·综 述·

酒精依赖性睡眠障碍的研究进展

朱俊娟[1]，陆　峥[1,2*]
（1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心，上海 200030；2. 同济大学附属同济医院精神医学科，上海 200065）

摘要：酒精依赖包括对酒渴求、固定的饮酒方式、酒精耐受性增加和出现戒断症状等多种临床特征。酒精依赖会引起睡眠障碍，还会导致多种睡眠相关疾病，严重影响患者的身心健康和社会功能。本文通过对相关文献的回顾，综述酒精依赖性睡眠障碍的流行病学、发病机制、临床表现、诊断标准及临床治疗的研究进展。

关键词：酒精依赖；睡眠障碍；研究进展
中图分类号：R256.23；R971　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)04-0235-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.04.004

Progress of sleep disorder in alcohol dependence

ZHU Jun-juan[1], LU Zheng[1,2*]
(*1. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030;*
2. Department of Psychiatry, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China)

Abstract: Alcohol dependence has a series of clinical symptoms including the craving of drinking patterns, and the increased tolerance to alcohol, the withdrawal symptoms and other clinical characteristics. Alcohol dependence is associated not only with sleep disorder, but also with other sleep-related disorders, which has resulted in heavy burdens on the overall health and social function of individual. This article reviews the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic criteria and treatment options for the sleep disorder in alcohol dependence.

Key words: alcohol dependence; sleep disorder; research progress

酒精作为精神活性物质，具有多种行为和神经生物学效应，能引起一系列行为和生理反应，包括镇静、执行和认知功能缺陷、大脑形态结构和生理功能损害等。酒精依赖是指长期大量饮酒后出现无法控制的强烈渴求饮酒行为并由此带来的酒精相关性疾病，是当今世界严重的医学和社会问题。据世界卫生组织（WHO）报道，饮酒与 64 种疾病有关，在全球 15 ～ 49 岁年龄组人群中，酒精依赖在疾病总负担排位第一。而睡眠障碍是酒精相关疾病中最常见的临床表现，酒精依赖会导致失眠，还会引起多种睡眠相关疾病。近十多年来，随着睡眠医学专业的发展及睡眠障碍诊断标准的修订，临床对酒精依赖性睡眠障碍潜在神经生物学机制、临床特征、诊断和治疗方案有了更深入的了解，本文综述上述相关研究进展。

1　流行病学

2001 年，由 WHO 资助的中国 5 个地区调查表明，15 岁以上人群中，男性、女性及总体饮酒率分别为 63.8%、18.3% 和 43.8%[1]。受诊断、调查方法差异的影响，目前我国尚缺乏酒精依赖及其所致睡眠障碍患病率的系统性研究数据。但已达成的共识是，失眠症或睡眠障碍在酒精依赖患者中

收稿日期：2018-02-22；**修回日期：**2018-03-07
作者简介：朱俊娟，主治医师。研究方向：精神分裂症的神经调控研究。
通信作者：陆　峥，主任医师、教授、博士研究生导师。研究方向：失眠症的临床诊疗，精神分裂症的基础及临床研究。
基金项目：上海市重中之重临床重点学科（编号：2017ZZ02020）；国家重点研发计划（编号：2016YFC1306805）；国家自然科学基金（编号：81471359）；上海市科委中西医引导项目（编号：14411963400）。

普遍存在。国外研究发现，普通人群中失眠者占17% ～ 30%，而酒精依赖患者中，失眠患病率估计为36% ～ 91%[2-3]。Hartwell等[4]使用匹兹堡睡眠质量指数量表，对295例社区酒精依赖者进行调查，结果显示，其中76%存在睡眠障碍，且失眠严重程度与酒精依赖呈正相关。同时，失眠也是酒精滥用和酒精依赖的一个危险因素。成人酒精滥用发生率比较显示，失眠者酒精滥用发生率比非失眠者高2.4倍。

2 病理生理机制

2.1 酒精对神经系统的损伤作用

酒精对中枢神经系统的损伤涉及多个神经递质系统，包括内源性阿片系统、多巴胺、5-羟色胺(5-HT)、γ氨基丁酸(GABA)、谷氨酸能递质系统及单胺氧化酶等。酒精依赖的产生和其他毒品依赖性相似，是通过中脑-皮质-边缘多巴胺系统的犒赏奖励机制实现的。酒精中毒的神经毒理学机制较为复杂，一般认为主要通过受体途径、离子通道途径和氧化应激途径发挥作用[5-6]。

2.1.1 急性酒精中毒

脑细胞对酒精暴露很敏感，中等程度的饮酒就能导致大脑损伤，大量饮酒可引起广泛性损伤，甚至脑萎缩[7]。急性酒精中毒造成中枢神经系统全面抑制状态，其中毒症状与血液中酒精浓度及个人耐受性有关。一般分为如下各期：①兴奋期：血液酒精浓度达到11 mmol/L(50 mg/dl)，可感头痛、欣快、情绪不稳；②共济失调期：血液酒精浓度达到33 mmol/L(150 mg/dl)，会出现肌肉运动不协调、行动笨拙、言语含糊不清、眼球震颤以及复视等共济失调症状；③昏睡期：血液酒精浓度达到54 mmol/L(250 mg/dl)，可表现为瞳孔散大、体温降低、昏睡或昏迷，当发生呼吸功能不全、心功能不全时可危及生命[8]。

2.1.2 慢性酒精中毒

慢性酒精中毒导致中枢神经系统广泛损害。睡眠障碍会加重酒精依赖者中枢神经系统的损害。慢性酒精中毒最著名的表现是Wernick's脑病和Korsakoff's综合征，同时慢性酒精中毒也是众多的神经精神性疾病的病因，如多发性神经病变、酒精性震颤、幻觉、肌病、颅脑损伤、戒断性癫痫发作、偏执、脑卒中、阿尔茨海默病和帕金森病等。

2.2 酒精依赖和睡眠障碍的神经生物学机制

酒精对中枢神经系统先兴奋后抑制的双向作用和酒精依赖者神经递质的改变及睡眠障碍的发生关系十分密切。酒精依赖的中枢神经递质研究显示，长期反复饮酒导致GABA受体功能下调，5-HT水平明显降低，5-HT递质传递功能减弱，导致撤酒后机体出现戒断反应。酒精可以刺激5-HT系统，5-HT对酒精依赖的调节主要通过对多巴胺的调节来完成[9]。目前已知GABA和5-HT等是维持正常觉醒、睡眠节律的重要神经递质。酒精依赖患者的失眠还可能与酒精介导的广泛性脑皮质损害以及酒精相关神经元损伤有关。慢性酒精消耗产生的神经适应性导致异常的神经递质兴奋，在戒断期可增加中枢神经系统觉醒，阻断睡眠，引起失眠症或其他睡眠障碍[8]。

酒精依赖和睡眠障碍的其他神经生物学机制还包括：生长激素释放激素(GHRH)和环磷腺苷作为睡眠因子可以调节与酒精依赖相关的睡眠障碍；人体免疫系统会影响酒精依赖患者的睡眠，细胞因子水平异常也可使酒精依赖患者出现睡眠障碍[8]。

2.3 酒精对睡眠结构的影响

睡眠结构是指个体晚上各种睡眠状态及睡眠阶段的总时间和持续时间。酒精对睡眠结构的影响包括：总睡眠时间减少，睡眠潜伏期延长，醒觉次数及时间增多，睡眠片段，睡眠效率下降，1期浅睡眠增多，3、4期深睡眠减少，快速眼动期(REM)睡眠时间增加，慢波睡眠增加，睡眠-昼夜觉醒节律异常等睡眠行为及睡眠生理异常改变[10]。Arnedt等[11]对大量饮酒的健康成年人群进行的一项大规模睡眠研究证明，与安慰剂组相比，酒精摄入剂量大于1 g/kg体重组，在睡眠前半段，总睡眠时间和睡眠效率增加，觉醒次数减少，然而在睡眠的后半段，睡眠总时间和睡眠效率明显下降，觉醒次数增加。研究认为，健康对照者入睡前使用酒精引起的前半段睡眠潜伏期缩短的变化源于酒精具有的类似安眠药的作用，这也是造成患者酒精依赖的重要原因。与之不同的是，严重饮酒者大多出现睡眠潜伏期延长，以及频繁觉醒或睡眠呼吸暂停等睡眠障碍，在戒断

的第 2 ～ 3 周，特别是深睡眠减少以及 REM 密度的增加更为明显。

从临床角度看，酒精依赖引起的睡眠障碍存在遗传易感因素。酒精依赖性睡眠障碍的易感因素分析提示，患者往往有酒精滥用家族史或某些遗传特征，这与睡眠障碍严重程度、睡眠调节机制受损相关，包括睡眠的生物驱动降低，以及昼夜节律失调等[12]。

3 临床表现

3.1 酒精依赖性失眠

失眠可出现在酒精依赖期、酒精戒断急性期、戒酒后早期及延迟期。回顾性研究发现，酒精依赖患者在饮酒前就存在失眠，且戒酒期可持续存在[10]。

酒精依赖患者的失眠主要表现为入睡困难、总睡眠时间减少以及睡眠断裂易醒等。酒精依赖严重程度与睡眠异常相关。酒精依赖患者年龄越大，深睡眠越少；其病程越长，睡眠效率越低。酒精依赖患者经戒断治疗后，仍可存在总睡眠时间减少、易受睡眠干扰因素（环境和心理因素等）的影响，梦魇及其他焦虑样梦境增多、睡眠潜伏期延长、睡眠效率下降等睡眠结构的异常。大部分失眠出现在戒酒初期。严重酒精中毒还会继发 Korsakoff's 综合征、酒精性肝病和脑病等，这些都可以严重影响睡眠的连续性以及入睡困难。

失眠也是酒精依赖者戒断症状的主要表现之一，严重失眠可能会发生震颤谵妄。失眠会促使酒精依赖患者出现复饮，能够预测复饮的睡眠因素包括：入睡困难以及各种各样的多导睡眠脑电图（PSG）改变，如睡眠潜伏期增加、REM 密度增加、慢波睡眠减少、睡眠效率降低和总睡眠时间减少等。

酒精滥用常常起源于青少年或成年早期，至 30 ～ 40 岁达到高峰。失眠和 /（或）其他睡眠障碍出现于过量饮酒的早期，随酒精滥用而达到高峰。接受戒酒后，总睡眠时间和 REM 睡眠时间经过 2 周可逐渐恢复正常，睡眠潜伏期延长的情况经过 5 ～ 9 个月可达到正常水平，但睡眠断裂的情况会持续 21 个月。慢波睡眠在戒断初期不会恢复到正常水平，可能需要 2 年的长期戒酒才能缓慢恢复[10]。随着戒酒时间的逐渐延长，睡眠会逐步改善，也会减少对酒精的渴求，但某些患者在戒酒后数年仍不能完全恢复正常睡眠。

3.2 其他睡眠相关问题

其他睡眠相关问题主要包括昼夜节律睡眠 - 觉醒障碍及阻塞性睡眠呼吸暂停。

昼夜节律使机体的生命活动表现出大约 24 h 的连续而稳定的周期性变化，其变化规律通过位于下丘脑视交叉上核的松果体分泌内源性褪黑激素表现出来。当光刺激减弱后，松果体体内褪黑素的分泌水平就开始相应增高，在凌晨 2 ～ 3 点达到高峰。研究发现，酒精依赖患者褪黑激素分泌延迟或水平下降，导致出现入睡困难，生物节律紊乱[13]。此即为酒精依赖导致的昼夜节律睡眠 - 觉醒障碍。

酒精会使个体对气道阻塞的正常觉醒反应能力降低，从而损害呼吸功能，并通过对上呼吸道肌肉的松弛作用，导致既有的打鼾、睡眠紊乱呼吸（SDB）和睡眠断裂的情况出现或加剧。研究表明，较之健康人群，酒精依赖患者的急性戒断期睡眠中 SDB 的患病率也高于对照组，而 SDB 是导致睡眠障碍的重要因素[10]。在没有其他危险因素的情况下（如合并充血性心力衰竭，使用阿片类药物），尚没有证据表明酒精依赖与阻塞性睡眠呼吸暂停相关。酒精与阻塞性睡眠呼吸暂停的相关性尚有待进一步评价。

4 诊断标准

酒精依赖性失眠指符合精神活性物质所致的精神和行为障碍中酒精依赖综合征的诊断标准者，在具备充分的睡眠机会和环境的前提下，发生与酒精依赖有关的以失眠为主的睡眠质量不满意状况，包括难以入睡、睡眠不深、多梦、醒后不易入睡、早醒，或自觉睡眠明显不足等。失眠及酒精依赖的其他伴发症状可导致精神活动效率下降，妨碍社会功能。具体评价标准有症状标准、严重程度标准以及病程标准等。

4.1 症状标准

诊断至少应符合以下第（1）～（3）条：

（1）符合酒精依赖综合征诊断标准；

（2）有失眠主诉，包括难以入睡、睡眠不深、多梦、早醒、醒后不易再睡，或自觉睡眠明显不足（主

观性失眠）、醒后不适感、疲乏，或白天困倦等；

（3）极度关注失眠及其后果的优势观念；

（4）PSG 检测至少有以下改变的一条：①后半段睡眠和酒精戒断时 REM 及觉醒增加；②总睡眠时间减少，睡眠断裂；③酒精依赖或酒精戒断时慢波睡眠减少。

4.2 严重程度标准

对睡眠数量、质量的不满感到痛苦或社会功能受损。

4.3 病程标准

在酒精依赖的病程中发生符合上述症状标准和严重标准的失眠至少每周 3 次，持续 1 个月。

4.4 排除标准

（1）排除其他躯体或精神障碍导致的继发性失眠；

（2）不符合其他睡眠障碍的诊断标准。

需要注意的是：如果符合症状标准和严重程度标准，但病程不足 1 个月，称为酒精依赖性失眠的亚临床状态。

5 临床评估与治疗方案

在选择各种治疗方案之前，很有必要对酒精依赖性睡眠障碍及其他因素进行全面评估。除长期大量饮酒对睡眠调节系统的影响，其他因素还包括：病前失眠史、共病的躯体、精神和其他睡眠障碍、其他物质和药物的使用、应激压力、环境因素、睡眠卫生知识等。利用病史、量表评分、睡眠日记以及躯体、精神状态和实验室检查等，排除和了解这些因素。当怀疑合并其他睡眠障碍，如睡眠呼吸暂停或周期性肢体运动障碍，或当失眠治疗耐受无效时，须考虑进行 PSG 等检查 [14]。

酒精依赖性睡眠障碍的治疗包括药物和非药物治疗。治疗目的是改善睡眠质量和白天社会功能，减少复发。尽管睡眠障碍是酒精依赖复发的标志，但针对睡眠障碍的治疗并不一定能减少复饮的发生。事实上，针对酒精依赖性睡眠障碍的治疗可能对饮酒没有任何影响，甚至可能增加饮酒行为。酒精依赖和睡眠障碍可能是同时存在的两种障碍，治疗需要兼顾这两个方面。此外，睡眠障碍会随着戒酒时间的延长得到很大程度缓解，因此戒酒仍是治疗睡眠障碍的必要的一线治疗方法。

5.1 药物治疗

治疗药物很多，一般起效快，但药物通常只在服用时起作用。由于各种药物有其各自的益处与潜在不良反应，在选择药物时需进行权衡和监测，以优化治疗。常用药物有镇静催眠药、抗惊厥药以及抗抑郁药等。

镇静催眠药主要是苯二氮䓬类和苯二氮䓬受体激动剂，经常用于治疗非酒精依赖性患者的短暂失眠。由于存在潜在的药物滥用风险、药物戒断反应，失眠反跳以及与酒精同服可能过量等，因此，大多不推荐酒精依赖患者使用镇静催眠药（在急性酒精戒断时应用苯二氮䓬类药物除外）[8]。

抗惊厥药优势在于其不会降低酒精依赖患者抽搐发生的阈值。已有研究评价卡马西平和加巴喷丁用于酒精依赖性睡眠障碍治疗，且卡马西平治疗与急性酒精戒断有关的睡眠障碍疗效优于劳拉西泮。加巴喷丁不经过肝脏代谢，不与蛋白结合，不与其他药物发生相互作用，不会导致滥用，是最佳的治疗用药，能改善睡眠质量，对于酒精依赖伴发的焦虑症状也有疗效，还能防止和延缓酒精依赖的复发 [14]。

抗抑郁药曲唑酮可以治疗酒精依赖性睡眠障碍，且安全性良好，同时还能更好地改善抑郁症状。米氮平具有镇静作用，尽管目前尚缺乏对酒精依赖性睡眠障碍的临床研究证据，但抗抑郁药对酒精依赖性睡眠障碍可能是有帮助的，尤其当患者合并有抑郁症状时。低剂量三环类抗抑郁药，如多塞平，具有抗组胺作用，也常常应用于临床。应当注意的是，由于酒精使肝脏代谢功能发生改变，会降低血药浓度和疗效，因此不容易确定给药剂量。此外，三环类抗抑郁药还有另一个弊端，即有自杀风险的酒精依赖者易导致药物过量。选择性 5-HT 再摄取抑制剂（SSRI）会增加觉醒次数和时间，使病情恶化，一般不用于治疗酒精依赖患者的失眠症状。

非典型抗精神病药奥氮平和喹硫平有很强的镇静作用，可用于治疗酒精依赖性睡眠障碍。一项安慰剂对照研究发现，喹硫平能显著改善对酒精依赖患者的失眠症状 [15]。但喹硫平有时会出现静坐不能和周期性肢体运动增加的不良反应，因此喹硫平的

使用应权衡利弊，不建议作为一线首选药物。

迄今为止，尚无褪黑激素或褪黑激素激动剂用于治疗酒精依赖性睡眠障碍的临床对照研究。一项标签开放性研究显示，9 例患有失眠的酒精滥用患者，睡前半小时使用褪黑激素激动剂阿戈美拉汀一日 25 ～ 50 mg，经过 6 周治疗，睡眠质量得到改善。但需要注意的是，阿戈美拉汀具有肝功能受损的不良反应，而酒精依赖者大多都合并有肝功能损害，因此其用于酒精依赖患者会受到一定限制[16]。

5.2 非药物治疗

认知行为治疗（CBT）是首选的非药物治疗方法。CBT 对酒精依赖性睡眠障碍有长期的干预效果，同时通过鼓励患者进行情绪管理，可防止复发，不会使饮酒结果恶化。失眠症认知行为疗法（CBT-I）由四个部分组成：睡眠卫生教育、刺激控制治疗、睡眠限制治疗和认知治疗，治疗目标是改变患者不良的睡眠习惯，通过睡眠卫生教育以改变关于睡眠的消极思想，将不正确的睡眠认知引导为正确的睡眠认知，将不正确的睡眠习惯引导为正确的睡眠习惯[14]。

6 总结

睡眠障碍是酒精依赖者常见的临床症状，可存在于酒精依赖的各个阶段，给个体造成心理疾病、成瘾及精神病性障碍等不良后果。其发病机制涉及复杂的多个方面，戒酒仍是酒精依赖性睡眠障碍的一线治疗手段，此外，针对睡眠障碍的药物治疗和 CBT 取得了很大的进展。同时通过对既往文献的复习发现，由于研究样本的异质性、使用不同的评估工具，往往难以区分酒精引起的睡眠障碍和其他原因引起的睡眠障碍。这些问题有待未来进一步的研究，重点方向包括明确潜在的酒精依赖性睡眠障碍的发病机制，使用 PSG 排除其他相关睡眠障碍，关于酒精依赖性睡眠障碍的药物及 CBT，还需要大样本、强有力的临床研究来进行反复验证，为个体化的优化治疗提供依据。

参考文献：

[1] 江开达. 精神病学[M]. 北京：人民卫生出版社, 2009: 336.

[2] Chaudhary NS, Kampman KM, Kranzler HR, *et al*. Insomnia in alcohol dependent subjects is associated with greater psychosocial problem severity[J]. Addict Behav, 2015, 50: 165-172.

[3] Cohn TJ, Foster JH, Peters TJ. Sequential studies of sleep disturbance and quality of life in abstaining alcoholics[J]. Addict Biol, 2003, 8(4): 455-462.

[4] Hartwell EE, Bujarski S, Glasner-Edwards S, *et al*. The association of alcohol severity and sleep quality in problem drinkers[J]. Alcohol, 2015, 50(5): 536-541.

[5] 李秀敏，邓源. 乙醇的中枢神经系统损伤作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(21): 181-183.

[6] 张文玲, 文亚男, 郑红, 等. 酒精暴露与中枢神经系统的损伤[J]. 河南大学学报(医学版), 2013, 32(4): 285-289.

[7] Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(5): 284-294.

[8] 杨甫德, 陈彦方. 中国失眠防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 242-249.

[9] Rolhman RB, Blongh BE, Baumann MH. Dual dopamine/serotonin releasers as potential medications for stimulant and alcohol addictions[J]. AAPS J, 2007, 9(1): E1-E10.

[10] Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ. Alcohol dependence and its relationshipwith insomnia and other sleep disorders[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2016, 40(11): 2271-2282.

[11] Arnedt JT, Rohsenow DJ, Almeida AB, *et al*. Sleep following alcohol intoxication in healthy, young adults: effects of sex and family history of alcoholism[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2011, 35(5): 870-878.

[12] Brower KJ, Wojnar M, Sliwerska E, *et al*. PER3 polymorphism and insomnia severity in alcohol dependence[J]. Sleep, 2012, 35(4): 571-577.

[13] Kuhlwein E, Hauger RL, Irwin MR. Abnormal nocturnal melatonin secretion and disordered sleep in abstinent alcoholics[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(12): 1437-1443.

[14] Brower KJ. Assessment and treatment of insomnia in adult patients with alcohol use disorders[J]. Alcohol, 2015, 49(4): 417-427.

[15] Litten RZ, Fertig JB, Falk DE, *et al*. A doubleblind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2012, 36(3): 406-416.

[16] Grosshans M, Mutschler J, Luderer M, *et al*. Agomelatine is effective in reducing insomnia in abstinent alcohol-dependent patients[J]. Clin Neuropharmacol, 2014, 37(1): 6-8.

（责任编辑：赵绪韬）