

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.019

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250610.1719.006\(2025-06-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250610.1719.006(2025-06-11))

阻塞性睡眠呼吸暂停与痴呆因果关系的孟德尔随机化研究^{*}

黄海闻¹,黎咏麟¹,陈海生²,高敏^{2△}

(1. 广州中医药大学第五临床医学院,广州 410000;2. 广东省第二中医院神经内科,广州 410000)

[摘要] **目的** 采用孟德尔随机化(MR)分析方法探讨阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)与常见痴呆类型的因果关系。**方法** 采用来自大规模全基因组关联研究(GWAS)的汇总数据,选择与 OSA 及各类型痴呆[阿尔茨海默病(AD)和血管性痴呆(VaD)、路易体痴呆(DLB)和前额颞叶痴呆(FTD)]高度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)为主要分析方法,并借助简单中位法(WME)、加权中位数法、MR Egger 回归法、简单众数法(SM)、加权众数法(WM)进行稳定性检验。同时,采用 F 统计量、Cochran'Q 检验、MR-Egger 回归截距测验和“留一法”分别进行弱工具变量偏倚检验、异质性检验、基因多效性分析和敏感性分析,以比值比(OR)及 95%CI 进行因果关联评估。**结果** MR 分析结果显示,OSA 与 VaD 发生风险增加相关(OR=1.829,95%CI:1.024~3.266,P<0.05);F 均>10,不存在弱工具变量;Cochran'Q 检验、MR-Egger 回归截距测验未发现异质性和水平多效性(P>0.05)。**结论** 从基因层面预测,OSA 与 VaD 发生风险增加相关,早期预防和治疗 OSA 可能有助于改善患者的生活质量。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停;痴呆;血管性痴呆;孟德尔随机化

[中图法分类号] R767.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)06-1382-07

Mendelian randomization study on the causal relationship between obstructive sleep apnea and dementia^{*}

HUANG Haiwen¹,LI Yonglin¹,CHEN Haisheng²,GAO Min^{2△}

(1. Fifth Clinical Medical College,Guangzhou University of Chinese Medicine,Guangzhou, Guangdong 410000,China;2. Department of Neurology,Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital,Guangzhou,Guangdong 410000,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the causal relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and common types of dementia by using Mendelian randomization (MR) analysis methods. **Methods** Based on summary data from large-scale genome-wide association studies (GWAS), single nucleotide polymorphisms (SNP) highly associated with OSA, Alzheimer's disease (AD), vascular dementia (VaD), dementia with Lewy bodies (DLB), and frontotemporal dementia (FTD) were selected as instrumental variables. The inverse variance weighted method (IVW) was employed as the primary analytical method, and stability tests were conducted by using the simple median method, weighted median method (WME), MR-Egger regression method, simple mode (SM) and weighted mode (WM). Additionally, F-statistics, Cochran'Q test, MR-Egger regression intercept test, and leave-one-out method were used for weak instrument variables bias testing, heterogeneity testing, pleiotropy analysis, and sensitivity analysis, respectively. Causal associations were evaluated by using odds ratios (OR) and 95%CI. **Results** MR analysis showed that OSA was associated with an increased risk of VaD (OR=1.829, 95%CI: 1.024–3.266, P<0.05). All F-statistics were >10, indicating no weak instrumental variables. Cochran'Q test and MR-Egger regression intercept test revealed no heterogeneity and horizontal pleiotropy (P>0.05). **Conclusion** Genetic-level prediction suggests that OSA is associated with an increased risk of VaD. Early prevention and treatment of OSA may help improve patients' quality of life.

[Key words] obstructive sleep apnea; dementia; vascular dementia; Mendelian randomization

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种常见的睡眠障碍疾病,其特征为睡眠期间反复发生上呼吸道阻塞,这种碎片化、不安的睡眠可能引发早晨头痛和白天嗜睡等症状^[1]。流行病学

^{*} 基金项目:广东省中医药局科研项目(20242006)。

[△] 通信作者,E-mail:37279883@qq.com。

调查表明,OSA 的患病率逐年上升,全球患病数量超过 9 亿^[2]。越来越多的证据显示,OSA 可能与多种疾病相关^[3],特别是神经系统性疾病^[4]。近年来,越来越多的证据表明 OSA 可能与认知功能障碍发生相关^[5],特别是阿尔茨海默病(Alzheimer dementia, AD)和血管性痴呆(vascular dementia, VaD)^[6-7],但部分临床观察研究却得到相反的结果^[8],因此两者间因果关系尚未明确。AD、VaD、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)和前额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)作为最常见的痴呆类型,随着社会人口老龄化加剧,发病人群逐年增多,社会和家庭经济负担随之加重。综上,探究 OSA 与各类型痴呆的关系,特别是与 VaD 间的因果关系,可为早期预防和治疗提供一定理论价值和实践意义。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析作为常见

的遗传流行病学方法,能够基于大样本的全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)中的强相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点进行多种统计学分析,在流行病学调查中广泛用于探究暴露因素与临床结局间潜在的因果关系^[9]。由于 SNP 在个体中的随机分配是在疾病发生之前,基于 SNP 分析可减轻混杂因素偏差的影响,减少反向因果估计值的潜在偏倚^[10]。因此,本研究通过 MR 方法探究 OSA 与常见痴呆类型间的潜在关联,以期为早期预防和治疗提供一定借鉴与参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究涉及的遗传数据资料均为公开数据库获取,因此不涉及伦理审查问题,具体数据见表 1。

表 1 遗传工具变量信息

名称	GWAS ID	年份	人种	病例组(n)	对照组(n)	样本量(n)	SNP(个)
OSA	finn-b-G6_SLEEPAPNO	2021 年	European	16 761	201 194	217 955	16 280 465
AD	ieu-b-2	2019 年	European	21 982	41 944	63 926	10 528 610
VaD	finn-b-F5_VASCDEM	2021 年	European	811	211 508	212 389	16 380 457
DLB	ebi-a-GCST 90001390	2021 年	European	2 591	4 027	6 618	7 593 175
FTD	ieu-b-43	2010 年	European	515	2 509	3 024	494 577

1.2 研究设计

本研究采用 MR 分析法,双向评估 OSA 与 AD、VaD、DLB 和 FTD 间的因果效应关系,结果采用逆方差加权(inverse variance weighted, IVW)法进行主要因果效应评估,并使用 Cochran’s Q 检验评估工具变量间的异质性,使用 MR-Egger 回归截距和留一法进行多效性和敏感性分析^[11-12]。研究设计如下,MR 应满足以下 3 种假设^[13]:(1)工具变量与暴露因素相关;(2)工具变量不会受到混杂因素影响;(3)工具变量只能通过暴露因素影响结局因素,设计详见图 1。

可适当放宽全基因组显著阈值($P<5\times10^{-6}$)^[14]。为了满足 MR 分析的第 2 个重要假设,即 SNP 与已知的混杂因素不相关,采用 Phenoscanner 数据库或 GWAS Catalog 数据库进行查询,以减少筛选后的工具变量与已知的混杂因素相关性。其次,将暴露因素与结局因素数据整合,并使用效应等位基因频率协调两者数据,去除具有中间等位基因频率的回文 SNP 和与混杂因素相关的 SNP^[15]。最后,为减少弱工具变量 SNP 对结果产生偏倚影响,需计算 F 统计量并进行评估,若 $F>10$ 则表明不太可能存在弱工具变量偏倚^[16]。

1.4 MR 分析

1.4.1 因果效应验证方法

研究采用 IVW、加权中位数法(weighted median, WME)和 MR-Egger 回归法、简单众数法(simple mode, SM)、加权众数法(weighted mode, WM)来评估 OSA 与 AD、VaD、DLB 和 FTD 间的因果效应关系,且借助比值比(odds ratio, OR)和 95%CI 作为评价指标。MR 分析以 IVW 法作为主要分析方法,该统计学方法以各个工具变量方差倒数为权重及逆行拟合分析,得到总体估计值以评估因果效应^[17]。

1.4.2 可靠性评价

1.4.2.1 异质性检验

异质性检验和敏感性分析用于检测结果的稳健性,采用 Cochran’Q 检验进行 SNP 间异质性检验,分

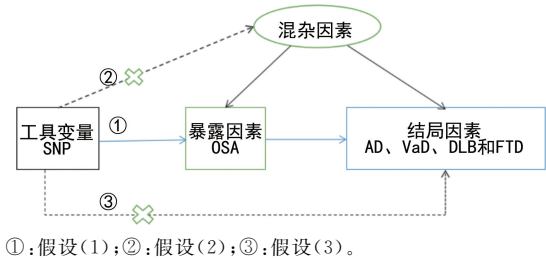


图 1 研究设计

1.3 工具变量

首先,从 IEU Open GAWs 获取涉及的 SNP 须满足与暴露因素、结局因素保持密切相关性的第 1 个重要假设,即 $SNP(P<5\times10^{-8}, r^2<0.001, \text{长度}=10\,000\text{ kb})$ 已进行连锁不平衡处理,同时在方向分析时,若纳入 SNP 数量不足,为使得数据可视化明显,

别在 IVW 模型和 MR-Egger 模型下计算 Q 值及其 P 值。若 $P>0.05$, 则提示不存在异质性, 应当更多关注 IVW 结果, 且适当应用随机效应模型进行暴露因素与结局间的因果推断。

1.4.2.2 基因多效性检验

为避免 IVW 法分析时可能存在的多效性偏倚, 采用 MR-Egger 回归截距值(intercept)作为评估工具变量是否存在水平多重效应的指标。若 MR-Egger 回归截距值的 $P>0.05$, 则不存在水平多效性^[18]。

1.4.2.3 敏感性分析

采用“留一法”(leave-one-out 法)进行敏感性分析, 逐个剔除特定 SNP 看是否会影响整体 MR 分析结果。

1.5 统计学处理

采用 R4.3.2 软件及其软件包“TwoSampleMR”及“MendelianRandomization”进行统计学分析, 以

OR 和 95%CI 评估因果关联, 若 $OR>1$ 且 $P<0.05$, 则表明变量间存在正向关联; 相反则提示存在负向关联, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

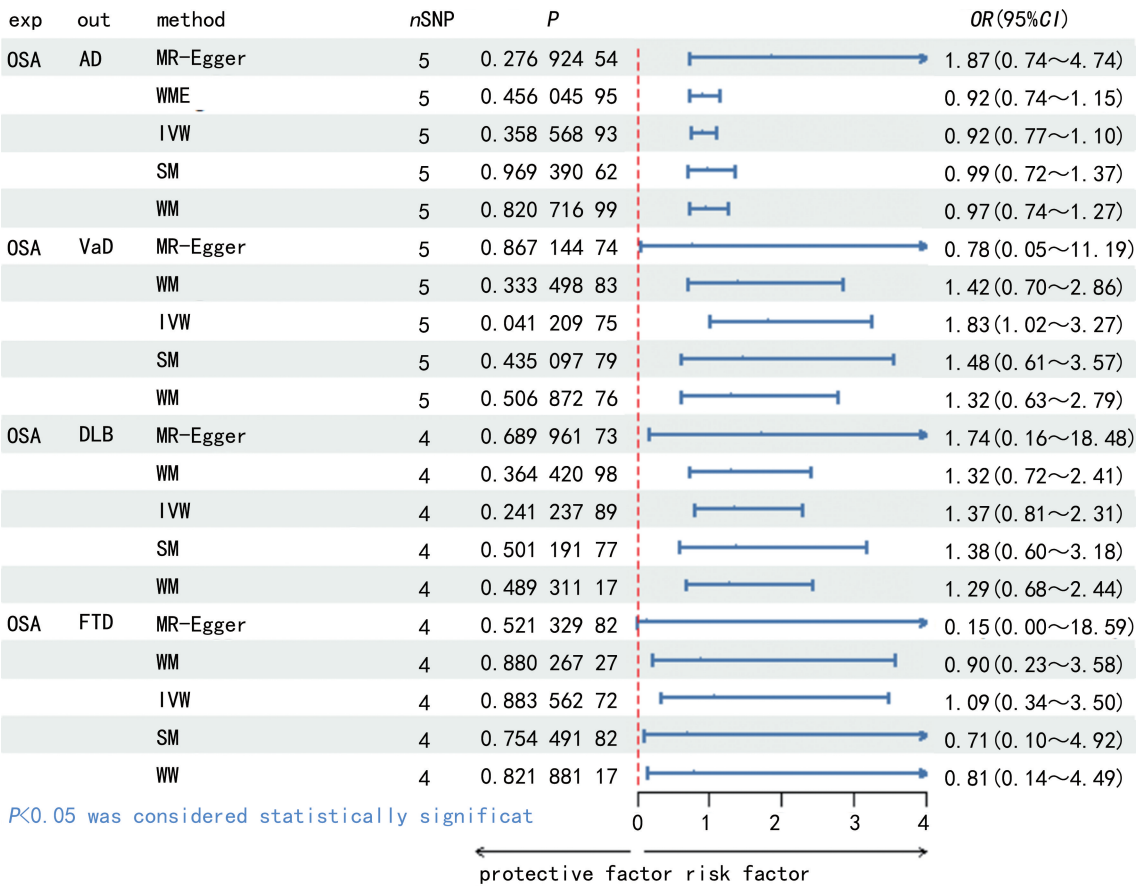
2 结 果

2.1 工具变量的筛选及弱工具变量偏倚的判断

经过排除连锁不平衡、等位基因及回文序列后, 各 SNP 对应 F 均 >10 , 提示不存在弱工具变量偏倚可能, 见表 2。

2.2 MR 分析结果

本研究 IVW 分析表明, 以 OSA 作为暴露因素, 与 VaD($OR=1.829, 95\%CI: 1.024\sim3.266$)呈正向因果关系, 差异有统计学意义($P=0.041$), 与 AD、DLB 和 FTD 无明显因果关系($P>0.05$), 见图 2、3。以 AD、VaD、DLB 和 PTD 为暴露因素, 与 OSA 进行反向 MR 分析, 结果显示无明确因果关系($P>0.05$), 见表 3。



exp:暴露因素;out:结局因素;method:分析方法。

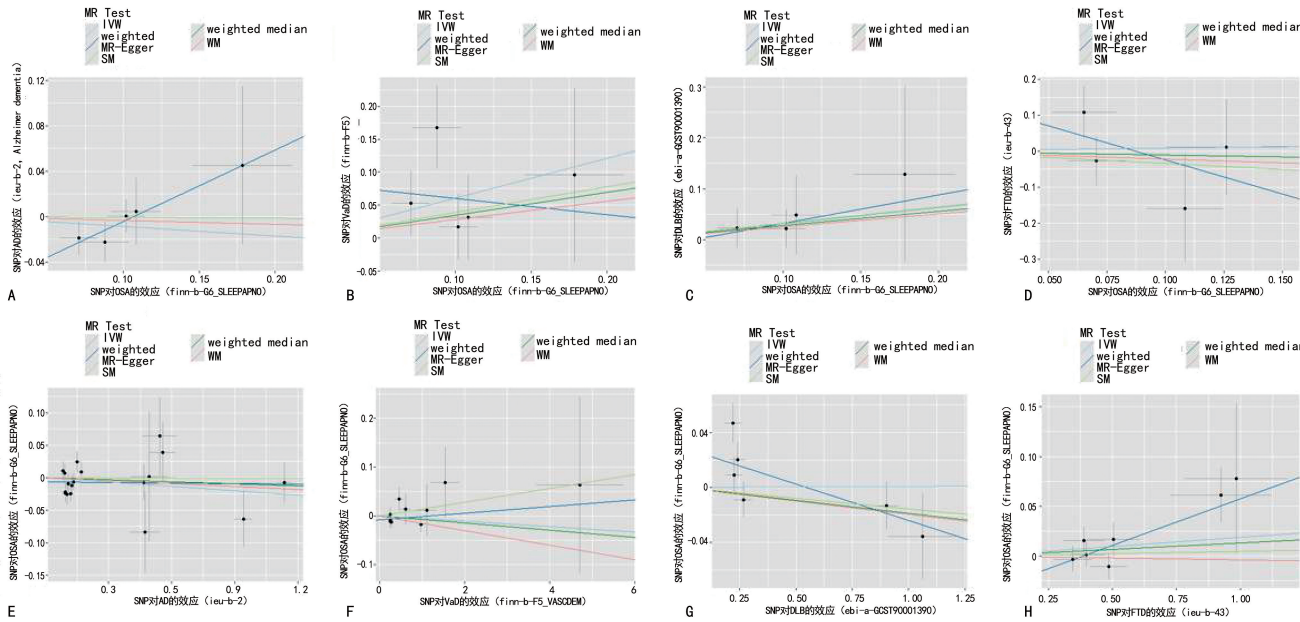
图 2 OSA 与 AD、VaD、DLB 和 FTD 的 MR 分析结果

表 2 基于 MR 分析中 SNP 的 F 值

SNP	F	SNP	F	SNP	F	SNP	F
rs10507084	44.308	rs139136389	33.669	rs9381563	30.772	rs2230288	50.341
rs10928560	30.880	rs147711004	962.326	rs115039624	21.923	rs6599388	30.377
rs142006783	29.731	rs150685845	74.331	rs116904580	20.975	rs6733839	34.536
rs4837016	31.900	rs1582763	68.365	rs117175059	20.884	rs7680557	41.863
rs9937053	66.585	rs3740688	42.158	rs142629181	21.360	rs769449	280.870

续表 2 基于 MR 分析中 SNP 的 F 值

SNP	F	SNP	F	SNP	F	SNP	F
rs10860169	22.719	rs3851179	65.520	rs1485803	23.241	rs1276466	22.245
rs12682930	23.201	rs6733839	120.853	rs429358	157.895	rs17547201	21.276
rs1081105	466.783	rs679515	67.903	rs7742967	24.256	rs4626538	26.672
rs111278137	44.101	rs72654445	44.745	rs8016982	22.184	rs677592	21.746
rs11767557	31.903	rs73223431	37.424	rs8045124	29.996	rs6966915	45.490
rs12151021	40.160	rs7412	234.735	rs954491	22.158	rs7261122	23.804
rs12590654	33.300	rs867230	71.176	rs10405693	44.715	rs744293	23.524



A:AD与OSA的MR分析;B:VaD与OSA的MR分析;C: DLB与OSA的MR分析;D:FTD与OSA的MR分析;E:OSA与AD的MR分析;F:OSA与VaD的MR分析;G:OSA与DLB的MR分析;H:OSA与FTD的MR分析。

图 3 OSA 与 AD、VaD、DLB 和 FTD 的 MR 分析结果散点图

表 3 AD、VaD、DLB 和 FTD 与 OSA 的 MR 分析结果						
暴露因素	结局因素	SNP	方法	P	OR	95%CI
AD	OSA	18	IVW	0.252	0.977	0.940~1.016
VaD	OSA	10	IVW	0.636	0.994	0.972~1.017
DLB	OSA	6	IVW	0.984	1.000	0.952~1.051
FTD	OSA	7	IVW	0.171	1.018	0.991~1.046

2.3 可靠性分析

2.3.1 异质性检验

采用 Cochran'Q 检验评估 SNP 异质性,结果均

满足 $P>0.05$,表明所选的工具变量 SNP 间不存在异质性,见表 4。此外,结果显示,所选工具变量 SNP 间的因果效应分布基本对称,未发现偏倚存在,见图 4。

2.3.2 水平多效性检验

采用 MR-Egger 回归截距值进行水平多效性评估,结果均显示 $P>0.05$,表明所选 SNP 间不存在水平多效性,见表 4。

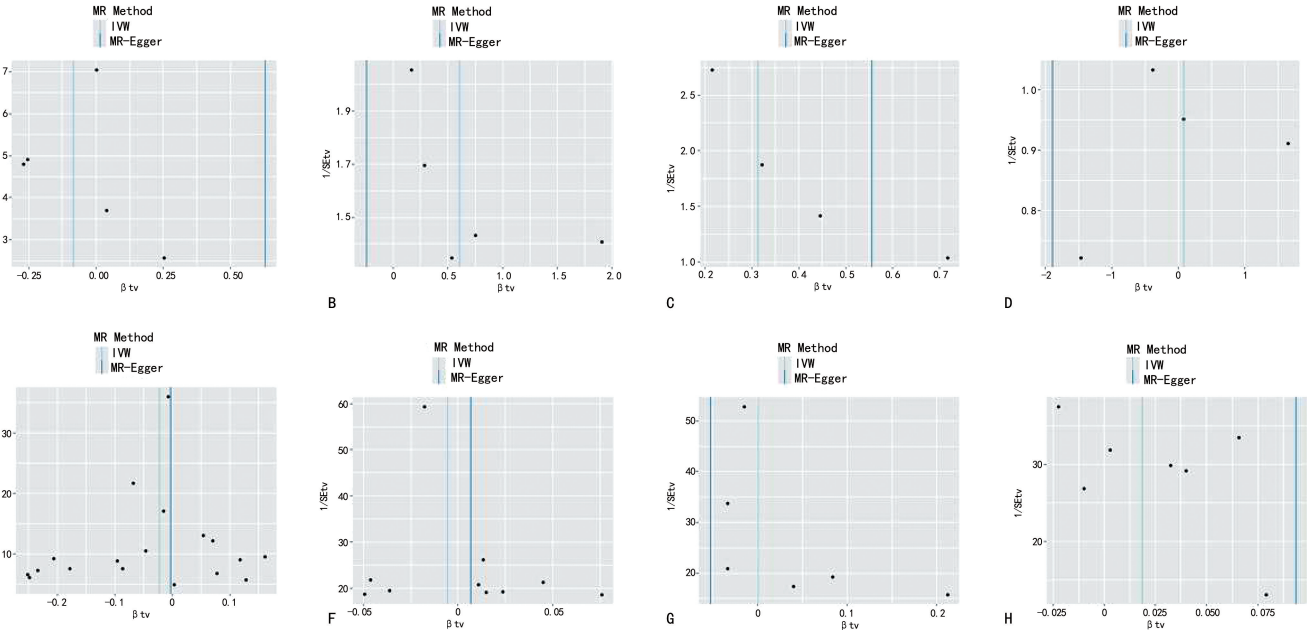
2.3.3 敏感性分析

采用“留一法”对 SNP 进行敏感性评估,结果均未见明显离群值,表明 MR 结果可靠,见图 5。

表 4 OSA 与 AD、VaD、DLB 和 FTD 可靠性分析

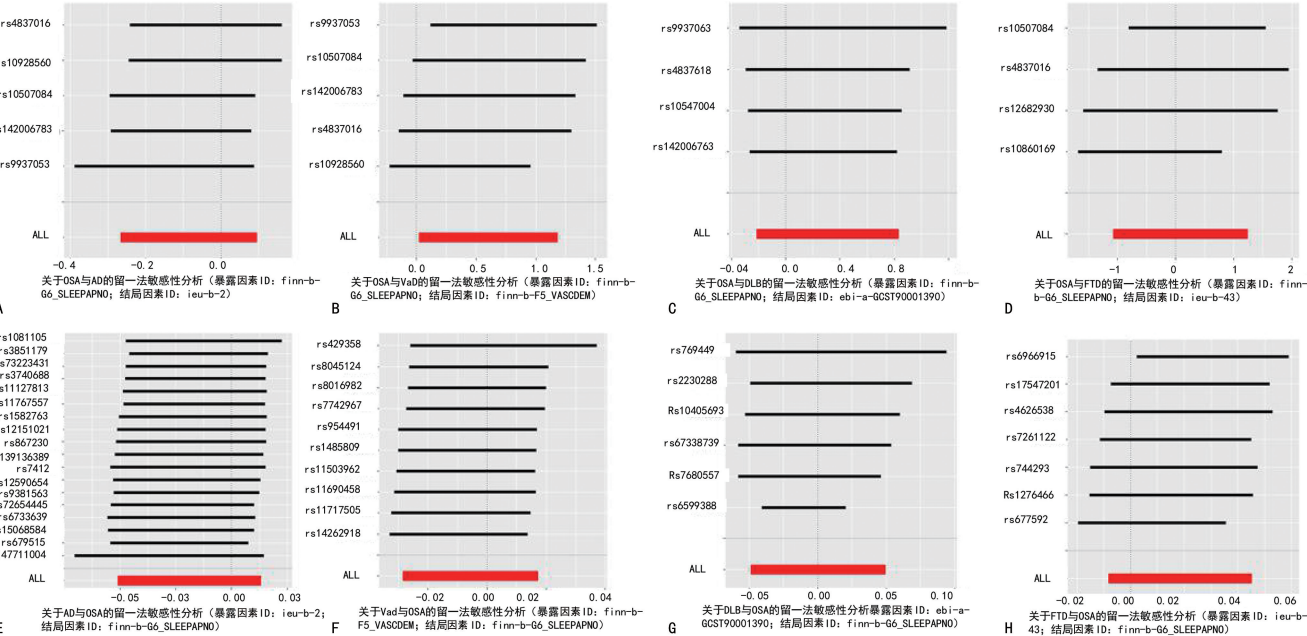
暴露因素	结局因素	异质性检验		水平多效性检验	
		IVW Q	MR-Egger P	MR-Egger 回归截距值	MR-Egger 回归截距值 P
OSA	AD	0.589 9	0.928 2	-0.066 7	0.222 5
OSA	VaD	0.339 3	0.264 0	0.084 9	0.564 9
OSA	DLB	0.962 9	0.886 2	-0.023 1	0.855 5

续表 4 OSA 与 AD、VaD、DLB 和 FTD 可靠性分析					
暴露因素	结局因素	异质性检验		水平多效性检验	
		IVW Q	MR-Egger P	MR-Egger 回归截距值	MR-Egger 回归截距值 P
OSA	FTD	0.317 6	0.270 5	0.165 5	0.492 0
AD	OSA	0.819 3	0.805 1	−0.002 8	0.484 1
VaD	OSA	0.678 2	0.656 9	−0.007 4	0.429 8
DLB	OSA	0.005 1	0.073 2	0.028 8	0.123 0
FTD	OSA	0.331 9	0.541 6	−0.036 0	0.153 4



A:AD 与 OSA 的异质性分析;B:VaD 与 OSA 的异质性分析;C: DLB 与 OSA 的异质性分析;D:FTD 与 OSA 的异质性分析;E:OSA 与 AD 的异质性分析;F:OSA 与 VaD 的异质性分析;G:OSA 与 DLB 的异质性分析;H:OSA 与 FTD 的异质性分析。

图 4 OSA 与 AD、VaD、DLB 和 FTD 的异质性分析



A:AD 与 OSA 的敏感性分析;B:VaD 与 OSA 的敏感性分析;C: DLB 与 OSA 的敏感性分析;D:FTD 与 OSA 的敏感性分析;E:OSA 与 AD 的敏感性分析;F:OSA 与 VaD 的敏感性分析;G:OSA 与 DLB 的敏感性分析;H:OSA 与 FTD 的敏感性分析。

图 5 OSA 与 AD、VaD、DLB 和 FTD 的敏感性分析

3 讨 论

随着社会发展及人口老龄化加剧,痴呆已成为一个严重的公共卫生问题。OSA 可能是痴呆的潜在危险因素之一,从基因层面评估 OSA 与 AD、VaD、DLB 和 FTD 间的双向因果关系,具有重要的临床意义^[19]。结果显示,OSA 与 VaD 发生、发展存在正相关,即 OSA 是 VaD 的危险因素,与其他类型痴呆及反向分析未见明显因果关系。

过往部分研究发现 OSA 可能是 VaD 危险因素。现代医学认为 VaD 常由脑动脉的动脉粥样硬化、脑小血管疾病及发生在脑室周围白质中的慢性皮质下缺血缺氧引起^[20]。OSA 反复间歇性缺氧、显著的睡眠片段化、氧化应激等引起全身性慢性低度炎症状态并加剧认知功能损伤^[21]。研究表明,OSA 反复间歇性缺-复氧过程引发氧化应激反应,该过程促进自由基生成,进而损伤血管内皮细胞,这种对于血管完整性和功能的破坏,加重了血管通透性,导致微脑血管变性,直接影响颅脑血液供应,导致慢性脑缺血,加速了 VaD 发展。同时这种微血管血流动力学的改变,也引发脑血管的收缩,增加血液黏稠度,进一步影响脑血流灌注,使得脑室周围组织发生慢性缺血变性^[22],增加 VaD 的风险。此外,OSA 显著的睡眠片段化影响睡眠质量,包括睡眠结构紊乱、睡眠时间减少等。这种睡眠质量下降可能间接激活全身性炎症反应,如炎症因子 C 反应蛋白、白细胞介素-6 等水平提高,该炎症反应可能加剧损害血管内皮功能、诱导脑部细胞凋亡,加重大脑皮质和海马体的神经元损伤,进而影响记忆力、注意力和执行功能,从而影响患者认知功能^[23]。另外,临床研究还观察到 OSA 患者在呼吸暂停期间,由于血氧降低,身体启动应激反应,增加交感神经系统兴奋性,间接通过血管收缩、血压升高等途径增加心脑血管疾病发生率^[24-26]。这些心脑血管疾病可能通过直接或间接的途径,如脑缺氧、血管性炎症和损伤等,降低脑血供和增加血管损伤来促进 VaD 的发生。基于此,OSA 常合并其他疾病影响认知功能,如糖尿病,高血压等,例如 OSA 患者可能存在胰岛素抵抗,伴随全身胰岛素水平升高和血糖升高^[27],过量的胰岛素水平与胰岛素降解酶结合位点竞争,增加 β -淀粉样蛋白的沉积,进而增加痴呆风险。同时糖尿病也会通过血管损伤、缺氧、炎症反应、血栓形成、心血管疾病风险增加等方式影响脑血管功能,进而促进 VaD 的发展^[28];值得注意的是,多项研究发现通过持续正压通气治疗 OSA 可通过改善睡眠质量、维持血氧饱和度、降低心血管事件风险等方式降低 VaD 的发生风险^[29-30]。虽然,本研究未能发现 VaD 对于 OSA 的影响,但也有研究探讨了 VaD 对于 OSA 的潜在影响,如由于认知功能下降,使得 OSA 的症状被忽

视,导致诊断与治疗被耽误,同时随着 VaD 进展,使得患者夜间自主呼吸调节能力下降,加重 OSA 的症状。最后,本研究虽未能发现 OSA 与 AD、DLB 和 FTD 间的关系,但 OSA 直接或间接的脑血管和脑神经元损伤,无异于会加重认知功能的损伤,但目前仍缺乏更多、更广泛的研究。综上所述,本研究具有一定的临床意义,特别是对于中高风险 VaD 人群,尽早预防和治疗 OSA 可能有助于改善整体病情和患者的生活质量,有助于降低 VaD 的风险^[31]。未来的研究可以进一步探索 OSA 对不同类型痴呆的具体影响机制,为治疗痴呆提供更多临床依据与借鉴。

本研究采用 MR 法进行因果关系分析具有以下优势:(1)MR 分析基于 SNP 进行因果关系研究,该方法能够减少临床研究混杂因素的影响^[32];(2)MR 分析基于多种分析方法未发现存在异质性及水平多效性的证据,证实了结果的稳健性;(3)SNP 遗传数据较临床数据更易获得,可节省时间、物力和财力。

然而本研究也存在一定的局限性,OSA 与 VaD 的结果可能存在偏倚。(1)两样本 MR 分析需要满足暴露因素和结局因素数据不存在样本重叠问题,然而本研究中的两样本均来自于芬兰数据库,因此暴露和结局的样本重叠问题可能会导致结果存在一定的偏倚;(2)本研究的基因数据人群均来自欧洲,缺乏其他地区人群数据,因此结果可能会受到地域影响;(3)本研究讨论提出相关生物学机制探讨 OSA 与 VaD 生物学关系,但未能具体且深入探究这些机制,今后仍需要更多高等级实验室和分子研究数据来揭示具体生物学联系^[33]。

综上所述,研究表明 OSA 与 VaD 发生风险增加有因果关系,未发现 OSA 与其他类型痴呆及反向分析存在因果关联。

参考文献

[1] JUN J C, CHAKRABARTI A, MALHOTRA A. Sleep apnoea[J]. Eur Respir Rev, 2016, 25 (139):12-18.

[2] BENJAFIELD A V, AYAS N T, EASTWOOD P R, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(8):687-698.

[3] MANSUKHANI M P, KOLLA B P, MEHRA R, et al. The association between atrial fibrillation and stroke in patients with obstructive sleep apnea: a population-based case-control study[J]. Sleep Med, 2013, 14(3):243-246.

- [4] AINI N, CHU H, BANDA K J, et al. Prevalence of sleep-related breathing disorders and associated risk factors among people with dementia: a meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2023, 103: 51-61.
- [5] KERNER N, ROOSE S P. Obstructive sleep apnea is linked to depression and cognitive impairment: evidence and potential mechanisms[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016, 24(6): 496-508.
- [6] SHI L, CHEN S J, MA M Y, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 40: 4-16.
- [7] CHO J H, SUH J D, HAN K D, et al. Uvulopalatopharyngoplasty may reduce the incidence of dementia caused by obstructive sleep apnea: national insurance service survey 2007 — 2014 [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(10): 1749-1755.
- [8] GUAY-GAGNON M, VAT S, FORGET M F, et al. Sleep apnea and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(5): e13589.
- [9] HOWELL A E, ZHENG J, HAYCOCK P C, et al. Use of mendelian randomization for identifying risk factors for brain tumors[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 525.
- [10] LU L, ZENG H, WAN B, et al. Leukocyte telomere length and bipolar disorder risk: evidence from mendelian randomization analysis [J]. *Peer J*, 2023, 11: e15129.
- [11] 刘梓桑, 郑瑛瑛, 袁梦琪, 等. 趋化因子 CCL2 与肺癌的因果关系: 两样本孟德尔随机化研究[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(4): 532-536.
- [12] 夏晓琳, 刘晔, 徐晓冰, 等. 甲状腺功能减退症与冠心病因果关系的孟德尔随机化研究[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(3): 412-416.
- [13] SEKULA P, DEL G M, PATTARO C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3253-3265.
- [14] ZONNEVELD M H, TROMPET S, JUKEMA J W, et al. Exploring the possible causal effects of cardiac blood biomarkers in dementia and cognitive performance: a Mendelian randomization study[J]. *Geroscience*, 2023, 45(6): 3165-3174.
- [15] 徐军, 徐涯鑫, 高亚南, 等. 溃疡性结肠炎与胰腺炎的孟德尔随机化研究[J]. *预防医学*, 2024, 36(1): 26-29, 33.
- [16] LLOYD E C, REED Z E, WOOTTON R E. The absence of association between anorexia nervosa and smoking: converging evidence across two studies[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2023, 32(7): 1229-1240.
- [17] CARTER A R, FRASER A, HOWE L D, et al. Why caution should be applied when interpreting and promoting findings from Mendelian randomisation studies[J]. *Gen Psychiatry*, 2023, 36(4): e101047.
- [18] BURGESS S, BOWDEN J, FALL T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants [J]. *Epidemiology*, 2017, 28(1): 30-42.
- [19] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [20] PARIHAR R, MAHONEY J R, VERGHESE J. Relationship of gait and cognition in the elderly [J]. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep*, 2013, 2(3): 10.
- [21] JORDAN A S, MCSHARRY D G, MALHOTRA A. Adult obstructive sleep apnoea [J]. *Lancet*, 2014, 383(9918): 736-747.
- [22] DZIERZEWSKI J M, DAUTOVICH N, RAVYTS S. Sleep and cognition in older adults [J]. *Sleep Med Clin*, 2018, 13(1): 93-106.
- [23] NAIR D, ZHANG S X, RAMESH V, et al. Sleep fragmentation induces cognitive deficits via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent pathways in mouse [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(11): 1305-1312.
- [24] YAGGI H K, CONCATO J, KERNAN W N, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19): 2034-2041.
- [25] MUNOZ R, DURAN-CANTOLLA J, MARTÍNEZ-VILA E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly [J]. *Stroke*, 2006, 37(9): 2317-2321.
- [26] ARZT M, YOUNG T, FINN L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(11): 1447-1451.