

## 城市居民睡眠质量与骨量异常关系的调查分析

熊明洁, 刘翔, 游莉, 陈晓琳

西南大学医院健康管理中心, 重庆 400715

**[摘要]** 目的:探索不同程度睡眠障碍对居民骨量的影响,为骨质疏松的早期防治提供科学依据。方法:选取2012年6月至2019年6月在西南大学医院健康管理中心完成匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分和双能X线桡骨远端骨密度检测的汉族成年人28756名(男性14355名,女性14401名),依据PSQI评分判定睡眠情况,包括睡眠正常以及轻、中、重度睡眠障碍;以骨密度T值判定骨量情况,包括骨量正常、骨量减少、骨质疏松。采用卡方检验、多元回归分析法评估睡眠质量与骨量之间的相关性。结果:28756名受试者检出骨量正常17039名(59.3%),骨量减少7916名(27.5%),骨质疏松3801名(13.2%);PSQI总分为(5.6±1.4)分,其中无睡眠障碍15936名(55.4%),轻度睡眠障碍5965名(20.7%),中度睡眠障碍4897名(17.0%),重度睡眠障碍1958名(6.8%)。轻度睡眠障碍组骨质疏松的检出率与无睡眠障碍组差异无统计学意义( $\chi^2=0.948, P>0.05$ )。中度睡眠障碍组骨质疏松的检出率高于轻度睡眠障碍组( $\chi^2=525.583, P<0.01$ );重度睡眠障碍组骨质疏松的检出率高于中度睡眠障碍组( $\chi^2=1124.877, P<0.01$ )。多元回归分析结果显示,女性、年龄增长、从事以脑力活动为主的职业、吸烟、PSQI总分高者其骨密度T值较低(均 $P<0.05$ );而日常以中高强度体力活动为主者其T值较高( $P<0.05$ )。结论:睡眠障碍可能是城市居民骨量流失的危险因素之一,提示其可作为预防骨质疏松的潜在靶点。



**[关键词]** 睡眠质量;骨密度;城市居民

**[中图分类号]** R195.4; R589 **[文献标志码]** A

### Relationship between sleep quality and bone mineral density in urban residents

XIONG Mingjie, LIU Xiang, YOU Li, CHEN Xiaolin (Health Management Center of Southwest University Hospital, Chongqing 400715, China)

Corresponding author: LIU Xiang, E-mail: 407900254@qq.com, <https://orcid.org/0000-0003-3971-218X>

收稿日期:2020-03-30 接受日期:2020-07-06

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金(SWU1509419, XDJK2017C090);重庆市技术预见与制度创新专项(2020-12)

第一作者:熊明洁(1982—),女,硕士,副主任医师,主要从事健康管理、社区慢性病风险因素控制、临床心理学研究; E-mail: willy\_pooh@126.com; <https://orcid.org/0000-0003-1554-7773>

通信作者:刘翔(1980—),男,学士,主治医师,主要从事社区常见慢性病防治、临床内科学、健康教育及健康促进研究; E-mail: 407900254@qq.com; <https://orcid.org/0000-0003-3971-218X>

[ **Abstract** ] **Objective:** To investigate the relationship between sleep quality and bone mineral density (BMD) in urban residents. **Methods:** Data of 28 756 Han adults (14 355 males and 14 401 females), who completed both Pittsburgh sleep quality index (PSQI) assessment and radial BMD tests by dual energy X-ray absorptiometry in the Health Management Center of Southwest China University from June 2012 to June 2019 were retrospectively analyzed. The degree of sleep disorder was determined based on PSQI scores, while osteopenia and osteoporosis was diagnosed according to BMD T-value. The  $\chi^2$  test and multiple regression model were used to investigate the relationship between sleep quality and BMD. **Results:** The numbers of normal BMD, osteopenia and osteoporosis were 17 039 (59.3%), 7916 (27.5%) and 3801 (13.2%), respectively. The mean PSQI score was  $5.6 \pm 1.4$  points. According to PSQI scores, there were 15 936 subjects without sleep disorder (55.4%), 5965 with mild (20.7%), 4897 with moderate (17.0%) and 1958 with severe sleep disorder (6.8%), respectively. There was no significant difference in osteopenia/osteoporosis rate between subjects with mild sleep disorder and normal ones ( $\chi^2 = 0.948, P > 0.05$ ), while the rate of osteoporosis in moderate sleep disorder group was higher than that in mild group ( $\chi^2 = 525.583, P < 0.01$ ), and the rate of osteopenia/osteoporosis in severe sleep disorder group was much higher than that in moderate group ( $\chi^2 = 1124.877, P < 0.01$ ). Multiple regression results showed that female, elders, mental labor, smoking and higher PSQI scores were independently associated with lower T-value (all  $P < 0.05$ ), while moderate to intense daily physical activity was associated with higher T-value ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Sleep disturbances may be a major risk factor for BMD loss in urban residents, indicating that it would be a potential target of osteoporosis prevention.

[ **Key words** ] Sleep quality; Bone mineral density; Urban residents

[ J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(4):431-438. ]

睡眠可通过人体生理和心理过程影响个体健康,因而与良好机体状态的维持关系密切<sup>[1]</sup>。睡眠障碍是指影响日间活动及生活质量的睡眠质量和时序上的变化<sup>[2]</sup>。长期睡眠障碍可影响个体的正常生活和工作,增加罹患多种慢性疾病的风险,严重的睡眠障碍甚至会降低个体的警觉性,从而引发恶性事故,造成生命财产的巨大损失<sup>[3-4]</sup>。国内外研究显示,睡眠障碍可导致骨代谢失衡,引起骨量减少并诱发骨质疏松症<sup>[5-6]</sup>。但研究者主要关注睡眠时间与骨质疏松的关系,相应结论也并非完全一致<sup>[7-8]</sup>,而针对睡眠质量与骨密度变化的研究更是乏善可陈。本研究以城市居民睡眠质量大样本调查数据为基础,探索性地分析不同程度睡眠障碍与骨密度的相关性,意在为骨质疏松防治工作的关口前移提供科学依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 调查对象

收集2012年6月—2019年6月在西南大学医院健康管理中心完成桡骨远端骨密度检测、综合健康测评问卷(包括性别、年龄、职业、主要生活方式等)及匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)问卷的成人28 756名(男性14 355名,女性14 401名)。所有研究对象均为在重庆市区居住3年以上,汉族,PSQI问卷填写完整、无错漏项,排除精神障碍、原发性或转移性骨肿瘤、肝肾功能异常、长期卧床、合并影响骨代谢的疾病(如甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症)、近3个月应用影响骨密度的药物(如维生素D、钙剂、类固醇、氟化物)者。本研究经西

南大学医院伦理委员会审批(XDY20190508),无违反医疗诊疗原则及个人隐私暴露等相关内容。

## 1.2 双能 X 线检测骨密度

以前臂自然伸直状态下无骨折的非优势侧上肢桡骨远端 1/3 处为测量点,即中指末端至尺骨鹰嘴连线中点,采用 AKDX-09W 双能 X 线骨密度仪(深圳市艾克瑞电气有限公司)检测受检者的骨密度及 T 值(测量值与健康青年人平均值之差除以标准差所得的数值)。所有测量由固定的专业技术人员进行,系统测量误差小于 1%。参照修正的 WHO 推荐标准<sup>[9]</sup>,采用 T 值评定骨量,即  $T \geq -1.0$  为骨量正常、 $-2.5 < T < -1.0$  为骨量减少、 $T \leq -2.5$  为骨质疏松。

## 1.3 睡眠质量自评量表评定睡眠质量

PSQI 是 Buysse 等<sup>[10]</sup>于 1989 年编制的睡眠质量自评量表。量表由 18 个计分条目组成,分为主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠频率、睡眠障碍、催眠药物和日间功能障碍 7 个维度。每个维度按 0、1、2、3 计分,累计得分数值越大表示睡眠质量越差。依据我国成人睡眠障碍的参考界值<sup>[11]</sup>,将睡眠质量分级如下:0~6 分提示无睡眠障碍;7~11 分提示轻度睡眠障碍;12~16 分提示中度睡眠障碍;17~21 分提示重度睡眠障碍。

## 1.4 国际体力活动问卷短卷评定日常体力活动

国际体力活动问卷短卷(international physical activity questionnaire short form, IPAQ-SF)作为综合健康测评问卷的一部分,用于评估研究对象的日常体力活动。IPAQ 是目前国际公认的、应用较为广泛的成人体力活动水平测量问卷,在我国人群研究中已通过信度和效度的验证<sup>[12]</sup>。IPAQ-SF 共 7 个问题,评测个体日常与工作、交通出行、家务园艺和休闲相关的体力活动,包括步行、中等强度和高强度活动的日累计时间以及每周频率,并进行代谢当量赋值。测评结果按照国际体力活动测量工作组建议,将个体体力活动强度分为小、中、大三个等级<sup>[13]</sup>。

## 1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,两组比较采用独立样本 *t* 检验,多组比较采用方差分析;计数资料以频数(百分率)[*n*(%)]描述,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以目标人群骨密度 T 值作为因变量,以年龄、性别(男性=0,女性=1)、职业(脑力

劳动为主=1,体力劳动为主=0)、吸烟(连续或累计吸烟 6 个月及以上=1,其他情况=0)、饮酒(既往 1 年内饮酒频次 12 次及以上=1,其他情况=0)、日常体力活动状况(轻度=00,中等强度=10,高强度=01)、PSQI 总分为自变量,进行分层多元回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 受试者一般情况

28 756 名受试者年龄为 20~92 岁,平均( $55 \pm 10$ )岁;其中骨量正常 17 039 名(59.3%),骨量减少 7916 名(27.5%),骨质疏松 3801 名(13.2%);PSQI 总分为( $5.6 \pm 1.4$ )分,其中无睡眠障碍 15 936 名(55.4%),轻度睡眠障碍 5965 名(20.7%),中度睡眠障碍 4897 名(17.0%),重度睡眠障碍 1958 名(6.8%)。纳入对象一般情况见表 1。

### 2.2 不同睡眠质量人群骨量异常检出率比较

轻度睡眠障碍组骨质疏松的检出率与无睡眠障碍组差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.948, P > 0.05$ )。中度睡眠障碍组骨质疏松的检出率均高于无睡眠障碍组和轻度睡眠障碍组( $\chi^2 = 923.855$  和  $525.583$ ,均  $P < 0.01$ );重度睡眠障碍组骨质疏松的检出率均高于无睡眠障碍组、轻度睡眠障碍组和中度睡眠障碍组( $\chi^2 = 4387.604, 2670.604$  和  $1124.877$ ,均  $P < 0.01$ )。见表 2。结果提示,在有睡眠障碍的群体中,睡眠质量越差,骨质疏松的检出率越高,睡眠质量与骨量有关。

### 2.3 影响人群骨量的多因素回归分析

女性、年龄增长、从事以脑力活动为主的职业、吸烟、PSQI 总分高者其骨密度 T 值较低(均  $P < 0.05$ ),而日常体力活动强度中等或大者其骨密度 T 值较高(均  $P < 0.05$ ),饮酒与骨密度 T 值无明确关系( $P > 0.05$ ),见表 3。结果提示,除了睡眠质量,性别、年龄、职业环境、生活方式也可能与骨量相关。

## 3 讨论

睡眠障碍通常表现为睡眠-觉醒过程中多种功能失调,是较为常见的机体功能障碍。流行病学调查显示,我国人口中 45.5% 的群体存在不同程度的睡眠障碍,60 岁以上人群有睡眠障碍群体占比甚至达到了 56.7%<sup>[14]</sup>。本文资料显示,研究对象

表1 不同年龄调查对象一般情况比较

Table 1 General characteristics of included participants

年龄分组 (岁)	n	男 性	工作状态 (脑力为主)	吸 烟	饮 酒	PSQI 评分			
						0 ~ <6	7 ~ <11	12 ~ <16	17 ~ 21
20 ~ <30	2199	1228(55.8)	1487(67.6)	1071(48.7)	1568(71.3)	1350(61.4)	438(19.9)	377(17.1)	34(1.5)
30 ~ <40	6347	3405(53.6)	4325(68.1)	3616(57.0)	3889(61.3)	3692(58.2)	1290(20.3)	1256(19.8)	109(1.7)
40 ~ <50	5013	2369(47.3)	3799(75.8)	3210(64.0)	3413(68.1)	2643(52.7)	1240(24.7)	951(19.0)	179(3.6)
50 ~ <60	7901	3866(48.9)	5721(72.4)	4851(61.4)	4836(61.2)	3812(48.2)	1936(24.5)	1338(16.9)	815(10.3)
≥60	7296	3487(47.8)	4029(55.2)	2890(39.6)	4482(61.4)	4439(60.8)	1061(14.5)	975(13.4)	821(11.3)
合计	28 756	14 355(49.9)	19 361(67.3)	15 638(54.4)	18 188(63.2)	15 936(55.4)	5965(20.7)	4897(17.0)	1958(6.8)

  

年龄分组 (岁)	n	日常体力活动			骨量检测				
		轻 度	中 度	重 度	T 值	Z 值	骨量正常	骨量减少	骨质疏松
20 ~ <30	2199	636(28.9)	758(34.5)	805(36.6)	0.42 ± 0.88	-0.12 ± 1.20	1436(65.3)	722(32.8)	41(1.9)
30 ~ <40	6347	2215(34.9)	2818(44.4)	1314(20.7)	-0.86 ± 1.32	-0.26 ± 0.79	5151(81.2)	1034(16.3)	162(2.6)
40 ~ <50	5013	2023(40.4)	2645(52.8)	345(6.9)	-1.15 ± 1.18	0.26 ± 1.34	2721(54.3)	1611(32.1)	681(13.6)
50 ~ <60	7901	3945(49.9)	3700(46.8)	256(3.2)	-1.31 ± 1.65	-0.42 ± 0.96	4009(50.7)	2406(30.4)	1486(18.8)
≥60	7296	3264(44.7)	2030(27.8)	2002(27.4)	-1.69 ± 1.33	0.33 ± 1.26	3722(51.0)	2143(29.4)	1431(19.6)
合计	28 756	12 083(42.0)	11 951(41.6)	4722(16.4)	-1.05 ± 1.46	0.23 ± 1.06	17 039(59.3)	7916(27.5)	3801(13.2)

PSQI:匹兹堡睡眠质量指数;T值:骨密度测量值与健康青年人平均值之差除以标准差所得的数值;Z值:骨密度测量值与同性别、同年龄健康人群平均值之差除以标准差所得的数值。

表2 不同睡眠质量调查对象骨量异常检出情况

Table 2 Osteopenia/osteoporosis in people with different degrees of sleep disorders

组 别	n	[n(%)]		
		骨量正常	骨量减少	骨质疏松
无睡眠障碍组	15 936	10 252(64.33)	4554(28.58)	1130(7.09)
轻度睡眠障碍组	5965	3796(63.64)	1742(29.20)	427(7.16)
中度睡眠障碍组	4897	2715(55.44)	1086(22.18)	1096(22.38) *#
重度睡眠障碍组	1958	276(14.10)	534(27.27)	1148(58.63) *#△
合计	28 756	17 039(59.25)	7916(27.53)	3801(13.22)

与无睡眠障碍组比较,\* $P < 0.01$ ;与轻度睡眠障碍组比较,# $P < 0.01$ ;与中度睡眠障碍组比较,△ $P < 0.01$ 。

睡眠障碍的发生率高达44.58%(12 820/28 756),高于其他地区相关报道<sup>[15-22]</sup>,提示城市居民的睡眠质量堪忧。

本文资料显示,随着睡眠障碍程度加重,骨量减少和骨质疏松的检出率均有所上升,提示睡眠质量降低可能是骨质疏松发病的危险因素之一。国外也有研究显示,PSQI与骨硬度呈负相关,且超重中年群体PSQI分数的降低意味着罹患骨质疏松的风险增高<sup>[22-23]</sup>。目前,睡眠质量不佳诱发

骨代谢异常的机制尚未明确,但就睡眠障碍与骨质疏松发病的相关性,学界存在以下两种推论。其一,在对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴激素调控的研究中发现<sup>[24]</sup>,持续睡眠障碍会刺激HPA轴,使促肾上腺皮质激素和皮质醇分泌增加;皮质醇通过降低骨髓基质细胞的分化能力而抑制骨生成,同时增强破骨细胞功能促进骨吸收,除此之外还抑制肾小管对钙离子的重吸收,最终导致骨破坏大于骨生成,引起骨密度降低并随着时间的推移发生骨量减少和骨质疏松<sup>[6]</sup>。近年,国内一项大鼠睡眠剥夺实验结果显示,睡眠障碍大鼠的成骨细胞活性降低,提示睡眠质量对于维持骨代谢的平衡状态起着重要作用<sup>[25]</sup>。其二,睡眠质量不佳诱发骨代谢异常可能的机制是慢性睡眠剥夺与炎症反应紧密相关,而炎症标志物是骨吸收的调节因子,在骨密度减低和骨质疏松症形成的过程中扮演了重要角色。国外有报道称,炎症标记物在睡眠剥夺的人群中升高,因而推断睡眠障碍,尤其是睡眠时长缩短可通过炎症反应作为中介环节诱发骨量减少,最终导致骨质疏松的发生<sup>[26]</sup>。轻度睡眠障碍群体可通过生活方式调整、减少环境刺激因子等方式得到缓解,因而具有可逆性,其在睡眠障碍持续时长和强度上均未达到通过影响HPA轴和炎

表3 影响调查对象骨密度 T 值的多元回归分析结果

Table 3 Multiple regression analysis of bone mineral density

变量	回归模型 1		回归模型 2		回归模型 3	
	$\beta(95\%CI)$	P 值	$\beta(95\%CI)$	P 值	$\beta(95\%CI)$	P 值
年龄(岁)	-0.039(-0.074,-0.011)	<0.05	-0.023(-0.043,-0.005)	<0.05	-0.018(-0.039,0.002)	<0.05
性别(女性)	-0.043(-0.071,-0.013)	<0.05	-0.039(-0.067,-0.004)	<0.05	-0.034(-0.062,0.014)	<0.01
职业(脑力劳动为主)	—	—	-0.133(-0.153,-0.027)	<0.01	-0.164(-0.175,-0.013)	<0.01
吸烟	—	—	-0.059(-0.104,0.034)	<0.05	-0.068(-0.073,0.011)	<0.01
饮酒	—	—	0.007(-0.002,0.015)	>0.05	0.013(-0.016,0.022)	>0.05
日常体力活动强度						
小	—	—	—	—	—	—
中	—	—	1.459(0.615,2.642)	<0.01	1.589(0.663,2.835)	<0.01
大	—	—	0.177(0.189,0.354)	<0.05	-0.097(-0.137,0.004)	<0.05
PSQI 总分	—	—	—	—	-0.084(-0.125,-0.031)	<0.05

“—”:无相关数据.以骨密度 T 值作为因变量,分三层控制自变量进行多元回归分析;模型 1 自变量纳入年龄、性别;模型 2 在模型 1 的基础上纳入自变量职业、吸烟、饮酒、日常体力活动等;模型 3 在模型 2 的基础上纳入自变量 PSQI 总分. PSQI:匹兹堡睡眠质量指数.

症反应作用于骨代谢,从而导致骨量异常的程度,可以解释本文资料中轻度睡眠障碍组与睡眠正常组骨量异常检出率相近的情况。

在骨质疏松的相关因素中,性别、年龄、职业因素、生活方式和体力活动都扮演重要角色,存在交互影响。研究发现,骨量流失和睡眠质量降低通常同时发生在女性围绝经期,这与更年期女性体内雌激素水平下降密切相关<sup>[27]</sup>。睡眠随着年龄的增长而改变,主要表现为夜间睡眠时长减少和睡眠质量下降,这与睡眠激素分泌减少直接相关<sup>[28]</sup>,而伴随年龄的增长,骨密度也有类似的变化趋势。以吸烟、饮酒为代表的不良生活方式均已被证实容易引起入睡和睡眠维持困难,是导致睡眠障碍的直接危险因素<sup>[29-31]</sup>;吸烟主要通过通过对骨细胞的毒性作用、干扰人体钙离子的平衡和性激素的调节等途径抑制成骨、促进骨吸收,从而促进骨质疏松形成<sup>[32-33]</sup>。脑力劳动者由于职业紧张这种慢性应激源的持续存在而出现机体昼夜自律性反应减弱<sup>[34-35]</sup>,进而破坏睡眠周期的稳态造成睡眠障碍,同时该职业人群由于体力活动的相对不足及长期在室内,骨量减少的发生率较高<sup>[36]</sup>。体力活动强度除与骨密度相关外,与睡眠同样关系密切,适度的体力活动能加快入睡并维持睡眠状态<sup>[37-38]</sup>。

综上所述,本研究对大样本的城市居民调查数据作了回顾性分析,从年龄、性别、职业状态、生活方式等多维度探索了睡眠质量与骨密度的相关性,对睡眠障碍作为骨质疏松症的重要风险因素

给出了可能的推断。研究发现,女性、年龄增长、从事以脑力活动为主的职业、吸烟、PSQI 值较高人群更易发生骨质疏松,而控制年龄、性别、职业因素、生活方式和体力活动等因素后,睡眠障碍程度越重则骨量越低,提示睡眠与人体骨密度的维持关系密切,在相同危险因素的作用之下,睡眠障碍与骨质疏松的发生存在紧密联系。因此,就预防骨质疏松、减缓骨量流失而言,良好睡眠习惯的养成应从中青年开始抓起,尽早针对骨量减少群体进行睡眠质量干预,把握好维护骨健康的关键期。但作为回顾性分析,根据本文资料无法做出因果关系的判定,且由于研究的时间跨度长、人力及经费的限制,研究中缺乏生理及生化指标的评测。此外,本研究纳入对象的年龄结构偏年轻,全人群的睡眠质量现状及骨密度变化还需进一步研究确定。

## 参考文献

- [1] KRAUSE A J, SIMON E B, MANDER B A, et al. The sleep-deprived human brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(7):404-418. DOI:10.1038/nrn.2017.55.
- [2] THORPY M J, ROTH T. Toward a classification of medications for sleep and circadian rhythm disorders [J]. *Nat Sci Sleep*, 2013, 5:143-145. DOI:10.2147/NSS.S55679.
- [3] 赵忠新,张照环.应给予睡眠更多的关注[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(8):513-515. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.08.001. ZHAO Zhongxin, ZHANG Zhaohuan. More attention

- should be paid to sleep [J]. **Chinese Journal of Neurology**, 2011, 44 (8): 513-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.08.001. (in Chinese)
- [4] LAUGSAND L E, STRAND L B, VATTEN L J, et al. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries--the HUNT Study [J]. **Sleep**, 2014, 37 (11): 1777-1786. DOI: 10.5665/sleep.4170.
- [5] SIVERTSEN B, LALLUKKA T, SALO P, et al. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway [J]. **J Sleep Res**, 2014, 23 (2): 124-132. DOI: 10.1111/jsr.12102.
- [6] 陈 灵, 温俊平, 陈 刚. 骨质疏松症与睡眠有关 [J]. **中华内分泌代谢杂志**, 2014, 30 (9): 723-726. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.09.001. CHEN Ling, WENG Junping, CHEN Gang. Association of sleep to osteoporosis [J]. **Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism**, 2014, 30 (9): 723-726. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.09.001. (in Chinese)
- [7] WANG K, WU Y, YANG Y, et al. The associations of bedtime, nocturnal, and daytime sleep duration with bone mineral density in pre- and post-menopausal women [J]. **Endocrine**, 2015, 49 (2): 538-548. DOI: 10.1007/s12020-014-0493-6.
- [8] MORADI S, SHAB-BIDAR S, ALIZADEH S, et al. Association between sleep duration and osteoporosis risk in middle-aged and elderly women: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. **Metabolism**, 2017, 69: 199-206. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.027.
- [9] KANIS J A, MELTON L J, CHRISTIANSEN C, et al. The diagnosis of osteoporosis [J]. **J Bone Miner Res**, 1994, 9 (8): 1137-1141. DOI: 10.1002/jbmr.5650090802.
- [10] BUYSSE D J, REYNOLDS C F 3RD, MONK T H, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. **Psychiatry Res**, 1989, 28 (2): 193-213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- [11] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡 蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究 [J]. **中华精神科杂志**, 1996, 29 (2): 103-107. DOI: 10.1007/BF02951625. LIU Xianchen, TANG Maoqin, HU Lei, et al. Reliability and validity of the Pittsburgh sleep quality index [J]. **Chinese Journal of Psychiatry**, 1996, 29 (2): 103-107. DOI: 10.1007/BF02951625. (in Chinese)
- [12] 屈宁宁, 李可基. 国际体力活动问卷中文版的信度和效度研究 [J]. **中华流行病学杂志**, 2004, 25 (3): 265-268. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.03.021. QU Ningning, LI Keji. Study on the reliability and validity of international physical activity questionnaire (Chinese Version, IPAQ) [J]. **Chinese Journal of Epidemiology**, 2004, 25 (3): 265-268. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.03.021. (in Chinese)
- [13] 樊萌语, 吕 筠, 何平平. 国际体力活动问卷中体力活动水平的计算方法 [J]. **中华流行病学杂志**, 2014, 35 (8): 961-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.019. FAN Mengyu, LYU Jun, HE Pingping. Chinese guidelines for data processing and analysis concerning the International Physical Activity Questionnaire [J]. **Chinese Journal of Epidemiology**, 2014, 35 (8): 961-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.019. (in Chinese)
- [14] 戴 悦, 张宝泉, 李映兰, 等. 中国老年人睡眠质量与抑郁、焦虑相关性的 Meta 分析 [J]. **中华护理杂志**, 2016, 51 (4): 488-493. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2016.022. DAI Yue, ZHANG Baoquan, LI Yinglan, et al. Correlation between sleep quality and depression, anxiety of Chinese aged: a meta-analysis [J]. **Chinese Journal of Nursing**, 2016, 51 (4): 488-493. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2016.022. (in Chinese)
- [15] 张春兰, 杨彩霞, 李美娟, 等. 天津市北辰区集贤街 18 岁及以上居民睡眠质量调查 [J]. **河南预防医学杂志**, 2019, 30 (5): 361-364. DOI: 10.13515/j.cnki.hnjpm.1006-8414.2019.05.013. ZHANG Chunlan, YANG Caixia, LI Meijuan, et al. The study of sleep quality of residents aged 18 and above in the community of Jixian street in Beichen District of Tianjin [J]. **Henan Journal of Preventive Medicine**, 2019, 30 (5): 361-364. DOI: 10.13515/j.cnki.hnjpm.1006-8414.2019.05.013. (in Chinese)
- [16] 董宗美, 娄培安, 张 盼, 等. 2013 年徐州市 18 岁及以上居民睡眠质量调查及其影响因素分析 [J]. **中国慢性病预防与控制**, 2014, 22 (6): 654-658. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2014.06.001. DONG Zongmei, LOU Peian, ZHANG Pan, et al. Sleep quality and influencing factors in residents ( $\geq 18$  years old) of Xuzhou city in 2013 [J]. **Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases**, 2014, 22 (6): 654-658. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2014.06.001. (in Chinese)
- [17] 陈小芳, 臧黎慧, 周 慧, 等. 苏州工业园区居民睡眠状况与高血压关系的现况研究 [J]. **现代预防医学**, 2019, 46 (23): 4386-4390. CHEN Xiaofang, ZANG Lihui, ZHOU Hui, et al. Association of sleep status with hypertension in

- residents of Suzhou Industrial Park [J]. **Modern Preventive Medicine**, 2019, 46 ( 23 ): 4386-4390. (in Chinese)
- [18] 苏娟,谷少华,王永,等.宁波市15~74岁社区居民睡眠状况及影响因素分析[J]. **现代预防医学**, 2018, 45 ( 14 ): 2567-2570, 2580. DOI: CNKI; SUN; XDYF. 0. 2018-14-019.  
SU Juan, GU Shaohua, WANG Yong, et al. Risk factors associated with sleep quality among residents aged from 15 to 74 in Ningbo city [J]. **Modern Preventive Medicine**, 2018, 45 ( 14 ): 2567-2570, 2580. DOI: CNKI; SUN; XDYF. 0. 2018-14-019. (in Chinese)
- [19] 朱俊伟,王丹,洪阳. 35岁及以上居民睡眠质量自评与慢性非传染性疾病的相关性[J]. **贵州医科大学学报**, 2019, 44 ( 9 ): 1044-1048. DOI: 10. 19367/j. cnki. 1000-2707. 2019. 09. 011.  
ZHU Junwei, WANG Dan, HONG Yang. The correction between self-rating sleep quality and chronic non-communicable diseases among people aged 35 and over [J]. **Journal of Guizhou Medical University**, 2019, 44 ( 9 ): 1044-1048. DOI: 10. 19367/j. cnki. 1000-2707. 2019. 09. 011. (in Chinese)
- [20] 张研婷,宋臻敏,孔繁智,等.宁夏两所高校大学生睡眠质量现状调查及影响因素分析[J]. **宁夏医科大学学报**, 2017, 39 ( 2 ): 159-162, 182. DOI: 10. 16050/j. cnki. issn1674-6309. 2017. 02. 010.  
ZHANG Yanting, SONG Zhenmin, KONG Fanzhi, et al. Sleep quality and the associated factors among Ningxia University students [J]. **Journal of Ningxia Medical University**, 2017, 39 ( 2 ): 159-162, 182. DOI: 10. 16050/j. cnki. issn1674-6309. 2017. 02. 010. (in Chinese)
- [21] 纪淑娇,温程.厦门市2019年一般人群睡眠质量现状调查[J]. **海峡预防医学杂志**, 2019, 25 ( 6 ): 89-91. DOI: CNKI; SUN; HXYF. 0. 2019-06-037.  
JI Shujiao, WEN Cheng. Investigation on sleep quality of general population in Xiamen city in 2019 [J]. **Strait Journal of Preventive Medicine**, 2019, 25 ( 6 ): 89-91. DOI: CNKI; SUN; HXYF. 0. 2019-06-037. (in Chinese)
- [22] 由丽娜,姜海东,王晓辉,等.重庆市主城区人群睡眠障碍状况的调查研究[J]. **中华临床医师杂志(电子版)**, 2014, 8 ( 11 ): 2051-2053. DOI: 10. 3877/ cma. j. issn. 1674-0785. 2014. 11. 019.  
YOU Lina, JIANG Haidong, WANG Xiaohui, et al. Investigation of sleep disorder condition of population in Chongqing [J]. **Chinese Journal of Clinicians ( Electronic Edition )**, 2014, 8 ( 11 ): 2051-2053. DOI: 10. 3877/ cma. j. issn. 1674-0785. 2014. 11. 019. (in Chinese)
- [23] SASAKI N, FUJIWARA S, YAMASHITA H, et al. Impact of sleep on osteoporosis: sleep quality is associated with bone stiffness index [J]. **Sleep Med**, 2016, 25: 73-77. DOI: 10. 1016/j. sleep. 2016. 06. 029.
- [24] BUCKLEY T M, SCHATZBERG A F. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2005, 90 ( 5 ): 3106-3114. DOI: 10. 1210/jc. 2004-1056.
- [25] XU X, WANG L, CHEN L, et al. Effects of chronic sleep deprivation on bone mass and bone metabolism in rats [J]. **J Orthop Surg Res**, 2016, 11 ( 1 ): 87. DOI: 10. 1186/s13018-016-0418-6.
- [26] IRWIN M R. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective [J]. **Annu Rev Psychol**, 2015, 66: 143-172. DOI: 10. 1146/ ANNUREV-PSYCH-010213-115205.
- [27] FU X, ZHAO X, LU H, et al. Association between sleep duration and bone mineral density in Chinese women [J]. **Bone**, 2011, 49 ( 5 ): 1062-1066. DOI: 10. 1016/j. bone. 2011. 08. 008.
- [28] LI J, VITIELLO M V, GOONERATNE N S. Sleep in normal aging [J]. **Sleep Med Clin**, 2018, 13 ( 1 ): 1-11. DOI: 10. 1016/j. jsmc. 2017. 09. 001.
- [29] MCNAMARA J P, WANG J, HOLIDAY D B, et al. Sleep disturbances associated with cigarette smoking [J]. **Psychol Health Med**, 2014, 19 ( 4 ): 410-419. DOI: 10. 1080/13548506. 2013. 832782.
- [30] MEHARI A, WEIR N A, GILLUM R F. Gender and the association of smoking with sleep quantity and quality in American adults [J]. **Women Health**, 2014, 54 ( 1 ): 1-14. DOI: 10. 1080/03630242. 2013. 858097.
- [31] CHUEH K H, GUILLEMINAULT C, LIN C M. Alcohol consumption as a moderator of anxiety and sleep quality [J/OL]. **J Nurs Res**, 2019, 27 ( 3 ): e23. DOI: 10. 1097/jnr. 0000000000000300.
- [32] 黄庆,陈承志,张遵真.中国成人吸烟与骨密度相关性的Meta分析[J]. **现代预防医学**, 2016, 43 ( 3 ): 475-481. DOI: CNKI; SUN; XDYF. 0. 2016-03-028.  
HUANG Qing, CHEN Chenzhi, ZHANG Zunzhen. Effects of cigarette smoking on Chinese adult bone mineral density: a meta-analysis [J]. **Modern Preventive Medicine**, 2016, 43 ( 3 ): 475-481. DOI: CNKI; SUN; XDYF. 0. 2016-03-028. (in Chinese)
- [33] TREVISAN C, ALESSI A, GIROTTI G, et al. The impact of smoking on bone metabolism, bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal women [J]. **J Clin Densitom**, 2019. DOI: 10. 1016/

- j. jocd. 2019. 07. 007.
- [34] CHO H S, KIM Y W, PARK H W, et al. The relationship between depressive symptoms among female workers and job stress and sleep quality[J]. **Ann Occup Environ Med**, 2013, 25(1):12. DOI: 10.1186/2052-4374-25-12.
- [35] GARBARINO S, GUGLIELMI O, PUNTONI M, et al. Sleep quality among police officers: implications and insights from a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. **Int J Environ Res Public Health**, 2019, 16(5). DOI: 10.3390/ijerph16050885.
- [36] 刘翔,熊明洁,黄静,等. 双能X线骨密度测量和超声骨密度检测在社区居民骨质疏松症筛查中的应用研究[J]. **中国骨质疏松杂志**, 2017, 23(11):1495-1499. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.09.001.  
LIU Xiang, XIONG Mingjie, HUANG Jing, et al. Application of DXA and QUS in osteoporosis screening in urban community residents[J]. **Chinese Journal of Osteoporosis**, 2017, 23(11):1495-1499. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.09.001. (in Chinese)
- [37] GUERTLER D, VANDELANOTTE C, SHORT C, et al. The association between physical activity, sitting time, sleep duration, and sleep quality as correlates of presenteeism[J]. **J Occup Environ Med**, 2015, 57(3):321-328. DOI:10.1097/JOM.0000000000000355.
- [38] CHRISTIE A D, SEERY E, KENT J A. Physical activity, sleep quality, and self-reported fatigue across the adult lifespan[J]. **Exp Gerontol**, 2016, 77:7-11. DOI:10.1016/j.exger.2016.02.001.
- [本文编辑 沈敏余方]

## · 学术动态 ·

## 浙江大学药学院与中国科学院上海药物研究所合作研发的抗肿瘤1类新药醋酸吡可利布获准进入临床研究

2020年8月17日,由胡永洲教授团队和中国科学院上海药物研究所李佳研究员团队共同研发的抗肿瘤1类新药细胞周期检查点激酶1(CHK1)抑制剂醋酸吡可利布(PY34AC)获得国家药品监督管理局核准签发的药物临床试验通知书,获准开展临床研究。

CHK1处于细胞周期的核心位置,是控制S和G2/M检查点的主要激酶,抑制CHK1可解除DNA损伤引发的周期阻滞,从而导致肿瘤细胞凋亡。DNA损伤修复系统紊乱是白血病的特点之一,这使得白血病细胞更依赖CHK1来调节其周期使细胞有足够时间修复DNA损伤。因此,可通过CHK1抑制剂来阻断DNA损伤应答通路,从而发挥抗白血病活性。

胡永洲教授团队采用合理药物设计及计算机辅助药物设计等策略,经过多轮成药性优化;李佳研究员团队开展系统的体内外活性筛选和药效学评价,最终发现具有自主知识产权的候选药物PY34AC。PY34AC具有强效的CHK1抑制活性,高度的激酶选择性,优异的体内、外抗肿瘤活性,且安全性高、治疗窗口大。PY34AC对急性白血病细胞原代肿瘤细胞同样敏感,其临床试验的获批将为急性白血病患者的治疗提供了新的潜在治疗选择。

刘滔副教授为该项目的主要研究人员,宋品尧、童乐仙等博士研究生参与了研究。项目部分基础研究工作成果“Discovery of (R)-5-((5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl))-4-(methylamino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-(piperidin-3-yloxy)picolinonitrile, a novel CHK1 inhibitor for hematologic malignancies”发表在《欧洲药用化学》(*European Journal of Medicinal Chemistry*)期刊(<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.062>)。

项目先后获得国家“重大新药创制”科技重大专项、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项、上海市科委“科技支撑项目”等基金的资助,还得到了中国科学院上海药物研究所相关课题组的大力支持。

该项目已与海门百极弘焯医药科技有限公司达成合作协议,成功实现科研成果转化,目前正在开展I期临床研究的准备工作。