· 流行病与统计方法 ·

东亚人群体质指数与睡眠障碍的遗传关联

巩成蒙[1],冉小灵[1],姚应水[1],陈燕[1],刘桂友[1,2,3,4]

1. 皖南医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学系,安徽 芜湖 241002;
2. 首都医科大学脑疾病临床研究中心(脑疾病教育部重点实验室、脑疾病协同创新中心),北京脑科学与类脑研究中心;
3. 胜利油田中心医院脑科医院;
4. 首都医科大学宣武医院低氧转化医学北京市重点实验室、互联网医疗诊治技术国家工程实验室

摘要:目的　探讨东亚人群中体质指数与失眠、异态睡眠、嗜睡症、昼夜节律睡眠障碍、睡眠相关运动障碍及睡眠呼吸暂停的因果关联。**方法**　从全基因组关联研究中获取东亚人群体质指数强相关的单核苷酸多态性位点,从 TPMIPheWeb 数据库提取六种睡眠障碍亚型汇总数据,筛选相关单核苷酸多态性位点。采用逆方差加权法和加权中位数法进行孟德尔随机化分析,通过 Cochran Q 检验、MR - Egger 截距检验等进行敏感性分析。**结果**　分析显示,体质指数与失眠、异态睡眠存在显著因果关联,高体质指数与失眠风险降低显著相关($OR = 0.821$,95% CI:0.734 ~ 0.919;$P = 0.001$),与异态睡眠风险降低亦显著相关($OR = 0.598$,95% CI:0.426 ~ 0.838;$P = 0.003$),敏感性分析证实结果可靠。**结论**　本研究证实遗传预测的高体质指数与失眠、异态睡眠风险降低存在潜在因果关联。

关键词:体重指数;东亚人群;孟德尔随机化分析;失眠

中图分类号:R589.2　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1003 - 8507(2026)18 - 3265 - 08

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202603283

Genetic association between body mass index and sleep disorders in east Asian populations

GONG Cheng - meng*, RAN Xiao - ling, YAO Ying - shui, CHEN Yan, LIU Gui - you

* *Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Wannan Medical College, Wuhu, Anhui* 241002, *China*

Abstract: Objective　To explore causal associations between body mass index (BMI) and insomnia, parasomnia, narcolepsy, circadian rhythm sleep disorder, sleep - related movement disorder, and sleep apnea in the East Asian populations. **Methods** Single nucleotide polymorphisms (SNPs) strongly associated with BMI in East Asian populations were obtained from genome - wide association studies (GWAS). Summary - level data of the six sleep disorder subtypes were extracted from the TPMIPheWeb database, and SNPs associated with both BMI and each subtype were screened. MR analyses were performed using the inverse variance weighted (IVW) method and the weighted median (WM) method; sensitivity analyses included Cochran Q test, MR - Egger intercept test, MR - PRESSO analysis, and leave - one - out analysis. **Results**　Two - sample MR analyses showed significant causal associations between BMI and insomnia, as well as between BMI and parasomnia. Higher BMI was significantly associated with reduced risk of insomnia ($OR = 0.821$, 95% CI: 0.734 - 0.919; $P = 0.001$) and parasomnia ($OR = 0.598$, 95% CI: 0.426 - 0.838; $P = 0.003$). Sensitivity analyses confirmed the reliability of the study results. **Conclusion**　This study confirmed that genetically predicted higher BMI was potentially causally associated with reduced risks of insomnia and parasomnia.

Keywords: Body mass index; East Asian people; Mendelian randomization; Insomnia

基金项目:安徽省高等学校中青年学科(专业)带头人后备人选培养项目(DTR2024031);国家自然科学基金面上项目(82071212);安徽省高等学校优秀科研创新团队项目(2024AH010046);国家自然科学基金(82471449)

作者简介:巩成蒙和冉小灵为共同第一作者。巩成蒙(2000—),女,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学;冉小灵(2000—),女,硕士在读,研究方向:慢性病流行病学

通信作者:陈燕和刘桂友为共同通信作者。陈燕,E - mail:chenyan2010@wnmc.edu.cn;刘桂友,E - mail:liuguiyou1981@163.com

睡眠障碍是以日间过度嗜睡、入睡及睡眠维持困难为主要表现的一类疾病,由此引发的睡眠不足与精力难以恢复,可严重影响个体生理、心理、社会及情绪功能,对健康、安全及生活质量均存在广泛负面影响[1-2]。根据《国际睡眠障碍分类》第三版,睡眠障碍共分为七大类,包括失眠、睡眠呼吸暂停、中枢性嗜睡障碍等[3]。研究显示,30% 以上成年人曾出现短暂性失眠,其中约 40% 可发展为慢性失眠,并伴随日间功能下降[4]。睡眠障碍病因复杂,新冠疫情后其全球患病率已达 40.49%[5-6]。同时,睡眠障碍患病率随年龄增加而升高,老年患者早亡、入住养老院及自杀风险更高,明确其相关危险因素具有重要意义[7]。

肥胖是全球性公共卫生问题,以能量失衡导致脂肪异常堆积为特征,体质指数(Body Mass Index,BMI)是评价肥胖的核心指标[8]。BMI 计算公式为体重(kg)除以身高(m)的平方,能较好反映体脂水平,是评估相对体重的常用指标[9]。肥胖可诱发心血管疾病、代谢紊乱、呼吸疾病等多种疾患[10],而睡眠障碍也是肥胖相关的重要健康问题[11]。东亚国家肥胖率虽低于欧美,但受生活方式西化与城市化影响,肥胖率持续上升,睡眠障碍同样高发[12-13]。目前相关研究多集中于欧洲人群,东亚人群中肥胖与睡眠障碍的因果关联尚不明确。

传统观察流行病学易受混杂因素影响,难以确立因果关系。孟德尔随机化分析(Mendelian Randomization, MR)以遗传变异为工具变量(Instrumental Variable,IV),可减少混杂与反向因果偏倚,提升因果推断可靠性[14]。本研究采用两样本 MR,探讨东亚人群 BMI 与六种睡眠障碍亚型的遗传关联,为该领域提供更可靠的病因学证据。

1 对象与方法

1.1 研究设计 本研究为两样本 MR 设计,流程见图 1。从全基因组关联研究(Genome - Wide Association Study,GWAS)文献中提取 BMI 相关 SNP 并筛选合格工具变量,再从 TPMI PheWeb 数据库提取六种睡眠障碍亚型的数据并整合校正。对缺失或回文型 SNP,采用 HaploReg v4.2 以高连锁不平衡(r^2 >0.8)SNP 替代,无替代位点者予以剔除。最后通过孟德尔随机化及敏感性分析验证 BMI 与各睡眠障碍亚型的因果关联。

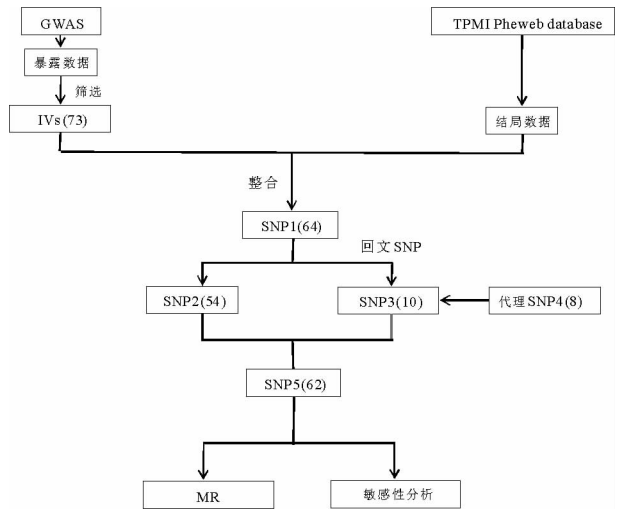

图 1 流程图

Fig. 1 Flow diagram

表 1 研究对象的基本特征

Table 1 Basic characteristics of the study population

年份	特征	人群	病例组	对照组	样本量
2017	体质指数	日本			158 284
	失眠	中国台湾	30 581	287 785	318 366
	异态睡眠	中国台湾	2 342	289 037	291 379
	嗜睡症	中国台湾	987	289 037	290 024
	睡眠呼吸暂停	中国台湾	28 566	287 785	316 351
	昼夜节律睡眠障碍	中国台湾	621	289 037	289 658
	睡眠相关运动障碍	中国台湾	2 127	289 037	291 164

为确保 MR 研究中推论的可靠性,IVs 需满足三项核心假设:(1)IVs 与暴露特征显著相关;(2)IVs 独立于其他混杂因素;(3)IVs 不会通过其他任何可能的途径影响结局[15-16]。

1.2 调查对象 本研究 BMI 的 GWAS 汇总统计数据来自日本生物银行队列、日本公共卫生中心队列、日本东北医科大学队列三个队列共 173 429 名受试者,经严格质控后最终纳入日本生物银行队列 158 284名大于等于 18 周岁、具东亚人群代表性且有标准化身高体重数据的受试者,BMI 据其测量结果计算[17]。六种睡眠障碍亚型数据均取自中国台湾地区 TPMI PheWeb 数据库,二者为独立样本,数据集基本特征见表 1。

1.3 工具变量 IVs 筛选的关键在于保证因果推断

的准确性与稳健性,本研究按以下步骤开展筛选:

(1)在全基因组显著性水平($P<5\times10^{-8}$)下,筛选出与暴露因素显著相关的 SNP;(2)从上述具有显著相关性的 IVs 中,进一步筛选出无连锁不平衡的位点($r^2<0.001$),连锁不平衡的估计以千人基因组计划中的东亚人群样本为参照[18];(3)为评估是否存在弱 IVs,本研究采用 F 统计量评价保留位点的相关性,该统计量的计算方法参照既往研究[19]。F 值大于 10 可避免 IVs 分析产生偏倚[20],因此将 F 统计量小于 10 的 SNP 判定为弱 IVs 并予以剔除[15](见表 2)。

表 2　工具变量的具体信息

Table 2　Specific information of instrumental variables

SNP	效应值	标准误	EA[a]	OA[b]	F 值	P 值
rs2076463	-0.023	0.004	G	A	32.545	<0.001
rs860295	0.029	0.004	G	A	52.121	<0.001
rs491055	-0.022	0.004	G	A	35.723	<0.001
rs6734118	0.024	0.003	A	C	45.321	<0.001
rs77489951	0.044	0.008	T	C	36.722	<0.001
rs10208649	-0.111	0.016	C	T	50.062	<0.001
rs2390669	0.024	0.004	C	A	33.642	<0.001
rs2574704	0.019	0.004	C	T	26.037	<0.001
rs8192473	-0.035	0.006	T	C	33.974	<0.001
rs1035491	-0.024	0.004	G	A	33.361	<0.001
rs329120	-0.019	0.004	T	C	26.702	<0.001
rs148546399	0.050	0.008	A	G	40.439	<0.001
rs9397585	0.021	0.004	C	T	31.932	<0.001
rs6947395	0.029	0.004	T	A	42.288	<0.001
rs143665886	0.022	0.004	C	T	37.153	<0.001
rs77636220	0.028	0.004	A	G	40.312	<0.001
rs4366055	-0.020	0.003	C	A	31.650	<0.001
rs7020996	0.032	0.004	T	C	78.953	<0.001
rs10868215	-0.021	0.004	C	T	30.434	<0.001
rs3932549	0.025	0.004	C	A	42.556	<0.001
rs5015933	-0.021	0.003	C	T	34.685	<0.001
rs7912454	-0.029	0.005	G	A	37.574	<0.001
rs80117551	-0.022	0.004	T	C	29.113	<0.001
rs1832886	0.031	0.004	A	G	51.534	<0.001
rs1568079	-0.025	0.004	A	T	45.316	<0.001
rs80234489	-0.031	0.005	C	A	47.021	<0.001
rs75766425	0.034	0.005	C	G	40.583	<0.001
rs729050	0.021	0.003	T	G	33.803	<0.001
rs72749754	-0.026	0.004	C	G	35.881	<0.001
rs4788694	-0.021	0.004	G	C	30.632	<0.001
rs4790981	0.024	0.004	G	A	37.321	<0.001
rs16978956	0.026	0.004	G	A	32.675	<0.001
rs2247627	0.019	0.003	A	G	28.289	<0.001
rs6089584	-0.022	0.004	C	G	34.291	<0.001
rs139913	-0.027	0.003	A	T	57.603	<0.001
rs1379871	0.018	0.003	C	G	20.770	<0.001
rs6529684	0.016	0.003	G	A	20.216	<0.001
rs3121672	0.024	0.003	C	T	44.755	<0.001
rs1190736	-0.017	0.003	A	C	18.324	<0.001
rs5945324	0.022	0.003	C	G	33.124	<0.001
rs633715	0.049	0.004	C	T	132.648	<0.001
rs939584	0.056	0.006	T	C	91.774	<0.001
rs713586	0.025	0.003	C	T	49.455	<0.001
rs12617004	0.020	0.004	C	G	30.212	<0.001
rs6433857	-0.021	0.004	T	C	30.129	<0.001
rs11130319	0.023	0.003	T	A	41.683	<0.001
rs4686392	-0.032	0.004	G	A	72.461	<0.001
rs1996023	-0.032	0.004	G	T	66.773	<0.001
rs6881648	-0.024	0.003	C	A	44.942	<0.001

（续表）

SNP	效应值	标准误	EA[a]	OA[b]	*F* 值	*P* 值
rs10062657	-0.038	0.004	A	C	110.317	<0.001
rs4357030	0.024	0.004	T	C	45.445	<0.001
rs35261542	-0.039	0.004	A	C	118.034	<0.001
rs6913361	-0.038	0.005	G	A	57.662	<0.001
rs2206271	0.031	0.004	A	T	69.331	<0.001
rs28857569	0.023	0.004	C	T	36.142	<0.001
rs4409766	0.025	0.004	C	T	40.071	<0.001
rs7903146	-0.056	0.008	T	C	41.770	<0.001
rs60808706	0.046	0.004	A	G	159.810	<0.001
rs16937956	-0.022	0.003	G	A	37.686	<0.001
rs11030100	-0.038	0.003	T	G	110.488	<0.001
rs11602339	0.023	0.004	T	C	36.018	<0.001
rs3205718	0.023	0.004	T	C	34.275	<0.001
rs7305242	-0.021	0.004	C	T	34.102	<0.001
rs9568867	0.031	0.004	A	G	53.066	<0.001
rs2540034	0.028	0.004	T	C	54.465	<0.001
rs12597682	-0.03	0.004	A	C	41.698	<0.001
rs11642015	0.081	0.004	T	C	341.674	<0.001
rs1518170	-0.021	0.004	C	T	30.180	<0.001
rs6567160	0.052	0.004	C	T	145.576	<0.001
rs35560038	-0.054	0.004	T	A	219.706	<0.001
rs9983113	-0.023	0.004	T	G	29.114	<0.001
rs111612372	-0.033	0.006	C	T	53.073	<0.001
rs77511173	-0.044	0.008	C	T	59.063	<0.001

注：a 表示效应等位基因；b 表示其他等位基因。

F 统计量的计算公式为：$F = R^2 \times (N-2)/(1-R^2)$；$R^2 = 2 \times EAF \times (I-EAF) \times \beta^2$。其中，$R^2$ 为 IVs 对 BMI 的解释方差（即遗传贡献比例），*EAF* 为 BMI 效应等位基因频率，β 为 SNP 对 BMI 的遗传效应值，*N* 为 IVs 对应的 GWAS 样本量[21]。

最后，对暴露因素与结局指标的数据集进行统一校准，剔除无替代位点的缺失 SNP 后，将剩余 SNP 纳入 MR。

1.4 统计学分析 为评估 BMI 对睡眠障碍亚型的因果效应，本研究在两样本 MR 中采用随机效应逆方差加权法（Inverse Variance Weighted，IVW）—— 该方法是两样本 MR 研究中应用最广泛的分析方法[22]。IVW 在工具变量均有效时具有最优性，但存在多效性时易偏倚；而加权中位数法（Weighted Median，WM）在至多 50% 工具变量无效时仍能实现无偏估计，且在存在方向性多效性的情况下，其一类错误率显著低于 IVW[23]。因此，联合使用 IVW 与 WM 可提升两样本 MR 结果的可靠性。

本研究开展全面敏感性分析，验证孟德尔随机化模型假设、提升结果稳健性。采用 Cochran *Q* 检验评估异质性，MR - PRESSO 法进行全局异质性检验与异常值检测（置换次数 5 000 次），若识别出异常 SNP，则予以剔除并开展畸变检验（Distortion Test）评估剔除前后结果的差异[24]；若未识别出异常 SNP，则结合 MR - Egger 截距检验进一步鉴别异质性来源，排除定向多效性后，采用加权中位数、简单模态及加权模态等稳健方法验证结果可靠性。同时通过 MR - Egger 截距检验评估定向多效性[25]。随后，通过留一法分析探究单个 SNP 驱动效应[26]。最后，为评估回文 SNP 替代及缺失 SNP 插补对因果估计的潜在影响，进行了敏感性分析：仅使用天然匹配 SNP（及无代理 SNP，$n=54$）的分析，以验证主分析（含代理 SNP，$n=62$）结果的稳健性。

多重检验的 Bonferroni 校正中，*P* 值 $< 8.333 \times 10^{-3}$ 为差异有统计学意义，*P* 值在 8.333×10^{-3} 至 5×10^{-2} 之间为提示性关联。本研究所有统计分析均采用 R 4.4.1 软件，通过 TwoSampleMR（0.6.9 版）、MendelianRandomization（0.10.0 版）及 MRPRESSO（1.0 版）包完成。

1.5 伦理审批 本研究所用数据均来源于公共数据库及已发表研究（日本生物银行队列、TPMI PheWeb 数据库），相关伦理委员会已提前完成伦理审批并获取知情同意，因此本研究无需另行申请伦理审批。

2 结 果

本研究以 BMI 为暴露因素，在 $P < 5 \times 10^{-8}$、连锁不平衡 $r^2 < 0.001$ 的严格阈值下，筛选出 73 个 SNP 作为工具变量，其 *F* 统计量为 18.325 ~ 341.674，显示

工具变量效力较强。经整合校正暴露与结局数据后，采用 HaploReg v4.2 工具为缺失及回文型 SNP 补充替代位点，最终纳入 62 个 SNP 开展后续分析。两样本孟德尔随机化核心结果（见表 3），散点图、留一法分析图及森林图见补充材料。

表 3　体质指数与六种睡眠障碍亚型的双样本 MR 结果

Table 3　Results of two – sample mendelian randomization analysis of BMI for six subtypes of sleep disorders

暴露	结局	方法	*OR* 值(95% *CI*)	*P*	Cochran *Q*	MR – Egger Intercept Test	MR – PRESSO Global
含代理 SNP							
体质指数	失眠	IVW[c]	0.821(0.734 ~ 0.919)	0.001	0.030	0.563	0.010
		WM[d]	0.788(0.676 ~ 0.919)	0.002			
体质指数	异态睡眠	IVW	0.598(0.426 ~ 0.838)	0.003	0.085	0.541	0.071
		WM	0.469(0.298 ~ 0.737)	0.001			
体质指数	嗜睡症	IVW	1.570(0.993 ~ 2.483)	0.053	0.362	0.419	0.700
		WM	1.783(0.888 ~ 3.583)	0.104			
体质指数	睡眠呼吸暂停	IVW	0.909(0.817 ~ 1.011)	0.078	0.060	0.637	0.049
		WM	0.899(0.775 ~ 1.042)	0.156			
体质指数	昼夜节律睡眠障碍	IVW	0.888(0.502 ~ 1.569)	0.683	0.812	0.568	0.766
		WM	1.026(0.438 ~ 2.400)	0.952			
体质指数	睡眠相关运动障碍	IVW	0.826(0.608 ~ 1.124)	0.225	0.642	0.871	0.802
		WM	0.778(0.494 ~ 1.225)	0.279			
无代理 SNP							
体质指数	失眠	IVW	0.813(0.736 ~ 0.900)	<0.001	0.021	0.570	0.035
体质指数	异态睡眠	IVW	0.608(0.446 ~ 0.830)	0.002	0.681	0.078	0.097
体质指数	嗜睡症	IVW	1.385(0.897 ~ 2.139)	0.142	0.306	0.336	0.415
体质指数	睡眠呼吸暂停	IVW	0.894(0.810 ~ 0.986)	0.026	0.043	0.543	0.063
体质指数	昼夜节律睡眠障碍	IVW	0.862(0.506 ~ 1.466)	0.582	0.854	0.642	0.755
体质指数	睡眠相关运动障碍	IVW	0.739(0.553 ~ 0.987)	0.041	0.583	0.822	0.666

注：c 表示逆方差加权法；d 表示加权中位数法。

2.1　失眠　IVW 显示 BMI 与失眠存在潜在因果关联（*OR* = 0.821，95% *CI*：0.734 ~ 0.919，*P* = 0.001），WM 结果一致（*OR* = 0.788，95% *CI*：0.676 ~ 0.919，*P* = 0.002）。Cochran *Q* 检验显示异质性（*P* = 0.030），MR – PRESSO 全局检验提示有水平多效性（*P* = 0.010）。但 MR – PRESSO 异常值检验未识别出异常 SNP，MR – Egger 截距检验无多效性（*P* = 0.563）。简单模态（*OR* = 0.688，*P* = 0.036）及加权模态（*OR* = 0.693，*P* = 0.007）与 IVW 和 WM 方向一致（均为小于 1）（见表 4），留一法分析证实结果稳健。仅使用天然匹配 SNP 时与主分析结果一致。

表 4　体质指数与失眠、睡眠呼吸暂停的孟德尔随机化稳健分析结果

Table 4　Robust mendelian randomization analysis results of body mass index with insomnia and sleep apnea

暴露	结局	方法	*OR* 值(95% *CI*)	*P*
体质指数	失眠	简单模态	0.688(0.486 ~ 0.974)	0.039
		加权模态	0.693(0.531 ~ 0.904)	0.009
体质指数	睡眠呼吸暂停	简单模态	0.876(0.609 ~ 1.259)	0.478
		加权模态	0.843(0.634 ~ 1.121)	0.245

2.2　异态睡眠　IVW 显示 BMI 与异态睡眠存在潜在因果关联（*OR* = 0.598，95% *CI*：0.426 ~ 0.838，*P* = 0.003），WM 结果一致（*OR* = 0.469，95% *CI*：0.298 ~ 0.737，*P* = 0.001）。Cochran *Q* 检验无异质性（*P* = 0.085），MR – Egger 截距检验、MR – PRESSO 全局检验均未检出多效性，亦无异常位点；留一法分析证实无单个 SNP 显著影响结果。仅使用天然匹配 SNP 主分析结果一致，且异质性显著降低（Cochran *Q* 检验 *P* = 0.681）。

2.3　嗜睡症　IVW 及 WM 均未显示 BMI 与嗜睡症显著关联（IVW：*OR* = 1.570，*P* = 0.053；WM：*OR* = 1.783，*P* = 0.104）。敏感性分析无异常。

2.4　睡眠呼吸暂停　IVW 及 WM 均未显示 BMI 与睡眠呼吸暂停显著关联（IVW：*OR* = 0.909，*P* = 0.078；WM：*OR* = 0.899，*P* = 0.156）。敏感性分析未检测到异质性（*P* = 0.060）。MR – PRESSO 全局检验提示存在边缘性水平多效性（*P* = 0.049）。但 MR – PRESSO 异常值检验未识别出异常 SNP。MR – Egger 截距检验无定向多效性（*P* = 0.637）。简单模态（*OR* = 0.867，*P* = 0.478）及加权模态（*OR* = 0.829，*P* =

0.245)与 IVW 和 WM 方向一致(均为小于 1)(见表 4),留一法分析证实无单个 SNP 显著影响结果。仅使用天然匹配 SNP 时与主分析结果一致。

2.5 *昼夜节律睡眠障碍* IVW 及 WM 均未显示 BMI 与昼夜节律睡眠障碍显著关联(IVW:OR = 0.888,P = 0.683;WM:OR = 1.026,P = 0.952)。敏感性分析无异常。

2.6 *睡眠相关运动障碍* IVW 及 WM 均未显示 BMI 与睡眠相关运动障碍显著关联(IVW:OR = 0.826,P = 0.225;WM:OR = 0.778,P = 0.279)。敏感性分析无异常。

3 讨 论

本研究首次运用两样本 MR 探究东亚人群 BMI 与六种睡眠障碍亚型的因果关系。结果证实 BMI 与失眠、异态睡眠存在显著因果关联,且经 WM 验证仍成立;异态睡眠的敏感性分析稳健,失眠分析存在一定异质性,可能源于失眠表型高度异质性、暴露与结局数据来源不同及部分工具变量效应量较小,但所有 MR 方法方向一致,核心结论稳健。未发现 BMI 与其他四种睡眠障碍的显著关联。

已有多位学者对 BMI 与睡眠障碍的关系展开研究。例如,Direksunthorn T 等学者通过叙述性综述发现,短睡眠与肥胖显著相关[11];Sohrab Amiri 等学者的 Meta 分析则发现,肥胖是睡眠障碍的危险因素[27];Bryony L Hayes 等采用两样本 MR 得出,在欧洲人群中,成人较高的 BMI 会增加日间嗜睡概率[28];Hongyang Gong 等研究者采用多因素 logistic 回归模型分析美国人群数据,发现体围指标与睡眠障碍呈显著正相关[29]。

但本研究发现东亚人群中 BMI 与失眠、异态睡眠存在因果关联,未发现 BMI 与其他睡眠障碍有直接因果关联。本研究结果与既往部分研究结论存在差异,可能源于以下三方面原因。首先,既往多为观察性研究,难以排除混杂偏倚与反向因果的干扰。例如,肥胖常与抑郁、慢性疼痛、阻塞性睡眠呼吸暂停及不良生活方式共病,这些因素均可独立导致失眠,从而掩盖 BMI 本身的独立效应;而本研究采用 MR 设计,利用遗传变异的随机分配特性,有效规避上述混杂,揭示 BMI 与失眠的独立因果关联。其次,既往研究多笼统合并睡眠表型,而 BMI 对不同睡眠表型的作用方向可能截然相反,但本研究聚焦于失眠,发现其遗传预测效应呈负向,提示需针对特定睡眠表型分别评估。最后,本研究基于东亚人群 GWAS 数据,该人群 BMI 分布、体脂分布特征及遗传背景与欧美人群存在显著差异。而且,一项基于印度老年人群的横断面研究同样发现超重/肥胖与失眠状呈负相关(AOR = 0.93)[30],与本研究 MR 估计方向一致,支持 BMI 与失眠的负向关联在亚洲人群中可能存在一致性。未来需开展跨种族 MR 比较研究,以验证该关联的人群特异性。

本研究将 BMI 作为连续变量,未能检验非线性关联。既往研究提示 BMI 与多种健康结局存在"肥胖悖论"或 U 型关联。在睡眠障碍领域,低 BMI 可能通过营养不良、肌肉量减少、神经内分泌紊乱等机制增加失眠风险,而高 BMI 则通过机械性气道阻塞增加睡眠呼吸暂停风险。本研究发现遗传预测的高 BMI 与失眠、异态睡眠风险降低相关,但该负向关联是否在低 BMI 范围内逆转(即低 BMI 增加风险),抑或在整个 BMI 分布中保持单调性,尚无法确定。未来研究若有条件应采用 GWAS 的个体水平数据,按亚洲标准分层(低体重 < 18.5 kg/m^2、超重 23 ~ 24.9 kg/m^2 和肥胖 ≥ 25 kg/m^2)验证是否存在 U 型关联及肥胖悖论。

尽管本研究发现遗传预测的 BMI 升高与失眠、异态睡眠风险降低存在关联,但已有多项研究证实 BMI 是多种疾病的危险因素。例如,Wenwen Yang 等学者的 MR 得出,肥胖会增加多数呼吸系统疾病的发病风险[31];Yikeng Huang 等学者的前瞻性观察研究及 MR 得出,高 BMI 及腰围可能是糖尿病微血管并发症的潜在致病危险因素[32]。可见 BMI 与疾病风险的关联存在病理生理学异质性,提示公共卫生实践中建议将 BMI 维持在正常范围,平衡不同疾病风险,还提示 BMI 与特定睡眠障碍的关联方向可能与代谢性疾病相反,其机制有待阐明。

本研究为临床提供指导:低 BMI 人群需加强睡眠健康监测并做好体重管理,BMI 过低的失眠患者可将适度增重作为辅助干预,异态睡眠患者则需警惕体重异常变化。本研究经多种敏感性分析验证结果可靠性。SNP 替代敏感性分析显示,失眠(OR:0.821 vs. 0.813)和异态睡眠(OR:0.598 vs. 0.608)效应估计稳定,方向一致。其他亚型无代理 SNP 分析结论与主分析一致,证实 SNP 替代处理未对核心结论产生实质性偏倚。但本研究存在以下局限性:第一,研究人群仅限东亚人群,且仅使用 GWAS 汇总统计量,无法进行分层分析和非线性趋势检验,可能存在肥胖悖论;结论外推至其他种族人群时需谨慎。第二,暴露与结局均为横断面 GWAS 汇总数据,无法完全排除样本重叠或人群分层残余混杂;且暴露数据来自日本人群、结局数据来自中国台湾人群,两者在遗传背景、环境因素及医疗诊断标准等方面存在差异,可能因群体分层导致工具变量与结局的虚假关联。因此,

未来需开展更大规模、同一人群的纵向研究及个体水平验证,以完善结论。

4　结　论

本研究首次运用两样本孟德尔随机化方法,发现东亚人群中遗传预测的 BMI 升高与失眠、异态睡眠风险降低存在显著因果关联,且经多种敏感性分析验证结果稳健;未发现 BMI 与其他四种睡眠障碍的显著关联。该发现揭示了 BMI 与特定睡眠障碍的遗传学联系,提示临床对低 BMI 伴失眠/异态睡眠者可考虑适度增重干预,但需个体化权衡代谢风险,未来应聚焦瘦素 - 睡眠调控通路的机制研究。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Stapel B, Alvarenga ME, Kahl KG. Pharmacological and psychological approaches to insomnia treatment in cardiac patients: a narrative literature review[J]. Frontiers in Psychiatry, 2025, 16(2): 1490585.

[2] San L, Arranz B. The night and day challenge of sleep disorders and insomnia: a narrative review[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2024, 52(1): 45 - 56.

[3] Sateia MJ. International classification of sleep disorders - third edition: highlights and modifications[J]. Chest, 2014, 146(5): 1387 - 1394.

[4] Stenger S, Vorobyev A, Bieber K, et al. Insomnia increases the risk for specific autoimmune diseases: a large - scale retrospective cohort study[J]. Front Netw Physiol, 2025, 5(2): 1499297.

[5] Iranzo A, Cochen DCV, Fantini ML, et al. Sleep and sleep disorders in people with Parkinson's disease[J]. The Lancet Neurology, 2024, 23(9): 925 - 937.

[6] Lim DC, Najafi A, Afifi L, et al. The need to promote sleep health in public health agendas across the globe[J]. Lancet Public Health, 2023, 8(10): e820 - e826.

[7] Jaqua EE, Hanna M, Labib W, et al. Common sleep disorders affecting older adults[J]. Perm J, 2023, 27(1): 122 - 132.

[8] Mace HS, Paech MJ, McDonnell NJ. Obesity and obstetric anaesthesia[J]. Anaesth Intensive Care, 2011, 39(4): 559 - 570.

[9] Mainous AG3, Yin L, Wu V, et al. Body mass index vs body fat percentage as a predictor of mortality in adults aged 20 - 49 years[J]. Annals of Family Medicine, 2025, 23(4): 337 - 343.

[10] Banerjee D, Mani A. Obesity's systemic impact: exploring molecular and physiological links to diabetes, cardiovascular disease, and heart failure[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025, 16(1): 1681766.

[11] Direksunthorn T. Sleep and cardiometabolic health: a narrative review of epidemiological evidence, mechanisms, and interventions[J]. Int J Gen Med, 2025, 18(2): 5831 - 5843.

[12] Sun ZH, Zheng Y. Metabolic diseases in the East Asian populations[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2025, 22(7): 500 - 516.

[13] Lam CCB, Mina T, Xie WB, et al. The relationships between sleep and adiposity amongst multi - ethnic Asian populations: a cross - sectional analysis of the health for Life in Singapore (HELIOS) study[J]. International Journal of Obesity, 2025, 49(4): 596 - 604.

[14] Yao M, Wang A, Li X, et al. Mendelian randomization methods for causal inference: estimands, identification and inference[J]. Stat Med, 2026, 45(1 - 2): e70394.

[15] de Ruiter SC, Tschiderer L, Grobbee DE, et al. Mendelian randomisation: concepts, opportunities, challenges, and future directions[J]. Glob Heart, 2025, 20(1): 54.

[16] Nguyen K, Mitchell BD. A guide to understanding mendelian randomization studies[J]. Arthritis Care & Research, 2024, 76(11): 1451 - 1460.

[17] Akiyama M, Okada Y, Kanai M, et al. Genome - wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population[J]. Nature Genetics, 2017, 49(10): 1458 - 1467.

[18] Seo JH, Lee Y, Choi HJ. Associations between disc hemorrhage and primary open - angle glaucoma based on genome - wide association and mendelian randomization analyses[J]. Biomedicines, 2024, 12(5): 2253.

[19] Huang DM, Wu YL, Yue JH, et al. Causal relationship between resting - state networks and depression: a bidirectional two - sample mendelian randomization study[J]. BMC Psychiatry, 2024, 24(1): 402.

[20] Zhang J, Lu H, Cao M, et al. Metabolic traits and risk of ischemic stroke in Japanese and European populations: a two - sample mendelian randomization study[J]. Metabolites, 2024, 14(5): 255.

[21] Pierce BL, Ahsan H, Vanderweele TJ. Power and instrument strength requirements for mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. International Journal of Epidemiology, 2011, 40(3): 740 - 752.

[22] Mounier N, Kutalik Z. Bias correction for inverse variance weighting mendelian randomization[J]. Genetic Epidemiology, 2023, 47(4): 314 - 331.

[23] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with Some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. Genetic Epidemiology, 2016, 40(4): 304 - 314.

[24] 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]. Nature Genetics, 2018, 50(5): 693 - 698.

[25] Liu ZR, Wang HC, Yang ZK, et al. Causal associations between type 1 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: a mendelian randomization study[J]. Cardiovascular Diabetology, 2023, 22(1): 236.

[26] Geng ZM, Wang J, Chen GD, et al. Gut microbiota and intervertebral disc degeneration: a bidirectional two - sample mendelian randomization study[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2023, 18(1): 601.

[27] Amiri S. Body mass index and sleep disturbances: a systematic review and meta - analysis[J]. Postep Psychiatr Neurol, 2023, 32(2):96 - 109.

(下转第 3278 页)

(8): 1161 – 1183.

[16] Li W, Kondracki AJ, Sun N, et al. Nighttime sleep duration, daytime napping, and metabolic syndrome: findings from the China health and retirement longitudinal study[J]. Sleep and Breathing, 2022, 26(3): 1427 – 1435.

[17] Liu Z. Development and validation of 2 composite aging measures using routine clinical biomarkers in the Chinese population: analyses from 2 prospective cohort studies[J]. J Gerontol A – Biol, 2020, 76(9): 1627 – 1632.

[18] Tennant P, Arnold KF, Ellison G, et al. Analyses of 'change scores' do not estimate causal effects in observational data[J]. International Journal of Epidemiology, 2022, 51(5): 1604 – 1615.

[19] White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice[J]. Medicine Statistics, 2011, 30(4): 377 – 399.

[20] Gao X, Huang N, Guo X, et al. Role of sleep quality in the acceleration of biological aging and its potential for preventive interaction on air pollution insults: findings from the UK biobank cohort[J]. Aging Cell, 2022, 21(5): e13610.

[21] Kong LJ, Ye CJ, Wang YN, et al. Genetic evidence for causal effects of socioeconomic, lifestyle, and cardiometabolic factors on epigenetic – age acceleration[J]. J Gerontol A – Biol, 2023, 78(7): 1083 – 1091.

[22] Belsky DW, Moffitt TE, Cohen AA, et al. Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker – composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing? [J]. American Journal of Epidemiology, 2018, 187(6): 1220 – 1230.

[23] Kusters CDJ, Klopack ET, Crimmins EM, et al. Short sleep and insomnia are associated with accelerated epigenetic age [J]. Psychosom Med, 2024, 86(5): 453 – 462.

[24] Jackowska M, Hamer M, Carvalho LA, et al. Short sleep duration is associated with shorter telomere length in healthy men: findings from the Whitehall II cohort study[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47292.

[25] Zhao XY, Cheng L, Zhu CN, et al. A double – edged sword: the association of daytime napping duration and metabolism related diseases in a Chinese population[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2021, 75(2): 291 – 298.

[26] Li X, Pang XY, Liu ZP, et al. Joint effect of less than 1h of daytime napping and seven to 8h of night sleep on the risk of stroke [J]. Sleep Medicine, 2018, 52(1): 180 – 187.

[27] Mohammadi Z, Bazmi S, Ahmadi M, et al. The interactive effect of long nighttime sleep and daytime napping on QTc prolongation in hypertensive adults[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2026, 26(1): 303.

[28] Long L, Zhao LG, Petrick JL, et al. Daytime napping, nighttime sleeping duration, and risk of hepatocellular carcinoma and liver disease – related mortality[J]. JHEP Reports, 2023, 5(10): 100819.

[29] Goldman SE, Hall M, Boudreau R, et al. Association between nighttime sleep and napping in older adults[J]. Sleep, 2008, 31(5): 733 – 740.

[30] Häusler N, Marques – Vidal P, Haba – Rubio J, et al. Does sleep predict next – day napping or does napping influence same – day nocturnal sleep? results of a population – based ecological momentary assessment study[J]. Sleep Medicine, 2019, 61(2): 31 – 36.

[31] Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, et al. Role of sleep – wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension [J]. Sleep Medicine, 2007, 8(6): 668 – 680.

[32] He J, Ouyang FY, Qiu D, et al. Association of nap duration after lunch with prevalence of metabolic syndrome in a Chinese government employee population [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(12): 4268.

[33] Zhou R, Chen H, Huang Y, et al. The association between daytime napping and risk of type 2 diabetes is modulated by inflammation and adiposity: evidence from 435 342 UK - biobank participants[J]. Journal of Diabetes, 2023, 15(6): 496 – 507.

[34] Camon C, Garratt M, Correa SM. Exploring the effects of estrogen deficiency and aging on organismal homeostasis during menopause [J]. Nature Aging, 2024, 4(12): 1731 – 1744.

[35] Brown AMC, Gervais NJ. Role of ovarian hormones in the modulation of sleep in females across the adult lifespan [J]. Endocrinology, 2020, 161(9): bqaa128.

[36] Pérez – Medina – carballo R, Kosmadopoulos A, Boudreau P, et al. The circadian variation of sleep and alertness of postmenopausal women[J]. Sleep, 2023, 46(2): zsac272.

收稿日期:2026-05-28

(上接第 3271 页)

[28] Hayes B, Vabistsevits M, Robinson T, et al. Orienting causal relationships between sleep and adiposity traits using mendelian randomisation[J]. Sleep Medicine, 2022, 100(1): S86.

[29] Gong HY, Zhao YK. Association between body roundness index and sleep disorder: the mediating role of depression[J]. BMC Psychiatry, 2025, 25(1): 212.

[30] Muhammad T, Gharge S, Meher T. The associations of BMI, chronic conditions and lifestyle factors with insomnia symptoms among older adults in India[J]. PLoS One, 2022, 17(9): e0274684.

[31] Yang W, Yang Y, Guo Y, et al. Obesity and risk for respiratory diseases: a mendelian randomization study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14(1): 1197730.

[32] Huang Y, Zhang X, Li B, et al. Association of BMI and waist circumference with diabetic microvascular complications: a prospective cohort study from the UK Biobank and mendelian randomization analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 205(2): 110975.

收稿日期:2026-03-18