

慢性失眠与衰弱的相关性分析：基于生化指标和Fried量表的研究

李 涵, 金小颖, 初梦丹, 昌博文, 彭凯欣, 胡可晗, 苏增锋*

安徽医科大学附属巢湖医院全科医学科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年11月11日; 录用日期: 2025年12月5日; 发布日期: 2025年12月11日

摘 要

目的: 探讨慢性失眠与衰弱的关系, 并分析炎症、血细胞系、生化等指标在其中的潜在作用。方法: 纳入118名受试者, 其中慢性失眠组62例, 对照组56例。使用Fried量表评估衰弱状态, 采用阿森斯量表(Athens Insomnia Scale, AIS)评估失眠程度, 并测量白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(High-sensitivity C-reactive Protein, hs-CRP)、血常规、血脂、简易智力状态测量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分等生理及认知功能指标。组间比较采用t检验、卡方检验及Mann-Whitney U检验, 相关性分析采用Spearman相关分析, 并通过Logistic回归分析评估慢性失眠与衰弱的独立关联, 并通过中介效应分析探讨IL-6和血红蛋白的中介作用。结果: (1) 慢性失眠组的Fried量表评分显著高于对照组($P < 0.01$)。 (2) 慢性失眠组IL-6水平显著升高($P < 0.01$), 红细胞计数及血红蛋白水平显著降低($P < 0.01$)。 (3) 慢性失眠组的MMSE评分显著低于对照组($P < 0.01$), 但在Logistic回归分析中未显示出统计学意义($P = 0.664$)。 (4) Spearman相关性分析显示, Fried量表评分与IL-6呈正相关($r = 0.363, P < 0.01$), 与血红蛋白、红细胞计数、MMSE评分呈负相关($P < 0.01$); AIS与Fried量表评分、IL-6呈正相关($P < 0.01$)。 (5) 二元逻辑回归评估失眠分组与衰弱状态的关联。分析表明, 失眠组发生衰弱的风险较高($OR = 22.19, 95\% CI: 1.57 \sim 314.07, P = 0.02$), 该比值的置信区间异常宽泛, 提示当前估计值非常不稳定, 仅为探索性证据。 (6) IL-6和血红蛋白在失眠与衰弱之间均具有显著的中介效应, 效应占比分别为20.99%、33.33%。但横断面数据无法证实因果。结论: 慢性失眠与衰弱密切相关, 这种关系可能由炎症和贫血介导。值得注意的是, 分析结果同时揭示衰弱是失眠的重要独立危险因素。尽管横断面设计无法确立因果关系, 但这些发现表明二者可能存在相互联系的恶性循环。衰弱作为失眠诱因的作用需通过纵向研究进一步验证。

关键词

慢性失眠, 衰弱, IL-6, 贫血, 认知功能, 炎症

Correlation Analysis between Chronic Insomnia and Frailty: A Study Based on Biochemical Indicators and the Fried Scale

*通讯作者。

文章引用: 李涵, 金小颖, 初梦丹, 昌博文, 彭凯欣, 胡可晗, 苏增锋. 慢性失眠与衰弱的相关性分析: 基于生化指标和Fried量表的研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1563-1572. DOI: 10.12677/acm.2025.15123565

Han Li, Xiaoying Jin, Mengdan Chu, Bowen Chang, Kaixin Peng, Kehan Hu, Zengfeng Su*

Department of General Practice, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: November 11, 2025; accepted: December 5, 2025; published: December 11, 2025

Abstract

Objective: To explore the relationship between chronic insomnia and frailty, and to analyze the potential role of indicators such as inflammation, blood cell parameters, and biochemical markers. **Methods:** A total of 118 subjects were enrolled, including 62 in the chronic insomnia group and 56 in the control group. Frailty status was assessed using the Fried scale, and insomnia severity was assessed using the Athens Insomnia Scale (AIS). Physiological and cognitive function indicators, including interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), complete blood count, blood lipids, and Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, were measured. Inter-group comparisons were performed using t-tests, chi-square tests, and the Mann-Whitney U test. Correlation analysis was conducted using Spearman's rank correlation. The independent association between chronic insomnia and frailty was assessed via Logistic regression analysis. Mediating effect analysis was used to explore the mediating roles of IL-6 and hemoglobin. **Results:** (1) The Fried scale score was significantly higher in the chronic insomnia group than in the control group ($P < 0.01$). (2) IL-6 levels were significantly elevated ($P < 0.01$), while red blood cell count and hemoglobin levels were significantly reduced ($P < 0.01$) in the chronic insomnia group. (3) The MMSE score was significantly lower in the chronic insomnia group ($P < 0.01$), but it did not show statistical significance in the Logistic regression analysis ($P = 0.664$). (4) Spearman correlation analysis showed that the Fried scale score was positively correlated with IL-6 ($r = 0.363$, $P < 0.01$) and negatively correlated with hemoglobin, red blood cell count, and MMSE score ($P < 0.01$). The AIS score was positively correlated with the Fried scale score and IL-6 ($P < 0.01$). (5) Binary logistic regression assessing the association between the insomnia group and frailty status indicated a higher risk of frailty in the insomnia group (OR = 22.19, 95% CI: 1.57~314.07, $P = 0.02$). The exceptionally wide confidence interval for this odds ratio suggests the estimate is highly unstable, and thus this result should be considered merely exploratory. (6) Both IL-6 and hemoglobin showed significant mediating effects in the relationship between insomnia and frailty, with effect proportions of 20.99% and 33.33%, respectively. However, the cross-sectional data cannot confirm causality. **Conclusion:** Chronic insomnia is closely associated with frailty, and this relationship may be mediated by inflammation and anemia. Notably, the analysis also revealed that frailty is a significant independent risk factor for insomnia. Although the cross-sectional design cannot establish causality, these findings suggest a potential interconnected vicious cycle between the two conditions. The role of frailty as a causative factor for insomnia requires further validation through longitudinal studies.

Keywords

Chronic Insomnia, Frailty, IL-6, Anemia, Cognitive Function, Inflammation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

失眠和衰弱是老年人中常见的健康问题，分别与多种不良健康结局相关[1]-[3]。衰弱成为了日益增长

的全球健康负担,对临床实践和公共卫生有着重大影响[4]。尽管衰弱与住院和死亡等不良事件密切相关[5],但它仍是可逆和可预防的,因此,确定与之相关的因素至关重要[6]。失眠与衰弱之间的关系逐渐引起了广泛关注。老年人因生理变化和慢性共病等因素,失眠发生率较高[7]-[10]。

除了睡眠质量差外,失眠患者通常还会出现日间疲劳和嗜睡、肌肉紧张、头痛、注意力不集中和记忆力减退等症状,且更易伴随其他共病(如精神类疾病和心血管疾病)[11][12]。失眠的长期存在可能导致日间功能障碍、情绪波动以及生理恢复的缓慢,这些因素可能加重衰弱的症状和进展[13]。反之,衰弱状态所带来的躯体症状(如慢性疼痛、活动受限)、心理困扰以及社会隔离,也可能成为诱发或维持失眠的重要因素[14][15]。

研究表明,失眠可能通过多个生物学机制对衰弱产生影响。例如,慢性失眠可能导致体内炎症水平升高,这与衰弱的发生和进展密切相关[16]。另一方面,衰弱相关的炎症状态和生理失调也可能反过来扰乱睡眠的生理结构,形成恶性循环。此外,失眠还可能影响老年人的认知功能和肌肉健康,进一步加剧衰弱的风险[17]。近年来,遗传学研究为此双向关系提供了新的证据,提示衰弱与失眠可能共享部分遗传基础[18]。

尽管已有研究发现失眠与衰弱之间存在一定的相关性,但具体的因果关系和作用机制仍不明确。失眠对衰弱的具体影响路径、以及其与炎症因子、代谢紊乱等生物标志物之间的相互作用,仍需进一步深入探索。因此,本研究旨在通过系统分析失眠与衰弱的相关性,探讨失眠在衰弱发生中的潜在机制,推动这一领域的研究进展。

2. 研究方法

采用 G*Power 软件进行样本量计算,基于独立样本 t 检验(Cohen's $d = 0.5$, $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.80$),计算得最低样本量为 102,最终纳入 118 名参与者[19]。

2.1. 数据来源与样本

选取 2024 年 10 月至 2025 年 3 月安徽医科大学附属巢湖医院诊治的 62 例慢性失眠患者为 CID 组,选取同期 56 名健康体检者作为对照组。本研究获得安徽医科大学附属巢湖医院伦理委员会批准(伦理批号: KYXM-202405-040);所有参与者均已签署知情同意书。

纳入标准: CID 组: (1) 符合《中国成人失眠诊断与治疗指南(2023 版)》诊断标准,失眠严重程度指数量表 > 15 分;确诊为 CID,病程 ≥ 3 个月(2) 年龄: 55 岁~70 岁(3) 小学及以上文化水平,无理解障碍。对照组: (1) 同期 56 名健康体检者; (2) 无失眠主诉和相关病史。

排除标准: (1) 患有重度痴呆或严重精神疾病(如抑郁症、精神分裂症等),这些病症可能影响对失眠、衰弱和认知功能的独立评估。(2) 最近 6 个月内接受过与睡眠障碍、认知障碍或衰弱相关的专业治疗(如认知行为疗法、失眠药物治疗等),以确保研究样本的独立性和均一性。(3) 患有高血压、糖尿病、血脂异常、肿瘤、慢性感染性疾病等及心、肝、肾等内脏器官疾病者。

2.2. 测量工具

(1) 失眠的测量工具

本研究采用阿森斯失眠量表(Athens Insomnia Scale, AIS) [20]开展评估工作,该工具包含睡眠潜伏期、夜间觉醒次数、早醒现象、总睡眠时长、主观睡眠质量、日间情绪状态、躯体功能及嗜睡程度共 8 个维度。量表要求受试者回顾近 1 个月内每周出现 ≥ 3 次的相关症状,采用 0-3 分四级评分法(0 = 无症状/正常,1 = 轻度异常,2 = 显著异常,3 = 重度异常)。当累计得分超过 6 分时即可判定存在失眠症状,且评分等级与失眠严重程度呈正相关。

(2) 衰弱的测评工具

采用 Fried 量表评估衰弱状态, 该量表通过体力活动、疲劳、体重减轻、步态速率、手抓力等五个项目来评估衰弱[5]。

(3) 认知功能检测:

采用简易精神状态量表(MMSE)评估认知功能[21], 总分 30 分, 分数越低表示认知功能越差。

(4) 炎症标志物:

IL-6 和 hs-CRP 是目前老年衰弱相关研究中最常用的炎症指标, 已被用于预测多种老年病相关结局[22]。采用酶联免疫吸附法(ELISA)或免疫浊度法进行测量。

(5) 血常规及生化指标:

包括红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、白蛋白(Albumin)和血脂等, 这些指标反映参与者的营养状况、代谢情况等。本研究还收集了如下炎症指标与比值: NLR、PLR、SII、SIRI, 作为系统性炎症状态的代表。

2.3. 数据分析方法

本研究采用 SPSS27.0 软件和 Python 软件进行数据分析, 统计显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。对研究对象的一般特征(年龄、性别、受教育年限、AIS 评分等)进行均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)M (P25~P75)描述性统计。组间比较方面, 正态分布数据采用独立样本 t 检验, 分类变量采用卡方检验, 非正态分布数据采用 Mann-WhitneyU 检验。采用 Spearman 相关分析评估 Fried 量表评分与 IL-6、红细胞计数、AIS 评分、血红蛋白、MMSE 评分等的相关性, 以及采用聚类分析通过热图展示各常量直接的相关系数。进一步采用二元 Logistic 回归分析慢性失眠与衰弱的关联, 调整可能的混杂因素, 并计算优势比(OR)及 95%置信区间(CI)。后采用 SPSS 宏程序 PROCESS (v4.1)的模型 4 对中介模型进行检验。

3. 结果(Results)

3.1. 对照组与慢性失眠组基线人口学及临床特征比较

如表 1 所示, 对照组($n = 56$)与慢性失眠组($n = 62$)在年龄、性别分布及受教育年限上无显著差异。然而, 慢性失眠组的 AIS 评分显著高于对照组(15.48 ± 3.21 vs. 3.71 ± 1.21 , $P < 0.01$), 表明失眠症状严重程度存在组间差异。

Table 1. Comparison of baseline demographic and clinical characteristics [n (%), mean $\pm$ SD]

表 1. 基线人口学及临床特征比较 [n (%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	受教育年限(年)	AIS 评分
对照组	56	62.2 ± 4.47	20/36	8.79 ± 2.20	3.71 ± 1.21
慢性失眠组	62	62.05 ± 6.89	27/35	9.48 ± 2.25	15.48 ± 3.21
t/ χ^2 值		-1.69	0.75	-1.70	-26.84
P 值		0.89	0.39	0.09	<0.01

注: a 两组性别比较的检验值是 χ^2 检验的 χ^2 值, 其他为 Mann-WhitneyU 检验的 Z 值。

3.2. 两组患者炎症、血细胞系、生化等指标组间比较

与对照组相比, 慢性失眠组的 Fried 量表评分、MMSE 评分、IL-6 水平、甘油三酯水平、红细胞计

数、血红蛋白水平均存在显著差异，具有统计学意义($P < 0.05$)见表 2。白蛋白、超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、PLR、NLP、SII、SIRI 等指标在两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Table 2. Comparison of inflammatory, hematological, and biochemical parameters between groups [Median (IQR)]
表 2. 两组患者炎症、血细胞系、生化等指标组间比较[Median (IQR)]

	对照组	失眠组	z 值	P
白蛋白	47.50 (47.25~48.95)	41.75 (39.40~45.10)	-8.13	0.45
Fried 量表	1.00 (0.00~1.50)	1.00 (1.00~2.00)	-7.69	<0.01
MMSE	21.00 (17.50~26.50)	19.50 (19.00~24.00)	-5.74	<0.01
红细胞	4.89 (4.51~5.15)	4.10 (3.78~4.57)	-6.96	<0.01
血红蛋白	153.00 (143.00~156.50)	123.00 (112.25~129.75)	-8.17	<0.01
hs-CRP	1.08 (0.90~1.46)	1.20 (0.60~2.80)	-1.38	0.17
同型半胱氨酸	12.40 (10.90~16.20)	11.40 (8.80~13.38)	-1.60	0.11
总胆固醇	4.61 (3.73~4.63)	4.27 (3.37~4.88)	-0.32	0.75
甘油三酯	0.97 (0.95~1.14)	1.13 (1.02~1.96)	-2.73	0.01
低密度脂蛋白	2.66 (1.93~3.02)	2.07 (1.63~2.66)	-2.42	0.12
高密度脂蛋白	1.20 (1.12~1.34)	1.05 (0.93~1.34)	-2.40	0.13
IL-6	1.45 (1.21~1.58)	3.10 (2.51~4.20)	-8.411	<0.01
PLR	366.39 (358.50~516.95)	396.53 (181.25~542.90)	-0.46	0.65
NLP	1.85 (1.50~2.09)	2.04 (1.44~2.55)	-1.99	0.05
SII	382.42 (287.25~513.22)	412.71 (244.62~580.59)	-0.77	0.44
SIRI	0.68 (0.58~0.75)	0.63 (0.44~0.86)	-1.53	0.13

注：IL-6 (白介素-6)、PLR (血小板/淋巴细胞比值)、NLP (中性粒细胞/淋巴细胞比值)、SII (血小板计数 × 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数)、SIRI (中性粒细胞计数 × 单核细胞计数/淋巴细胞计数)。

3.3. Fried 量表与 IL-6、血红蛋白等的相关性分析

Spearman 相关性分析显示，Fried 量表与 IL-6 呈显著正相关，与红细胞计数、血红蛋白及 MMSE 评分呈显著负相关见表 3。此外，IL-6 与阿森斯量表评分正相关，红细胞计数与血红蛋白呈强正相关。

Table 3. Correlation analysis between fried frailty scale and IL-6, hemoglobin, and other parameters
表 3. Fried 量表与 IL-6、血红蛋白等的相关性分析

	Fried 量表	IL-6	红细胞	阿森斯量表	血红蛋白	MMSE
Fried 量表		0.523**	-0.536**	0.570**	-0.543**	-0.747**
IL-6			-0.518**	0.758**	-0.638**	-0.450**
红细胞				-0.597**	0.836**	0.352**
阿森斯量表					-0.681**	-0.537**
血红蛋白						0.413**
MMSE						

“**”表示 $P < 0.01$ ，“*”表示 $P < 0.05$ 。

3.4. 慢性失眠危险因素的二元逻辑回归分析结果

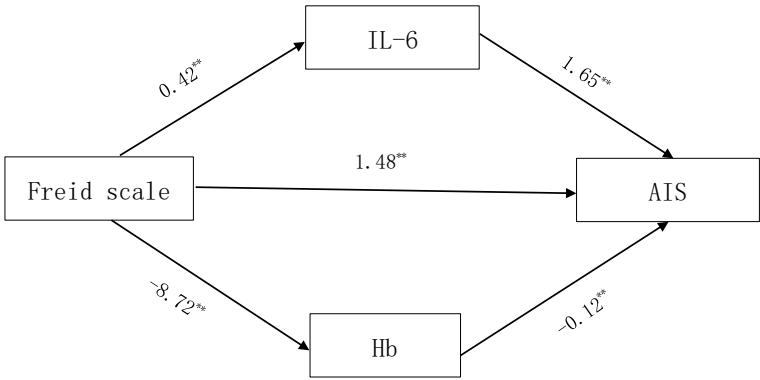
逻辑回归显示(见表 4)，Fried 评分和 IL-6 是慢性失眠的独立危险因素，血红蛋白是保护因素(均 $P < 0.05$)。MMSE 和甘油三酯无显著意义。由于方差膨胀因子(VIF)提示多重共线性，最终模型仅纳入血红蛋白。

Table 4. Binary logistic regression analysis of risk factors for chronic insomnia
表 4. 慢性失眠危险因素的二元逻辑回归分析结果

变量	B	标准误差	Wald	P	Exp (B)	下限	上限
Fried 量表	3.1	1.352	5.257	0.022	22.193	1.568	314.073
IL-6	2.376	0.962	6.099	0.014	10.767	1.633	70.993
血红蛋白	-0.118	0.053	4.91	0.027	0.889	0.801	0.986
甘油三酯	0.819	1.853	0.196	0.658	2.269	0.06	85.731
MMSE	0.101	0.2	0.258	0.612	1.107	0.748	1.636

3.5. IL-6 和 Hb 在失眠与衰弱中介作用

为探讨失眠对衰弱的显著正向影响的内在机制，在研究中进一步引入 M 做中介变量代入结构方程模型。通过采用 SPSS 宏程序 Process 中的 Model4 来进行中介效应的检验，根据 Hayes 提供的 Bootstrap 的方法来验证分析 IL-6 和 Hb 在失眠与衰弱间的中介作用见图 1。



注: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

Figure 1. Path diagram of IL-6, Hb, insomnia, and frailty with standardized coefficients
图 1. IL-6、Hb、失眠与衰弱的路径系数图

Table 5. Decomposition of total, direct, and mediation effects
表 5. 总效应、直接效应及中介效应分解表

项目	效应值	SE 值	95% CI		效应占比(%)
			上限	下限	
直接效应	1.48	0.34	0.81	2.15	45.68%
中介效应(IL-6)	0.68	0.16	0.43	1.07	20.99%
中介效应(Hb)	1.08	0.23	0.65	1.55	33.33%
总效应	3.24	0.39	2.46	4.01	100%

根据表 5 显示。衰弱对失眠及 Hb、IL-6 的中介效应的 bootstrap 95%置信区间的上、下均不包含 0，表明衰弱不仅能对失眠起直接效应作用，而且能通过 IL-6、Hb 这一变量起中介效应作用。该直接效应(1.48)和中介效应 IL-6 (0.68)、中介效应 Hb (1.08)分别占总效应(3.24)的 45.68%、20.99%、33.33%。

4. 讨论(Discussion)

本研究结果可从“全因负荷”理论框架阐释，慢性失眠作为长期应激源，导致多系统生理损耗，表现为衰弱。

4.1. 失眠与衰弱的关联

衰弱(frailty)是一种以生理储备下降和多系统功能障碍为特征的老年综合征，睡眠质量下降已被认为是衰弱的潜在危险因素。本研究发现，慢性失眠组的 Freid 量表评分明显高于对照组($P < 0.05$)，本研究发现，慢性失眠组的 Fried 量表评分显著高于对照组($P < 0.05$)，且失眠严重度(AIS 评分)与衰弱程度呈显著正相关($r = 0.610^{**}$)。这一发现与关于睡眠质量下降与衰弱风险增加的研究一致，指出睡眠障碍可能是衰弱发展的重要风险因素[16]。值得注意的是，研究还发现失眠与多维衰弱均与脑结构改变及炎症因子水平升高相关[23]，但关于改善失眠是否可同步改善衰弱的研究仍属空白[24]，这或将成为未来研究重点。

4.2. 炎症因子的中介作用

研究数据显示，失眠组 IL-6 水平显著升高($P < 0.05$)，且与阿森斯量表、Fried 量表均呈正相关。IL-6 作为慢性炎症的核心介质，其升高可能与长期睡眠剥夺诱导的低度炎症状态相关[25]。本研究中介效应分析显示，失眠与衰弱的相关性，还可通过炎症和代谢途径间接影响衰弱进程，IL-6 水平升高在失眠可能与衰弱过程中相关起到了 20.99%的中介作用，支持了炎症假说的成立。此外，炎症标志物如超敏 C 反应蛋白、系统性炎症指数与衰弱评分呈显著正相关($r > 0.3$)。

IL-6 是一种多效性细胞因子，通过促进肌肉分解代谢、神经炎症和线粒体功能障碍，在衰弱发病机制中发挥核心作用[26]。多项研究反复证实，IL-6 水平升高与老年人肌肉减少症、疲劳及恢复力下降密切相关。已有研究指出，失眠与衰老的相互作用可能通过触发老年个体的慢性低度炎症状态(即“炎性衰老”，inflamm-aging)引发系统性免疫失调[27][28]。(放在讨论前面)当低度炎症状态长期存在时，睡眠修复期间恢复稳态的难度增加，从而促进老年疾病的发生发展[29]。综上，这一机制通过加速衰弱与共病的协同发展，揭示了以睡眠管理为核心的综合干预策略，对于延缓老年功能衰退的重要价值。

然而，必须明确指出，此处所探讨的“中介”是一个纯粹的统计学概念，源于对横断面数据的模型拟合。尽管我们的模型与“失眠导致血红蛋白下降，进而加剧衰弱”这一理论假设相契合，但横断面设计本身无法排除其他等效的解释。

4.3. 代谢与营养指标的协同影响

失眠组的红细胞计数及血红蛋白水平显著降低($P < 0.05$)，且血红蛋白与 Fried 评分呈负相关($r = -0.520^{**}$)。在中介效应分析中，Hb 水平降低在该过程中起到了 33.33%的中介作用，提示贫血或营养不良可能是失眠与衰弱关系的重要机制之一既往研究表明，贫血与衰弱密切相关，可能通过组织低氧和能量供应减少，加速肌肉功能衰退[29]。事实上，老年人的衰弱症与贫血往往同时出现，普遍认为是一个共同与慢性炎症有关的病理、生理学过程。此外，长期睡眠不足可能影响铁代谢及红细胞生成，从而加重贫血状况[30]，形成衰弱-贫血-失眠的相互联系。

甘油三酯在单因素分析中显著，但在多因素模型中不显著，提示其影响可能被其他变量中介[31]。

5. 研究局限性与未来方向

5.1. 因果推断与模型精确性的局限性

横断面设计无法确定失眠与衰弱之间的因果关系，反向因果的可能性仍然存在[30]。二者之间的关系很可能是复杂且双向的，这是本研究设计固有的、只能通过纵向研究来解决的局限性。我们在探索性的逻辑回归分析中观察到一个虽然具有统计学显著性但精确度很低的优势比($OR = 22.19$, 95% $CI: 1.57 \sim 314.07$)。逻辑回归中 OR 值的宽置信区间提示结果不稳定，需在未来大样本研究中验证。

5.2. 样本异质性与诊断分类问题

尽管采用了严格的纳入与排除标准以形成相对同质的慢性失眠患者组，但残留的异质性很可能仍然存在。失眠是一种病因学上异质性的障碍，可能存在多种潜在亚型(例如，伴或不伴客观睡眠时间缩短，伴或不伴高觉醒度)，这些亚型可能具有不同的生物学特征[32]。我们的二分法分类虽然临床实用，但可能未能完全捕捉这种多样性，我们的发现可能最适用于具有失眠和衰弱特征的特定老年亚人群。

5.3. 未测量及残留的混杂因素

尽管我们调整了几个关键的混杂因素，但未测量或残留混杂的可能性依然存在。本研究未系统评估的因素，例如客观睡眠测量(如通过多导睡眠图排除未确诊的睡眠呼吸暂停)、详细的药物使用数据(如特定的抗抑郁药、催眠药)、精确的体力活动水平以及饮食模式，都可能同时影响失眠和所研究的生物标志物(如 $IL-6$ 、 Hb)，从而可能混淆所观察到的关联[33]。

5.4. 测量工具的局限性

某些测量工具的使用有其自身的局限性。 $MMSE$ (简易精神状态检查)作为一个广泛使用的筛查工具，对特定认知域(如执行功能、工作记忆)缺乏敏感性，而这些认知域与睡眠调节关系更密切，且在失眠中常受损[34][35]。这很可能解释了其在单因素分析中显著而在多因素模型中不显著的不一致结果。此外，弗里德衰弱表型(Fried Frailty Phenotype)虽经过验证且广泛使用，但它是一个躯体衰弱模型，可能未能完全捕捉与失眠相关的衰弱心理或社会维度。

5.5. 中介分析的样本量考量

尽管我们的中介分析揭示了 $IL-6$ 和血红蛋白的显著间接效应，但必须注意到，中介模型通常需要更大的样本量才能获得足够的统计效能，特别是对于检测涉及多个中介变量的复杂间接通路而言[36][37]。本研究的样本量虽然足以进行主要的组间比较和回归分析，但可能限制了中介效应估计的精确性，以及检测更小(但可能重要)的中介效应的效能。因此，当前的中介分析结果应被视为潜在机制通路的初步证据，其稳健性需要在未来更大样本、经过专门效能计算的研究中得到进一步验证。

6. 结论

总之，本病例对照研究证实了老年人群中慢性失眠与衰弱之间存在强关联。其最重要的贡献在于发现，通过 $Fried$ 量表评估的衰弱是慢性失眠的一个强大且独立的危险因素，与罹患失眠的优势比显著增加相关。此外，炎症($IL-6$ 升高)和贫血(血红蛋白降低)似乎是此关联中重要的、相互关联的生物学相关标志物。虽然横断面性质无法确定因果，但我们的研究结果强调，应将衰弱评估纳入失眠老年患者的临床评估中，因为它可能是一个关键的潜在贡献者。未来的纵向研究对于确认此关系的方向性及探索综合管理策略至关重要。

基金项目

安徽省高校自然科学研究重大项目(2023AH040088)。

参考文献

- [1] Muscedere, J., Waters, B., Varambally, A., Bagshaw, S.M., Boyd, J.G., Maslove, D., *et al.* (2017) The Impact of Frailty on Intensive Care Unit Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intensive Care Medicine*, **43**, 1105-1122. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4867-0>
- [2] Dopheide, J.A. (2020) Insomnia Overview: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Monitoring, and Nonpharmacologic Therapy. *American Journal of Managed Care*, **26**, S76-S84.
- [3] Wittchen, H.U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., *et al.* (2011) The Size and Burden of Mental Disorders and Other Disorders of the Brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, **21**, 655-679. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
- [4] Hoogendijk, E.O., Afilalo, J., Ensrud, K.E., Kowal, P., Onder, G. and Fried, L.P. (2019) Frailty: Implications for Clinical Practice and Public Health. *The Lancet*, **394**, 1365-1375. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31786-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31786-6)
- [5] Fried, L.P., Tangen, C.M., Walston, J., Newman, A.B., Hirsch, C., Gottdiener, J., *et al.* (2001) Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **56**, M146-M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
- [6] Morley, J.E., Vellas, B., Abellan van Kan, G., Anker, S.D., Bauer, J.M., Bernabei, R., *et al.* (2013) Frailty Consensus: A Call to Action. *Journal of the American Medical Directors Association*, **14**, 392-397. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>
- [7] Juste, Y.R., Kaushik, S., Bourdenx, M., Aflakpui, R., Bandyopadhyay, S., Garcia, F., *et al.* (2021) Reciprocal Regulation of Chaperone-Mediated Autophagy and the Circadian Clock. *Nature Cell Biology*, **23**, 1255-1270. <https://doi.org/10.1038/s41556-021-00800-z>
- [8] Duffy, J.F., Zitting, K. and Chinoy, E.D. (2015) Aging and Circadian Rhythms. *Sleep Medicine Clinics*, **10**, 423-434. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.002>
- [9] Kurina, L.M., Knutson, K.L., Hawkey, L.C., Cacioppo, J.T., Lauderdale, D.S. and Ober, C. (2011) Loneliness Is Associated with Sleep Fragmentation in a Communal Society. *Sleep*, **34**, 1519-1526. <https://doi.org/10.5665/sleep.1390>
- [10] Cohen, Z.L., Eigenberger, P.M., Sharkey, K.M., Conroy, M.L. and Wilkins, K.M. (2022) Insomnia and Other Sleep Disorders in Older Adults. *Psychiatric Clinics of North America*, **45**, 717-734. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2022.07.002>
- [11] Meira e Cruz, M., Kryger, M.H., Morin, C.M., Palombini, L., Salles, C. and Gozal, D. (2021) Comorbid Insomnia and Sleep Apnea: Mechanisms and Implications of an Underrecognized and Misinterpreted Sleep Disorder. *Sleep Medicine*, **84**, 283-288. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.043>
- [12] Ragnoli, B., Pochetti, P., Raie, A. and Malerba, M. (2021) Comorbid Insomnia and Obstructive Sleep Apnea (COMISA): Current Concepts of Patient Management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 9248. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179248>
- [13] Nakakubo, S., Makizako, H., Doi, T., Tsutsumimoto, K., Hotta, R., Lee, S., *et al.* (2018) Long and Short Sleep Duration and Physical Frailty in Community-Dwelling Older Adults. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, **22**, 1066-1071. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1116-3>
- [14] Cacioppo, J.T., Hawkey, L.C., Berntson, G.G., Ernst, J.M., Gibbs, A.C., Stickgold, R., *et al.* (2002) Do Lonely Days Invade the Nights? Potential Social Modulation of Sleep Efficiency. *Psychological Science*, **13**, 384-387. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00469>
- [15] Riemann, D., Krone, L.B., Wulff, K. and Nissen, C. (2020) Sleep, Insomnia, and Depression. *Neuropsychopharmacology*, **45**, 74-89. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0411-y>
- [16] Wai, J.L. and Yu, D.S. (2020) The Relationship between Sleep-Wake Disturbances and Frailty among Older Adults: A Systematic Review. *Journal of Advanced Nursing*, **76**, 96-108. <https://doi.org/10.1111/jan.14231>
- [17] Bombois, S., Derambure, P., Pasquier, F. and Monaca, C. (2010) Sleep Disorders in Aging and Dementia. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, **14**, 212-217. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0052-7>
- [18] Song, Z., Li, W., Han, Y., Xu, Y. and Wang, Y. (2024) Investigating the Shared Genetic Architecture between Frailty and Insomnia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **16**, Article ID: 1358996. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1358996>
- [19] Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. and Buchner, A. (2007) G*Power 3: A Flexible Statistical Power Analysis Program for the Social, Behavioral, and Biomedical Sciences. *Behavior Research Methods*, **39**, 175-191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>

- [20] Fabbri, M., Beracci, A., Martoni, M., Meneo, D., Tonetti, L. and Natale, V. (2021) Measuring Subjective Sleep Quality: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 1082. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031082>
- [21] Lane, C.A., Hardy, J. and Schott, J.M. (2018) Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology*, **25**, 59-70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- [22] Soysal, P., Stubbs, B., Lucato, P., Luchini, C., Solmi, M., Peluso, R., *et al.* (2016) Inflammation and Frailty in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*, **31**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
- [23] Carvalhas-Almeida, C., Cavadas, C. and Álvaro, A.R. (2023) The Impact of Insomnia on Frailty and the Hallmarks of Aging. *Aging Clinical and Experimental Research*, **35**, 253-269. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02310-w>
- [24] Wu, T.T., Zou, Y.L., Xu, K.D., Jiang, X.R., Zhou, M.M., Zhang, S.B., *et al.* (2023) Insomnia and Multiple Health Outcomes: Umbrella Review of Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies. *Public Health*, **215**, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2022.11.021>
- [25] Irwin, M.R., Olmstead, R. and Carroll, J.E. (2016) Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biological Psychiatry*, **80**, 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.014>
- [26] Marcos-Pérez, D., Sánchez-Flores, M., Proietti, S., *et al.* (2020) Association of Inflammatory Mediators with Frailty Status in Older Adults: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *GeroScience*, **42**, 1451-1473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32803650/>
- [27] Besedovsky, L., Lange, T. and Haack, M. (2019) The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological Reviews*, **99**, 1325-1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>
- [28] R Irwin, M. (2019) Sleep and Inflammation: Partners in Sickness and in Health. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 702-715. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31289370/>
- [29] Pak, V.M., Onen, S.-H., Bliwise, D.L., Kutner, N.G., Russell, K.L. and Onen, F. (2020) Sleep Disturbances in MCI and AD: Neuroinflammation as a Possible Mediating Pathway. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article No. 69. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00069>
- [30] Vandenbroucke, J.P., Elm, E.V., Altman, D.G., Gøtzsche, P.C., Mulrow, C.D., Pocock, S.J., *et al.* (2007) Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine*, **147**, W-163-W-194. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010-w1>
- [31] Nemes, S., Jonasson, J.M., Genell, A., *et al.* (2009) Bias in Odds Ratios by Logistic Regression Modelling and Sample Size. *BMC Medical Research Methodology*, **9**, Article No. 56. <https://www.proquest.com/docview/1221461174?pq-origsite=summon&source=Scholarly%20Journals>
- [32] Blanken, T.F., Benjamins, J.S., Borsboom, D., Vermunt, J.K., Paquola, C., Ramautar, J., *et al.* (2019) Insomnia Disorder Subtypes Derived from Life History and Traits of Affect and Personality. *The Lancet Psychiatry*, **6**, 151-163. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(18\)30464-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30464-4)
- [33] Depner, C.M., Stothard, E.R. and Wright, K.P. (2014) Metabolic Consequences of Sleep and Circadian Disorders. *Current Diabetes Reports*, **14**, Article No. 507. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0507-z>
- [34] Crum, R.M., Anthony, J.C., Bassett, S.S., *et al.* (1993) Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **269**, 2386-2391. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500180078038>
- [35] Fortier-Brochu, É., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H. and Morin, C.M. (2012) Insomnia and Daytime Cognitive Performance: A Meta-Analysis. *Sleep Medicine Reviews*, **16**, 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2011.03.008>
- [36] Fritz, M.S. and MacKinnon, D.P. (2007) Required Sample Size to Detect the Mediated Effect. *Psychological Science*, **18**, 233-239. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.01882.x>
- [37] Preacher, K.J. and Kelley, K. (2011) Effect Size Measures for Mediation Models: Quantitative Strategies for Communicating Indirect Effects. *Psychological Methods*, **16**, 93-115. <https://doi.org/10.1037/a0022658>