碍及抑郁情况,及早开展认知行为疗法干预,同时加强抑郁评估与管理。对中重度患者可联合药物治疗,并辅以睡眠卫生指导及健康教育。

为进一步明确WD患者睡眠障碍与抑郁在时间维度上的因果关系,本研究采用交叉滞后回归分析,结果显示两者之间存在显著的双向影响关系,且均可跨时间点相互预测。这一发现可能反映了WD患者神经精神症状的复杂病理机制:铜代谢紊乱对基底节、边缘系统及大脑皮质功能的影响,可能同时扰乱睡眠调节与情绪控制系统<sup>[20,21]</sup>。交叉滞后模型进一步显示,抑郁状态可预测WD患者未来3个月内的睡眠障碍,而睡眠障碍同样可预测后续3个月内的抑郁变化,提示二者可能互为因果。抑郁状态对睡眠质量的负面影响可能源于WD患者因神经系统损害或肝功能异常引发的情绪低落,而抑郁可通过神经内分泌通路干扰睡眠节律,进而加重睡眠障碍。这提示抑郁的有效管理可能有助于改善睡眠状况。反之,睡眠障碍对抑郁的预测作用表明,其不仅是WD病理过程的直接表现,也可能通过持续影响心理状态而促进抑郁的发展。因此,抑郁与睡眠障碍在WD患者中的交互作用不容忽视,临床干预应关注二者的联动机制并同步管理。本研究的不足之处包括睡眠障碍评估为主观量表评估,未能开展睡眠监测,且观察周期较短,仅追踪了3个时间节点的数据,希望今后可逐步开展大样本、长周期研究,并纳入青少年儿童、老年WD患者以进一步提高研究质量。

综上所述,WD患者的睡眠障碍与抑郁之间存在显著的双向交互关系,其中抑郁对睡眠障碍的影响更为突出。因此,临床干预应同步关注睡眠与心理状态,通过联合管理提升疾病控制效果。

**伦理学声明:**本研究已通过安徽中医药大学神经病学研究所附属医院医学伦理委员会批准[批号:2023伦字(14)号],患者均签署知情同意书。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**潘新霞负责论文设计、起草论文;张亮亮负责临床资料收集、研究过程实施、论文修改;胡章芹负责统计学分析、绘制图表;刘永凤负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

#### [参考文献]

- [1] Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(6): 512-520.
- [2] Lo C, Bandmann O. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 142: 7-17.
- [3] Nilles C, Obadia MA, Sobesky R, et al. Diagnosis and outcomes of late-onset Wilson's disease: A national registry-based study[J]. *Mov Disord*, 2023, 38(2): 321-332.

- [4] Xu J, Deng Q, Qin Q, et al. Sleep disorders in Wilson disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(2): 219-230.
- [5] Jang JW, Park SY, Park YH, et al. Hypersomnia as presenting symptom in Wilson's disease[J]. *Dement Neurocognitive Disord*, 2013, 12(2): 52.
- [6] Schaefer M, Gotthardt DN, Ganion N, et al. Wilson disease: Health-related quality of life and risk for depression[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(3): 349-356.
- [7] 陈红, 胡文彬. 肝豆状核变性患者的海马亚区损伤及其与焦虑、抑郁的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(9): 798-801.
- [8] Shribman S, Marjot T, Sharif A, et al. Investigation and management of Wilson's disease: A practical guide from the British Association for the Study of the Liver[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(6): 560-575.
- [9] 沃洪云, 康成为, 詹蕾, 等. 35岁以上肝豆状核变性患者的临床特征分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(1): 116-120.
- [10] Jackson-Koku G. Beck depression inventory[J]. *Occup Med*, 2016, 66(2): 174-175.
- [11] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(3): 260-263.
- [12] Jernajczyk W, Litwin T, Czlonkowska A, et al. Sleep disturbances in newly diagnosed treatment-naïve patients with Wilson's disease[J]. *Acta Neurol Belg*, 2022, 122(3): 745-751.
- [13] Voloshyna D, Bseiso A, Shaik TA, et al. Rapid eye movement behavior sleep disorder as a primary manifestation of Wilson disease: A gateway to early intervention[J]. *Cureus*, 2022, 14(9): e29618.
- [14] Cochen de Cock V, Lacombe S, Woimant F, et al. Insomnie et troubles du comportement en sommeil paradoxal: Les troubles méconnus de la maladie de Wilson[J]. *Rev Neurol*, 2022, 178: S137.
- [15] Trindade MC, Bittencourt T, Lorenzi-Filho G, et al. Restless legs syndrome in Wilson's disease: frequency, characteristics, and mimics[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(2): 211-218.
- [16] Tribl GG, Bor-Seng-Shu E, Trindade MC, et al. Wilson's disease presenting as rapid eye movement sleep behavior disorder: A possible window to early treatment[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72(9): 653-658.
- [17] Cochen De Cock V, Girardot-Tinant N, Woimant F, et al. Sleep abnormalities in Wilson's disease[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2018, 20(11): 46.
- [18] Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: An update on the pathophysiology and therapeutic options[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(2): 142-151.
- [19] Litwin T, Dusek P, Szafranski T, et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: Possibilities and difficulties for treatment[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2018, 8(7): 199-211.
- [20] 尤志菲, 王晓平. 肝豆状核变性睡眠障碍初步研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16(5): 280-284.
- [21] 解冰川, 王文婷, 申致远, 等. 以精神行为异常起病的肝豆状核变性临床分析及文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(11): 1023-1026.

引证本文:潘新霞,张亮亮,刘永凤,等. 肝豆状核变性患者睡眠障碍发展轨迹及与抑郁的交叉滞后回归分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2026,43(2):131-134.