

# 基于两样本孟德尔随机化分析睡眠障碍与胃溃疡发病风险的因果关系

王娟, 刘浩

(川北医学院中西医结合临床医学系, 四川 南充 637000)

**【摘要】目的:** 采用两样本孟德尔随机化(MR)分析方法, 探究睡眠障碍(SD)与胃溃疡(GU)发病之间是否有潜在的双向因果关系。**方法:** 通过IEU数据库获取暴露和结局的数据集, 从中筛选出合适的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量(IVs), 然后采用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger回归法、加权中位数法(WME)、简单模式、加权模式进行双向MR分析。采用Cochran's Q检验、MR-Egger截距检验进行敏感性分析。**结果:** IVW结果表明, SD与GU发病之间存在单向因果关系。当SD作为暴露因素时, 其正向MR分析具有统计学意义( $OR = 1.009, 95\% CI: 1.004 \sim 1.015, P = 0.001$ ); 当GU作为暴露因素时, 其反向MR分析不具有统计学意义( $OR = 1.197, 95\% CI: 0.425 \sim 3.371, P = 0.734$ )。进一步的敏感性分析显示, 没有明显的异质性及水平多效性。**结论:** MR分析发现, SD与GU发病风险之间存在潜在的单向因果关系, SD为GU的危险因素。

**【关键词】** 睡眠障碍; 胃溃疡; 因果关系; 孟德尔随机化分析

**【中图分类号】** R573.1 **【文献标志码】** A

## The causal relationship between sleep disorders and gastric ulcer incidence based on two-sample Mendelian randomization

WANG Juan, LIU Hao

(Department of Clinical Medicine of Integrative Chinese and Western Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate whether there was a potential two-way causal relationship between sleep disorder (SD) and the incidence of gastric ulcer (GU) by two sample Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods:** The data sets of exposure and outcome were obtained from IEU database, from which suitable Single Nucleotide Poly Morphisms (SNPs) were selected as instrumental variables (IVs), and then inverse variance weighting (IVW), MR-Egger regression, weighted median (WME), simple model and weighted model were used for two-way MR Analysis. Cochran's Q test and MR-Egger intercept test were used for sensitivity analysis. **Results:** The IVW method showed that there was a significant unidirectional causal relationship between SD and the incidence of GU. When SD were used as exposure factors, the positive MR Analysis had significant statistical significance ( $OR = 1.009, 95\% CI: 1.004 \sim 1.015, P = 0.001$ ). When GU used as an exposure factor, reverse MR Analysis was not statistically significant ( $OR = 1.197, 95\% CI: 0.425 \sim 3.371, P = 0.734$ ). Further sensitivity analysis showed no significant heterogeneity and horizontal pleiotropy. **Conclusion:** Mendelian randomization analysis found that there is a potential one-way causal relationship between SD and the risk of GU, and SD are risk factors for GU.

**【Key words】** Sleep disorder; Gastric ulcer; Causal relationship; Mendelian randomization analysis

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是由各种原因引起的胃黏膜被胃蛋白酶和胃酸损伤的一种慢性消化性溃疡, 以上腹部疼痛为主要症状, 常伴有反酸、烧心、餐后腹胀、食欲减退等不适, 严重者甚至可能出现胃穿孔与胃出血, 也可表现为无症状<sup>[1]</sup>。幽门螺旋杆菌(helicobacter pylor, Hp)感染与非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)的长期

服用是其临床最常见的病因。相关文献<sup>[2]</sup>发现, 95%以上的十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)及70%~85%的GU与Hp感染有关, 长期口服NSAIDs的患者中有10%~25%的患者发生溃疡病, 其中以GU更为多见。尽管目前医疗技术针对此病中西医治疗手段均较前有所进展, 但其发病率高的特点仍让GU是当下一个重要且常见的临床问

题,故加强 GU“未病先防”已成为一个当代热点。相关文献<sup>[3]</sup>指出, GU 可影响约全球人口的 10%。目前针对该病临床主要是以抑酸、根除 Hp 为主,但病情较缠绵,易反复,不易根治。睡眠障碍 (sleep disorder, SD) 是普遍存在的,现代流行病学统计发现,全世界 1/3 的成年人患有失眠症,我国成年人的 SD 患病率可高达 38.2%,且人数逐年上升,现已成为全球范围内第二大精神疾病<sup>[4-5]</sup>。相关外文文献<sup>[6-7]</sup>指出, SD 或轮班工作对昼夜节律的破坏会增加消化性溃疡疾病的发病率,轮班工人 GU、DU 患病率分别为 1.52%、0.62%,日间工人患病率分别为 1.03%、0.69%。

基于既往观察性研究视角的局限、样本量的缺乏、与易受混杂因素和反向因果的影响等原因,目前针对 SD 与 GU 之间的因果效应尚不明确。全基因组关联分析 (genome-wide Association studies, GWAS) 是一种在全基因组范围内开展的多中心、大样本、经过反复验证的用于研究基因与表型之间关联的统计分析方法<sup>[8-9]</sup>。孟德尔随机化 (mendelian randomization, MR) 是一种利用基因变异作为工具变量 (instrumental variables, IVs) 来推断暴露因素与结局变量之间因果关系的流行病学研究方法。目前 MR 已被广泛应用于睡眠质量与多个疾病之间关系的探究,包括癌症<sup>[10]</sup>、神经系统疾病<sup>[11-12]</sup>、消化系统疾病<sup>[13]</sup>、内分泌系统疾病<sup>[14-15]</sup>等。故本研究基于 GWAS 数据库中公开的数据资源,以两样本 MR 为方法,采用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为 IVs 来进一步探究 SD 与 GU 发生风险之间的因果关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 方法

本研究采用两样本双向 MR 来推断 SD 与 GU 的关系,正向 MR 以 SD 为暴露因素, GU 为结局变量,反向 MR 则以 GU 为暴露因素, SD 为结局变量。为了防止偏倚,孟德尔随机化研究需遵循三个必不可少的假设,(1)关联性假设:用作 IVs 的遗传变异与暴露因素之间必须是强相关的;(2)独立性假设:用作 IVs 的遗传变异与混杂因素之间必须是独立的;(3)排他性假设:用作 IVs 的遗传变异只能通过暴露因素对结局产生作用。见图 1。

### 1.2 数据来源

本研究获取的 SD 和 GU 的相关数据均来源于 IEU open GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。

以上数据来自于两个不重叠的独立样本,且均为欧洲人群。另所有汇总的原始数据均为公开合法数据,无需额外伦理审批。见表 1。

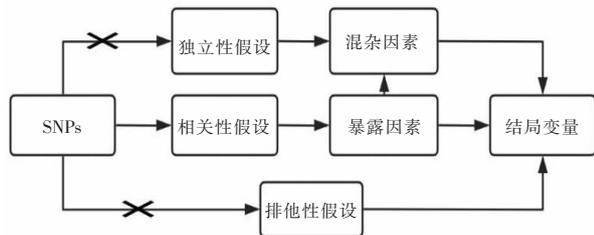


图 1 两样本 MR 设计思路

表 1 暴露与结局数据集相关信息

暴露/结局	GWAS ID	总样本量	SNPs	种族来源	数据发布年份
SD	ukb-b-3957	462 341	9851867	欧洲人群	2018
GU	ukb-d-K25	361 194	10452088	欧洲人群	2018

### 1.3 IVs 的筛选

为了筛选出满足以上假设的 IVs,本研究对于 SNPs 设置条件如下:(1)将全基因组统计学意义阈值定为  $P < 5 \times 10^{-8}$ <sup>[16]</sup>,若 IVs 数量难以满足 MR 分析要求,可适当放宽调节阈值为  $P < 5 \times 10^{-6}$ ;(2)为确保各个 SNPs 相互独立,设定以连锁不平衡系数  $r^2 < 0.001$ ,遗传距离  $> 10\ 000\ kb$  来进行连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 处理;(3)为保证 IVs 的强度,避免弱 IVs 带来的偏倚,将从结局变量中提取出来的上述筛选后的 SNPs 每个计算  $F$  值,剔除  $F$  值  $< 10$  的 SNPs,计算公式为  $F = \beta^2 / SE^2$ <sup>[17]</sup>。

### 1.4 统计学分析

采用 R4.4.1 软件和其中的 TwoSampleMR 0.6.8 包完成数据分析。采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 为主要分析方法,其估算精度与检验效能高,但易受潜在违反核心假设的暴露因素的影响,从而产生统计偏差。故在此基础上加用孟德尔随机化-Egger (MR-Egger) 回归法、加权中位数法 (weighted median, WME)、简单模式 (sample mode)、加权模式 (weighted mode) 作为补充分析方法进行分析<sup>[18]</sup>。随后,为了评估结果的稳定性,采用 Cochran's Q 检验分析 SNPs 的异质性,用 MR-Egger 截距和孟德尔随机化多效性残差和离群值 (MR-PRESSO) 评估水平多效性,采用留一法检验单个 SNPs 对结果的影响效应。结果均以优势比 (odds ratio, OR) 和 95% CI 表示。当  $OR < 1$  时,说明暴露对结局存在潜在保护作用,反之则为危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SD 与 GU 因果关系的正向 MR 分析

2.1.1 孟德尔随机化分析结果 经过对 SD 数据集中的 SNPs 进行上述筛选标准后 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ,  $r^2 < 0.001$ ,  $kb > 10\ 000$ ), 共纳入 42 个 SNPs 作为暴露因素的 IVs。然后在剔除三个回文序列结构相

同、方向相反的 SNPs (rs2644128、rs2803296、rs8180817) 后, 将其进行 MR-PRESSO 法检验多效性时, 提示不存在离群 SNPs, 最终纳入 39 个 SNPs。见表 2。所有 IVs 的  $F > 10$ , 可有效避免弱 IVs 对结果产生偏倚。IVW 法 ( $OR = 1.009$ , 95%  $CI: 1.004 \sim 1.015$ ,  $P = 0.001$ ) 结果表明, SD 与 GU 的发病风险相关 ( $P < 0.05$ ), 提示 SD 为 GU 的危险性因素。

表 2 正向 MR 分析中 SD 与 GU 密切关联的 SNPs

SNPs	染色体	效应等位基因	其他等位基因	$\beta$ 值	效应等位基因频率	SE 值	P 值	F 值
rs10838708	11	A	G	-0.010	0.459	0.0015	2.90E-10	40.111
rs11097861	4	G	A	0.010	0.716	0.0016	1.10E-09	39.063
rs11152363	18	A	G	0.016	0.186	0.0019	4.50E-16	67.413
rs113851554	2	T	G	0.047	0.057	0.0033	2.90E-45	201.12
rs11635495	15	C	T	0.010	0.512	0.0015	2.80E-10	39.271
rs11790060	9	C	T	-0.010	0.331	0.0016	5.80E-11	41.441
rs12049261	1	C	G	0.011	0.293	0.0016	6.80E-12	49.000
rs12470989	2	G	A	-0.010	0.204	0.0018	2.80E-08	32.111
rs1430205	5	T	C	0.010	0.462	0.0015	2.10E-10	40.111
rs1547630	13	A	G	0.009	0.652	0.0016	5.80E-09	32.348
rs1592757	5	C	G	0.010	0.356	0.0015	4.30E-11	46.240
rs17151854	8	T	G	0.013	0.152	0.0021	3.80E-10	38.322
rs17709610	10	G	A	-0.010	0.298	0.0016	9.50E-10	38.285
rs1988337	4	G	A	0.008	0.552	0.0015	2.10E-08	31.360
rs2014830	3	T	C	-0.012	0.304	0.0016	8.90E-13	52.563
rs2062113	16	C	T	-0.010	0.568	0.0015	1.60E-10	40.960
rs224032	10	A	G	0.008	0.550	0.0015	1.80E-08	31.360
rs2297787	10	A	T	-0.018	0.080	0.0027	9.60E-11	43.462
rs2604551	4	G	T	-0.009	0.640	0.0016	4.70E-08	28.223
rs314280	6	G	A	0.010	0.547	0.0015	7.30E-11	41.818
rs324017	12	C	A	-0.010	0.705	0.0016	1.40E-09	38.285
rs4572538	2	T	C	-0.010	0.364	0.0016	7.70E-10	36.000
rs4577309	2	G	A	-0.009	0.534	0.0015	1.00E-08	32.111
rs4886860	15	C	G	-0.012	0.767	0.0018	1.80E-11	42.975
rs56093896	2	A	C	-0.012	0.214	0.0018	7.70E-12	47.457
rs56330606	19	G	A	0.010	0.379	0.0015	1.20E-09	38.440
rs56365214	2	A	C	-0.015	0.156	0.0021	5.60E-13	49.669
rs6561715	13	A	T	-0.012	0.631	0.0015	4.80E-14	59.804
rs6690017	1	G	T	-0.010	0.409	0.0015	1.10E-11	47.151
rs68094047	12	T	C	0.010	0.251	0.0017	1.70E-09	36.709
rs6975972	7	G	A	-0.009	0.579	0.0015	2.00E-09	36.000
rs705219	3	A	T	0.013	0.887	0.0024	1.20E-08	31.174
rs72924721	11	T	C	0.017	0.073	0.0029	1.10E-08	32.372
rs7711696	5	T	G	0.011	0.305	0.0016	4.10E-12	49.000
rs931221	12	A	T	0.011	0.237	0.0018	1.30E-09	34.679
rs9570080	13	C	T	-0.011	0.344	0.0016	1.60E-11	43.891
rs9845387	3	A	C	-0.022	0.040	0.0038	7.10E-09	33.214
rs9894577	17	A	G	0.013	0.318	0.0016	1.30E-16	68.063
rs9906181	17	G	A	-0.009	0.688	0.0016	2.40E-08	33.063

2.1.2 敏感度分析结果 为排除混杂因素的影响, 用 Cochran's Q 检验 ( $P = 0.523$ ), 显示分析结果不存在异质性; 使用 MR-Egger 回归方法评估水平多效性 (Egger-intercept = 0.262,  $P > 0.05$ ), 发现不存在水平多效性, 证明因果关系稳健。漏斗图显示, 因果效应分布基本对称, 表明因果联系受到潜在偏倚的

影响较小。留一法剔除每个 SNPs 后, 总体的误差线变化不大, 说明结果稳定 (见图 2)。

### 2.2 SD 与 GU 因果关联的反向 MR 分析

鉴于满足筛选条件的 SNPs 数量有限, 对 GU 数据集中的 SNPs 阈值宽松设置为  $P < 5 \times 10^{-6}$ , 并与结局变量 SNPs 取交集后提示, 不存在具有回文结

构的 SNPs,共纳入 11 个 SNPs 作为暴露因素的 IVs。MR 分析显示,5 种分析方法均  $P > 0.05$ , 差异不具有统计学意义。提示 GU 与 SD 之间无明确的反向因果关系。MR-PRESSO 检验多效性时提示不存在离群 SNPs。所有 IVs 的  $F > 10$ , 提示分析结果具有

可靠性。敏感度分析采用 Cochran's Q 检验 ( $P = 0.552$ ), 提示分析结果无异质性。MR-Egger 回归方法 (Egger-intercept = 0.515,  $P > 0.05$ ) 显示, 不受水平多效性影响, 因果关系稳健。见表 3 及表 4。

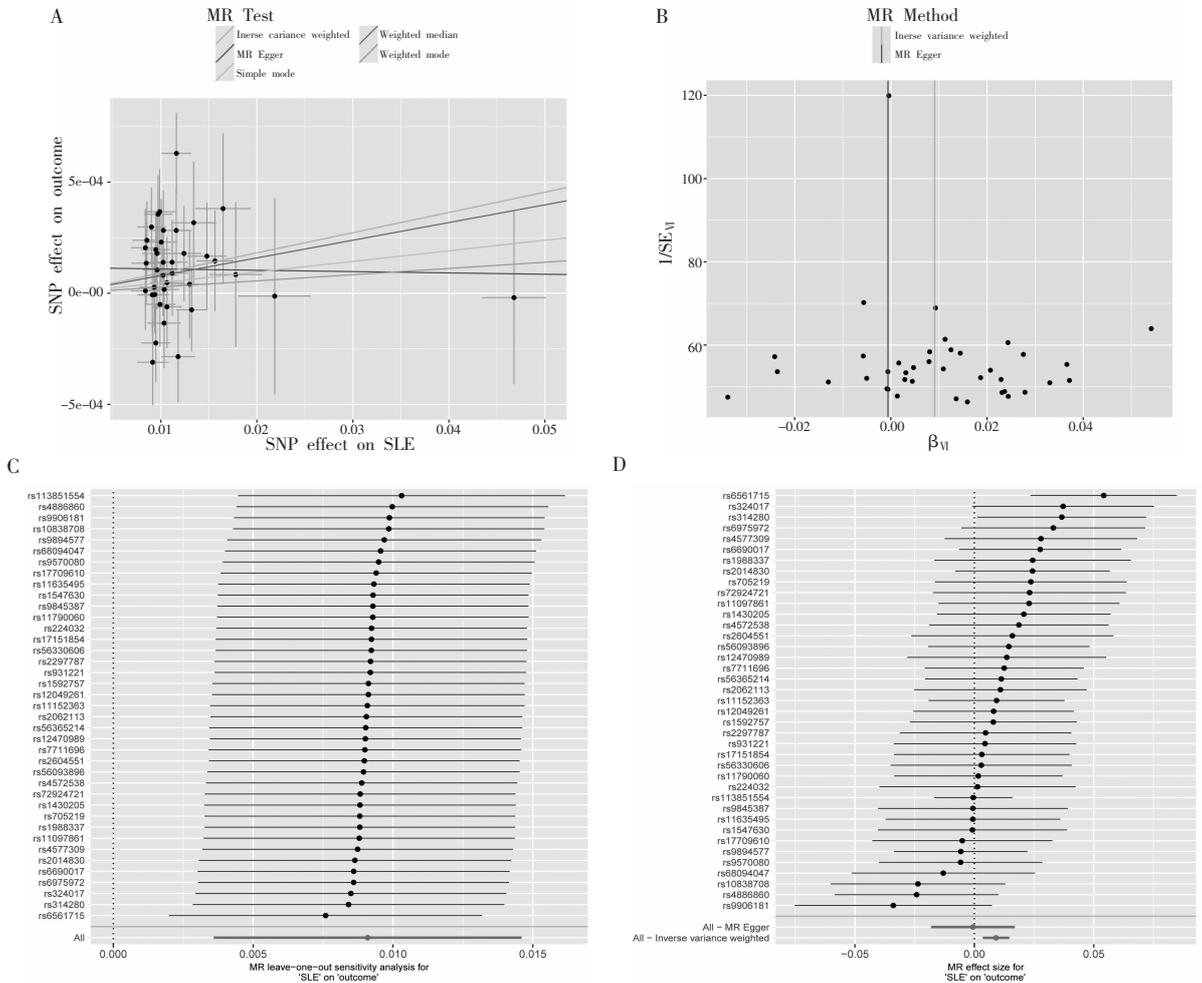


图 2 暴露因素为 SD, 结局变量为 GU

A. 散点图; B. 漏斗图; C. “留一法”分析结果; D. 森林图。

表 3 反向 MR 分析中 GU 与 SD 密切关联的 SNPs

SNPs	染色体	效应等位基因	其他等位基因	$\beta$ 值	效应等位基因频率	SE 值	P 值	F 值
rs11068119	12	A	G	0.002	0.079	0.0003	2.46E-07	32.111
rs112972883	6	C	T	0.003	0.016	0.0007	3.22E-06	23.592
rs13196562	6	G	A	0.001	0.521	0.0002	2.61E-06	16.000
rs142177466	1	T	C	-0.002	0.054	0.0004	2.88E-06	22.563
rs144467869	14	T	C	0.005	0.007	0.0011	1.73E-06	22.347
rs145701286	3	C	T	0.004	0.014	0.0008	2.08E-06	22.563
rs148518822	7	T	C	0.004	0.013	0.0008	1.71E-06	21.391
rs28670679	4	T	A	0.002	0.039	0.0005	4.18E-06	17.640
rs55958050	13	C	G	0.003	0.018	0.0007	1.70E-07	23.592
rs7147532	14	C	T	-0.001	0.360	0.0002	6.08E-07	20.250
rs79742745	6	G	A	0.004	0.017	0.0007	1.80E-06	26.450

表 4 SD 与 GU 之间因果关系的双向 MR 分析结果

暴露	分析方法	结局	优势比(95% CI)	P 值	SE 值	异质性检验 P 值	水平多效性检验 P 值
SD	IVW	GU	1.009(1.004 ~ 1.015)	0.001	0.003		
	WME		1.008(1.000 ~ 1.016)	0.046	0.004		
	MR-Egger		0.999(0.982 ~ 1.017)	0.947	0.009	0.523	0.262
	简单模式		1.005(0.988 ~ 1.022)	0.576	0.008		
	加权模式		1.003(0.989 ~ 1.017)	0.695	0.007		
GU	IVW	SD	1.197(0.425 ~ 3.371)	0.734	0.528		
	WME		1.469(0.342 ~ 6.307)	0.605	0.743		
	MR-Egger		0.697(0.107 ~ 4.545)	0.715	0.957	0.552	0.515
	简单模式		3.359(0.322 ~ 35.046)	0.335	1.196		
	加权模式		3.291(0.325 ~ 33.363)	0.337	1.182		

### 3 讨论

本研究通过两样本 MR 方法探究了 SD 与 GU 发病的因果关联。结果表明,SD 与 GU 发病之间存在正向因果关联,不存在反向因果关联,是 GU 的危险性因素,睡眠不足的患者会增加 GU 发病的风险。GU 是临床消化系统的常见多发疾病,具有起病缓、病程长、发病率高、病势缠绵、易复发的特点。目前 GU 在传统中医中尚无明确病名,多根据其临床表现将其归于“胃痛”“痞满”“吞酸”等范畴。我国传统医学指出脾胃功能的正常运行依赖于阴阳气血的调和、气机升降的有序,认为“卧不安”则“胃不和”。长期不寐之人,易致使阴阳失交,津血受损,气机失调,损伤脾胃,粘膜失养,久成溃疡<sup>[19-20]</sup>。其西医的发病机制关键在于胃粘膜保护屏障功能的减弱,相关研究<sup>[21-22]</sup>显示,胃和小肠在晚上产生的一种被称为三叶因子 2(recombinant trefoil factors, TFF2)的蛋白可通过稳定中和胃酸,降低胃蛋白酶活性与改善胃内微环境,增强胃粘膜屏障抗酸能力来促使胃粘膜修复愈合,其浓度在睡眠期间达到最高点,饭后降低。这说明足够有效的睡眠时间可大大降低溃疡的发病率。相关研究<sup>[23-24]</sup>表明,睡眠质量差的患者消化性溃疡复发与再出血率相比质量好的患者高,其机制可能与胃粘膜血流量减少,减缓溃疡愈合和血浆去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)和组胺释放增加,胃酸分泌增多相关。此外,长期 SD 易导致情志抑郁,有学者<sup>[25-26]</sup>通过两样本孟德尔随机化分析发现,抑郁情绪与 GU 发病存在因果关联,抑郁情绪可通过“脑-肠轴”双向联系通道应用神经、免疫等多种调节机制双重影响胃肠道动力、黏膜通透性及菌群分布,干预黏膜上皮细胞的结构与功能。其降低 GU 愈合质量的作用机制可能与抑制胃前列腺素 E2(prostaglandin, PGE2)及表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等保护性因子的表达有关<sup>[27]</sup>,故积极进行抑郁情绪的

疏导或可有利于 GU 的早期发现与及时干预。

GU 临床主要症状为上腹部的持续性隐痛,多发生于餐后 0.5 ~ 1 h,初期症状常较轻,夜间无明显疼痛,临床给予抑酸护胃、保护胃黏膜等对症处理后症状可有所缓解,且一般发病不涉及神经系统,故不会直接导致失眠。然而,从中医角度来说,脾胃为仓廪之官,气血生化之源,气机升降之中枢,脾胃亏虚则气血乏源,心神失养,或气机升降失常,郁久化热,扰动心神,或健运失司,酿生痰热,上扰心神而易致不寐。从西医角度来说,长期口服质子泵抑制剂可能会在停药后 15 d 左右出现反跳性胃酸分泌过多<sup>[28]</sup>,且胃酸于夜间分泌较多,会进一步刺激溃疡面,加重疼痛,若同时伴有腹泻、恶心、呕吐等症状也可能影响睡眠质量。同时,还会通过损伤神经系统引发 SD<sup>[29]</sup>。此外,GU 会使患者产生焦虑、紧张等不良情绪,进而导致失眠。梁秀娥等<sup>[30]</sup>开展的一项回顾性研究表明,GU 患者反刍思维(指对消极情绪及事件产生的原因及后果进行反复回顾及关注的思维模式)程度越严重,其睡眠质量及健康行为越差,需重视对患者反刍思维的干预,进而提高睡眠质量。故结合 MR 分析表明 SD 与 GU 发病之间不存在反向因果关系。

本研究基于 GWAS 数据库中公开的数据资源,采用两样本 MR 分析,与既往观察性研究相比,有效地消除未知混杂因素、反向因果关系的影响,弥补样本量不足的问题,提高了研究结果的可靠性。此外,选用的样本具有独立性,可避免因样本重叠带来的偏差。但同时也存在一定的局限性,研究种群单一,且两者之间的作用机制并未明确,提示后续应进一步扩展其他种群研究、开展临床研究。综上,本研究采用两样本孟德尔随机化方法探析 SD 与 GU 发病风险之间的因果关系,初步得出两者之间存在正向因果效应。这对于 GU 早期的防治以及后续研究的开展奠定了基础,降低了 GU 的发病率。

参考文献

[1] 梁茜茜,唐梅文. 中医治疗胃溃疡的研究进展[J]. 湖北中医杂志,2024,46(7):62-66.

[2] 白文元,周超,郭东梅. 消化性溃疡的临床流行病学[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版),2010,31(5):11-12,30.

[3] Bahramikia S, Izadi R. Plant-based green synthesis of nanoparticles as an effective and safe treatment for gastric ulcer[J]. *Inflammopharmacology*,2023,31(6):2843-2855.

[4] Perlis ML, Posner D, Riemann D, et al. Sleep and sleep disorders 2 insomnia[J]. *The Lancet*,2022,400(10357):1047-1060.

[5] 黄穗溱.“安眠方”治疗睡眠障碍的回顾性研究[D]. 广州:南方医科大学,2024.

[6] Vernia F, Di Ruscio M, Ciccone A, et al. Sleep disorders related to nutrition and digestive diseases: a neglected clinical condition[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2021, 18(3):593-603.

[7] Segawa K, Nakazawa S, Tsukamoto Y, et al. Peptic ulcer is prevalent among shift workers[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 1987,32(5):449-453.

[8] 李瑞,张引娣,刘奋进. 全基因组关联分析与 PLINK 软件的应用[J]. 中国数字医学,2017,12(3):44-45,78.

[9] Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, et al. Genome-wide association studies[J]. *Nature Reviews Methods Primers*,2021,1:59.

[10] Wang J, Tang H, Duan Y, et al. Association between sleep traits and lung cancer: a mendelian randomization study[J]. *Journal of Immunology Research*,2021,2021:1893882.

[11] Henry A, Katsoulis M, Masi S, et al. The relationship between sleep duration, cognition and dementia: a Mendelian randomization study[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2019, 48(3):849-860.

[12] Chen P, Qin J, Wang Y, et al. The causal relationship between sleep and risk of psychiatric disorders: a two-sample mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Genetics*, 2024, 15:1380544.

[13] Fan H, Liu Z, Zhang X, et al. Investigating the association between seven sleep traits and nonalcoholic fatty liver disease: observational and mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13:792558.

[14] Wang J, Kwok MK, Au Yeung SL, et al. Sleep duration and risk of diabetes: observational and mendelian randomization studies [J]. *Preventive Medicine*,2019,119:24-30.

[15] Gao RC, Sang N, Jia CZ, et al. Association between sleep traits and rheumatoid arthritis: a mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Public Health*,2022,10:940161.

[16] 胡媛媛,沈萌璇,陆雨郡,等. 牙周炎与慢性胃炎或胃溃疡之间的因果关系:双向双孟德尔随机化分析[J]. 临床口腔医学杂志,2024,40(9):559-563.

[17] 杨振国,王蕾. 两样本孟德尔随机化:肠道菌群与偏头痛[J]. 现代预防医学,2023,50(20):3656-3662.

[18] 李盾,王耀刚. 孟德尔随机化因果推断应用与进展[J]. 中国慢性病预防与控制,2024,32(10):778-784.

[19] 王静,刘洁.“卧不安”则“胃不和”浅析[J]. 中国民间疗法,2022,30(3):15-17.

[20] 乔玲,李娜,周萍萍,等. 试论“卧不安则胃不和”[J]. 亚太传统医药,2018,14(4):67-68.

[21] Semple JI, Newton JL, Westley BR, et al. Dramatic diurnal variation in the concentration of the human trefoil peptide TFF2 in gastric juice[J]. *Gut*,2001,48(5):648-655.

[22] 靳华锋,陈晓琦,李静. 血清 TFF2、PGRN、hs-CRP 水平在胃溃疡患者疗程中的变化及临床价值[J]. 中国疗养医学,2024,33(10):94-97.

[23] Fang B, Liu H, Yang S, et al. Effect of subjective and objective sleep quality on subsequent peptic ulcer recurrence in older adults [J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2019, 67(7):1454-1460.

[24] Fang B, Li D, Liu H, et al. Impact of subjective and objective sleep quality on peptic ulcer rebleeding in older adults [J]. *Psychosomatic Medicine*,2021,83(9):995-1003.

[25] 许蒙,王新志. 王新志教授“卧不安”则“胃也不和”理论及应用[J]. 光明中医,2021,36(3):356-359.

[26] 张琪,王富春,赵晋莹. 基于两样本孟德尔随机化探讨抑郁情绪与胃溃疡发病的因果关联[J]. 中国当代医药,2024,31(20):111-116.

[27] 李红艳,王道坤,段永强. 抑郁状态对大鼠胃溃疡愈合质量的影响[J]. 中医研究,2013,26(9):64-67.

[28] 王丽,于文雯,柳克浩,等. 长期使用质子泵抑制剂所致不良反应及机制[J]. 中国药物经济学,2024,19(4):100-103,108.

[29] 何芷清,徐陆周. 质子泵抑制剂消化系统不良反应的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2023,37(9):970-972.

[30] 梁秀娥,巫织娥,许研,等. 慢性胃溃疡患者反刍思维与睡眠质量和健康行为的相关性分析[J]. 齐鲁护理杂志,2020,26(15):80-83.

(收稿日期:2024-11-27

修回日期:2025-01-03)