

本文引用: 于龙, 李英伟. 双向两样本孟德尔随机化分析失眠与心肌梗死的因果关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(9): 783-789. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.09.007.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-09-0783-07

· 临床研究 ·

双向两样本孟德尔随机化分析失眠与心肌梗死的因果关系

于龙, 李英伟

天津市津南医院心血管内科, 天津市 300350

[摘要] **[目的]** 采用双向两样本孟德尔随机化(MR)分析失眠与心肌梗死(MI)之间的关联。**[方法]** 从全基因组关联研究(GWAS)中获取 MI 的遗传关联数据, 选择失眠表型相关的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量。以逆方差加权法(IVW)为主要方法评估失眠与 MI 之间的因果关系。**[结果]** MR 分析表明, 失眠与 MI 发病存在正向关联[IVW: 优势比(OR)=1.015, 95% 可信区间(CI)1.004~1.027, $P=0.007$], 工具变量不存在水平多效性与异质性, 敏感性分析提示 MR 分析结果稳定。反向 MR 分析提示 MI 与失眠风险增加之间无因果关系(IVW: OR=0.725, 95% CI 0.466~1.126, $P=0.152$), 去除离群值之后统计结果稳定。**[结论]** 失眠是 MI 的危险因素, 失眠与 MI 发病存在正向关联。但 MI 与失眠风险增加不存在因果关系。

[关键词] 失眠; 心肌梗死; 孟德尔随机化; 危险因素

[中图分类号] R542.2+2

[文献标识码] A

Bidirectional two-sample Mendelian randomization study of insomnia and myocardial infarction

YU Long, LI Yingwei

Department of Cardiology, Tianjin Jinnan Hospital, Tianjin 300350, China

[ABSTRACT] **Aim** To explore the association between insomnia and myocardial infarction (MI) using bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR). **Methods** The summary statistics of MI were obtained from genome-wide association studies (GWAS), and single nucleotide polymorphisms (SNP) associated with insomnia phenotype were selected as instrumental variables. Inverse variance weighting (IVW) was used to evaluate the causal relationship between insomnia and MI. **Results** MR analysis showed that there was positive relationship between insomnia and MI (IVW: OR=1.015, 95% CI 1.004~1.027, $P=0.007$). There was no horizontal pleiotropy and heterogeneity in instrumental variables. Sensitivity analysis suggested that MR analysis results were stable. Reverse MR analysis showed no causal relationship between MI and increased risk of insomnia (IVW: OR=0.725, 95% CI 0.466~1.126, $P=0.152$), and the statistical results were stable after the removal of outliers. **Conclusion** Insomnia is a risk factor for MI and there was positive relationship between insomnia and MI. However, there was no causal relationship between MI and an increased risk of insomnia.

[KEY WORDS] insomnia; myocardial infarction; Mendelian randomization; risk factor

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 指各种原因导致冠状动脉急性狭窄或闭塞, 供血持续减少或终止所产生的心肌严重缺血和坏死, 是心血管疾病的危重症之一。AMI 发病率和死亡率均较高^[1], 给社会带来巨大的经济负担, 是心血管疾病防治的重点。失眠作为一种由遗传和生活

方式因素驱动的复杂表型^[2], 对人类的整体健康和生活质量存在严重的负面影响。在过去的几十年里, 研究者们对探索睡眠受损对各种不良健康结果的影响越来越感兴趣。流行病学研究表明睡眠与心血管疾病之间存在关联, 睡眠时间心血管疾病之间呈 J 型关系^[3], 但二者之间复杂的因果关系尚

[收稿日期] 2024-01-15

[修回日期] 2024-04-01

[作者简介] 于龙, 主治医师, 研究方向为冠心病、心律失常等心血管疾病的诊疗, E-mail: yl1988nash@126.com。通信作者李英伟, 主任医师, 研究方向为冠心病、心律失常、心力衰竭等心血管疾病的诊疗及心导管介入治疗, E-mail: liyingwei74@163.com。

未阐明。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)使用遗传变异作为工具,与可改变的风险因素密切相关,以调查对结果的因果影响^[4]。观察性研究存在潜在混杂因素和反向因果关系,可导致结果出现偏倚,因此遗传方法可作为评估因果关系的有效替代,产生的证据更加可靠,从而确定哪些干预措施应该产生健康益处^[5]。本研究旨在利用双向两样本孟德尔随机化分析方法探讨失眠与心肌梗死(myocardial infarction, MI)之间的关系,为MI的预防和治疗提供更多证据。

1 资料和方法

1.1 资料来源

通过网站(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)收集失眠和MI的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据集。MI的GWAS数据集(ebi-a-GCST90038610)包含11 081例患者和473 517名对照者,共包含单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)9 587 836个^[6]。失眠的GWAS数据(ukb-b-3957)来源于英国生物银行(UK Biobank)队列,包含462 341例欧洲裔参与者,共包括SNP 9 851 867个。

1.2 工具变量筛选

以失眠为暴露因素,MI为结局变量,以SNP为工具变量,筛选条件如下:①SNP与失眠相关表型在全基因组水平显著关联($P < 5.0 \times 10^{-8}$);②剔除连锁不平衡,设置遗传距离为10 000 kb、 $r^2 < 0.001$;③SNP与MI发生之间无全基因组显著关联($P > 5.0 \times 10^{-8}$)。通过计算 F 值检验工具变量的强度,当 $F > 10$ 时,提示存在弱工具变量偏倚的可能性较小^[7]。

1.3 统计学方法

采用逆方差加权(inverse variance-weighted, IVW)、MR-Egger回归法、加权中位数法(weighted median, WME)、简单模式(simple mode, SM)、加权模式(weighted mode, WM)5种方法进行MR分析。当工具变量不存在水平多效性时,使用逆方差加权法计算优势比(odds ratio, OR),确定失眠与MI发生风险的潜在因果关系。采用Cochran's Q 检验进行异质性分析,如果 $P < 0.05$ 表明存在异质性,则使用随机效应模型进行因果效应估计,否则使用固定效应模型;采用MR-Egger回归法检验水平多效性,效

应估计值以截距表示^[8],采用孟德尔随机化多效性残差和异常值(MR-PRESSO)检验来识别和去除水平多效性异常值^[9];采用留一法(Leave-one-out法)进行敏感性分析,逐一检验各SNP对结果的影响。使用PhenoScanner V2数据库评估和去除与其他表型相关的SNP,包括潜在的混杂因素和介质[即高血压、吸烟、饮酒和体质指数(body mass index, BMI)]^[10]。使用R4.3.1("Mendelian Randomization"和"MRPRESSO"程序包)进行统计学分析,取双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 失眠对MI的因果效应

以失眠为暴露因素,MI为结局变量,设置 P 值($P < 5.0 \times 10^{-8}$)为过滤条件进行筛选,纳入42个SNP作为工具变量,删除回文或不相容等位基因的SNP 3个,最终确定39个SNP进行MR分析,其中 F 值均 > 10 。

MR-Egger回归的截距趋近于0(Egger截距=0.000 1, $P = 0.583$),表明工具变量不存在水平多效性,故选择IVW为主要分析方法。表1为失眠对MI的估计因果效应,其中IVW法结果提示失眠与MI风险增加存在因果关系[OR=1.015, 95%可信区间(confidence interval, CI):1.004~1.027, $P = 0.007$]。

图1为失眠与MI风险的两样本MR分析结果。采用IVW和MR-Egger回归法两种方法检测工具变量之间的异质性,结果如表2所示,提示结果均不存在异质性(IVW: Cochran's $Q = 51.504$, $Q\text{-df} = 38$, $P = 0.071$; MR-Egger: $Q = 51.080$, $Q\text{-df} = 37$, $P = 0.062$); MR-PRESSO检验未发现离群值(global test RSSobs=54.673, $P = 0.081$)。采用留一法进行敏感性分析,逐一剔除SNP后,未发现工具变量中具有对结果有强影响的SNP位点。综上,本研究结果稳健,可信度较高。

表1. 失眠对MI的MR效应估计结果
Table 1. Estimated MR effect of insomnia to MI

分析方法	β	SE	OR值	95% CI	P
MR-Egger	0.006	0.018	1.006	0.970~1.042	0.763
WME	0.013	0.008	1.013	1.000~1.029	0.090
IVW	0.015	0.006	1.015	1.004~1.027	0.007
SM	0.018	0.016	1.018	0.987~1.051	0.263
WM	0.015	0.012	1.016	0.992~1.040	0.213

表 2. 失眠对 MI 的 MR 效应的异质性分析

Table 2. Heterogeneous analysis of the MR effect of insomnia to MI

分析方法	Q	Q-df	P 值
MR-Egger	51.080	37	0.062
IVW	51.504	38	0.071

本研究进一步校正了 BMI、吸烟、饮酒、高血压等常见的冠心病危险因素,重新进行两样本 MR 分析,选择 IVW 为主要分析方法,结果如表 3 和图 2 所示,校正上述危险因素后结果仍然有意义,提示该结果不受常见混杂因素的影响。

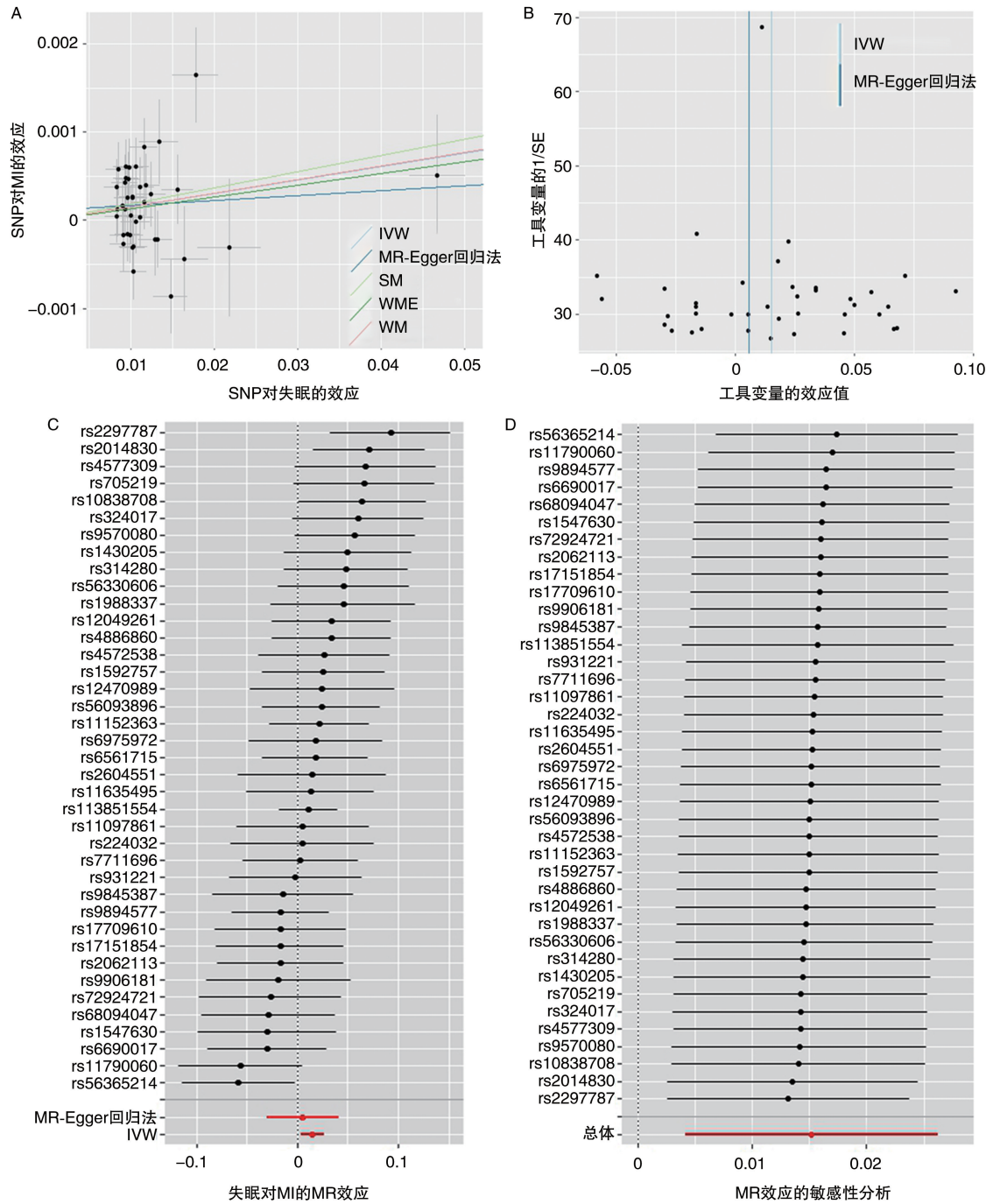


图 1. 失眠与 MI 风险的两样本 MR 分析结果

A 为 SNP 的分布散点图及不同方法进行 MR 分析的结果;B 为工具变量的异质性检验;C 为 IVW 法分析失眠与 MI 风险增加的因果关系;D 为敏感性分析。

Figure 1. Two-sample MR analysis results of insomnia and MI

表 3. 校正常见混杂因素后的 MR 分析结果
Table 3. Results of MR analysis after adjusting for common confounding factors

因素	SNP 数	β	SE	OR 值	95% CI	P
BMI	33	0.017	0.006	1.017	1.005 ~ 1.029	0.004
吸烟	34	0.017	0.006	1.017	1.005 ~ 1.030	0.007
饮酒	36	0.017	0.006	1.017	1.005 ~ 1.029	0.006
高血压	35	0.015	0.006	1.015	1.003 ~ 1.027	0.014

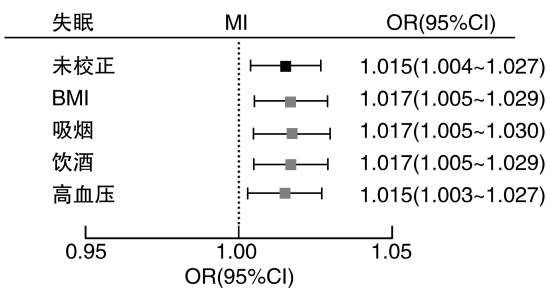


图 2. 校正混杂因素后的 MR 分析森林图
Figure 2. Forest plots of MR analysis after adjusting for confounding factors

2.2 MI 对失眠的因果效应

以 MI 为暴露因素,失眠为结局变量,设置 P 值 ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) 为过滤条件进行筛选,纳入 17 个 SNP 作为工具变量,删除与中间等位基因频率回文的 SNP 1 个,最终确定 16 个 SNP 进行 MR 分析,其中 F 值均 > 10 。

图 3 为 MI 与失眠风险的两样本 MR 分析结果。MR-Egger 回归的截距趋近于 0 (Egger 截距 = 0.002, $P = 0.696$),表明工具变量不存在水平多效性,故选择 IVW 为主要分析方法。结果提示 MI 与失眠风险增加之间不存在因果关系 ($OR = 0.725$, 95% CI: 0.466 ~ 1.126, $P = 0.152$; 表 4)。

表 4. MI 对失眠的 MR 效应估计结果
Table 4. Estimation of MR effect of MI to insomnia

分析方法	β	SE	OR 值	95% CI	P
MR-Egger	-0.106	0.588	0.899	0.284 ~ 2.848	0.859
WME	-0.109	0.205	0.897	0.594 ~ 1.353	0.596
IVW	-0.322	0.225	0.725	0.466 ~ 1.126	0.152
SM	-0.202	0.273	0.817	0.456 ~ 1.465	0.471
WM	-0.094	0.219	0.910	0.583 ~ 1.422	0.675

MR-PRESSO 检验发现 2 个离群值 (global test $RSS_{obs} = 37.800$, $P = 0.005$), 去除离群值后重新进

行 MR 分析,IVW 结果仍然为阴性,提示 MI 与失眠风险增加之间不存在因果关系 ($OR = 0.844$, 95% CI: 0.609 ~ 1.170, $P = 0.309$)。IVW 和 MR-Egger 回归两种方法提示结果不存在异质性 (IVW: Cochran's $Q = 14.093$, Q -df = 11, $P = 0.367$; MR-Egger: $Q = 13.909$, Q -df = 12, $P = 0.306$) (表 5); 敏感性分析逐一剔除 SNP 后,未发现工具变量中具有对结果有强影响的 SNP 位点。

表 5. MI 对失眠的 MR 效应的异质性分析
Table 5. Heterogeneous analysis of the MR effect of MI to insomnia

分析方法	Q	Q-df	P
MR-Egger	13.909	12	0.306
IVW	14.093	11	0.367

3 讨论

为了探讨失眠与 MI 之间的关系,本研究利用 GWAS 数据库的相关资源进行两样本 MR 分析。结果发现,失眠是 MI 发生率增加的风险因素 ($OR = 1.015$, 95% CI: 1.004 ~ 1.027, $P = 0.007$), 结果不受混杂因素的影响。而 MI 与失眠发生率增加不存在因果关联 ($OR = 0.844$, 95% CI: 0.609 ~ 1.170, $P = 0.309$)。

MORGEN 研究纳入 20 432 例无心血管病史的患者,经过 10 ~ 15 年的随访发现,睡眠质量差的人患心血管疾病和冠心病的风险增加^[11]。来自欧洲的一项大样本观察性研究纳入超 600 万例确诊为精神障碍的青年患者,中位随访 7.6 年发现,与无失眠人群相比,伴随失眠症状的患者 MI 发病率显著增加^[12]。近期的一项荟萃分析纳入 25 项前瞻性队列研究,结果发现失眠主要与心血管结局和精神障碍有关,其中失眠可以增加 MI 的患病风险 ($OR = 1.42$, 95% CI: 1.17 ~ 1.72)^[13]。Ali 等^[14]同样发现,与无失眠的患者相比,失眠患者的 MI 发病率明显增加 ($RR = 1.48$, 95% CI: 1.03 ~ 2.12), 与本研究的结论一致。另一项观察性研究的荟萃分析同样发现失眠与 MI 发生率增加相关,且睡眠时间少于 5 h 与 MI 之间的关系最为明显 ($RR = 1.56$, 95% CI: 1.41 ~ 1.73)^[15]。Arora 等^[16]的前瞻性研究分析发现,睡眠时间过短或过长且伴有失眠症状的参与者发生 AMI 的风险更高。

本研究证明失眠与 MI 发生风险增加具有因果关系,一些机制可能有助于解释该结果。首先,睡

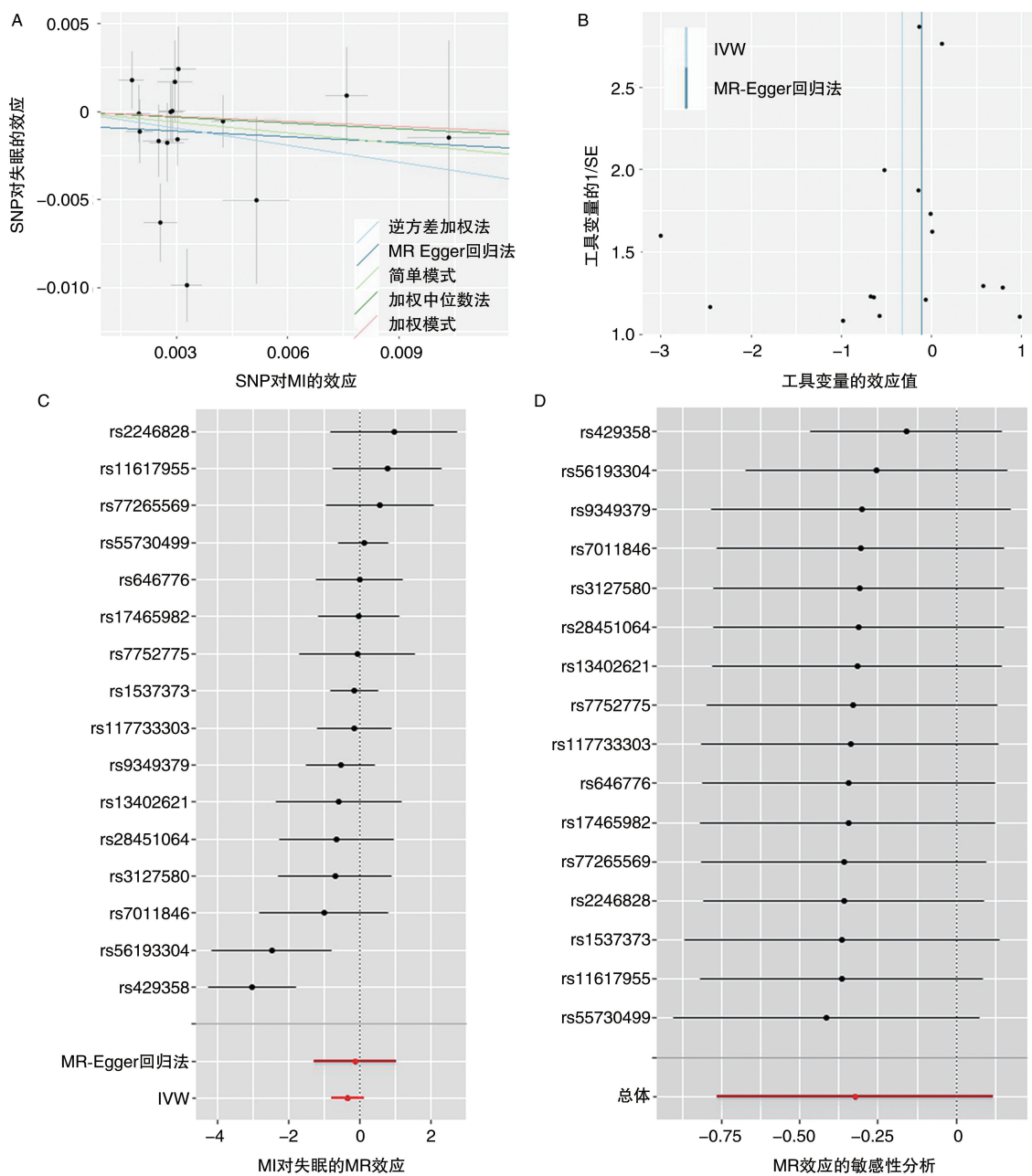


图 3. MI 与失眠风险的两样本 MR 分析结果

A 为 SNP 的分布散点图及不同方法进行 MR 分析的结果;B 为工具变量的异质性检验;C 为 IVW 法分析 MI 与失眠风险增加的因果关系;D 为敏感性分析。

Figure 3. Results of the two samples MR analysis of MI and insomnia

眠不足的患者皮质醇浓度升高^[17],导致胰岛素抵抗增加和葡萄糖耐量降低等代谢异常,从而增加患糖尿病的风险^[18]。其次,睡眠限制的患者瘦素水平降低,而生长激素释放肽的水平升高,导致食欲增加和食物摄入量增加,从而发生肥胖^[18];肥胖和糖尿病等均可加速心血管疾病的发展。另外,失眠患者夜间交感神经张力增加^[17],进一步导致心率加快、左心室肥厚、MI 和心源性猝死。

关于 MI 与失眠发生率增加之间是否有关联,

既往对于这一问题的研究较少。一项横断面研究发现 MI 患者睡眠质量较差^[19]。Da Costa 等^[20]纳入 209 例 5 周内发生 MI 的患者,通过标准化自我报告测量评估失眠严重指数,结果 36% 的患者存在失眠相关临床症状,多元线性回归显示,年龄更小、使用睡眠处方药物、抑郁症状更多、睡眠信念更强等因素与失眠严重程度有关。另一项来自挪威的横断面研究纳入 1 082 例冠心病患者,其中 45% 的患者报告失眠,24% 的患者之前 1 周内使用过睡眠药

物^[21], 并发现 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) ≥ 2 mmol/L 的患者失眠风险增加 (OR = 1.63, 95% CI: 1.27 ~ 2.10), 考虑失眠的发生与 MI 相关的慢性炎症有关。有研究表明, 炎症因子参与了动脉粥样硬化斑块破裂的过程, 且冠状动脉病变程度也与慢性炎症有关^[22]。另外, 目前多项研究已经证明 MI 患者的焦虑抑郁风险增加^[23-25], 而失眠与抑郁、焦虑等其他精神症状相互影响^[26-28]。并且部分心血管疾病常用药物如 β 受体阻滞剂等可能影响睡眠^[29], 这些都是 MI 患者失眠发生率增加的可能原因。目前关于 MI 与失眠仍缺乏足够的证据支持, 而我们的研究与上述研究结果不一致, 提示 MI 与失眠发生之间并不存在因果关系, 可能由于 GWAS 数据集不同所致^[30]。未来还需更多研究以提供更具说服力的证据。

本研究作为一项两样本 MR 研究, 排除了流行病学研究中常见的与潜在混杂因素相关的遗传变异, 仅选择与研究变量强烈相关的 SNP; 且 MR 分析的大样本量提供了可靠的关联证据, 使结果更具说服力; 另外, 本研究去除了多效性、异质性和离群值的影响, 并进行了敏感性分析, 证明了结果的稳定性^[31]。尽管如此, 本研究仍存在一定的局限性。首先, 缺乏对失眠情况进行具体的分层, 包括睡眠持续时间、失眠症状、失眠类型等, 可能会对因果效应产生影响; 其次, 研究人群主要为欧洲血统, 限制了研究结果在其他人群中的推广。

总之, 失眠与 MI 之间存在因果关系, 其中失眠是 MI 发生率增加的危险因素, 而 MI 与失眠风险增加不存在因果关系。应提高对人群睡眠质量的关注, 将失眠相关的干预措施纳入 MI 的预防策略中。

[参考文献]

- [1] KRITTANAWONG C, KHAWAJA M, TAMIS-HOLLAND J E, et al. Acute myocardial infarction: etiologies and mimickers in young patients[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(18): e029971.
- [2] YANG Y, FAN J, SHI X, et al. Causal associations between sleep traits and four cardiac diseases: a Mendelian randomization study[J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(5): 3160-3166.
- [3] WANG C, BANGDIWALA S I, RANGARAJAN S, et al. Association of estimated sleep duration and naps with mortality and cardiovascular events: a study of 116 632 people from 21 countries [J]. Eur Heart J, 2019, 40(20): 1620-1629.
- [4] ARORA N, BHATTA L, SKARPSNO E S, et al. Investigating the causal interplay between sleep traits and risk of acute myocardial infarction: a Mendelian randomization study[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 385.
- [5] DAVEY SMITH G, HEMANI G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(R1): R89-R98.
- [6] DÖNERTAŞ H M, FABIAN D K, VALENZUELA M F, et al. Common genetic associations between age-related diseases[J]. Nat Aging, 2021, 1: 400-412.
- [7] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR-base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. Elife, 2018, 7: e34408.
- [8] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-egger method[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(5): 377-389.
- [9] VERBANCK M, CHEN C Y, 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.
- [10] KAMAT M A, BLACKSHAW J A, YOUNG R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations[J]. Bioinformatics, 2019, 35(22): 4851-4853.
- [11] HOEVENAAR-BLOM M P, SPIJKERMAN A M, KROMHOUT D, et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study[J]. Sleep, 2011, 34(11): 1487-1492.
- [12] PARK C S, CHOI E K, HAN K D, et al. Increased cardiovascular events in young patients with mental disorders: a nationwide cohort study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2023, 30(15): 1582-1592.
- [13] WU T T, ZOU Y L, XU K D, et al. Insomnia and multiple health outcomes: umbrella review of Meta-analyses of prospective cohort studies [J]. Public Health, 2023, 215: 66-74.
- [14] ALI E, SHAIKH A, YASMIN F, et al. Incidence of adverse cardiovascular events in patients with insomnia: a systematic review and Meta-analysis of real-world data [J]. PLoS One, 2023, 18(9): e0291859.
- [15] DEAN Y E, SHEBL M A, ROUZAN S S, et al. Association between insomnia and the incidence of myocardial infarction: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Cardiol, 2023, 46(4): 376-385.
- [16] ARORA N, RICHMOND R C, BRUMPTON B M, et al. Self-reported insomnia symptoms, sleep duration, chronotype and the risk of acute myocardial infarction (AMI): a prospective study in the UK biobank and the HUNT study [J]. Eur J Epidemiol, 2023, 38(6): 643-656.

- [17] SPIEGEL K, LEPROULT R, VAN CAUTER E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function[J]. *Lancet*, 1999, 354(9188): 1435-1439.
- [18] KNUTSON K L, VAN CAUTER E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1129: 287-304.
- [19] ALMAMARI R S S, MULIIRA J K, LAZARUS E R. Self-reported sleep quality and depression in post myocardial infarction patients attending cardiology outpatient clinics in Oman[J]. *Int J Nurs Sci*, 2019, 6(4): 371-377.
- [20] DA COSTA D, ALLMAN A A, LIBMAN E, et al. Prevalence and determinants of insomnia after a myocardial infarction[J]. *Psychosomatics*, 2017, 58(2): 132-140.
- [21] FRØJD L A, 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.
- [22] 吐尔孙阿依·依斯米提拉, 阿里米江·阿布里米提, 穆叶赛·尼加提. 急性心肌梗死患者 C 反应蛋白与白蛋白比值与冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(10): 869-874.
- YISIMITILA T, ABILIMITI A, NEJATI M. Relationship between C-reactive protein to albumin ratio and the degree of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(10): 869-874.
- [23] IOZZIA G, DE MIRANDA AZEVEDO R, VAN DER HARST P, et al. Association of recognized and unrecognized myocardial infarction with depressive and anxiety disorders in 125 988 individuals: a report of the lifelines cohort study[J]. *Psychosom Med*, 2020, 82(8): 736-743.
- [24] TRAJANOVSKA A S, KOSTOV J, PEREVSKA Z. Depression in survivors of acute myocardial infarction[J]. *Mater Sociomed*, 2019, 31(2): 110-114.
- [25] KRITTANAWONG C, MAITRA N S, QADEER Y K, et al. Association of depression and cardiovascular disease[J]. *Am J Med*, 2023, 136(9): 881-895.
- [26] DIFRANCESCO S, LAMERS F, RIESE H, et al. Sleep, circadian rhythm, and physical activity patterns in depressive and anxiety disorders: a 2-week ambulatory assessment study[J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36(10): 975-986.
- [27] IRWIN M R, CARRILLO C, SADEGHI N, et al. Prevention of incident and recurrent major depression in older adults with insomnia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(1): 33-41.
- [28] FANG H, TU S, SHENG J, et al. Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2324-2332.
- [29] VAN DEN HEUVEL C J, REID K J, DAWSON D. Effect of atenolol on nocturnal sleep and temperature in young men: reversal by pharmacological doses of melatonin[J]. *Physiol Behav*, 1997, 61(6): 795-802.
- [30] 郭浩阳, 陶梦君, 汪伟, 等. 心肌梗死与抑郁症因果关系的双向两样本孟德尔随机化研究[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(9): 937-943.
- GUO H Y, TAO M J, WANG W, et al. Bidirectional two-sample Mendelian randomization study of causality between myocardial infarction and depression[J]. *Chin Circ J*, 2023, 38(9): 937-943.
- [31] DENG Y, LI Q, ZHOU F, et al. Telomere length and the risk of cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1012615.
- (此文编辑 许雪梅)