

基于孟德尔随机化研究房颤/房扑与失眠的因果关系



曹 静, 王少卿

首都医科大学附属北京天坛医院中医科 (北京 100070)

【摘要】目的 通过双样本孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究方法探究心房颤动 (简称“房颤”) / 心房扑动 (简称“房扑”) 与失眠潜在的双向因果关系。**方法** 从 IEU OpenGWAS project 数据库中获得房颤 / 房扑和失眠的全基因组关联研究汇总数据, 提取显著且独立的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 用于 MR 分析。采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW)、加权中位数、MR-Egger 回归、简单众数法和加权众数法五种方法进行因果关系评估。Cochran's Q 检验评估 IVW 的异质性, MR-Egger 检测水平多效性, MR-PRESSO 方法检测离群值以检验基因多效性, 留一法 (leave-one-out) 进行敏感性分析。**结果** 以房颤 / 房扑为暴露, 失眠为结局, 共筛选获得 47 个 SNPs 作为工具变量, IVW 显示房颤 / 房扑与失眠间存在正向因果关系 [OR=1.103, 95%CI (1.008, 1.208), $P < 0.05$], 加权中位数、MR-Egger 回归及简单众数法和加权众数法的 β 值与 IVW 的 β 值方向均一致。敏感性检测方面, Cochran's Q 检验 $P > 0.05$ 说明不存在异质性, MR-Egger 检验 $P > 0.05$ 说明不存在水平多效性, 同时 MR-PRESSO 方法未检测到离群值, 表明没有基因多效性, 留一法未检测到对结果影响大的 SNP, 表明结果稳固无偏倚。反向, 以失眠为暴露, 房颤 / 房扑为结局, 筛选到 12 个 SNPs 作为工具变量, IVW 显示失眠与房颤 / 房扑间不存在因果关系 [OR=0.989, 95%CI (0.951, 1.029), $P > 0.05$]。**结论** 房颤 / 房扑会增加失眠的发生风险, 在失眠患者的健康管理中应积极预防和治疗房颤、房扑等常见心律失常疾病。

【关键词】 房颤; 房扑; 失眠; 因果关系; 孟德尔随机化

【中图分类号】 R 541.7+5 **【文献标识码】** A

Exploring the causal relationship between atrial fibrillation/atrial flutter and insomnia based on Mendelian randomization

CAO Jing, WANG Shaoqing

Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding Author: CAO Jing, Email: ludyc@163.com

【Abstract】Objective To explore the potential bidirectional causality between atrial fibrillation (AF)/atrial flutter (AFL) and insomnia by two sample Mendelian randomization (MR). **Methods** The summary data for AF/AFL and insomnia were obtained from the genome-wide association study (GWAS) in IEU OpenGWAS project databases respectively. Significant and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202406017

基金项目: 北京市中医药科技发展资金项目 (BJZYQN-2023-29)

通信作者: 曹静, 博士, 副主任医师, Email: ludyc@163.com

yxxz.whuzhmedj.com

independent single nucleotide polymorphisms (SNPs) were extracted for MR analysis. Inverse-variance weighted (IVW), weighted median (WM), MR-Egger, simple mode and weighted mode were used to assess causality. In addition, the heterogeneity of IVW was examined by Cochran's Q test, MR-Egger test was used to detect horizontal pleiotropy, the outliers were detected by MR-PRESSO method to test gene pleiotropy and the leave-one-out sensitivity analysis was conducted to ensure result robustness. **Results** With AF/AFL as exposure and insomnia as outcome, a total of 47 SNPs were screened as instrumental variables, and IVW showed a positive causal relationship between AF/AFL and insomnia[OR=1.103, 95%CI(1.008, 1.208), $P<0.05$]. The β values were in the same direction of WM, MR-Egger, simple mode and weighted mode with that of IVW. Sensitivity analysis shows that there was no heterogeneity in the results of Cochran's Q test ($P>0.05$), and MR-Egger test ($P>0.05$) indicated that there was no horizontal pleiotropy. At the same time, no outlier value was detected by MR-PRESSO method, and there was no gene pleiotropy. No SNP was tested with leave-one-out method, indicating that the results were robust and unbiased. When insomnia as exposure and AF/AFL as outcome, a total of 12 SNPs were screened as instrumental variables, and IVW showed there was no causal relationship between insomnia and AF/AFL[OR=0.989, 95%CI(0.951, 1.029), $P>0.05$]. **Conclusion** AF/AFL will increase the risk of insomnia. In the management of insomnia patients, common arrhythmia diseases such as AF and AFL should be actively prevented and treated.

【Keywords】 Atrial fibrillation; Atrial flutter; Insomnia; Causal relationship; Mendelian randomization

失眠表现为睡眠的起始或维持困难以及早醒,同时伴有健忘、精神不振、白天嗜睡等症状。容易导致疲劳、焦虑和抑郁心境^[1],从而增加消极的情绪体验、降低对外界事物的注意力^[2]。失眠的发生可以独立,也可与其他病状同时出现^[3]。心脑血管疾病、高血压、肥胖症以及糖尿病等与失眠息息相关^[4-5]。因此,应及时处理精神压力、情绪障碍、心脑血管疾病、认知障碍、代谢综合征以及免疫缺陷等慢性疾病,以减少失眠发生的可能性^[6-7]。

在所有心律失常中,心房颤动(简称“房颤”)是研究最为广泛的一种全球疾病,数据显示房颤患者高达3 350万人,其与多种因素密切相关,这些因素可以单独或组合导致心律失常的发生^[8-10]。心房扑动(简称“房扑”),与房颤有很大相关性,二者共同的病理基础为心房扩大和纤维化,因此,二者常共存^[11]。房颤合并房扑的个体比单纯房颤个体,症状更明显,生活质量更差^[12]。

失眠患者的房颤患病率高于非失眠患者^[13];与此同时,房颤/房扑等心律失常患者的失眠患病率远高于一般人群^[14],改善睡眠模式及质量可降低房颤风险,有利心血管健康^[15]。失眠与心律失常(房颤/房扑)之间的关系越来越受到

广泛关注。房颤/房扑和失眠有较多共同危险因素,如年龄、肥胖、吸烟、日间小睡、呼吸暂停、抑郁、焦虑、心衰和冠脉疾病等^[16-17]。由于观察性研究中不可避免的混杂因素和反向因果关系,研究结果可能会存在偏倚,目前房颤/房扑与失眠之间的因果关系仍不清晰,还有待进一步明确。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)以遗传变异作为工具变量来研究因果关系,通过消除混杂偏倚和反向因果问题,能更准确地推断因果效应。因此,本研究通过一项双样本双向MR分析探讨房颤/房扑与失眠的因果关系,揭示它们之间的潜在联系。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究分别以房颤/房扑、失眠互为暴露和结局,通过双样本MR方法探究二者的因果关系,并通过各种敏感性分析以保证结果的稳定。研究设计概述见图1。

1.2 数据来源

房颤/房扑与失眠相关数据均来源于IEU OpenGWAS project数据库,房颤/房扑GWAS

ID: finn-b-I9_AF_EXNONE (https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/finn-b-I9_AF_EXNONE/), 该数据集包括 22 068 例房颤 / 房扑患者和 196 724 例对照; 失眠 GWAS ID: ebi-a-GCST90018869 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi-a-GCST90018869/>), 该数据集包括 1 402 例失眠患者和 485 225 例对照, 暴露与结局数据均来自于欧洲个体, 见表 1。本研究所有数据均来自于公共数据库, 无需经伦理批准。

1.3 工具变量的选择

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 成为有效工具变量须满足三大核心假设: ①相关性假设: 遗传变异 SNP (工具变量) 须与研究暴露 (本研究正向为房颤 / 房扑, 反向为失眠) 有强关联。条件严格设为 $P < 5 \times 10^{-8}$ 或者 $P < 5 \times 10^{-6}$ 、 $LD < 0.001$ 、 $F > 10$, $F = [(M - N - 1) / N] \times [R^2 / (1 - R^2)]$ 。参数设定为 $r^2 = 0.001$ 、 $kb = 10\ 000$, 以排除 SNP 间连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 的影响^[18]。②排他性假设: 工具变量只通过暴露作用于结局 (本研

究正向为失眠, 反向为房颤 / 房扑), 即 SNP 与结局无关。③独立性假设: 工具变量与结果 (本研究正向为失眠, 反向为房颤 / 房扑) 之间的关联完全由暴露因素决定, 而与其他混杂因素无关。

1.4 统计学分析

运用 R 4.3.2 软件 Two Sample MR 软件包进行 MR 分析。采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW)、加权中位数 (weighted median)、MR-Egger 回归、简单众数法 (simple mode) 和加权众数法 (weighted mode) 5 种方法评估因果关系。本研究将 IVW 结果作为主要信息^[19], 其他 4 种方法提供补充证据, 若上述方法估计的因果方向均一致, 则有助于提升结果的可信度^[20-22]。本研究的结局为二分类变量, 结果采用优势比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。敏感性分析采用 Cochran's Q 检验评价 IVW 的异质性, 若 $P < 0.05$ 说明存在异质性^[23]。采用 MR-Egger 截距法检验 IVW 是否具有水平多效性^[24]。采用 MR-PRESSO 方法检测离群值检验基因多效性。

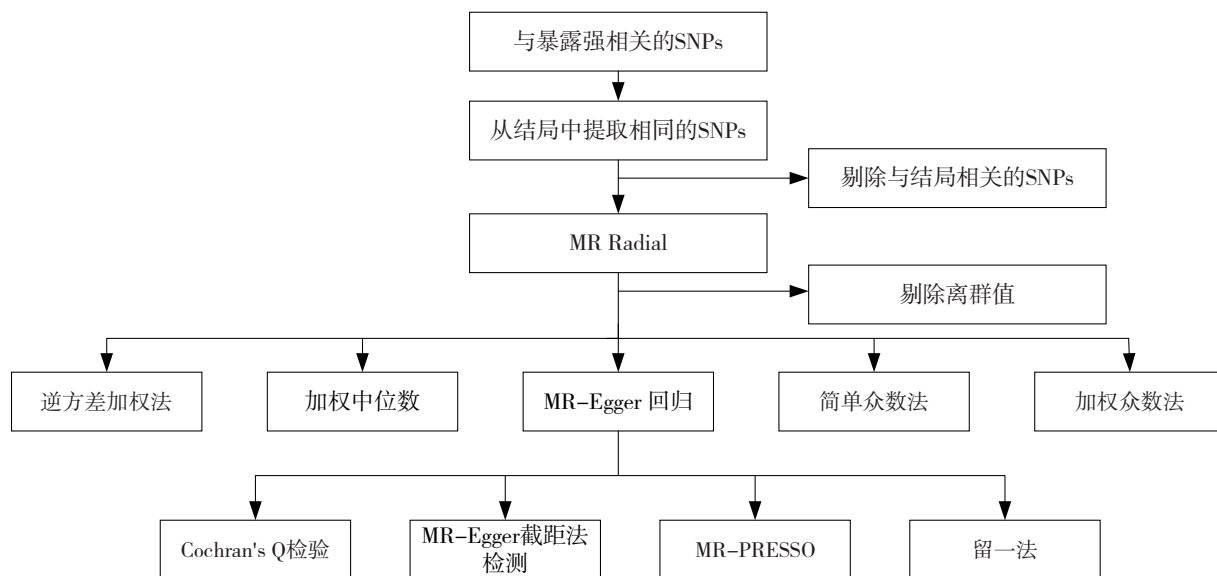


图1 双样本 MR 分析的流程图

Figure 1. Flowchart of MR analysis of two samples

表1 本研究中GWAS数据简要信息

Table 1. Brief information on GWAS data in this study

变量	样本量 (例)	SNP (个)	人群	性别	年份
房颤/房扑	218 792	16 380 466	欧洲人	男、女	2021
失眠	486 627	24 196 985	欧洲人	男、女	2021

留一法 (leave-one-out) 剔除每个 SNP, 评估单个 SNP 对暴露和结局的关系是否有影响, 从而识别出对整体效应产生较大变化的 SNP^[25]。

2 结果

2.1 工具变量

根据工具变量的筛选标准, 正向将房颤/房扑作为暴露因素, 失眠作为结局因素, 筛选出 57 个 SNPs 与失眠有关, 因不兼容和不能判断方向的回文剔除 10 个 SNPs 后共 47 个 SNPs 纳入 MR 分析。每个 SNP 的 F 值均明显 > 10 (29.858~904.027), 表示不存在弱工具变量偏倚 (表 2)。反向以失眠为暴露, 房颤/房扑为结局, 筛选出 13 个 SNPs, 因不兼容和不能判断方向的回文剔除 1 个 SNP 后共 12 个 SNPs 作为工具变量, 纳入 MR 分析。每个 SNP 的 F 值均 > 10 (21.056~28.647), 表示不存在弱工具变量偏倚 (表 3)。

2.2 双样本 MR 分析结果

2.2.1 正向 MR 分析结果

正向以房颤/房扑为暴露, 失眠为结局, IVW 结果显示房颤/房扑与失眠间存在正向因果关系 [OR=1.103, 95%CI (1.008, 1.208), $P=0.032$]。加权中位数、MR-Egger 回归、简单众数法、加权众数法的 Q-Q' 差异不显著 ($P > 0.05$), β 值均与 IVW 的 β 值方向一致 (表 4)。5 种方法获得的因果效应方向一致, 见图 2、图 3、图 4。

2.2.2 反向 MR 分析结果

反向以失眠为暴露, 房颤/房扑为结局,

IVW 结果显示失眠对房颤/房扑的发生风险无影响 [OR=0.989, 95%CI (0.951, 1.029), $P=0.591$], 见表 5。

2.3 敏感性分析

2.3.1 异质性检验

正向 IVW ($P=0.743$) 和 MR-Egger 回归 ($P=0.766$) 的 Cochran's Q 检验结果显示所有 SNPs 效应无显著异质性 ($P > 0.05$)。反向 IVW ($P=0.641$)、MR-Egger 回归 ($P=0.709$) 的 Cochran's Q 检验结果显示所有 SNPs 效应无显著异质性 ($P > 0.05$)。IVW 的漏斗图结果显示, 蓝色分界线两侧散点分布较为均匀, 详见图 5。

2.3.2 水平多效性检验

MR-Egger 检验中, 正向 Egger 的截距值为 0.016, 和 0 不存在统计学差异 ($P=0.218$); 反向 Egger 的截距值为 0.017, 与 0 也不存在统计学差异 ($P=0.232$)。MR-PRESSO 检验中, 正向残差平方和为 59.975, $P=0.416$; 反向残差平方和为 10.310, $P=0.748$ 。

2.3.3 leave-one-out 法检验

图 6 中黑点代表剔除对应 SNP 后房颤/房扑对失眠的因果效应估计 β 值, 黑实线代表相应的 95%CI。正向分析中因果效应估计值均位于无效线的右侧, 大多数 95%CI 位于无效线的右侧, 最后 4 个 SNP (rs1402538、rs529526、rs10507248、rs7590328) 的 95%CI 跨过无效线; 反向分析因果效应估计均位于无效线的左侧, 95%CI 均跨越无效线。

表 2 房颤/房扑及失眠相关的部分 SNPs

Table 2. Some SNPs related to atrial fibrillation/atrial flutter and insomnia

SNP	EA/OA	房颤/房扑相关				失眠相关		
		β 值	SE值	P 值	F 值	β 值	SE值	P 值
rs11153652	T/C	0.122 4	0.022	4.60×10^{-8}	29.858	0.009	0.071	0.904
rs10234589	T/C	0.080	0.014	1.87×10^{-8}	31.423	-0.002	0.039	0.959
rs10507248	T/G	0.123	0.013	4.40×10^{-20}	84.393	0.071	0.036	0.049
rs10515522	C/T	0.103	0.016	6.08×10^{-11}	42.873	0.074	0.050	0.135
rs10753933	G/T	-0.080 1	0.013	5.36×10^{-10}	38.555	-0.045	0.035	0.202
rs112583508	A/G	-0.133 6	0.021	1.61×10^{-10}	40.862	-0.017	0.063	0.790
rs11264278	C/G	0.160 2	0.013	1.77×10^{-35}	154.222	0.089	0.038	0.020
rs113819537	G/C	-0.099 7	0.013 4	8.41×10^{-14}	55.358	0.062	0.037	0.088
rs114038875	T/C	0.327 8	0.043	1.66×10^{-14}	58.933	-0.046	0.132	0.729
rs115144919	T/C	-0.184 8	0.031	3.82×10^{-9}	34.637	-0.146	0.093	0.115
rs150844214	T/G	0.538 2	0.017 9	1.19×10^{-119}	904.027	0.032	0.044	0.467

注: EA. 效应等位基因; OA. 其他等位基因。

表3 失眠及房颤/房扑相关的部分SNPs

Table 3. Some SNPs related to insomnia and atrail fibrillation/atrial flutter

SNP	EA/OA	失眠相关				房颤/房扑相关		
		β值	SE值	P值	F值	β值	SE值	P值
rs11077775	G/C	-0.207	0.039	8.39×10^{-8}	28.647	0.007	0.012	0.561
rs112685345	A/C	0.554	0.115	1.32×10^{-6}	23.386	0.009	0.034	0.782
rs112713397	A/C	0.497	0.107	3.60×10^{-6}	21.449	-0.015	0.034	0.659

注：EA. 效应等位基因；OA. 其他等位基因。

表4 正向MR分析的5种孟德尔检验方法的结果

Table 4. Results of five Mendelian test methods for forward MR analysis

分析方法	β值	SE值	OR值 (95%CI)	P值
IVW	0.098	0.046	1.103 (1.008, 1.208)	0.032
MR-Egger回归	0.004	0.089	1.004 (0.844, 1.194)	0.967
加权中位数	0.057	0.075	1.059 (0.915, 1.226)	0.442
简单众数法	0.021	0.133	1.021 (0.786, 1.326)	0.876
加权众数法	0.038	0.070	1.039 (0.905, 1.192)	0.592

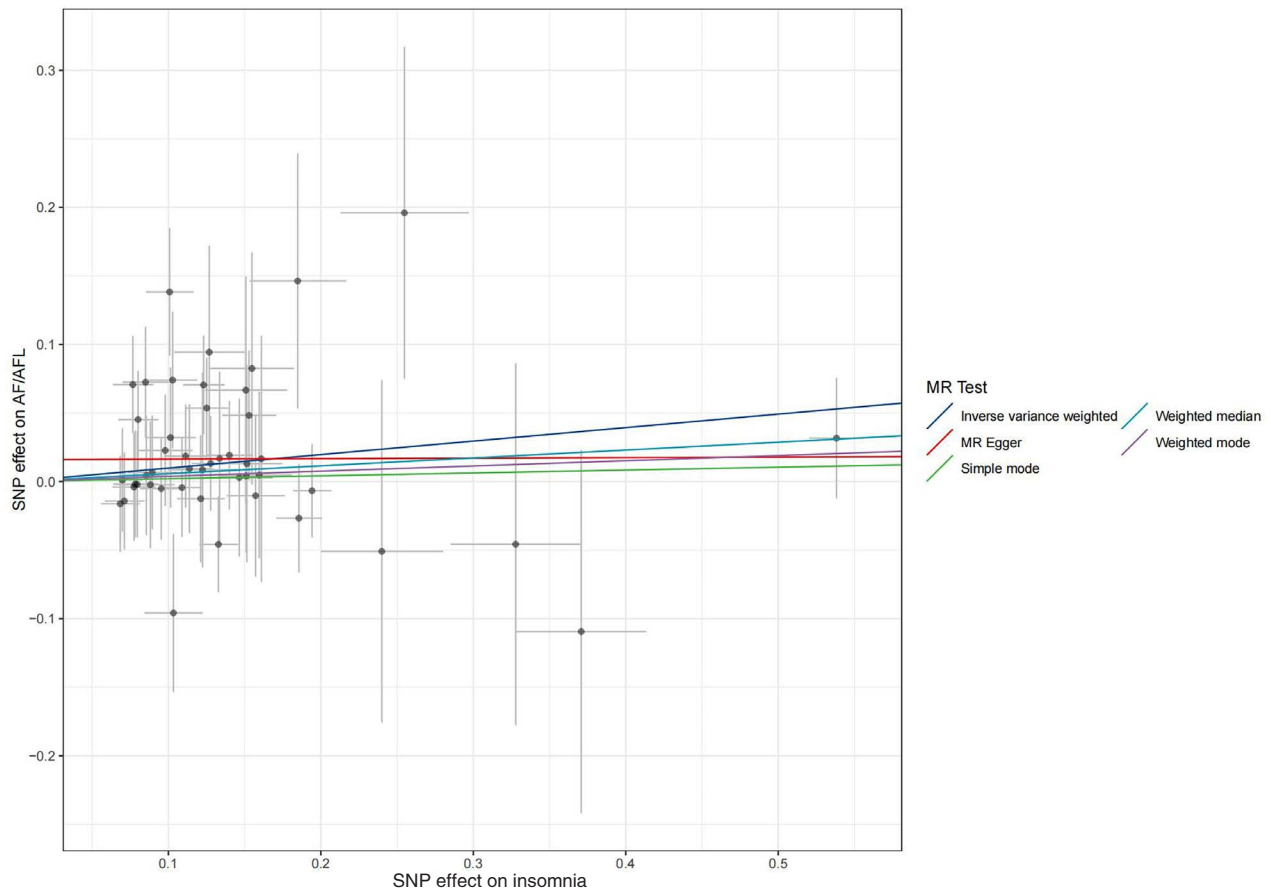


图2 正向 MR分析的散点图

Figure 2. Scatter plot of forward MR analysis

注：横坐标代表单个SNP对房颤/房扑的效应，纵坐标表示单个SNP对失眠的效应，彩色斜线是房颤/房扑对失眠的因果效应估计值拟合线。

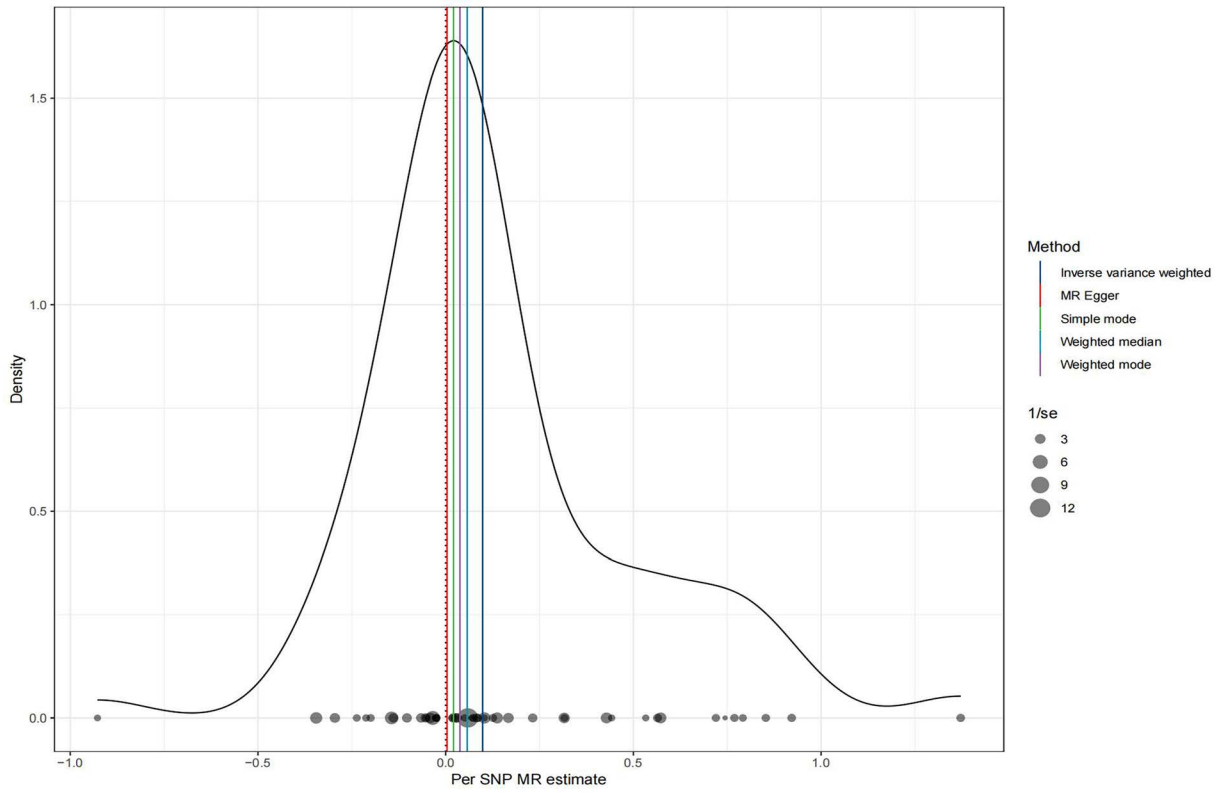


图3 正向MR分析的密度图

Figure 3. Density map of forward MR analysis

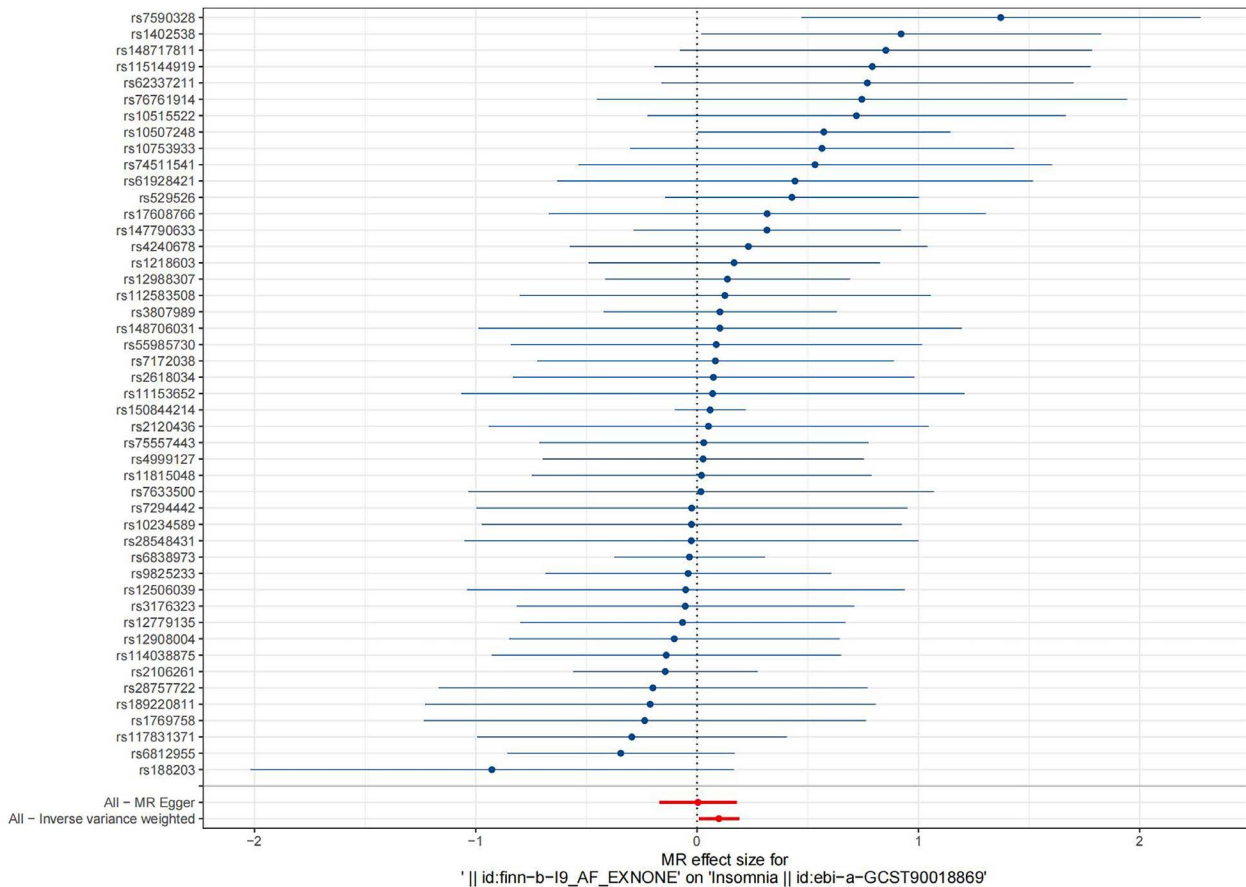


图4 正向MR分析的森林图

Figure 4. Forest plot of forward MR analysis

表5 反向MR分析的5种孟德尔检验方法的结果

Table 5. Results of five Mendelian test methods for reverse MR analysis

分析方法	β 值	SE值	OR值 (95%CI)	P值
IVW	-0.011	0.020	0.989 (0.951, 1.029)	0.591
MR-Egger回归	0.034	0.040	1.034 (0.955, 1.120)	0.424
加权中位数	-0.004	0.028	0.996 (0.943, 1.052)	0.885
简单众数法	-0.036	0.047	0.965 (0.880, 1.059)	0.468
加权众数法	-0.003	0.043	0.997 (0.917, 1.085)	0.950

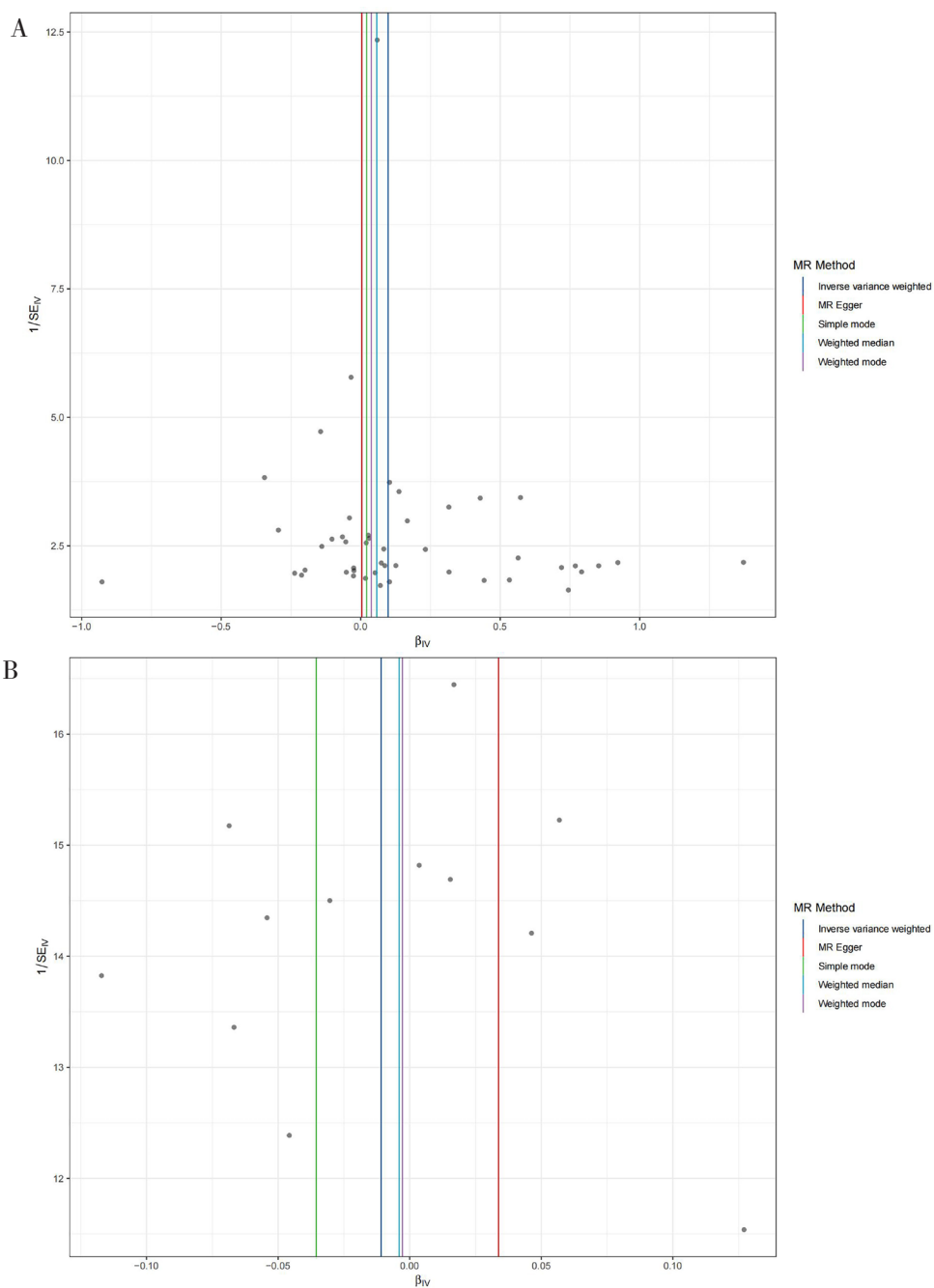


图5 MR分析的漏斗图

Figure 5. Funnel plot of MR analysis

注：A. 正向两样本MR分析的漏斗图；B. 反向两样本MR分析的漏斗图；蓝线表示IVW的分割线；黑点表示IVW的因果效应估计值。

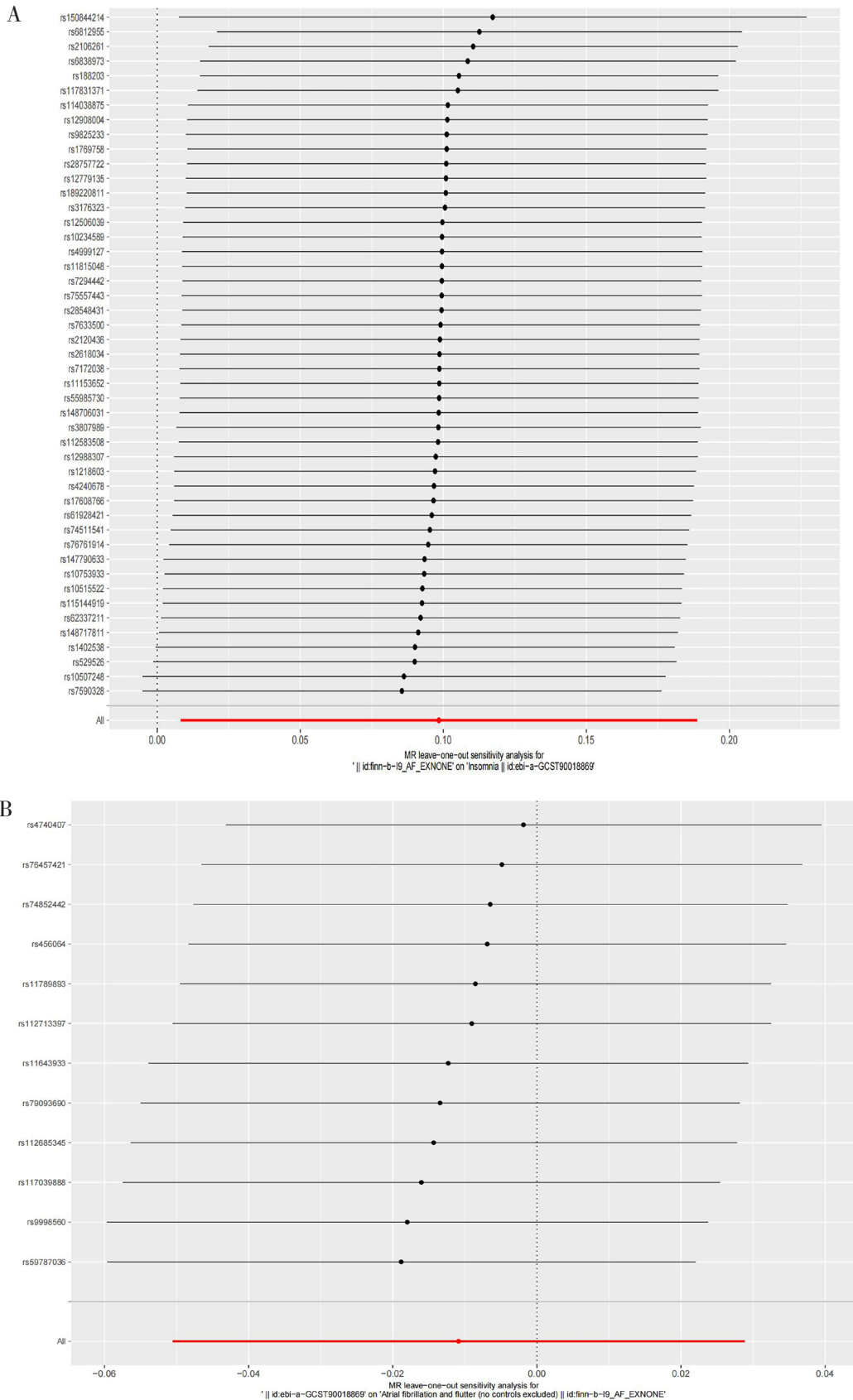


图6 MR分析的leave-one-out图

Figure 6. Leave-one-out plot of MR analysis

注：A. 正向两样本MR分析的leave-one-out图；B. 反向两样本MR分析的leave-one-out图；黑点代表剔除此SNP后房颤/房扑对失眠的因果效应估计，黑实线代表相应的95%CI；红点为使用筛选过的SNP估计房颤/房扑对失眠风险的整体因果效应，红线代表合并估计相应的95%CI。

3 讨论

目前,对房颤/房扑与失眠之间的关系研究,更多关注失眠对房颤或房扑等心律失常的影响。如有研究指出保持规律的睡眠可使房颤和慢性心律失常的风险降低,更好的睡眠评分与降低房颤和慢性心律失常风险相关;特别在 40 岁以下的人群中,失眠会使房颤风险增加,并指出睡眠管理在降低心血管风险方面具有潜在影响^[26]。一项纳入 200 多万名患者的系统评价和 Meta 分析结果显示,较短的睡眠时间与房颤发生相关,睡眠时间短的人患房颤的风险增加 18%,表明失眠是房颤一个潜在的危险因素^[27]。此外,一项有关阻塞性睡眠呼吸暂停和房颤的双向 MR 研究显示,遗传性睡眠易感性与较高的房颤发生风险显著相关;在反向 MR 分析中,房颤对阻塞性睡眠呼吸暂停没有因果关系^[28]。还有 MR 研究表明,较长的连续睡眠持续时间对心衰有显著的保护作用,并与房颤发生风险呈反相关;短睡眠时间与房颤和心衰发生风险正相关,但无证据表明长睡眠对房颤和心衰有保护作用^[29]。本研究显示房颤/房扑与失眠之间存在正向的因果关系,房颤/房扑是失眠发病的危险因素,会增加失眠的发生风险。本研究结果与上述研究结论不一致,可能与所应用的数据库不同有关。因此,在失眠患者中,出现这种心律失常时应予以重视^[30]。

失眠机制复杂,涉及行为、心理、遗传及神经生物学等多方面因素^[31]。异常的心脏搏动频率、节律或传导可能会干扰睡眠质量,进而引起失眠困扰。生物效应可能包括自主神经系统、激素水平变化和炎症反应。心律失常可引起自主神经系统异常,表现为副交感神经活动减少、交感神经活动增加,这种失衡不仅会导致心律失常,也会影响睡眠^[32]。关于心源性猝死和心律失常的病理生理学,心脏心肌细胞的慢性电不稳定和大脑神经元的急性诱发刺激可能与循环皮质醇的增加有关,激素水平变化也可能发挥一定作用^[33]。皮质醇的存在可能代表对心血管疾病应激反应的一种客观指标^[34]。作为一种激素类固醇,皮质醇显示出了增强应对压力的能力,并在儿茶酚胺的生成中扮演着重要角色,而心律失常是由于儿茶酚胺通过影响心脏传导系统所引起的^[35]。此外,遗传倾向导致血浆皮质醇增高,可能与房颤风险的上升相关^[36]。皮质醇在调控全身各个组织和器官

功能方面起着至关重要的作用,包括心血管功能,心律失常和急性心肌梗塞等不良事件的严重程度也与之密切相关^[35]。高水平皮质醇的反复出现可能引发低度炎症的产生,导致修复过程不佳,进而诱发心律失常的发生^[37-38]。高皮质醇积累可能引发心律失常,促进肾上腺皮质激素和皮质醇分泌的增多,进而影响睡眠。在炎症反应方面,目前发现炎症因子与房颤或房扑的发生和发展密切相关。心房的结构重构和电重构会被炎症反应所引发,进而诱发房颤或房扑。此外,心律失常如房颤或房扑也可能引发身体的炎症反应,形成恶性循环。研究显示,炎症与睡眠问题(包括失眠和白天嗜睡)相关^[39]。炎症因子水平的升高与睡眠不良存在相关性,可能是由于炎症对调控睡眠和觉醒的大脑区域产生影响。另外,房颤和房扑作为常见的心律失常,会导致心脏功能减弱和血液流动受阻,这些因素进一步间接影响睡眠质量,引发失眠或睡眠障碍^[40]。另一方面,患有房颤和房扑的患者也会经历对健康状况的担忧和焦虑以及心理压力等,这些不良情绪状态也是失眠的常见诱因^[41]。

本研究也存在一定的局限性。首先,考虑到研究范围限于欧洲人群,研究结论的外推性和可靠性还需进一步验证。其次,GWAS 数据库的遗传工具相对受限,无法评估房颤/房扑与失眠之间可能存在的非线性关系。再者,本研究仅通过遗传学的角度分析房颤/房扑与失眠之间的因果关系,但是其他潜在的生物学机制尚待深入研究。因此,今后研究可进一步扩大样本量或者在不同种族中进行研究验证,二者之间隐藏的非线性关系以及其他生物学机制的评价还有待于进一步深入挖掘。

综上所述,房颤/房扑与失眠之间并非双向因果关系,房颤/房扑是失眠发病的危险因素,会增加失眠的发病风险,提示控制心律失常对于失眠的预防和治疗具有积极效果,在失眠患者的健康管理中应关注该疾病的影响。

参考文献

- 1 Speers AB, Cabey KA, Soumyanath A, et al. Effects of withania somnifera (ashwagandha) on stress and the stress-related neuropsychiatric disorders anxiety, depression, and insomnia[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(9): 1468-1495. DOI: 10.2174/1570159X19666210712151556.
- 2 Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology,

- pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy[J]. *Am J Manag Care*, 2020, 26(4 Suppl): S76–S84. DOI: [10.37765/ajmc.2020.42769](https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769).
- 3 Perlis ML, Posner D, Riemann D, et al. Insomnia[J]. *Lancet*, 2022, 400(10357): 1047–1060. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00879-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00879-0).
 - 4 Wang J, Zhao H, Shi K, et al. Treatment of insomnia based on the mechanism of pathophysiology by acupuncture combined with herbal medicine: a review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(11): e33213. DOI: [10.1097/MD.00000000000033213](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033213).
 - 5 Frøjd LA, Munkhaugen J, Moum T, et al. Insomnia in patients with coronary heart disease: prevalence and correlates[J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(5): 931–938. DOI: [10.5664/jcsm.9082](https://doi.org/10.5664/jcsm.9082).
 - 6 Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(3): 1325–1380. DOI: [10.1152/physrev.00010.2018](https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018).
 - 7 Irwin MR. Sleep disruption induces activation of inflammation and heightens risk for infection disease: role of impairments in thermoregulation and elevated ambient temperature[J]. *Temperature (Austin)*, 2022, 10(2): 198–234. DOI: [10.1080/23328940.2022.2109932](https://doi.org/10.1080/23328940.2022.2109932).
 - 8 Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 6. DOI: [10.3390/ijms23010006](https://doi.org/10.3390/ijms23010006).
 - 9 Sagris M, Antonopoulos AS, Theofilis P, et al. Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(10): 2281–2292. DOI: [10.1093/cvr/cvab264](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab264).
 - 10 Diavati S, Sagris M, Terentes-Printzios D, et al. Anticoagulation treatment in venous thromboembolism: options and optimal duration[J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(4): 296–305. DOI: [10.2174/138161282766621111150705](https://doi.org/10.2174/138161282766621111150705).
 - 11 Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(11): 1534–1539. DOI: [10.1016/j.amjcard.2009.07.022](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.022).
 - 12 Stempfel S, Aeschbacher S, Blum S, et al. Symptoms and quality of life in patients with coexistent atrial fibrillation and atrial flutter[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 29: 100556. DOI: [10.1016/j.ijcha.2020.100556](https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100556).
 - 13 Li RB, Zhang JD, Cui XR, et al. Insomnia is related to long-term atrial fibrillation recurrence following radiofrequency ablation[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2323089. DOI: [10.1080/07853890.2024.2323089](https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2323089).
 - 14 Gaffey AE, Rosman L, Lampert R, et al. Insomnia and early incident atrial fibrillation: a 16-year cohort study of younger men and women veterans[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(20): e030331. DOI: [10.1161/JAHA.123.030331](https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030331).
 - 15 Li X, Zhou T, Ma H, et al. Healthy sleep patterns and risk of incident arrhythmias[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(12): 1197–1207. DOI: [10.1016/j.jacc.2021.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.023).
 - 16 Mookerjee N, Schmalbach N, Antinori G, et al. Comorbidities and risk factors associated with insomnia in the elderly population[J]. *J Prim Care Community Health*, 2023, 14: 21501319231168721. DOI: [10.1177/21501319231168721](https://doi.org/10.1177/21501319231168721).
 - 17 Zhang Z, Li L, Zhang Z, et al. Associations of 50 modifiable risk factors with atrial fibrillation using Mendelian randomization analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(6): e14194. DOI: [10.1111/eci.14194](https://doi.org/10.1111/eci.14194).
 - 18 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, et al. A global reference for human genetic variation[J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 68–74. DOI: [10.1038/nature15393](https://doi.org/10.1038/nature15393).
 - 19 Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk[J]. *Nature*, 2011, 478(7367): 103–109. DOI: [10.1038/nature10405](https://doi.org/10.1038/nature10405).
 - 20 Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1985–1998. DOI: [10.1093/ije/dyx102](https://doi.org/10.1093/ije/dyx102).
 - 21 Li P, Wang H, Guo L, et al. Association between gut microbiota and preeclampsia–eclampsia: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 443. DOI: [10.1186/s12916-022-02657-x](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02657-x).
 - 22 Si S, Li J, Tewara MA, et al. Genetically determined chronic low-grade inflammation and hundreds of health outcomes in the UK Biobank and the FinnGen population: a phenome-wide Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 720876. DOI: [10.3389/fimmu.2021.720876](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720876).
 - 23 Bowden J, Spiller W, Del Greco MF, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two-sample summary data Mendelian randomization via the radial plot and radial regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(6):

2100. DOI: [10.1093/ije/dyy265](https://doi.org/10.1093/ije/dyy265).
- 24 Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377–389. DOI: [10.1007/s10654-017-0255-x](https://doi.org/10.1007/s10654-017-0255-x).
- 25 Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693–698. DOI: [10.1038/s41588-018-0099-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7).
- 26 Bhatt P, Patel V, Motwani J, et al. Insomnia and cardiovascular health: exploring the link between sleep disorders and cardiac arrhythmias[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(10): 1211–1221. DOI: [10.1007/s11886-023-01939-x](https://doi.org/10.1007/s11886-023-01939-x).
- 27 Vats V, Kulkarni V, Shafique MA, et al. Analyzing the impact of sleep duration on atrial fibrillation risk: a comprehensive systematic review and Meta-analysis[J]. *Ir J Med Sci*, 2024, 193(4): 1787–1795. DOI: [10.1007/s11845-024-03669-7](https://doi.org/10.1007/s11845-024-03669-7).
- 28 Chen L, Sun X, He Y, et al. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: insights from a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *BMC Med Genomics*, 2022, 15(1): 28. DOI: [10.1186/s12920-022-01180-5](https://doi.org/10.1186/s12920-022-01180-5).
- 29 Zhao J, Yang F, Zhuo C, et al. Association of sleep duration with atrial fibrillation and heart failure: a Mendelian randomization analysis[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 583658. DOI: [10.3389/fgene.2021.583658](https://doi.org/10.3389/fgene.2021.583658).
- 30 Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease[J]. *Chest*, 2017, 152(2): 435–444. DOI: [10.1016/j.chest.2017.01.026](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.026).
- 31 Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia[J]. *Chest*, 2015, 147(4): 1179–1192. DOI: [10.1378/chest.14-1617](https://doi.org/10.1378/chest.14-1617).
- 32 Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 74(Pt B): 321–329. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2016.07.004](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.004).
- 33 Kumar A, Avishay DM, Jones CR, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, 22(1): 147–158. DOI: [10.31083/j.rcm.2021.01.207](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2021.01.207).
- 34 Pulpulos MM, Vanderhasselt MA, De Raedt R. Association between changes in heart rate variability during the anticipation of a stressful situation and the stress-induced cortisol response[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 94: 63–71. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.004).
- 35 Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S, et al. Cortisol on circadian rhythm and its effect on cardiovascular system[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(2): 676. DOI: [10.3390/ijerph18020676](https://doi.org/10.3390/ijerph18020676).
- 36 Larsson SC, Lee WH, Burgess S, et al. Plasma cortisol and risk of atrial fibrillation: a Mendelian randomization study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(7): e2521–e2526. DOI: [10.1210/clinem/dgab219](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab219).
- 37 Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, et al. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 83: 25–41. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2017.05.018](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.018).
- 38 Horckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3): 187–197. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw002](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw002).
- 39 Wright KP Jr, Drake AL, Frey DJ, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 47: 24–34. DOI: [10.1016/j.bbi.2015.01.004](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.004).
- 40 Shaikh G, Raval R, Shahid H, et al. Association between sleep duration and atrial fibrillation: a narrative review[J]. *Cureus*, 2024, 16(7): e64147. DOI: [10.7759/cureus.64147](https://doi.org/10.7759/cureus.64147).
- 41 Zhou H, Ji Y, Sun L, et al. Exploring the causal relationships and mediating factors between depression, anxiety, panic, and atrial fibrillation: a multivariable Mendelian randomization study[J]. *J Affect Disord*, 2024, 349: 635–645. DOI: [10.1016/j.jad.2024.01.061](https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.061).

收稿日期: 2024 年 06 月 05 日 修回日期: 2024 年 07 月 18 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 曹静, 王少卿. 基于孟德尔随机化研究房颤/房扑与失眠的因果关系[J]. 医学新知, 2024, 34(9): 1019–1029. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406017](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406017)
Cao J, Wang SQ. Exploring the causal relationship between atrial fibrillation/atrial flutter and insomnia based on Mendelian randomization[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(9): 1019–1029. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406017](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406017)