

失眠与抑郁症之间的因果关联研究： 孟德尔随机化分析

李若樾, 张 权, 饶安琪, 霍梓婷, 达瓦桑布, 郝兴杰

【摘要】 目的 本研究运用两样本孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)研究来揭示失眠与抑郁症之间的双向因果关系,为失眠和抑郁症的预防提供新思路。方法 本研究基于欧洲人群失眠和抑郁症的大型全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)汇总数据(样本量分别为 453 379 人和 250 215 人),利用两样本 MR 研究,将遗传因素作为工具变量,分析失眠与抑郁症之间的双向因果关系。结果 研究结果显示失眠会导致患抑郁症的风险升高,失眠人群患有抑郁症的风险是正常人群的 1.757 倍($OR = 1.757, P < 0.001$);抑郁症对失眠的效应不显著($OR = 1.044, P = 0.086$)。结论 失眠会导致患抑郁症风险升高,而抑郁症对失眠的效应不显著。因此可以对失眠人群进行干预,降低其患抑郁症的风险。

【关键词】 孟德尔随机化;失眠;抑郁症;因果推断

【中图分类号】 R 749

【文献标识码】 A

doi:10.13730/j.issn.2097-2148.2023.02.011

Causal Relationship Between Insomnia and Depressive Disorder: A Mendelian Randomization Analysis

LI Ruoxi, ZHANG Quan, RAO Anqi, HUO Ziting, DAWA Sangbu, HAO Xingjie. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430030, China

Corresponding author: HAO Xingjie, E-mail: xingjie@hust.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To use two-sample mendelian randomization (MR) to reveal the bidirectional causal relationship between insomnia and depressive disorder, and provide a new idea for the prevention of insomnia and depressive disorder. **Methods** Based on the pooled data of genome-wide association study (GWAS) on insomnia and depressive disorder in European populations ($n = 453\,379, 250\,215$), the two-sample MR study used genetic factors as instrumental variables. The bidirectional causal relationship between insomnia and depressive disorder was analyzed. **Results** The results showed that insomnia caused an increasing risk of major depressive disorder, 1.757 times higher than the normal ($OR = 1.757, P < 0.001$); major depressive disorder had no significant effect on insomnia ($OR = 1.044, P = 0.086$). **Conclusion** Insomnia causes an increasing risk of depressive disorder, which has no significant effect on insomnia. Intervention measures can be taken for patients with insomnia to reduce their risk of major depressive disorder.

【Key words】 Mendelian randomization analysis; Insomnia; Depressive disorder; Causal inference

抑郁症是一种受遗传和环境交互作用影响的精神疾病,世界卫生组织将其列为世界上负担最重的疾病之一^[1]。最新流行病学调查显示,抑郁症终身患病率高达 6.9%,遗传度为 37%~43%,给家庭和社会造成很大影响^[2-4]。失眠是患抑郁症的风险因素之一,失眠人群患抑郁症风险是健康人群的两倍,是抑郁症的重要危险因素和常见临床症状^[4-11]。长期失眠会导致抑郁和焦虑症患病风险升高^[12-14]。尽管抑郁症与失眠之间有关联,但二者之间的双向因果关系尚不清晰。本文利用全基因组关联分析(genome-wide association

study, GWAS)汇总数据的孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)研究方法,揭示失眠与抑郁症之间的双向因果关系,为失眠和抑郁症的预防及治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源

失眠人群的 GWAS 汇总数据来源于已发表文章中公布的欧洲人群 GWAS 数据($n = 453\,379$)^[15]。受试者在基线评估时通过问卷自我报告年龄、性别、失眠、抑郁和药物使用状况。为了评估失眠的症状,受试者需要回答“你有夜晚难以入睡或在半夜醒来的困扰吗?”,并在“从不/很少”“有时”“通常”和“不回答”中进

【作者单位】 430030 湖北武汉,华中科技大学同济医学院公共卫生学院(李若樾、张 权、饶安琪、霍梓婷、达瓦桑布、郝兴杰)

【通信作者】 郝兴杰, E-mail: xingjie@hust.edu.cn

行选择。选择“不回答”的受试者($n = 637$)被设置为缺失。该研究将失眠症状分为对照组(回答为“从不/很少”)和病例组(回答为“有时”和“通常”)。抑郁症人群的 GWAS 汇总数据来源于百万老兵计划(Million Veteran Program, MVP)发表的欧洲人群 GWAS 数据($n = 250\ 215$)^[16]。该数据库使用世界卫生组织标准,即国际疾病分类(international classification of diseases, ICD)第 10 版(ICD-10)诊断抑郁症病例。

1.2 方法

1.2.1 两样本 MR

MR 分析设计遵循“亲代等位基因随机分配给子代”的孟德尔遗传规律,将遗传因素作为工具变量,认为遗传因素 Z 决定表型 X,通过表型 X 影响表型 Y,从而与表型 Y 发生关联。在 MR 分析中,工具变量(遗传因素 Z)需要满足 3 个假设:①遗传因素 Z 必须与表型 X 强关联;②遗传因素与混杂因素 U 没有关联;③遗传因素 Z 与表型 Y 没有直接关联,只通过表型 X 发生关联。如图 1,实线表示存在关联,虚线表示不存在关联^[17]。

由于等位基因随机分配给配子,因此在 MR 分析中常认为工具变量满足第二个假设,即工具变量和混杂因素之间没有关联,因此用 MR 分析进行因果推断可以避免混杂因素带来的偏倚^[18-19]。且因为 GWAS 汇总数据的样本量大,该方法可以获得较大的把握度。两样本 MR 研究的设计策略要求关联研究人群来自相同人群的两个独立样本,且具有相似的年龄、性别和种族分布特征。为研究失眠和抑郁症之间的双向因果关系,本次研究进行双向 MR 分析,两次 MR 分析分别为以失眠为暴露、抑郁症为结局和以抑郁症为暴露、失眠为结局。

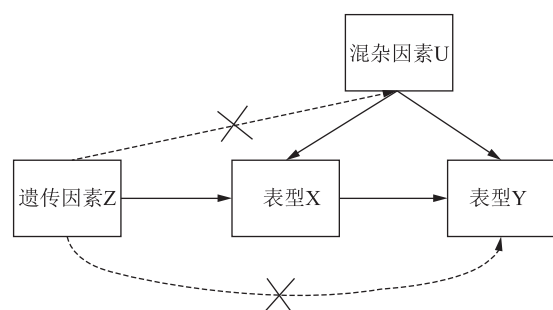


图 1 MR 模型

Figure 1 Model MR

1.2.2 遗传工具变量选择

从 GWAS 汇总数据中筛选与暴露相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)标准为:①达到全基因组研究意义,即 $P < 5 \times 10^{-8}$;②剔除连锁不平衡(linkage dis-

equilibrium, LD)的 SNP,保证 SNP 之间相互独立($r^2 < 0.01$, window size = 10 Mb);③在结局的 GWAS 汇总数据中有对应相关数据。

1.2.3 遗传工具变量处理

①合并工具变量(instrumental variable, IV)在暴露和结局中的对应数据,IV 分别在暴露和结局的 GWAS 汇总数据中的对应相关数据,包括染色体位置信息、效应等位基因、其他等位基因、效应等位基因频率、对表型的效应估计值、效应估计值的标准误和 P 值。排除因正反链混淆而无法根据 MAF 进行正反链校正的工具变量;②利用 MR 多效性残差和与异质性检测(mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)^[20]移除存在水平多效性的工具变量,逐一去除 IV 后重新进行 MR 分析,可以发现哪些 IV 去掉后结果更加显著,且去除后的结果和原始结果的差异显著。MR-PRESSO 分析假设这些 IV 存在水平多效性,需要移除存在水平多效性的 IV;③检查工具变量是否有弱工具效应,为得到无偏估计,对于最终选择的 IV,通过计算工具变量 F 值来检验是否存在弱工具变量效应。F 值计算公式为:

$$F = \sum_i^{i=n} \frac{\beta^2}{SE^2} \times \frac{1}{n}$$

其中 n 为工具变量数目, β 为工具变量对暴露的效应估计值,SE 为 β 的标准误。当 F 值大于 10 时,认为工具变量没有弱工具变量效应^[21]。

1.2.4 MR 分析

①本研究使用 MR Egger、逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)、weighted mode、weighted median 和 simple mode 五种方法进行 MR 效应值估计。其中 IVW 在满足有效性假设(无水平多效性的 IV)的前提下结果无偏,若存在多效性,则会对结果造成影响。weighted median、simple mode、weighted mode 在存在少量不满足有效性假设的工具变量时,估计结果仍然稳健,但不是无偏估计。MR Egger 引入截距项,考虑了多效性,但是估计结果效能较低。本研究以 IVW 得出的结果作为主要研究结果,其他方法估计的因果效应作为敏感性分析结果;②水平多效性检验,本研究采用 MR Egger 检验水平多效性,该方法假设不存在水平多效性,即工具变量完全通过暴露对结局产生效应。MR Egger 的回归方程模型可以表示为:

$$\Gamma_j = \beta \lambda_j + \beta_0$$

其中 Γ_j 表示暴露与结局之间的效应估计值; λ_j 表示工具变量与暴露之间的效应估计值;斜率 β 表示暴露与结局之间的效应估计值;截距 β_0 表示工具变量多效性

的平均值,即工具变量通过暴露以外的途径对结局产生的效应。该方法通过检验 β_0 与 0 之间的差距是否有统计学意义来判断是否存在水平多效性,如果结果显示 $P>0.05$,则表示截距与 0 之间差异无统计学意义,即不存在水平多效性的问题。

2 结果

2.1 失眠对抑郁症的因果关系

在研究失眠对抑郁症的因果关系时,以失眠为暴露、抑郁症为结局进行 MR 分析。最终筛选了 41 个与失眠有关的工具变量,工具变量 F 值为 33.98,表明没有弱工具变量效应。用这些 IV 计算失眠与抑郁症之间的因果关系,见表 1 和图 2。结果显示:失眠会导致患抑郁症的风险升高,失眠人群患有抑郁症的风险是正常人的 1.757 倍 ($OR = 1.757, 95\% CI: 1.431 \sim 2.084, P < 0.001, IVW$)。此外,weighted median 结果也显示失眠会导致患抑郁症的风险升高,而 MR Egger、simple mode、weighted mode 显示失眠对抑郁症的效应差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。通过 MR Egger 检查水平多效性,结果显示 $P = 0.47$,认为不存在水平多效性。

表 1 失眠对抑郁症的因果关系的计算结果

Table 1 Results of the causal relationship between insomnia and depressive disorder

IV 数目	估计方法	OR 值(95%CI)	P 值	F 值
41	IVW	1.757(1.431,2.084)	<0.001	33.98
	weighted median	1.509(1.138,1.880)	0.030	
	MR Egger	3.276(1.588,4.964)	0.176	
	simple mode	1.808(0.757,2.860)	0.276	
	seighted mode	1.568(0.664,2.472)	0.336	

2.2 抑郁症对失眠的因果关系

在研究抑郁症对失眠的因果关系时,以抑郁症为暴露、失眠为结局进行 MR 分析。最终筛选了 6 个与失眠有关的工具变量, $F = 34.57$,表明没有弱工具变量效应。用这些工具变量计算失眠与抑郁症之间的因果关系,见表 2。结果显示:抑郁症对失眠的效应不显著 ($OR = 1.044, 95\% CI: 0.995 \sim 1.093, P = 0.086, IVW$)。此外,其他 4 种方法均显示抑郁症对失眠的效应不显著 ($P > 0.05$)。

3 讨论

抑郁症与失眠是当今社会严重影响人们身心健康的两种疾病。抑郁症的临床表现包括持久情绪低落、兴趣减退、悲观和睡眠障碍,严重者会出现自残、自杀

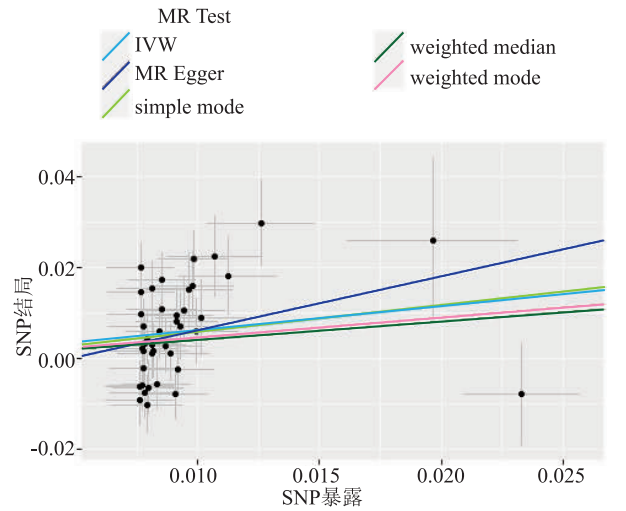


图 2 散点图
Figure 2 Scatter diagram
横坐标为工具变量对失眠的效应估计值,纵坐标为工具变量对抑郁症的效应估计值。斜线反映不同 MR 方法的分析结果,浅蓝色线对应 IVW,深蓝色线对应 MR Egger,浅绿色线对应 simple mode,深绿色线对应 weighted median,粉红色线对应 weighted mode

表 2 抑郁症对失眠的因果关系的计算结果

Table 2 Results of the causal relationship between depressive disorder and insomnia

IV 数目	估计方法	OR(95%CI)	P 值	F 值
6	IVW	1.044(0.995,1.093)	0.086	34.57
	weighted median	1.066(1.021,1.110)	0.053	
	MR Egger	1.005(0.860,1.151)	0.947	
	simple mode	1.089(1.022,1.156)	0.055	
	weighted mode	1.089(1.016,1.163)	0.071	

念头或行为^[1]。世界卫生组织将抑郁症列为世界上负担最重的疾病之一^[2]。一项最新的中国流行病学调查研究显示,抑郁症终身患病率高达 6.9%,给患者家庭和社会带来沉重的疾病负担^[3]。抑郁症是一种受遗传和环境交互作用影响的精神疾病,其遗传率为 37%~43%,对后代健康有很大影响^[4]。睡眠障碍是指在有充足睡眠时间和机会的情况下,存在反复入睡、睡眠维持与巩固、睡眠质量差等困难,导致患者的日间功能受损,其最主要的表现形式就是失眠^[5]。

失眠与抑郁症之间存在密切联系。纵向流行病学研究表明,在不患有抑郁症的情况下,失眠是患抑郁症的风险因素,失眠患者患抑郁症的风险是健康人群的两倍^[6]。20%的失眠患者存在抑郁症状^[8],以原发性失眠为例,30%~50%的原发性失眠患者存在不同程度的抑郁症状^[9-11]。此外,失眠在老年人群中比较常见,约 50%中国老年人存在入睡困难、睡眠时间短、失眠、日间嗜睡等睡眠问题。长期的睡眠障碍会对老年

人生理及心理造成诸多不良的影响,尤其表现为抑郁和焦虑症的患病风险升高^[12-13]。有统计学研究分析抑郁症患者睡眠障碍发生的情况及影响因素,选取部分抑郁症患者为研究对象,将其睡眠障碍发生率进行统计,比较不同性别、年龄、文化程度、社会支持程度、居住地、职业情况、病程、合并慢性基础疾病及抑郁程度者的睡眠障碍发生率。结果显示,选取的抑郁症患者中睡眠障碍发生率为 78.67%,说明抑郁症患者的睡眠障碍发生率较高,亟待控制与改善^[14]。

本次课题中运用双向两样本 MR 分析来探究失眠与抑郁症的双向因果关系。MR 分析对于推断因果关系有以下优势:由于等位基因随机分配给配子,因此在 MR 分析中常认为工具变量(即遗传因素)和混杂因素之间没有关联,进行因果推断时可以避免混杂因素带来的偏倚^[18-19]。且 GWAS 汇总数据的样本量大,因此结果有较大的把握度。此外,运用双向 MR 分析得到的双向因果效应之间可比。

结果显示失眠会导致患抑郁症风险升高,失眠人群患有抑郁症的风险是正常人群的 1.757 倍,与纵向流行病学研究结果相符。而抑郁症对失眠的效应不显著。结果可知失眠人群为抑郁症的易感人群,因此可以对失眠人群进行干预,降低其患抑郁症的风险。但本研究也存在一定局限性:样本全部为欧洲人群,且缺乏个体数据,无法根据性别、年龄等因素进行分层分析。

参 考 文 献

[1] Avenevoli S, Swendsen J, He JP, *et al.* Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(1):37-44. e2

[2] Huang Y, Wang Y, Wang H, *et al.* Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224

[3] Valiengo L, Maia A, Cotovio G, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder in older adults: systematic review and meta-analysis[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2022, 77(4): 851-860

[4] 李雪丽, 张 斌. 睡眠障碍与焦虑抑郁障碍的联系[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(2): 131-133

[5] Van Someren EJW. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 995-1046

[6] Baglioni C, Battagliese G, Feige B, *et al.* Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies[J]. *J Affect Disord*, 2011, 135(1-3): 10-19

[7] Chung KH, Li CY, Kuo SY, *et al.* Risk of psychiatric disorders in patients with chronic insomnia and sedative-hypnotic prescription: a nationwide population-based follow-up study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(5): 543-551

[8] Staner L. Comorbidity of insomnia and depression[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 35-46

[9] 黄志力. 睡眠与失眠机制研究新进展: 国际注册多导睡眠技师(RPSGT)认证课程十周年大会讲义[C]. 广州: 中国睡眠研究会, 2017

[10] 黄镇顺, 林丽华. 失眠症患者焦虑症状和抑郁症状的调查[J]. *中国民康医学*, 2011, 23(5): 600

[11] 辛立敏, 陈 林, 杨甫德, 等. 伴忧郁特征的抑郁症患者自杀风险因素分析[J]. *临床精神医学杂志*, 2020, 30(1): 1-4

[12] 刘海娟, 陈长香, 郝习君. 老年人睡眠障碍及其影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(15): 2198-2200

[13] 蔡 圆, 薛雅卿, 李咪咪, 等. 老年人睡眠质量状况及影响因素分析[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(17): 3174-3178

[14] 张艳艳. 抑郁症患者睡眠障碍发生情况及影响因素研究分析[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2019, 6(2): 125-127

[15] Lane JM, Jones SE, Dashti HS, *et al.* Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms[J]. *Nature Genet*, 2019, 51(3): 387-393

[16] Gaziano JM, Concato J, Brophy M, *et al.* Million Veteran Program: a mega-biobank to study genetic influences on health and disease[J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 70: 214-223

[17] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926

[18] Khandaker GM. Commentary: causal associations between inflammation, cardiometabolic markers and schizophrenia: the known unknowns[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(5): 1516-1518

[19] Evans DM, Davey Smith G. Mendelian randomization: new applications in the coming age of hypothesis-free causality[J]. *Ann Rev Genomics Hum Genet*, 2015, 16: 327-350

[20] Verbanck M, Chen CY, Neale B, *et al.* Publisher correction: detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(8): 1196

[21] Choi J, Shen S, Journal S, *et al.* Two-sample instrumental-variables regression with potentially weak instruments[J]. *Stata J*, 2019, 19(3): 581-597

(2022-04-29 收稿)