

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH260418

慢性肝病与抑郁障碍的关联性及其夜间睡眠时长的中介效应分析

韩潘十力^{1,2,3}, 冯悦^{1,2,3}, 高沿航^{1,2,3}

1 吉林大学第一医院感染病中心肝病科, 长春 130021

2 吉林大学代谢性肝病吉林省重点实验室, 长春 130021

3 中国—新加坡“一带一路”肝病联合实验室, 长春 130021

通信作者: 高沿航, yanhang@mail.jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-8590-6706)

摘要: **目的** 探讨慢性肝病(CLD)与抑郁之间的关联,并分析夜间睡眠时长在其中的中介作用,同时比较该关系在中美人群中的一致性。**方法** 整合中国健康与养老追踪调查(CHARLS)($n=14\,225$)与美国国家健康与营养检查调查(NHANES)($n=11\,353$)两大数据库,将研究对象分为CLD组与非CLD组,采用递进式Logistic回归模型评估CLD与抑郁的独立关联;以Bootstrap重抽样(1 000次)量化夜间睡眠时长在其中的中介效应比例,并按户籍/种族、收入等分层检验交互效应。计量资料2组间比较采用成组 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验;采用多因素Logistic回归模型分析不同类型CLD与抑郁的关系。**结果** 经多因素校正后,CLD与抑郁风险升高显著关联[CHARLS:比值比(OR)=1.76,95%置信区间(CI):1.46~2.12, $P<0.001$;NHANES: $OR=1.87$,95% CI :1.50~2.35, $P<0.001$]。夜间睡眠时长在CLD与抑郁的关联中发挥部分中介作用,在CHARLS和NHANES数据库中的中介效应占比分别为12.41%和2.16%,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。交互分析显示,在CHARLS数据库中,CLD与抑郁关联在农业户口人群中更为显著($OR=2.07$,95% CI :1.67~2.57, $P<0.001$);在NHANES中,CLD与抑郁关联在中等贫困收入比人群中更为显著,CLD患者抑郁风险增加($OR=2.66$,95% CI :1.92~3.69, $P<0.001$)。亚型分析表明,自身免疫性肝炎($OR=3.63$,95% CI :1.49~8.88, $P=0.005$)、肝硬化($OR=2.46$,95% CI :1.32~4.60, $P=0.005$)与脂肪肝($OR=1.75$,95% CI :1.27~2.39, $P=0.001$)均显著增加抑郁风险,病毒性肝炎与其他肝病则未达统计学意义(P 值均 >0.05)。**结论** 本研究在人群层面观察到CLD与抑郁之间存在显著关联,并提示夜间睡眠时长在其中可能发挥部分中介作用,该结果在中美人群中具有一致性。研究结果为理解CLD相关抑郁的潜在机制提供了量化参考,并提示在CLD管理中关注睡眠问题具有潜在意义。

关键词: 慢性肝病; 睡眠; 抑郁; 中介分析

基金项目: 国家自然科学基金(U24A20654, 82170602); 吉林省自然科学基金自由探索重点项目(YDZJ202401427ZYTS); 吉林省肝脏代谢重点实验室(YDZJ202502CXJD002); 国家重点研发计划(2024YFE0213800)

Analysis of the association between chronic liver disease and depressive disorder and the mediating effect of nocturnal sleep duration

HAN Panshili^{1,2,3}, FENG Yue^{1,2,3}, GAO Yanhang^{1,2,3}

1. Department of Hepatology, Center of Infectious Diseases and Pathogen Biology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Jilin Provincial Key Laboratory of Metabolic Liver Diseases, Jilin University, Changchun 130021, China; 3. China-Singapore Belt and Road Joint Laboratory on Liver Disease Research, Changchun 130021, China

Corresponding author: GAO Yanhang, yanhang@mail.jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-8590-6706)

Abstract: Objective To investigate the association between chronic liver disease (CLD) and depression and the mediating role of nocturnal sleep duration, as well as the consistency of this association between Chinese and American populations. **Methods** The data from two databases were integrated, i.e., China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) ($n=14\,225$) in China and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ($n=11\,353$) in the United States, and the subjects

were divided into CLD group and non-CLD group. A stepwise Logistic regression model was used to assess the independent association between CLD and depression. Bootstrap resampling (1 000 times) was used to quantify the proportion of the mediating effect of nocturnal sleep duration, and interaction effects were evaluated through stratified analyses based on the factors including registered residence/race and income. The independent-samples *t* test was used for comparison of continuous data between two groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data; a multivariate Logistic regression model analysis was used to investigate the association of different types of CLD with depression. **Results** After multivariate adjustment, CLD was significantly associated with the increased risk of depression (CHARLS: odds ratio [OR]=1.76, 95% confidence interval [CI]: 1.46—2.12, $P<0.001$; NHANES: OR=1.87, 95%CI: 1.50—2.35, $P<0.001$). Nocturnal sleep duration played a partial mediating role in the association between CLD and depression, with a mediating effect accounted for 12.41% in CHARLS and 2.16% in NHANES ($P<0.05$). The interaction analysis showed that in CHARLS, the association between CLD and depression was more significant in the residents with agricultural registered permanent residence (OR=2.07, 95%CI: 1.67—2.57, $P<0.001$), and in NHANES, this association was more significant in the population with moderate poverty income ratio (OR=2.66, 95% CI: 1.92—3.69, $P<0.001$). The subtype analysis showed that autoimmune hepatitis (OR=3.63, 95%CI: 1.49—8.88, $P=0.005$), liver cirrhosis (OR=2.46, 95%CI: 1.32—4.60, $P=0.005$), and fatty liver disease (OR=1.75, 95%CI: 1.27—2.39, $P=0.001$) significantly increased the risk of depression, while no statistical significance was observed for viral hepatitis or other liver diseases ($P>0.05$). **Conclusion** This study reveals the significant association between CLD and depression at the population level and suggests that nocturnal sleep duration may play a partial mediating role, which is consistent between the Chinese and American populations. These research findings provide quantitative evidence-based support for understanding the underlying mechanism of CLD-related depression and points out the potential significance of sleep issues in CLD management.

Key words: Chronic Liver Disease; Sleep; Depression; Mediation Analysis

Research funding: National Natural Science Foundation of China(U24A20654,82170602); Natural Science Foundation for Self-Exploration Research of Jilin Province(YDZJ202401427ZYTS); Jilin Provincial Key Laboratory of Metabolic Liver Diseases(YDZJ202502CXJD002); National Key Research and Development Program of China(2024YFE0213800)

慢性肝病(chronic liver disease, CLD)是一类包括病毒性肝炎、酒精性肝炎及代谢相关脂肪性肝炎在内的慢性进行性肝脏疾病,是导致肝硬化和肝细胞癌的主要病因^[1]。全球每年因CLD病死约200万人^[2-3],相关的社会经济负担巨大,估计全球年经济损失约达325亿美元^[2]。除进展为肝硬化、肝衰竭和肝癌外,CLD还可通过持续性低水平全身炎症反应、内分泌紊乱与神经递质代谢异常,显著增加肝外器官功能障碍风险,造成巨大疾病负担^[4-7]。近年来,CLD所致“非肝死亡”日益受到关注,其中抑郁障碍与睡眠障碍已成为降低患者生活质量、增加全因死亡率的重要因素^[8-10]。然而,现行的肝病管理策略仍聚焦于肝酶复常、影像逆转等生物学指标,对患者情绪与睡眠障碍的系统影响尚缺乏定量认识与机制阐释,亟需开展跨学科、跨文化的宏观研究加以填补。

CLD患者的抑郁率显著高于普通人群^[8],且与肝病严重程度呈正相关^[11]。然而,现有证据多集中于终末期肝病或单一病毒性肝炎,缺乏对广义CLD谱系的覆盖。国外小样本研究已提示,肝硬化患者无论采用主观量表或客观监测手段,均提示睡眠质量受损^[12];然而,其睡眠

障碍与抑郁之间的量化中介路径尚未阐明,缺乏具有强代表性的大样本队列证据,亦未见跨文化一致性验证。总体而言,CLD、睡眠障碍与抑郁三者间的因果链条尚未明晰,尤其缺少对可干预环节的人群定量验证,制约了临床干预与公共卫生策略的精准制定。

本研究利用中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)和美国国家健康与营养检查调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)两大数据库(总样本>25 000),采用递进式Logistic回归和Bootstrap中介效应模型,系统探讨CLD与抑郁之间的独立关联及不同肝病亚型的梯度差异,明确夜间睡眠时长在CLD与抑郁关系中的中介效应比例,并比较该机制在中美人群及不同社会分层(如户籍/种族、收入、教育等)中的一致性与异质性。以期定量评估夜间睡眠时长在CLD与抑郁关联中的作用,识别高风险社会分层,为在CLD常规随访中关注睡眠问题提供跨文化参考依据,推动肝病管理从“单器官治疗”向“肝-脑-行为”整体模式转变,对慢性病共病的精准防控具有一定理论与实践意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 本研究整合 CHARLS(Wave 1)与 NHANES 2017—2023 年两套数据,均涵盖人口统计及问卷信息。CHARLS 排除标准:(1)缺失肝脏疾病定义或抑郁问卷;(2)年龄<45 岁或缺失年龄、性别、教育、婚姻、户口和居住地信息;(3)缺失退休、残疾或夜间睡眠时长信息;(4)缺失饮酒或吸烟信息。NHANES 排除标准:(1)缺失肝脏疾病定义或抑郁问卷;(2)缺失年龄、性别、教育、婚姻、种族或家庭贫困收入比(poverty income ratio, PIR)信息;(3)缺失工作日夜间睡眠时长信息;(4)缺失饮酒或吸烟信息。最终从 NHANES 数据库中纳入 11 353 例研究对象,从 CHARLS 数据库中纳入 14 225 例研究对象;两数据库中研究对象均按是否患有 CLD 分为两组(CLD 组和非 CLD 组),用于后续分析。研究人群选择流程及分组见图 1。

1.2 相关定义 在 CHARLS 数据库^[13]中:教育程度分为文盲与非文盲;婚姻状况含已婚、离婚/分居、丧偶和未婚;户口类型分为非农业与农业户口;居住地按城乡划分;居住模式细化为农业户口居住农村、农业户口居住城市、城市户口居住农村、城市户口居住城市;吸烟与饮酒均按“从未、既往、目前”3 类划分,依据“是否曾吸烟/饮酒”以及“是否现在吸烟/饮酒”;抑郁判定采用流行病学研究中心抑郁量表简版(10 项),总分 ≥ 10 分视为存在抑郁^[14-15];CLD 依据“是否有医生曾告知您患有肝脏疾病(不包括脂肪肝、肿瘤或癌症)”界定;夜间睡眠时长依据“过去一个月您每晚平均睡眠多少个小时”。

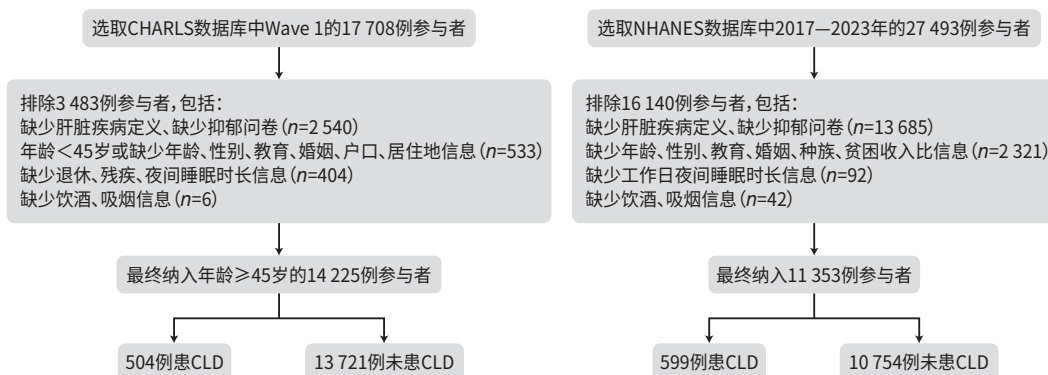
在 NHANES 数据库中:种族划分为非西班牙裔黑人、非西班牙裔白人、墨西哥裔美国人及其他;婚姻状况

含已婚/同居、丧偶/离婚/分居和从未结婚;教育程度按受教育年限分为 >12 年、 $9 \sim 12$ 年、 <9 年;依据 PIR 将收入水平划为高收入($PIR>3.5$)、中收入($1.3<PIR\leq 3.5$)和低收入($PIR\leq 1.3$);吸烟状态根据“一生是否吸 ≥ 100 支”及“现在是否吸烟”定义为从未、既往、目前吸烟;饮酒状态根据“是否曾饮酒”及“过去 12 个月饮酒频率”定义为从未、既往、目前饮酒;抑郁判定采用患者健康问卷抑郁量表,总分 ≥ 10 分视为存在抑郁症状^[16];CLD 由问题“您曾被诊断过哪类肝病(含脂肪肝、肝纤维化、肝硬化、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎或其他肝病)?”界定;睡眠时间依据“您工作日晚上通常睡几个小时?”这一问题。

1.3 数据收集 收集包括年龄、性别、教育在内的人口学信息。问卷数据涵盖吸烟、饮酒、睡眠时间、肝病和抑郁等相关信息。

1.4 统计学方法 采用 R 4.2.2 与 FreeStatistics 2.2 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用成组 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。多因素 Logistic 回归模型分析 CLD 与抑郁的关联性,以非 CLD 组为参照,计算比值比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(confidence interval, CI)。模型中引入交互项进行交互作用检验,并按关键变量分层开展亚组分析,以评估不同人群中 CLD 与抑郁关联的异质性。

为探索 CLD 影响抑郁的潜在机制,进一步开展中介效应分析。以 CLD 为自变量,抑郁为因变量,睡眠时长为中介变量,采用 Bootstrap 重抽样法(1 000 次迭代)估计间接效应及其 95% CI,并纳入相关协变量进行调整。此外,进一步采用多因素 Logistic 回归模型分析不同类型 CLD 与抑郁的关系,并以森林图形式进行可视化呈现。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。



注:CHARLS,中国健康与养老追踪调查;NHANES,美国国家健康与营养检查调查;CLD,慢性肝病。

图1 研究人群选择流程图

Figure 1 Flow chart for study population selection

2 结果

2.1 基线特征 在CHARLS中,所纳入研究对象的平均年龄为(59.2 ± 9.5)岁。与非CLD组相比,CLD组患者的男性比例、非文盲比例、非农业户口比例、退休比例、残疾比例、抑郁评分、抑郁患病率均显著增高,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05);而非CLD组患者的夜间睡眠时长显著高于CLD组,差异有统计学意义($P<0.05$);2组间吸烟和饮酒情况差异亦有统计学意义(P 值均 <0.05)(表1)。

在NHANES中,所纳入研究对象的平均年龄为(52.0 ± 17.3)岁。与非CLD组相比,CLD组患者的年龄、抑郁评分、抑郁患病率均显著增高,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05);而非CLD组工作日夜间睡眠时长显著高于CLD组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);2组间种族分类、教育程度、婚姻状况、PIR分类、吸烟及饮酒情况差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表2)。

2.2 CLD与抑郁之间的关联 在CHARLS数据中,未调整任何变量的模型1显示,CLD与抑郁之间存在显著的正向关联($OR=1.62, P<0.001$);在逐步调整人口学特征(模型2)以及生活方式因素(模型3)后,该关联依然显著且略有增强(模型3: $OR=1.76, P<0.001$),提示CLD是抑郁的独立危险因素(表3)。

在NHANES数据中,未调整变量的模型1显示CLD与抑郁之间存在显著正向关联($OR=1.95, P<0.001$);在调整人口学特征和经济社会因素(模型2)以及生活方式变量(模型3)后,关联依然稳健(模型3: $OR=1.87, P<0.001$),进一步验证了CLD与抑郁之间的独立关联性(表4)。

2.3 交互作用和亚组分析 CHARLS中结果显示,CLD与户口性质、居住模式、退休之间的交互作用均有统计学意义($P_{交互}<0.05$)。在户口性质亚组分析中,CLD与抑郁的关联在农业户口人群中更为显著($OR=2.07, P<0.001$)。在居住模式亚组分析中,CLD与抑郁的关联强度呈现明显的户籍-地域差异:在农业户口人群中,无论居住于农村还是城市,CLD均显著增加抑郁风险(农村: $OR=1.88, 95\%CI: 1.47 \sim 2.42$;城市: $OR=2.75, 95\%CI: 1.79 \sim 4.25; P$ 值均 <0.001);而城市户口人群中,CLD与抑郁的关联无统计学意义(P 值均 >0.05)。在退休亚组中,CLD与抑郁的关联在未退休人群中更为显著($OR=1.97, P<0.001$)(表5)。

NHANES中结果显示,CLD与种族、PIR之间的交互作用均有统计学意义($P_{交互}<0.05$)。对种族亚组分析显

示,在非西班牙裔白人和非西班牙裔黑人中,CLD均显著增加抑郁风险(OR 分别为2.20和3.27, P 值均 <0.001);而在墨西哥裔美国和其他种族群体中,该关联未达统计学意义(P 值均 >0.05)。在PIR亚组分析中,中等收入组($PIR: 1.3 \sim 3.5$)风险最高,CLD患者抑郁概率增加1.66倍($OR=2.66, P<0.001$);而在低收入($PIR \leq 1.3$)与高收入($PIR > 3.5$)组中,CLD与抑郁的关联无统计学意义(P 值均 >0.05)(表6)。

2.4 中介效应分析 在CHARLS样本中,夜间睡眠时长对“CLD→抑郁”路径具有显著部分中介作用(图2)。Bootstrap 1 000次结果显示,CLD的总效应值为0.126 5;其中12.41%通过夜间睡眠时长的中介作用实现,间接效应估计值为0.015 7($95\%CI: 0.006 2 \sim 0.024 7, P=0.001$)。在NHANES样本中,夜间睡眠时长对“CLD→抑郁”路径仍具有显著部分中介作用,但强度明显减弱(图3)。Bootstrap 1 000次结果显示,CLD的总效应值为0.069 5;其中2.16%通过夜间睡眠时长的中介作用实现,间接效应估计值为0.001 5($95\%CI: 0.000 2 \sim 0.003 3, P=0.018$)。

2.5 不同类型肝病与抑郁之间的关联 以森林图系统比较了NHANES人群中6种不同病因CLD与抑郁风险的关联强度,结果显示,肝纤维化风险最高($OR=11.27, P<0.001$),但样本量极少($n=10$);自身免疫性肝炎次之($OR=3.63, P=0.005$);肝硬化与脂肪肝均显著增加抑郁风险(OR 分别为2.46和1.75, P 值均 <0.05)(图4)。

3 讨论

本研究在中美两个代表性队列中同时证实CLD与抑郁之间存在独立于人口学、生活方式及社会经济因素的稳定关联(CHARLS: $OR=1.76$;NHANES: $OR=1.87$)。更为关键的是,本研究首次在人群层面量化“夜间睡眠时长”在这一关联中的部分中介效应:CHARLS的中介效应比例为12.41%,NHANES的为2.16%,二者方向一致且统计显著。这一发现不仅填补了“肝-脑”路径缺乏大样本、跨文化证据的研究空白,也为将睡眠管理纳入CLD常规随访提供了可操作的量化依据。

既往研究表明,肝硬化患者抑郁患病率显著高于普通人群(2009—2019年增长80%)^[11],且抑郁史是肝性脑病的独立预测因子($OR=2.3$)^[17]。在自身免疫性肝病(如自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎)中,健康相关生活质量受损与抑郁密切相关^[18],而压力干预(如正念疗法)可能通过减轻炎症反应改善抑郁症状^[19]。研究

表1 CLD和非CLD组基线特征(CHARLS)
Table 1 Baseline characteristics of CLD group and non-CLD group (CHARLS)

变量	总计(<i>n</i> =14 225)	非CLD组(<i>n</i> =13 721)	CLD组(<i>n</i> =504)	统计值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	59.2±9.5	59.2±9.5	59.3±9.1	<i>t</i> =0.067	0.795
性别[例(%)]				$\chi^2=7.788$	0.005
女	7 275(51.1)	7 048(51.4)	227(45.0)		
男	6 950(48.9)	6 673(48.6)	277(55.0)		
教育程度[例(%)]				$\chi^2=9.314$	0.002
文盲	3 713(26.1)	3 611(26.3)	102(20.2)		
非文盲	10 512(73.9)	10 110(73.7)	402(79.8)		
婚姻[例(%)]					0.749
已婚	11 858(83.4)	11 428(83.3)	430(85.3)		
离婚/分居	811(5.7)	786(5.7)	25(5.0)		
丧偶	1 440(10.1)	1 394(10.2)	46(9.1)		
未婚	116(0.8)	113(0.8)	3(0.6)		
户口[例(%)]				$\chi^2=4.564$	0.033
非农业户口	3 252(22.9)	3 117(22.7)	135(26.8)		
农业户口	10 973(77.1)	10 604(77.3)	369(73.2)		
居住地[例(%)]				$\chi^2=0.846$	0.358
城市	5 731(40.3)	5 518(40.2)	213(42.3)		
农村	8 494(59.7)	8 203(59.8)	291(57.7)		
居住模式[例(%)]				$\chi^2=5.389$	0.145
农业户口居住农村	8 177(57.5)	7 902(57.6)	275(54.6)		
农业户口居住城市	2 796(19.7)	2 702(19.7)	94(18.6)		
城市户口居住农村	317(2.2)	301(2.2)	16(3.2)		
城市户口居住城市	2 935(20.6)	2 816(20.5)	119(23.6)		
退休[例(%)]				$\chi^2=20.351$	<0.001
否	12 282(86.3)	11 881(86.6)	401(79.6)		
是	1 943(13.7)	1 840(13.4)	103(20.4)		
残疾[例(%)]				$\chi^2=6.822$	0.009
否	11 866(83.4)	11 467(83.6)	399(79.2)		
是	2 359(16.6)	2 254(16.4)	105(20.8)		
夜间睡眠时长(h)	6.4±1.9	6.4±1.9	6.1±2.0	<i>t</i> =9.647	0.002
饮酒[例(%)]				$\chi^2=22.541$	<0.001
从未饮酒	8 588(60.4)	8 311(60.6)	277(55.0)		
既往饮酒	1 218(8.6)	1 146(8.3)	72(14.3)		
目前饮酒	4 419(31.0)	4 264(31.1)	155(30.7)		
吸烟[例(%)]				$\chi^2=14.241$	<0.001
从未吸烟	8 514(59.9)	8 248(60.1)	266(52.8)		
既往吸烟	1 302(9.1)	1 237(9.0)	65(12.9)		
目前吸烟	4 409(31.0)	4 236(30.9)	173(34.3)		
抑郁评分(分)	7.0(3.0~12.0)	7.0(3.0~12.0)	9.0(4.0~15.0)	<i>t</i> =39.896	<0.001
抑郁[例(%)]				$\chi^2=28.899$	<0.001
否	9 007(63.3)	8 745(63.7)	262(52.0)		
是	5 218(36.7)	4 976(36.3)	242(48.0)		

注:CLD,慢性肝病;CHARLS,中国健康与养老追踪调查。

表2 CLD和非CLD组基线特征(NHANES)
Table 2 Baseline characteristics of CLD group and non-CLD group(NHANES)

变量	总计(<i>n</i> =11 353)	非CLD组(<i>n</i> =10 754)	CLD组(<i>n</i> =599)	统计值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	52.0±17.3	51.7±17.4	57.2±13.5	<i>t</i> =58.642	<0.001
性别[例(%)]				χ^2 =0.126	0.723
男	5 368(47.3)	5 089(47.3)	279(46.6)		
女	5 985(52.7)	5 665(52.7)	320(53.4)		
种族[例(%)]				χ^2 =39.168	<0.001
非西班牙裔白人	5 394(47.5)	5 110(47.5)	284(47.4)		
非西班牙裔黑人	2 254(19.8)	2 187(20.3)	67(11.2)		
墨西哥裔美国人	1 039(9.2)	973(9.1)	66(11.0)		
其他	2 666(23.5)	2 484(23.1)	182(30.4)		
教育程度[例(%)]				χ^2 =6.746	0.034
<9年	554(4.9)	513(4.8)	41(6.8)		
9~12年	3 574(31.5)	3 376(31.4)	198(33.1)		
>12年	7 225(63.6)	6 865(63.8)	360(60.1)		
婚姻[例(%)]				χ^2 =7.684	0.021
已婚/同居	6 459(56.9)	6 104(56.8)	355(59.3)		
丧偶/离婚/分居	2 679(23.6)	2 526(23.5)	153(25.5)		
从未结婚	2 215(19.5)	2 124(19.7)	91(15.2)		
PIR[例(%)]				χ^2 =10.129	0.006
≤1.3	2 813(24.8)	2 638(24.6)	175(29.2)		
1.3~3.5	4 347(38.3)	4 112(38.2)	235(39.2)		
>3.5	4 193(36.9)	4 004(37.2)	189(31.6)		
工作日夜间睡眠时长(h)	7.6±1.6	7.6±1.6	7.5±1.8	<i>t</i> =4.360	0.037
吸烟[例(%)]				χ^2 =27.992	<0.001
从未吸烟	6 544(57.6)	6 261(58.2)	283(47.2)		
既往吸烟	2 902(25.6)	2 711(25.2)	191(31.9)		
目前吸烟	1 907(16.8)	1 782(16.6)	125(20.9)		
饮酒[例(%)]				χ^2 =48.330	<0.001
从未饮酒	961(8.5)	915(8.5)	46(7.7)		
既往饮酒	2 053(18.1)	1 881(17.5)	172(28.7)		
目前饮酒	8 339(73.4)	7 958(74.0)	381(63.6)		
抑郁评分(分)	2.0(0.0~5.0)	2.0(0.0~5.0)	3.0(1.0~8.0)	<i>t</i> =62.245	<0.001
抑郁[例(%)]				χ^2 =38.261	<0.001
否	10 133(89.3)	9 644(89.7)	489(81.6)		
是	1 220(10.7)	1 110(10.3)	110(18.4)		

注:CLD,慢性肝病;NHANES,美国国家健康与营养检查调查。

表3 CLD与抑郁的逻辑回归分析(CHARLS)
Table 3 Logistic regression analysis of CLD and depression(CHARLS)

变量	例数	抑郁[例(%)]	模型1		模型2		模型3	
			OR(95%CI)	<i>P</i> 值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
非CLD	13 721	4 976(36.3)	1.00		1.00		1.00	
CLD	504	242(48.0)	1.62(1.36~1.94)	<0.001	1.81(1.51~2.18)	<0.001	1.76(1.46~2.12)	<0.001

注:模型1中未调整变量;模型2中调整年龄、性别、教育、婚姻、户口性质、居住地和居住模式;模型3在模型2的基础上调整了退休、残疾、饮酒和吸烟。CLD,慢性肝病;CHARLS,中国健康与养老追踪调查;OR,比值比;CI,置信区间。

显示脂肪肝亦与抑郁风险上升相关^[20-21],且本研究发现,脂肪肝(*OR*=1.75)与抑郁的关联强度远低于肝硬化(*OR*=2.46)和自身免疫性肝炎(*OR*=3.63)。这可能是因

为脂肪肝的抑郁风险主要源于代谢共病而非肝脏本身病变^[20],而肝硬化和自身免疫性肝炎因涉及更严重的炎症、组织损伤和临床并发症,其与抑郁的关联显著强于

表4 CLD与抑郁的逻辑回归分析(NHANES)
Table 4 Logistic regression analysis of CLD and depression(NHANES)

变量	例数	抑郁[例(%)]	模型1		模型2		模型3	
			OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
非CLD	10 754	1 110(10.3)	1.00		1.00		1.00	
CLD	599	110(18.4)	1.95(1.57 ~ 2.43)	<0.001	1.98(1.58 ~ 2.47)	<0.001	1.87(1.50 ~ 2.35)	<0.001

注:模型1中未调整变量;模型2中调整年龄、性别、种族和教育;模型3在模型2的基础上调整了婚姻、贫困收入比、饮酒和吸烟。CLD,慢性肝病;NHANES,美国国家健康与营养检查调查;OR,比值比;CI,置信区间。

表5 CLD与抑郁的亚组分析和交互作用分析(CHARLS)
Table 5 Subgroup analysis and interaction of CLD and depression(CHARLS)

亚组	变量	OR(95%CI)	P值	P _{交互}	亚组	变量	OR(95%CI)	P值	P _{交互}
性别				0.402	吸烟				0.155
女性	非CLD	1.00			从未吸烟	非CLD	1.00		
	CLD	1.91(1.45 ~ 2.53)	<0.001			CLD	1.94(1.50 ~ 2.51)	<0.001	
男性	非CLD	1.00			既往吸烟	非CLD	1.00		
	CLD	1.65(1.27 ~ 2.13)	<0.001			CLD	1.01(0.58 ~ 1.79)	0.962	
教育程度				0.263	目前吸烟	非CLD	1.00		
文盲	非CLD	1.00				CLD	1.85(1.35 ~ 2.54)	<0.001	
	CLD	2.18(1.43 ~ 3.33)	<0.001		户口性质				0.002
非文盲	非CLD	1.00			非农业	非CLD	1.00		
	CLD	1.67(1.35 ~ 2.07)	<0.001			CLD	1.04(0.68 ~ 1.57)	0.868	
婚姻				0.192	农业	非CLD	1.00		
已婚	非CLD	1.00				CLD	2.07(1.67 ~ 2.57)	<0.001	
	CLD	1.67(1.36 ~ 2.05)	<0.001		居住地				0.831
离婚/分居	非CLD	1.00			城市	非CLD	1.00		
	CLD	2.34(0.98 ~ 5.61)	0.056			CLD	1.73(1.29 ~ 2.32)	<0.001	
丧偶	非CLD	1.00			农村	非CLD	1.00		
	CLD	2.16(1.13 ~ 4.12)	0.019			CLD	1.79(1.40 ~ 2.29)	<0.001	
未婚	非CLD	1.00			居住模式				0.006
	CLD	12 464 056.58 ¹⁾	0.991		农业户口	非CLD	1.00		
退休				0.012	居住农村	CLD	1.88(1.47 ~ 2.42)	<0.001	
否	非CLD	1.00			农业户口	非CLD	1.00		
	CLD	1.97(1.60 ~ 2.42)	<0.001		居住城市	CLD	2.75(1.79 ~ 4.25)	<0.001	
是	非CLD	1.00			城市户口	非CLD	1.00		
	CLD	1.03(0.64 ~ 1.65)	0.916		居住农村	CLD	0.55(0.14 ~ 2.22)	0.405	
饮酒				0.126	城市户口	非CLD	1.00		
从未饮酒	非CLD	1.00			居住城市	CLD	1.11(0.72 ~ 1.73)	0.633	
	CLD	2.07(1.61 ~ 2.66)	<0.001		残疾				0.904
既往饮酒	非CLD	1.00			否	非CLD	1.00		
	CLD	1.38(0.84 ~ 2.29)	0.206			CLD	1.78(1.44 ~ 2.20)	<0.001	
目前饮酒	非CLD	1.00			是	非CLD	1.00		
	CLD	1.44(1.01 ~ 2.06)	0.042			CLD	1.68(1.10 ~ 2.56)	0.016	

注:1)CLD中未婚患者只有3例,导致样本分布存在完全分离现象,OR值异常增大、置信区间无限扩大,故未提供。CLD,慢性肝病;CHARLS,中国健康与养老追踪调查;OR,比值比;CI,置信区间。

脂肪肝。未来研究需进一步区分不同肝病的特异性机制及抑郁的干预靶点。

交互分析显示,在CHARLS样本中,CLD与户口性质、居住模式及退休状态存在显著交互作用。分层分析表明,CLD与抑郁的关联在农业户口人群中更为显著

($OR=2.07, P<0.001$),且农业户口人群无论居住于农村还是城市,均具有统计学意义,而在城市户口人群中未观察到显著关联。此外,该关联在未退休人群中更为明显($OR=1.97, P<0.001$)。在NHANES样本中,CLD与种族及贫困收入比存在显著交互作用。分层分析显示,

表6 CLD与抑郁的亚组分析和交互作用分析(NHANES)

Table 6 Subgroup analysis and interaction of CLD and depression(NHANES)

亚组	变量	OR(95%CI)	P值	P _{交互}
性别				0.463
男性	非CLD	1.00		
	CLD	1.70(1.18 ~ 2.45)	0.004	
女性	非CLD	1.00		
	CLD	2.00(1.50 ~ 2.67)	<0.001	
种族				0.042
非西班牙裔白人	非CLD	1.00		
	CLD	2.20(1.61 ~ 3.00)	<0.001	
非西班牙裔黑人	非CLD	1.00		
	CLD	3.27(1.79 ~ 5.95)	<0.001	
墨西哥裔美国人	非CLD	1.00		
	CLD	0.80(0.33 ~ 1.94)	0.621	
其他	非CLD	1.00		
	CLD	1.28(0.81 ~ 2.03)	0.291	
教育程度				0.844
<9年	非CLD	1.00		
	CLD	1.46(0.63 ~ 3.41)	0.382	
9 ~ 12年	非CLD	1.00		
	CLD	1.92(1.33 ~ 2.76)	<0.001	
>12年	非CLD	1.00		
	CLD	1.87(1.38 ~ 2.55)	<0.001	
婚姻				0.981
已婚/与伴侣同居	非CLD	1.00		
	CLD	1.83(1.32 ~ 2.55)	<0.001	
丧偶/离婚/分居	非CLD	1.00		
	CLD	1.84(1.23 ~ 2.74)	0.003	
从未结婚	非CLD	1.00		
	CLD	1.90(1.16 ~ 3.12)	0.011	
贫困收入比				0.030
≤1.3	非CLD	1.00		
	CLD	1.44(0.98 ~ 2.10)	0.062	
1.3 ~ 3.5	非CLD	1.00		
	CLD	2.66(1.92 ~ 3.69)	<0.001	
>3.5	非CLD	1.00		
	CLD	1.28(0.72 ~ 2.28)	0.401	
吸烟				0.493
从未吸烟	非CLD	1.00		
	CLD	1.58(1.09 ~ 2.28)	0.016	
既往吸烟	非CLD	1.00		
	CLD	1.89(1.25 ~ 2.85)	0.003	
目前吸烟	非CLD	1.00		
	CLD	2.33(1.54 ~ 3.53)	<0.001	
饮酒				0.493
从未饮酒	非CLD	1.00		
	CLD	1.26(0.49 ~ 3.24)	0.625	
既往饮酒	非CLD	1.00		
	CLD	1.59(1.04 ~ 2.43)	0.031	
目前饮酒	非CLD	1.00		
	CLD	2.09(1.58 ~ 2.76)	<0.001	

注:CLD,慢性肝病;NHANES,美国国家健康与营养检查调查;
OR,比值比;CI,置信区间。

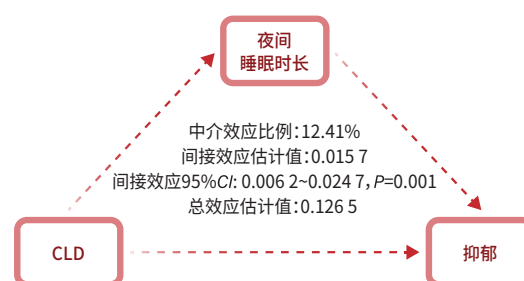


图2 睡眠时间对CLD与抑郁关联的中介效应分析(CHARLS)

Figure 2 Mediating effect analysis of sleep duration on the association between CLD and depression(CHARLS)

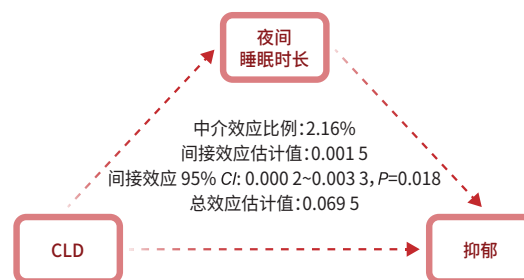


图3 睡眠时间对CLD与抑郁关联的中介效应分析(NHANES)

Figure 3 Mediating effect analysis of sleep duration on the association between CLD and depression(NHANES)

CLD与抑郁的关联在非西班牙裔白人及黑人中具有统计学意义,而在其他种族中未见显著性;在贫困收入比分层中,该关联在中等收入人群中最为显著($OR=2.66$, $P<0.001$),而在低收入及高收入人群中未达到统计学显著性。这一分层现象可能是由于低社会经济地位伴随医疗资源获取障碍、酒精治疗不足及高强度夜班劳动,直接压缩夜间睡眠时长^[22];而CLD本身已存在睡眠-觉醒节律紊乱^[10]与睡眠时间缩短协同,可能进一步放大抑郁风险。此外,已有研究发现贫困区域与CLD及肝癌死亡率呈聚类分布^[23]。因此,政策层面应优先提升农村医保支付比例、推广远程睡眠诊疗,并改革劳动制度以减轻夜班负荷。

本研究尚存在一定局限:(1)研究为横断面设计,难以严格界定CLD、睡眠与抑郁三者之间的时间先后关系。尽管已通过多变量模型校正大量混杂因素,仍无法彻底排除残余混杂的潜在影响。(2)睡眠时长依赖自报,缺乏客观监测,后续可引入睡眠效率、碎片化指数等客观指标,以提升数据可靠性。未来需开展前瞻性队列研究,结合重复测量的客观睡眠指标与炎症、神经递质等多组学数据,并通过随机对照试验验证睡眠干预对抑郁

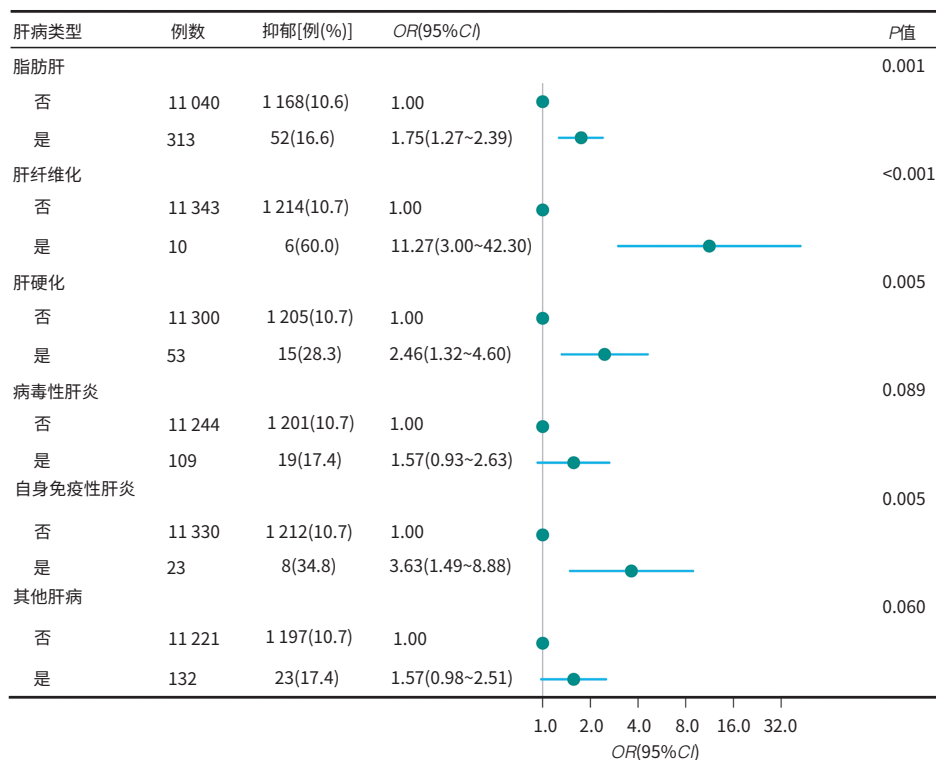


图4 不同病因CLD与抑郁风险的森林图(NHANES)

Figure 4 Forest plot of depression risk across chronic liver diseases of various etiologies (NHANES)

结局的因果效应,从而为本研究提出的“肝-睡眠-脑”路径提供更具说服力的证据。(3)模型尚未纳入药物治疗(如抗抑郁药、镇静类药物)、并发症(如糖尿病、心血管病)及遗传因素,建议在后续分析中进一步加以控制。(4)CHARLS与NHANES对“慢性肝病”的原始问卷定义存在差异:CHARLS明确将“脂肪肝、肿瘤或癌症”排除在外,而NHANES允许受访者同时勾选脂肪肝乃至肝细胞癌。因此,两数据库CLD人群在病因构成上存在先天差异,且本研究未对脂肪肝/肝细胞癌进行统一纳入或排除,可能在一定程度上削弱跨队列效应量的可比性。未来研究若可获得实验室或影像学金标准,应通过统一诊断标准再行验证。此外,肝纤维化($n=10$)及其他个别亚型样本量(<50 例)较小,统计检验效能明显不足,其效应量仅作探索性描述,不宜用于因果推断;未来需通过合并多周期NHANES数据或开展国际个体数据荟萃分析,以提高估计精度。

综上所述,本研究基于CHARLS和NHANES两大人群数据库,系统分析了CLD与抑郁之间的关联,并探讨了夜间睡眠时长在其中的中介作用。结果显示,CLD与抑郁风险显著相关,且夜间睡眠时长在两者之间发挥一定的中介作用,但其中介效应比例相对有限。同时,该

关联在不同社会分层人群中存在异质性,在中国人群中主要表现为户口性质与社会角色因素的调节作用,而在美国人群中则主要受种族及收入水平影响。总之,本研究从跨文化视角揭示了CLD、睡眠与抑郁之间的复杂关系,提示在CLD管理中应关注心理健康及睡眠问题,尤其是针对特定高风险人群开展差异化干预。未来仍需通过前瞻性研究进一步验证相关因果关系,并结合客观睡眠指标与多维生物学数据,深入阐明其潜在机制。

伦理学声明: 本研究所用数据来源于CHARLS和NHANES。CHARLS的使用已获得北京大学生物医学伦理委员会的批准,IRB协议编号为IRB00001052-11015; NHANES的使用已获得美国国家卫生统计中心研究伦理审查委员会批准,IRB协议编号为Protocol#98-12。CHARLS和NHANES严格遵循保障参与者安全与隐私的相关规范,所有调查对象均签署了书面知情同意书。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 韩潘十力负责论文撰写、统计学分析和图表绘制;冯悦协助数据分析和文献整理;高沿航负责确定写作思路,指导论文撰写并提供研究经费支持。

参考文献:

- [1] LU KQ, SUI JJ, YU WH, et al. An analysis of the burden of liver cirrhosis: Differences between the global, China, the United States and India[J]. *Liver Int*, 2024, 44(12): 3183-3203. DOI: 10.1111/liv.16087.
- [2] DEVARBHAVI H, ASRANI SK, ARAB JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
- [3] KARLSEN TH, SHERON N, ZELBER-SAGI S, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: Protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality[J]. *Lancet*, 2022, 399(10319): 61-116. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01701-3.
- [4] KRONSTEN VT, SHAWCROSS DL. Clinical implications of inflammation in patients with cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2025, 120(1): 65-74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003056.
- [5] HARTL L, SIMBRUNNER B, JACHS M, et al. Lower free triiodothyronine (fT3) levels in cirrhosis are linked to systemic inflammation, higher risk of acute-on-chronic liver failure, and mortality[J]. *JHEP Rep*, 2023, 6(1): 100954. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100954.
- [6] JALAN R, D'AMICO G, TREBICKA J, et al. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(Suppl 1): S14-S26. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.018.
- [7] LEE SS, YOO YC. NOX-NOS crosstalk in the liver-brain axis: Novel insights for redox regulation and neurodegenerative diseases[J]. *Redox Biol*, 2025, 86: 103807. DOI: 10.1016/j.redox.2025.103807.
- [8] KRONSTEN VT, TRANAH TH, PARIANTE C, et al. Gut-derived systemic inflammation as a driver of depression in chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 665-680. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.008.
- [9] SHAHEEN AA, KAPLAN GG, SHARKEY KA, et al. Impact of major depression and antidepressant use on alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study[J]. *Liver Int*, 2021, 41(10): 2308-2317. DOI: 10.1111/liv.14973.
- [10] MARJOT T, RAY DW, WILLIAMS FR, et al. Sleep and liver disease: A bidirectional relationship[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10): 850-863. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00169-2.
- [11] ZIMBREAN PC, JAKAB SS. Depression and anxiety management in cirrhosis[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 9(1): e0600. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000600.
- [12] KIM M, LIOTTA EM, MAAS MB, et al. Rest-activity rhythm disturbance in liver cirrhosis and association with cognitive impairment[J]. *Sleep*, 2021, 44(6): zsaa288. DOI: 10.1093/sleep/zsaa288.
- [13] ZHAO YH, HU YS, SMITH JP, et al. Cohort profile: The China health and retirement longitudinal study (CHARLS) [J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(1): 61-68. DOI: 10.1093/ije/dys203.
- [14] LARSEN A, PINTYE J, ODHAMBO B, et al. Comparing depression screening tools (CESD-10, EPDS, PHQ-9, and PHQ-2) for diagnostic performance and epidemiologic associations among postpartum Kenyan women: Implications for research and practice[J]. *J Affect Disord*, 2023, 324: 637-644. DOI: 10.1016/j.jad.2022.12.101.
- [15] TANG L, YIN RY, HU Q, et al. The effect of childhood socioeconomic status on depressive symptoms in middle-old age: The mediating role of life satisfaction[J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 398. DOI: 10.1186/s12888-022-04046-3.
- [16] KROENKE K, SPITZER RL, WILLIAMS JB. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure[J]. *J Gen Intern Med*, 2001, 16(9): 606-613. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
- [17] COOPER KM, COLLETTA A, OSORIO B, et al. History of depression is associated with higher prevalence of hepatic encephalopathy in patients with advanced liver disease[J]. *Am J Med*, 2024, 137(9): 872-879. e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2024.04.036.
- [18] WUNSCH E, KRAUSE L, GEVERS TJ, et al. Confidence in treatment is contributing to quality of life in autoimmune liver diseases. The results of ERN RARE-LIVER online survey[J]. *Liver Int*, 2023, 43(2): 381-392. DOI: 10.1111/liv.15440.
- [19] ALRABADI LS, DUTTON A, RABIEE A, et al. Mindfulness-based stress reduction may decrease stress, disease activity, and inflammatory cytokine levels in patients with autoimmune hepatitis[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(5): 100450. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100450.
- [20] FENG Q, IZZI-ENGBEAYA CN, MANOUSOU P, et al. Obesity drives the link between liver fat and depression: Cross-sectional and prospective investigations[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(9): 5127-5134. DOI: 10.1111/dom.16562.
- [21] ÅSTRÖM H, SHANG Y, HAGSTRÖM H, et al. Persons with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease are at increased risk of severe depression[J]. *Liver Int*, 2024, 44(10): 2551-2563. DOI: 10.1111/liv.16019.
- [22] KARDASHIAN A, SERPER M, TERRAULT N, et al. Health disparities in chronic liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1382-1403. DOI: 10.1002/hep.32743.
- [23] LEDENKO M, PATEL T. Poverty traps and mortality from liver diseases in the United States[J]. *Am J Gastroenterol*, 2024, 119(12): 2462-2470. DOI: 10.14309/ajg.00000000000002899.

收稿日期: 2025-09-28; 录用日期: 2026-01-26

本文编辑: 刘晓红

引证本文: HAN PSL, FENG Y, GAO YH. Analysis of the association between chronic liver disease and depressive disorder and the mediating effect of nocturnal sleep duration [J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(4): 890-899.

韩潘十力, 冯悦, 高沿航. 慢性肝病与抑郁障碍的关联性及其夜间睡眠时长的中介效应分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(4): 890-899.