

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.07.010

# 慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平及对睡眠质量的影响和对合并认知功能障碍的诊断价值

肖天祎,张羽彤,鲁慧,王培福<sup>△</sup>

航天中心医院神经内科,北京 100049

**摘要:**目的 探讨慢性失眠患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、紧密连接蛋白-1(ZO-1)、整合膜蛋白-5(claudin-5)水平及对睡眠质量的影响和对合并认知功能障碍的诊断价值。方法 选取 2023 年 1 月至 2024 年 10 月该院收治的 98 例慢性失眠患者作为观察组,根据失眠严重程度分为轻度组、中度组、重度组;根据是否合并认知功能障碍分为未合并组和合并组。另选取同期在该院体检的 98 例健康体检者作为对照组。采用多导睡眠监测所有研究对象的睡眠结构,包括睡眠潜伏期、总睡眠时间、唤醒次数、入睡后清醒时间、睡眠效率。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平。采用 Spearman 相关分析慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与失眠严重程度的相关性;采用 Pearson 相关分析慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与睡眠结构、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析慢性失眠患者合并认知功能障碍的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 单独及 3 项联合对慢性失眠患者合并认知功能障碍的诊断价值。结果 观察组睡眠潜伏期、入睡后清醒时间均长于对照组,唤醒次数多于对照组,总睡眠时间短于对照组,睡眠效率、MoCA 评分及血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。中度组、重度组睡眠潜伏期、入睡后清醒时间均长于轻度组,唤醒次数多于轻度组,总睡眠时间短于轻度组,睡眠效率、MoCA 评分及血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均低于轻度组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );重度组睡眠潜伏期、入睡后清醒时间均长于中度组,唤醒次数多于中度组,总睡眠时间短于中度组,睡眠效率、MoCA 评分及血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均低于中度组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示,慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与失眠严重程度均呈负相关( $P < 0.05$ );Pearson 相关分析结果显示,慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与睡眠潜伏期、唤醒次数、入睡后清醒时间均呈负相关( $P < 0.05$ ),与总睡眠时间、睡眠效率、MoCA 评分均呈正相关( $P < 0.05$ )。合并组血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均低于未合并组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平升高均是慢性失眠患者合并认知功能障碍的保护因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 单独及 3 项联合诊断慢性失眠患者合并认知功能障碍的曲线下面积(AUC)分别为 0.784、0.778、0.776、0.909,3 项联合诊断慢性失眠患者合并认知功能障碍的 AUC 均大于血清 IGF-1( $Z = 2.025, P = 0.043$ )、ZO-1( $Z = 2.099, P = 0.036$ )、claudin-5( $Z = 2.121, P = 0.034$ )单独诊断的 AUC。结论 慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均降低,3 项指标与睡眠质量差及认知功能障碍均相关,血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 联合检测可有效提升对慢性失眠患者合并认知功能障碍的诊断价值。

**关键词:**慢性失眠; 睡眠质量; 认知功能; 胰岛素样生长因子-1; 紧密连接蛋白-1; 整合膜蛋白-5

**中图分类号:**R749.4;R446.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2026)07-0923-08

## Serum levels of IGF-1, ZO-1 and claudin-5 in patients with chronic insomnia disorder and their effects on sleep quality and diagnostic value for combined cognitive dysfunction

XIAO Tianyi, ZHANG Yutong, LU Hui, WANG Peifu<sup>△</sup>

Department of Neurology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

**Abstract: Objective** To investigate the serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), tight junction protein-1 (ZO-1), and integrated membrane protein-5 (claudin-5) in patients with chronic insomnia disorder and their effects on sleep quality and their diagnostic value for cognitive impairment. **Methods** A total of 98 patients with chronic insomnia admitted to the hospital from January 2023 to October 2024 were selected as the observation group and divided into the mild group, the moderate group and the severe group according to

**作者简介:**肖天祎,男,主任医师,主要从事神经肌肉病、睡眠医学方向的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: ugyyme@163.com.

**引用格式:**肖天祎,张羽彤,鲁慧,等.慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平及对睡眠质量的影响和对合并认知功能障碍的诊断价值[J].检验医学与临床,2026,23(7):923-930.

the severity of insomnia. According to the presence or absence of cognitive function, the patients were divided into the uncombined group and the combined group. In addition, 98 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The sleep structure of all subjects was monitored by polysomnography, including sleep latency, total sleep time, wake-up times, awake time after sleep onset, and sleep efficiency. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of IGF-1, ZO-1 and claudin-5 in all subjects. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum IGF-1, ZO-1, claudin-5 levels and the severity of insomnia in patients with chronic insomnia. Pearson correlation was used to analyze the correlation of serum IGF-1, ZO-1, claudin-5 levels with sleep structure and Montreal cognitive assessment (MoCA) scores in patients with chronic insomnia. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of cognitive impairment in patients with chronic insomnia. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum IGF-1, ZO-1 and claudin-5 alone and in combination for cognitive impairment in patients with chronic insomnia. **Results** The sleep latency and wake time after falling asleep in the observation group were longer than those in the control group, the number of wake up was more than that in the control group, the total sleep time was shorter than that in the control group, the sleep efficiency, MoCA score, and the serum levels of IGF-1, ZO-1 and claudin-5 were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the mild group, the moderate and severe groups had longer sleep latency and wakefulness time after sleep onset, more wakefulness times, shorter total sleep time, lower sleep efficiency, MoCA score, and serum levels of IGF-1, ZO-1 and claudin-5, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ), the severe group had longer sleep latency and wakefulness time after sleep onset than the moderate group, and the moderate group had more wake-up times, shorter total sleep time, and lower sleep efficiency, MoCA score, and serum levels of IGF-1, ZO-1, and claudin-5, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that the serum levels of IGF-1, ZO-1, and claudin-5 in patients with chronic insomnia were negatively correlated with the severity of insomnia ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the serum levels of IGF-1, ZO-1, and claudin-5 in patients with chronic insomnia were negatively correlated with sleep latency, wake-up times, and wake-up time after sleep onset ( $P < 0.05$ ), and positively correlated with total sleep time, sleep efficiency, and MoCA score ( $P < 0.05$ ). The serum levels of IGF-1, ZO-1, and claudin-5 in the combined group were lower than those in the non-combined group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increased serum levels of IGF-1, ZO-1 and claudin-5 were protective factors for cognitive impairment in patients with chronic insomnia ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum IGF-1, ZO-1, and claudin-5 alone and in combination for predicting cognitive impairment in patients with chronic insomnia were 0.784, 0.778, 0.776, and 0.909, respectively. The AUC of the combination of the three factors in diagnosing cognitive dysfunction in patients with chronic insomnia was greater than the AUC of serum IGF-1 ( $Z = 2.025, P = 0.043$ ), ZO-1 ( $Z = 2.099, P = 0.036$ ), and claudin-5 ( $Z = 2.121, P = 0.034$ ) alone. **Conclusion** The serum levels of IGF-1, ZO-1 and claudin-5 are decreased in patients with chronic insomnia, and the three indicators are related to poor sleep quality and cognitive dysfunction. The combined detection of serum IGF-1, ZO-1 and claudin-5 can effectively improve the diagnostic value of chronic insomnia patients with cognitive dysfunction.

**Key words:** chronic insomnia; sleep quality; cognitive function; insulin-like growth factor-1; tight junction protein-1; integrated membrane protein-5

慢性失眠不仅会导致患者睡眠质量严重下降,而且还会引发一系列严重的身心健康问题。长期失眠会使大脑无法得到充分休息,导致神经功能紊乱,出现疲劳、注意力不集中、记忆力减退等认知功能障碍症状,严重影响患者的日常生活和工作效率<sup>[1-2]</sup>。据统计,全球约有 30% 的人存在睡眠障碍,而慢性失眠的患病率在 10% 左右,且呈逐年上升趋势<sup>[3]</sup>。血清胰

岛素样生长因子-1(IGF-1)、紧密连接蛋白-1(ZO-1)、整合膜蛋白-5(claudin-5)作为与神经功能、血脑屏障完整性密切相关的生物标志物,在慢性失眠的发病机制研究中逐渐受到关注。IGF-1 是一种具有广泛生物学活性的多肽,在中枢神经系统中发挥重要的神经营养和神经保护作用,能够促进神经元的生长、分化和存活,调节神经递质的合成及释放,对睡眠-觉醒周期

的调节也具有重要影响<sup>[4]</sup>。有研究表明,IGF-1 水平降低与睡眠不足引起的神经炎症及认知缺陷相关,而补充 IGF-1 可通过激活磷脂酰肌醇 3/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 $\beta$  信号通路逆转海马体细胞凋亡因子和促炎性细胞因子的上升趋势,减轻认知功能障碍<sup>[5]</sup>。ZO-1 和 claudin-5 是构成血脑屏障紧密连接的重要蛋白,其表达和功能异常可能导致血脑屏障通透性增加,促进有害物质进入脑组织,引发神经炎症和神经损伤,进而影响睡眠和认知功能<sup>[6-7]</sup>。有研究发现,ZO-1 异常与失眠严重程度和睡眠质量相关,claudin-5 异常与慢性失眠患者的焦虑心理有关,并且会缩短患者的睡眠时长<sup>[8]</sup>。然而,IGF-1、ZO-1、claudin-5 联合检测及其对慢性失眠患者认知功能障碍的诊断价值尚未明确,且缺乏临床研究验证其临床适用性。因此,本研究探讨血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 与慢性失眠患者睡眠质量及认知功能的关系,对于揭示慢性失眠的发病机制、寻找新的诊断标志物和治疗靶点具有重要理论基础和临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2023 年 1 月至 2024 年 10 月本院收治的 98 例慢性失眠患者作为观察组。纳入标准:(1)符合《中国成人失眠诊断与治疗指南(2023 版)》<sup>[9]</sup>中慢性失眠的诊断标准;(2)年龄 18~70 岁;(3)无精神疾病,能与人正常交流。排除标准:(1)合并脑卒中、阿尔茨海默病等神经系统病变或其他可能影响认知功能的疾病;(2)近 3 个月内服用过促睡眠、镇静药物;(3)匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分 $<7$ 分;(4)合并其他器质性疾病;(5)妊娠期、哺乳期女性。另选取同期在本院体检的 98 例健康体检者作为对照组。对照组无心、肝、肾等重要脏器疾病,且排除 PSQI 评分 5~7 分的亚临床睡眠问题人群。2 组性别、年龄、体质量指数(BMI)、受教育年限比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准[(2022)医伦审第(108)号]。

表 1 对照组和观察组一般资料比较 $[\bar{x}\pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	n	年龄 (岁)	性别		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	受教育年限 (年)
			男	女		
参照组	98	37.24 $\pm$ 5.48	86(87.76)	12(12.24)	22.75 $\pm$ 2.66	13.18 $\pm$ 3.09
观察组	98	36.55 $\pm$ 5.19	82(83.67)	16(16.33)	22.91 $\pm$ 2.78	12.64 $\pm$ 3.15
$t/\chi^2$		0.905		0.667	-0.412	1.211
P		0.367		0.414	0.681	0.227

## 1.2 方法

**1.2.1 多导睡眠监测睡眠结构** 充分考虑研究对象的日常作息习惯选择开始记录时间,于研究对象习惯性入睡时间前 30 min 连接 Embla N7000 多导睡眠仪,记录时长至少为 7 h,按照国际睡眠研究会标准划分睡眠阶段,记录睡眠潜伏期、总睡眠时间、唤醒次数、入睡后清醒时间、睡眠效率。

**1.2.2 血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平检测** 采集观察组入组第 2 天、对照组体检当天清晨空腹静脉血 5 mL 于真空采血管,以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min 后提取血清,置于-80℃冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有研究对象血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平。IGF-1、ZO-1 ELISA 试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司,货号分别为 JL11625、JL19531;claudin-5 ELISA 试剂盒购自上海飞轩生物科技有限公司,货号为 CSB-EL005507HU。

**1.2.3 失眠严重程度分级标准及分组** 采用 PSQI 评估所有慢性失眠患者的失眠严重程度,该量表总分为 0~21 分,分值越高表明睡眠质量越差。PSQL 评分 7~11 分归入轻度组,PSQL 评分 12~16 分归入中

度组,PSQL 评分 17~21 分归入重度组。

**1.2.4 认知功能评估标准及分组** 采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估所有慢性失眠患者的认知功能,该量表总分为 0~30 分,分值越低表明认知功能越差。MoCA 评分 $<26$ 分表明合并认知功能障碍,归入合并组,MoCA 评分 $\geq 26$ 分表明未合并认知功能障碍,归入未合并组。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- $q$  检验。采用 Spearman 相关分析慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与失眠严重程度的相关性;采用 Pearson 相关分析慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与睡眠结构、MoCA 评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析慢性失眠患者合并认知功能障碍的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 单独及 3 项联合对慢性失眠患者合并认知功能障碍的诊断价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 对照组和观察组睡眠结构及 MoCA 评分比较

观察组睡眠潜伏期、入睡后清醒时间均长于对照组，

唤醒次数多于对照组，总睡眠时间短于对照组，睡眠效率、MoCA 评分均低于对照组，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 对照组和观察组睡眠结构及 MoCA 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	睡眠潜伏期 (min)	总睡眠时间 (h)	唤醒次数 (次)	入睡后清醒时间 (min)	睡眠效率 (%)	MoCA 评分 (分)
对照组	98	23.48 ± 4.52	7.25 ± 1.46	0.76 ± 0.49	8.54 ± 1.84	91.35 ± 7.25	27.94 ± 1.78
观察组	98	37.61 ± 5.99	5.10 ± 1.10	3.31 ± 0.56	59.16 ± 7.96	67.89 ± 9.04	26.01 ± 2.95
<i>t</i>		-18.641	11.643	-33.925	-61.336	20.041	5.545
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 对照组和观察组血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平比较 观察组血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均低于对照组，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.3 轻度组、中度组、重度组睡眠结构及 MoCA 评分比较 轻度组 23 例，中度组 36 例，重度组 39 例。中度组、重度组睡眠潜伏期、入睡后清醒时间均长于轻度组，唤醒次数多于轻度组，总睡眠时间短于轻度组，睡眠效率、MoCA 评分均低于轻度组，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )；重度组睡眠潜伏期、入睡后清醒时间均长于中度组，唤醒次数多于中度组，总睡眠时间短于中度组，睡眠效率、MoCA 评分均低于中度组，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.4 轻度组、中度组、重度组血清 IGF-1、ZO-1、clau-

din-5 水平比较 中度组、重度组血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均低于轻度组，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )；重度组血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均低于中度组，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 3 对照组和观察组血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IGF-1 (ng/mL)	ZO-1 (ng/mL)	claudin-5 (pg/mL)
对照组	98	107.48 ± 18.33	9.42 ± 1.55	897.09 ± 97.44
观察组	98	65.76 ± 13.12	5.91 ± 1.28	684.29 ± 85.31
<i>t</i>		18.322	17.285	16.266
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 轻度组、中度组、重度组睡眠结构及 MoCA 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	睡眠潜伏期 (min)	总睡眠时间 (h)	唤醒次数 (次)	入睡后清醒时间 (min)	睡眠效率 (%)	MoCA 评分 (分)
轻度组	23	32.66 ± 5.53	6.47 ± 1.18	2.78 ± 0.51	49.28 ± 7.15	78.52 ± 9.57	28.70 ± 3.19
中度组	36	35.84 ± 5.97*	5.22 ± 1.10*	3.28 ± 0.55*	57.05 ± 7.96*	69.22 ± 9.46*	26.39 ± 2.95*
重度组	39	42.17 ± 6.28*#	4.19 ± 1.05*#	3.64 ± 0.59*#	66.93 ± 8.45*#	60.39 ± 8.35*#	24.08 ± 2.82*#
<i>F</i>		20.664	31.417	17.269	37.337	29.587	18.122
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与轻度组比较，\*  $P < 0.05$ ；与中度组比较，#  $P < 0.05$ 。

表 5 轻度组、中度组、重度组血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IGF-1 (ng/mL)	ZO-1 (ng/mL)	claudin-5 (pg/mL)
轻度组	23	81.86 ± 11.35	7.78 ± 1.47	793.95 ± 90.03
中度组	36	66.82 ± 10.09*	6.15 ± 1.33*	702.85 ± 85.17*
重度组	39	55.29 ± 9.55*#	4.59 ± 1.26*#	602.48 ± 79.55*#
<i>F</i>		49.496	42.094	38.838
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注：与轻度组比较，\*  $P < 0.05$ ；与中度组比较，#  $P < 0.05$ 。

2.5 慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与失眠严重程度、睡眠结构、MoCA 评分的相关性 Spearman 相关分析结果显示，慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与失眠严重程度均呈负相关( $P < 0.05$ )；Pearson 相关分析结果显示，慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与睡眠潜伏期、唤醒次数、入睡后清醒时间均呈负相关( $P < 0.05$ )，与总睡眠时间、睡眠效率、MoCA 评分均呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 6。

2.6 未合并组和合并组血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平及一般资料比较 合并组 45 例，未合并组 53

例。合并组血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均低于未合并组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );未合并组

和合并组性别、年龄、BMI、受教育年限比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 7。

表 6 慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与失眠严重程度、睡眠结构、MoCA 评分的相关性

项目	IGF-1		ZO-1		claudin-5	
	$r_s/r$	$P$	$r_s/r$	$P$	$r_s/r$	$P$
失眠严重程度	-0.535	<0.001	-0.518	<0.001	-0.502	<0.001
睡眠潜伏期	-0.475	<0.001	-0.463	<0.001	-0.447	<0.001
总睡眠时间	0.496	<0.001	0.482	<0.001	0.455	<0.001
唤醒次数	-0.432	<0.001	-0.425	<0.001	-0.409	<0.001
入睡后清醒时间	-0.554	<0.001	-0.533	<0.001	-0.507	<0.001
睡眠效率	0.491	<0.001	0.473	<0.001	0.446	<0.001
MoCA 评分	0.428	<0.001	0.411	<0.001	0.403	<0.001

表 7 未合并组和合并组血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平及一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	$n$	IGF-1 (ng/mL)	ZO-1 (ng/mL)	claudin-5 (pg/mL)	年龄 (岁)	性别		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	受教育年限 (年)
						男	女		
未合并组	53	76.44±11.82	6.92±1.48	744.65±96.22	36.75±5.25	47(88.68)	6(11.32)	22.85±2.75	12.78±3.18
合并组	45	53.18±14.65	4.73±1.05	613.19±72.45	36.31±5.12	35(77.78)	10(22.22)	22.98±2.81	12.47±3.11
$t/\chi^2$		8.698	8.306	7.528	0.418	2.117		-0.231	0.486
$P$		<0.001	<0.001	<0.001	0.677	0.146		0.818	0.628

2.7 慢性失眠患者合并认知功能障碍的相关因素

以慢性失眠患者是否合并认知功能障碍(是=1,否=0)作为因变量,以血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 作为自变量(均原值录入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均与慢性失眠患者合并认知功能障碍有关( $P < 0.05$ )。见表 8。

表 8 慢性失眠患者合并认知功能障碍的相关因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR(95%CI)
IGF-1	-1.053	0.296	12.648	<0.001	0.349(0.195~0.623)
ZO-1	-1.178	0.244	23.295	<0.001	0.308(0.191~0.497)
claudin-5	-1.016	0.253	16.130	<0.001	0.362(0.220~0.594)
常数项	6.825	1.642	17.264	<0.001	-

注:-表示无数据。

2.8 血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 单独及 3 项联合对慢性失眠患者合并认知功能障碍的诊断价值 以慢性失眠患者是否合并认知功能障碍(是=1,否=0)作为状态变量,以血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 单独及 3 项联合作为检验变量,绘制 ROC 曲线。构建 IGF-1、ZO-1、claudin-5 联合诊断的 Logistic 回归模型:  $\text{Logit}(P) =$

$6.825 - 1.053X_{\text{IGF-1}} - 1.178X_{\text{ZO-1}} - 1.016X_{\text{claudin-5}}$ 。结果显示,血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 单独及 3 项联合诊断慢性失眠患者合并认知功能障碍的曲线下面积(AUC)分别为 0.784、0.778、0.776、0.909,3 项联合诊断慢性失眠患者合并认知功能障碍的 AUC 均大于血清 IGF-1( $Z=2.025, P=0.043$ )、ZO-1( $Z=2.099, P=0.036$ )、claudin-5( $Z=2.121, P=0.034$ )单独诊断的 AUC。见图 1、表 9。

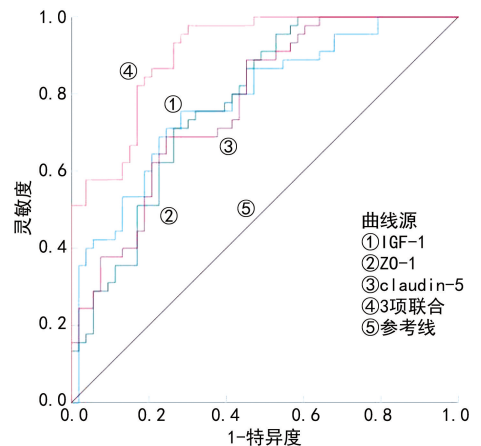


图 1 血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 单独及 3 项联合诊断慢性失眠患者合并认知功能障碍的 ROC 曲线

表 9 血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 单独及 3 项联合对慢性失眠患者合并认知功能障碍的诊断价值

指标	最佳截数值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	$P$
IGF-1	66.69 ng/mL	0.784(0.694~0.875)	75.56	71.70	0.473	<0.05
ZO-1	5.87 ng/mL	0.778(0.688~0.868)	71.11	73.58	0.447	<0.05

续表 9 血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 单独及 3 项联合对慢性失眠患者合并认知功能障碍的诊断价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
claudin-5	652.07 pg/mL	0.776(0.686~0.866)	68.89	75.47	0.444	<0.05
3 项联合	—	0.909(0.854~0.963)	97.78	69.81	0.676	<0.05

注:—表示无数据。

### 3 讨 论

慢性失眠作为一种常见的睡眠障碍,不仅严重影响患者的生活质量,还与多种躯体疾病及精神障碍的发生和发展密切相关。长期失眠除了造成认知功能下降外,还会对免疫系统、心血管系统、消化系统等造成不良影响,增加高血压、冠心病、糖尿病、胃肠道疾病等躯体疾病的发病风险,严重威胁患者的生命健康<sup>[10-11]</sup>。慢性失眠危害严重,但其发病机制尚未完全明确。传统观点认为,慢性失眠的发生与心理、环境、遗传等多种因素有关,但这些因素难以全面解释慢性失眠的发病过程和复杂的临床表现<sup>[12]</sup>。从临床实践角度来看,准确诊断和有效治疗是改善慢性失眠患者生活质量的关键。目前,慢性失眠的诊断主要依赖于患者的主观症状描述和睡眠监测,缺乏特异性的生物标志物,这导致诊断的准确性和客观性受到一定限制。

多导睡眠监测是客观量化睡眠质量的金标准<sup>[13]</sup>,能够准确记录睡眠潜伏期、总睡眠时间、唤醒次数、入睡后清醒时间、睡眠效率等多项睡眠结构参数。本研究结果显示,观察组多导睡眠监测睡眠结构参数异常,且轻度组、中度组和重度组组间上述指标进一步恶化。这一结果与慢性失眠的典型临床表现相符,为后续探讨血清生物标志物与睡眠质量的相关性提供了可靠的临床基础。在认知功能方面,本研究采用 MoCA 对慢性失眠患者的认知功能进行评估。结果显示,观察组 MoCA 评分低于对照组,且随着失眠严重程度增加,MoCA 评分随之递减。提示慢性失眠患者存在明显的认知功能损害,且与失眠严重程度有关。长期睡眠不足可能导致大脑清除代谢废物的能力下降、 $\beta$ -淀粉样蛋白等神经毒性物质积累、神经炎症反应激活及促炎性细胞因子释放增加、海马体等认知相关脑区的神经元可塑性降低,以及血脑屏障功能受损导致的有害物质进入脑组织等<sup>[14-15]</sup>。

本研究检测了慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平,并探讨了其与睡眠质量及认知功能的关系。结果显示,慢性失眠患者血清 IGF-1 水平与客观睡眠参数密切相关,表明血清 IGF-1 水平越高,患者睡眠质量越好,与 GUO 等<sup>[16]</sup>的研究结果相似。分析认为,慢性失眠患者由于长期睡眠不足,大脑神经元处于应激状态,容易受到损伤,而 IGF-1 水平降低可能进一步削弱神经元的保护机制,导致睡眠调节功能紊乱<sup>[17]</sup>。ZHANG 等<sup>[18]</sup>研究表明,慢性失眠障碍

与焦虑评分和睡眠质量均呈负相关,提示 IGF-1 在睡眠调节中具有重要作用。本研究结果显示,慢性失眠患者血清 IGF-1 水平与 MoCA 评分呈正相关,且合并组血清 IGF-1 水平明显低于未合并组,提示血清 IGF-1 水平升高可能有助于改善患者的认知功能。其机制可能涉及 IGF-1 促进神经干细胞增殖和分化,抑制神经元细胞凋亡<sup>[19-20]</sup>及调节胆碱能递质合成<sup>[21]</sup>。有研究发现,大脑中 IGF-1 水平降低会导致 Tau 蛋白过度磷酸化和胆碱能神经元受损,乙酰胆碱合成减少,进而出现认知功能障碍和记忆力减退等症状<sup>[22-23]</sup>。因此,IGF-1 可能是认知功能障碍的标志物。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 IGF-1 单独诊断慢性失眠患者合并认知功能障碍的 AUC 为 0.784,具有一定的诊断价值,这可能与 IGF-1 对神经元的保护作用及对神经递质传递的促进作用密不可分。

ZO-1 和 claudin-5 是构成血脑屏障紧密连接的核心蛋白,在维持细胞紧密连接和屏障功能方面发挥不可或缺的作用<sup>[24-25]</sup>。ZO-1 在维持上皮细胞形态和功能方面发挥重要作用,但上皮细胞受损时,ZO-1 的表达和分布异常可导致黏膜屏障通透性增加,诱发疾病<sup>[26]</sup>。有研究表明,当 claudin-5 基因敲除或其表达受到抑制时,血脑屏障通透性会明显增加,进而引发神经炎症、神经细胞损伤等病理改变<sup>[27]</sup>。神经系统疾病患者常伴 claudin-5 表达下调及功能异常,导致血脑屏障完整性破坏,有害物质进入脑组织,进一步加重神经损伤和疾病发展<sup>[28]</sup>。ARIKAWA 等<sup>[29]</sup>、孙熠等<sup>[30]</sup>研究表明,MoCA 评分与血清 ZO-1、claudin-5 水平的变化趋势相同,MoCA 评分下降时,血清 ZO-1、claudin-5 水平也下降。总之,当血脑屏障完整性受到破坏时,有害物质和炎症因子容易进入脑组织,引发神经炎症和神经细胞损伤。同时,神经炎症也会损伤神经元,导致神经元死亡,进一步损害睡眠和认知功能。血脑屏障受损时,脑内紧密连接蛋白可通过受损的血管内皮释放入血,使血清中相关蛋白水平发生变化。本研究结果显示,血清 ZO-1、claudin-5 水平与慢性失眠患者睡眠质量及认知功能均有关,血清 ZO-1、claudin-5 水平下降可能不利于患者睡眠质量改善和认知功能障碍预防,推测其可能间接反映血脑屏障功能状态。慢性失眠患者由于长期睡眠紊乱,导致下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进,皮质醇等应激激素水平升高,氧化应激和神经炎症反应增强,可能破

坏血脑屏障的完整性,导致紧密连接蛋白表达下调或结构重排。血脑屏障受损后,外周炎症因子更容易进入脑组织,激活小胶质细胞,释放更多促炎性细胞因子,形成恶性循环,进一步干扰睡眠调节中枢神经的功能。此外,ZO-1 和 claudin-5 水平降低可能影响血脑屏障对色氨酸等睡眠相关前体物质的转运,间接影响 5-羟色胺、褪黑素等睡眠调节物质的合成<sup>[27-28]</sup>。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 ZO-1、claudin-5 对慢性失眠患者合并认知功能障碍具有一定的诊断价值,提示靶向 ZO-1、claudin-5 或可通过降低血脑屏障通透性防治认知功能下降。

与此同时,若将血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 进行联合检测,则能进一步提高对慢性失眠患者合并认知功能障碍的诊断价值,为早期发现认知功能下降的高危患者提供依据。单项指标可能受到多种因素的干扰,而联合检测能够从神经保护和血脑屏障功能 2 个维度综合反映患者的神经生物学状态,提供更全面的信息。IGF-1 反映神经元的营养状态和可塑性,ZO-1 和 claudin-5 反映血脑屏障的完整性,3 项指标联合检测可同时评估神经元本身的健康状态和神经元赖以生存的微环境稳定程度,因此能够更准确地诊断认知功能障碍的发生风险。此外,血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 联合检测在慢性失眠临床管理中具有多重实用价值。总之,血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 联合检测具有便捷、量化的优势,可作为现有临床评估体系的有效补充。

综上所述,慢性失眠患者血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平均降低,并且随睡眠质量下降而降低,IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平与患者认知功能障碍相关,联合检测血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 水平可从多维度反映患者的神经生物学状态,为早期识别和诊断慢性失眠患者合并认知功能障碍提供更全面、更准确的依据。本研究存在以下局限性:(1)采用横断面设计,仅能揭示血清 IGF-1、ZO-1、claudin-5 与睡眠质量、认知功能的相关性,无法确定因果关系;(2)样本量偏小且组间不均衡,轻度失眠组仅有 23 例,可能影响统计效能,未来需扩大样本量并优化组间比例;(3)单中心研究存在地域局限性,研究对象主要来源于本地人群,结果外推至其他地区需谨慎;(4)性别代表性不足,男性占比超过 80%,无法充分反映女性群体中 IGF-1、ZO-1、claudin-5 的关联模式,后续研究应纳入更均衡的性别比例。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 肖天祯:研究设计、检索文献、分析数据、文章构思及撰写;张羽彤:研究实施、数据采集、统计分析;鲁慧:研究实施、数据整理;王培福:研究指导、文章审阅、质量控制及审校。

## 参考文献

- [1] NAHA S, SIVARAMAN M, SAHOTA P. Insomnia; a current review[J]. *Mo Med*, 2024, 121(1): 44-51.
- [2] WATERMAN L, SELSICK H. Insomnia and its treatment should be given more importance [J]. *Br J Gen Pract*, 2023, 73(733): 344-345.
- [3] RUSIN D, BECIROVIC L V, LYSZCZARZ G, et al. Microglia-derived insulin-like growth factor 1 is critical for neurodevelopment[J]. *Cells*, 2024, 13(2): 184-197.
- [4] WAN Y, GAO W, ZHOU K, et al. Role of IGF-1 in neuroinflammation and cognition deficits induced by sleep deprivation[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 7(3): 13-20.
- [5] JOSHI T, CHAN Y O, QIAO Z, et al. Circulating exosomes in pediatric obstructive sleep apnea with or without neurocognitive deficits and their effects on a 3D-blood-brain barrier spheroid model[J]. *Exp Neurol*, 2025, 12(1): 142-150.
- [6] GUILLOT P, CELLE S, BARTH N, et al. 'Selected' exosomes from sera of elderly severe obstructive sleep apnea patients and their impact on blood-brain barrier function; a preliminary report[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 11058.
- [7] FAN M, DENG F, TANG R, et al. Serum zonula occludens-1 and claudin-5 levels in patients with insomnia disorder: a pilot study[J]. *Nat Sci Sleep*, 2023, 15(2): 873-884.
- [8] REN C Y, RAO J X, ZHANG X X, et al. Changed signals of blood adenosine and cytokines are associated with parameters of sleep and/or cognition in the patients with chronic insomnia disorder[J]. *Sleep Med*, 2021, 81(2): 42-51.
- [9] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2023 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 560-584.
- [10] KHAN M S, AOUAD R. The effects of insomnia and sleep loss on cardiovascular disease[J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(2): 193-203.
- [11] 郜浩帆, 王宝亮, 关运祥, 等. 酸枣仁-茯苓药对其活性成分治疗失眠作用机制研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(1): 152-160.
- [12] 范清雨, 杨新利, 张桂莲, 等. 慢性失眠患者认知

- 功能与睡眠质量、血清鸢尾素和脑源性神经营养因子水平的相关性研究[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(4): 399-405.
- [13] THAPA R, KJAER M R, HE B, et al. A multimodal sleep foundation model for disease prediction[J]. *Nat Med*, 2026, 32(2): 752-762.
- [14] HU Y, LV Y, LONG X, et al. Melatonin attenuates chronic sleep deprivation-induced cognitive deficits and HDAC3-Bmal1/clock interruption[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14474.
- [15] FJELL A M, SØRENSEN Ø, WANG Y, et al. Is short sleep bad for the brain? brain structure and cognitive function in short sleepers[J]. *J Neurosci*, 2023, 43(28): 5241-5250.
- [16] GUO H, FU J, ZHOU Y, et al. Evaluating the effect of recombinant human growth hormone treatment on sleep-related breathing disorders in toddlers with prader-willi syndrome: a one-year retrospective cohort study[J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1): 32-40.
- [17] ZEGARRA-VALDIVIA J A, FERNANDES J, DE SEVILLA M E, et al. Insulin-like growth factor I sensitization rejuvenates sleep patterns in old mice[J]. *Geroscience*, 2022, 44(4): 2243-2257.
- [18] ZHANG Y, SUN Q, LI H, et al. Lower serum insulin-like growth factor 1 concentrations in patients with chronic insomnia disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1102642.
- [19] IVAN D C, BERVE K C, WALTHERT S, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor controls the function of CNS-resident macrophages and their contribution to neuroinflammation[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 35-44.
- [20] LIU T, LI Y, YANG B, et al. Suppression of neuronal cholesterol biosynthesis impairs brain functions through insulin-like growth factor I-Akt signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14): 3702-3716.
- [21] ABD-ALLAH H, NASR M, AHMED-FARID O A H, et al. Biological and pharmacological characterization of ascorbic acid and nicotinamide chitosan nanoparticles against insulin-resistance-induced cognitive defects: a comparative study[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(5): 3587-3601.
- [22] 党玉婷, 徐宇浩, 徐建慧, 等. 阿尔茨海默病患者血清 miR-145 表达水平及诊断价值研究[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(4): 28-33.
- [23] KAUR N, ARAN K R. Uncovering the intricacies of IGF-1 in alzheimer's disease: new insights from regulation to therapeutic targeting[J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 4(2): 15-26.
- [24] HAAS A J, ZIHNI C, KRUG S M, et al. ZO-1 guides tight junction assembly and epithelial morphogenesis via cytoskeletal tension-dependent and-independent functions[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 37-45.
- [25] WANG Q, HUANG X, SU Y, et al. Activation of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway mitigates blood-brain barrier dysfunction in alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2022, 145(12): 4474-4488.
- [26] KUO W T, ZUO L, ODENWALD M A, et al. The tight junction protein ZO-1 is dispensable for barrier function but critical for effective mucosal repair[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6): 1924-1939.
- [27] VÁZQUEZ-LIÉBANAS E, MOCCI G, LI W, et al. Mosaic deletion of claudin-5 reveals rapid non-cell-autonomous consequences of blood-brain barrier leakage[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(3): 113-121.
- [28] HASHIMOTO Y, GREENE C, MUNNICH A, et al. The CLDN5 gene at the blood-brain barrier in health and disease[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2023, 20(1): 22-30.
- [29] ARIKAWA A Y, WATERMAN A, MISHRA S P, et al. Cognitive impairment is associated with alterations in diet quality and inflammatory biomarkers in older adults: a cross-sectional analysis of data collected from the microbiome in aging gut and brain (MiaGB) consortium cohort[J]. *J Nutr*, 2025, 3(2): 205-210.
- [30] 孙熠, 王海云, 赵茗姝, 等. BCRP-BBB 与右美托咪定改善轻度高胆红素血症患者术后认知功能的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2024, 44(8): 927-931.