

# 睡眠与衰弱的孟德尔随机化研究

杨玉丹<sup>1</sup>, 杨红<sup>1</sup>, 骆沛洋<sup>2</sup>, 宋杰<sup>1</sup>, 孙晓慧<sup>1</sup>, 叶丁<sup>1</sup>, 毛盈颖<sup>1</sup>, 李佳昱<sup>1</sup>

1. 浙江中医药大学公共卫生学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

**摘要:** **目的** 采用两样本双向孟德尔随机化 (MR) 方法分析睡眠与衰弱的关联, 为衰弱的预防和干预提供依据。**方法** 睡眠时间、失眠和清晨型睡眠相关单核苷酸多态性 (SNP) 资料来自全基因组关联研究 (GWAS) 或 GWAS Meta 分析, 分别包含 446 118、1 331 010 和 697 828 名研究对象; 衰弱采用衰弱指数评估, 相关 SNP 资料来自一项包含 175 226 名研究对象的 GWAS Meta 分析。采用逆方差加权法进行双向 MR 分析, 并采用加权中位数法、最大似然比法、MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 检验法进行敏感性分析。**结果** 正向 MR 分析结果显示, 较长的睡眠时间 ( $\beta=-0.170$ , 95%CI:  $-0.255 \sim -0.085$ )、清晨型睡眠 ( $\beta=-0.036$ , 95%CI:  $-0.058 \sim -0.014$ ) 可能降低衰弱风险; 失眠可能增加衰弱风险 ( $\beta=0.167$ , 95%CI:  $0.149 \sim 0.184$ )。反向 MR 分析结果显示, 衰弱可能增加失眠风险 ( $OR=1.645$ , 95%CI:  $1.278 \sim 2.117$ )。双向 MR 分析结果均具有稳健性, 并可排除异质性、水平多效性产生的影响。**结论** 睡眠时间、失眠、清晨型睡眠与衰弱存在因果关系。

**关键词:** 睡眠时间; 失眠; 清晨型睡眠; 衰弱; 孟德尔随机化

中图分类号: R592 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2024) 12-1082-05

## Association between sleep and frailty: a Mendelian randomization study

YANG Yudan<sup>1</sup>, YANG Hong<sup>1</sup>, LUO Peiyang<sup>2</sup>, SONG Jie<sup>1</sup>, SUN Xiaohui<sup>1</sup>, YE Ding<sup>1</sup>, MAO Yingying<sup>1</sup>, LI Jiayu<sup>1</sup>

1. School of Public Health, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China;

2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China

**Abstract: Objective** To examine the association between sleep and frailty using the bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) approach, so as to provide the basis for the prevention and intervention of frailty. **Methods** The data on single nucleotide polymorphisms (SNP) related to sleep duration, insomnia and morning chronotype were collected from genome-wide association studies (GWAS) and meta-analysis of GWAS, involving 446 118, 1 331 010 and 697 828 participants, respectively. The frailty was evaluated using the frailty index, and the relevant SNP data were collected from a meta-analysis of GWAS involving 175 226 participants. A bidirectional MR analysis was performed using the inverse-variance weighted method. Sensitivity analyses employed the weighted median method, the maximum likelihood-based method, the MR-Egger regression, and the MR-PRESSO test. **Results** Forward MR analysis showed that longer sleep duration ( $\beta=-0.170$ , 95%CI:  $-0.255$  to  $-0.085$ ) and morning chronotype ( $\beta=-0.036$ , 95%CI:  $-0.058$  to  $-0.014$ ) decreased the risk of frailty, while insomnia increased the risk of frailty ( $\beta=0.167$ , 95%CI:  $0.149-0.184$ ). Reverse MR analysis showed that frailty increased the risk of insomnia ( $OR=1.645$ , 95%CI:  $1.278-2.117$ ). Both bidirectional MR results were robust, which excluded the impact of heterogeneity and horizontal pleiotropy. **Conclusion** Sleep duration, insomnia, and morning chronotype are associated with frailty.

**Keywords:** sleep duration; insomnia; morning chronotype; frailty; Mendelian randomization

衰弱是一种多因素的老年综合征, 表现为生理功能下降和对压力的敏感性增加。睡眠障碍会严重影响

机体生理功能, 增加衰弱风险<sup>[1]</sup>。睡眠时间不足、失眠和睡眠时型不规律是 3 种较为常见的睡眠障碍表现, 可能以不同方式影响衰弱的发生。已有多项观察性研究提示睡眠时间与衰弱之间的关联, 但研究结果并不一致<sup>[2-3]</sup>。失眠与老年人衰弱风险增加有关<sup>[4]</sup>, 但两者是否存在双向因果关系尚未明确。睡眠时型指个体在睡眠-觉醒时间上的主观倾向性, 分

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.12.017

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2024KY1192); 浙江中医药大学校级科研项目 (2022RCZXK04)

作者简介: 杨玉丹, 硕士研究生在读, 公共卫生专业

通信作者: 李佳昱, E-mail: ljiy@zcmu.edu.cn

为早睡早起的清晨型和晚睡晚起的夜晚型，与生活方式紧密相关，影响健康状态<sup>[5-6]</sup>，但其与衰弱的关系尚未得到证实。本研究采用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法分析睡眠时间、失眠、清晨型睡眠与衰弱的潜在因果关系，为衰弱的预防和干预提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

睡眠时间 (包括午睡时间) 相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 资料来源于英国生物银行的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS)，包含 446 118 名研究对象<sup>[7]</sup>。失眠相关 SNP 资料来源于一项包含 1 331 010 名研究对象的 GWAS<sup>[8]</sup>。清晨型睡眠相关 SNP 资料来源于一项包含 697 828 名研究对象的 GWAS Meta 分析<sup>[9]</sup>。衰弱状况采用衰弱指数评价，衰弱指数相关 SNP 资料来源于一项包含 175 226 名研究对象的 GWAS Meta 分析 (其中 164 610 名来自英国生物银行，10 616 名来自瑞典 TwinGene 生物库)<sup>[10]</sup>。

### 1.2 方法

本研究采用两样本双向 MR 方法分析睡眠时间、失眠、清晨型睡眠与衰弱的关联。MR 分析需满足 3 个核心假设：(1) 工具变量与暴露因素密切相关；(2) 工具变量与混杂因素相互独立；(3) 工具变量仅通过暴露因素影响结局。

#### 1.2.1 工具变量的筛选

工具变量需满足以下条件：(1) SNP 与相关暴露表型存在统计学关联 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ )；(2) SNP 之间不存在连锁不平衡性 ( $r^2 < 0.01$ , kb > 250)；(3) 相关暴露表型的 SNP 与结局不存在统计学关联 ( $P \geq 5 \times 10^{-8}$ )。经筛选，纳入 71 个 SNP 作为睡眠时间的工具变量，182 个 SNP 作为失眠的工具变量，264 个 SNP 作为清晨型睡眠的工具变量，14 个 SNP 作为衰弱的工具变量。

通过计算  $F$  统计量评估工具变量强度，排除弱工具变量偏倚。计算公式为  $F = R^2 (N-1-k) / [k (1-R^2)]$ ，其中， $N$  为暴露的样本量， $k$  为 SNP 个数， $R^2$  为筛选的工具变量所解释的变异比例。 $F > 10$  表明弱工具变量的可能性较小。

#### 1.2.2 MR 分析

以逆方差加权 (inverse-variance weighted, IVW) 法为主要分析方法。采用 Cochran  $Q$  检验判断工具变量之间是否存在异质性， $P < 0.05$  表示存在异质性，

采用随机效应模型评估暴露与结局的关联；反之采用固定效应模型。IVW 法基于加权线性回归模型，利用比值法计算单个工具变量的 Wald 比值，并将每个估计值结合后进行加权合并，得到总估计值，从而评估因果关联。

#### 1.2.3 敏感性分析

为检验结果的稳健性，采用加权中位数法、最大似然比法、MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 检验法进行敏感性分析。加权中位数法通过合并多个 SNP 的效应量估计因果关系，即使 50% 的工具变量无效，加权中位数法也可提供稳健的估计值<sup>[11]</sup>。最大似然比法在 SNP 暴露效应存在测量误差时，能够提供更为可靠的估计<sup>[12]</sup>。MR-Egger 回归法允许 SNP 之间存在多效性，提供因果关系结果，并通过将截距项纳入回归分析，评估潜在的水平多效性，截距项  $P > 0.05$  表明不存在水平多效性<sup>[13]</sup>。MR-PRESSO 检验法可识别水平多效性，并剔除离群值后重新评估因果关联<sup>[14]</sup>。

本研究还使用 GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>) 手动搜索多效性 SNP，排除与潜在混杂表型相关的 SNP ( $P < 5 \times 10^{-8}$ )。最终纳入 62 个 SNP 作为睡眠时间的工具变量，136 个 SNP 作为失眠的工具变量，210 个 SNP 作为清晨型睡眠的工具变量，11 个 SNP 作为衰弱的工具变量，并重新采用 IVW 法分析。

#### 1.3 统计分析

采用 R 4.1.2 软件的 Mendelian Randomization 和 MR-PRESSO 包。IVW 法分析结果采用 Bonferroni 法进行多重校正，以  $P < 0.017$  ( $0.05/3$ ) 为差异有统计学意义； $0.017 \leq P < 0.05$  可认为是提示性证据。

## 2 结果

### 2.1 正向 MR 分析结果

睡眠工具变量的  $F$  值范围为 25.5~429.6，提示存在弱工具变量偏倚的可能性小。Cochran  $Q$  检验显示睡眠时间、失眠和清晨型睡眠的工具变量存在异质性 (均  $P < 0.001$ )，因此采用随机效应模型。结果显示，较长的睡眠时间可降低衰弱风险，加权中位数法、最大似然比法和 MR-PRESSO 检验法的结果与 IVW 法相似；发现 4 个离群值，校正后结果保持不变；上述关联未受到水平多效性的影响 ( $P_{\text{截距项}} = 0.543$ )。失眠可增加衰弱风险，加权中位数法、最大似然比法和 MR-PRESSO 检验法的结果与 IVW 法相似；发现 1 个离群值，校正后结果保持不变；上述

关联受到水平多效性的影响 ( $P_{\text{截距项}} < 0.001$ ), 去除多效性 SNP 后结果保持不变。清晨型睡眠可降低衰弱风险, 最大似然比法、MR-PRESSO 检验法的结果与 IVW 法相似; 发现 3 个离群值, 校正后结果保持不变; 上述关联未受到水平多效性的影响 ( $P_{\text{截距项}} = 0.109$ )。见表 1。

表 1 睡眠与衰弱的正向 MR 分析结果

Table 1 Forward MR analysis of the association between sleep and frailty

项目	SNP 数量	$\beta$ 值 (95%CI)	P 值
<b>睡眠时间</b>			
IVW	71	-0.170 (-0.255~-0.085)	<0.001
加权中位数	71	-0.189 (-0.279~-0.099)	<0.001
最大似然比	71	-0.173 (-0.260~-0.087)	<0.001
MR-Egger 回归	71	-0.075 (-0.393~0.243)	0.645
MR-PRESSO 检验	71	-0.170 (-0.255~-0.085)	<0.001
MR-PRESSO 检验 (校正离群值)	67	-0.200 (-0.271~-0.130)	<0.001
IVW (去除多效性 SNP)	62	-0.160 (-0.250~-0.069)	0.001
<b>失眠</b>			
IVW	182	0.167 (0.149~0.184)	<0.001
加权中位数	182	0.169 (0.147~0.190)	<0.001
最大似然比	182	0.168 (0.150~0.186)	<0.001
MR-Egger 回归	182	0.045 (-0.025~0.116)	0.210
MR-PRESSO 检验	182	0.167 (0.149~0.184)	<0.001
MR-PRESSO 检验 (校正离群值)	181	0.169 (0.151~0.186)	<0.001
IVW (去除多效性 SNP)	136	0.169 (0.149~0.190)	<0.001
<b>清晨型睡眠</b>			
IVW	264	-0.036 (-0.058~-0.014)	0.002
加权中位数	264	-0.020 (-0.046~0.006)	0.130
最大似然比	264	-0.036 (-0.058~-0.013)	0.002
MR-Egger 回归	264	0.012 (-0.050~0.075)	0.700
MR-PRESSO 检验	264	-0.036 (-0.058~-0.014)	0.002
MR-PRESSO 检验 (校正离群值)	261	-0.034 (-0.055~-0.013)	0.002
IVW (去除多效性 SNP)	210	-0.054 (-0.078~-0.029)	<0.001

## 2.2 反向 MR 分析结果

衰弱工具变量的  $F$  值中位数为 33.5, 提示存在弱工具变量偏倚的可能性小。Cochran  $Q$  检验显示衰弱的工具变量存在异质性 (均  $P < 0.001$ ), 因此采用随机效应模型。结果显示, 衰弱可增加失眠风险, 加权中位数法、最大似然比法和 MR-PRESSO 检验法的结果与 IVW 法相似; 发现 2 个离群值, 校正后结果保持不变; 上述关联受到水平多效性的影响

( $P_{\text{截距项}} = 0.030$ ), 去除多效性 SNP 后结果保持不变。未发现衰弱与睡眠时间、清晨型睡眠存在反向因果关系 (均  $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 睡眠与衰弱的反向 MR 分析结果

Table 2 Reverse MR analysis of the association between sleep and frailty

项目	SNP 数量	OR 值 (95%CI)	P 值
<b>睡眠时间</b>			
IVW	14	0.910 (0.811~1.020)	0.104
加权中位数	14	0.994 (0.909~1.087)	0.898
最大似然比	14	0.908 (0.806~1.023)	0.114
MR-Egger 回归	14	1.184 (0.710~1.974)	0.518
MR-PRESSO 检验	14	0.910 (0.811~1.020)	0.128
MR-PRESSO 检验 (校正离群值)	12	0.971 (0.899~1.047)	0.460
IVW (去除多效性 SNP)	11	0.887 (0.775~1.017)	0.085
<b>失眠</b>			
IVW	14	1.645 (1.278~2.117)	<0.001
加权中位数	14	1.489 (1.187~1.867)	0.001
最大似然比	14	1.682 (1.299~2.179)	<0.001
MR-Egger 回归	14	0.562 (0.208~1.522)	0.257
MR-PRESSO 检验	14	1.645 (1.278~2.117)	0.002
MR-PRESSO 检验 (校正离群值)	12	1.470 (1.179~1.833)	0.006
IVW (去除多效性 SNP)	11	1.564 (1.183~2.067)	0.002
<b>清晨型睡眠</b>			
IVW	14	0.953 (0.732~1.240)	0.720
加权中位数	14	0.977 (0.815~1.170)	0.798
最大似然比	14	0.952 (0.719~1.260)	0.729
MR-Egger 回归	14	0.990 (0.290~3.337)	0.988
MR-PRESSO 检验	14	0.953 (0.732~1.240)	0.725
MR-PRESSO 检验 (校正离群值)	10	0.894 (0.789~1.013)	0.113
IVW (去除多效性 SNP)	11	0.886 (0.695~1.130)	0.331

## 3 讨论

本研究采用两样本双向 MR 方法, 利用大规模欧洲人群 GWAS 数据评估睡眠 (睡眠时间和失眠和清晨型睡眠) 与衰弱的关联, 结果显示, 较长的睡眠时间和清晨型睡眠可能降低衰弱风险, 而失眠可能增加衰弱风险, 并且衰弱也可能增加失眠风险。

睡眠时间过长或过短可能会导致激素变化、代谢异常和炎症反应等, 从而增加衰弱的易感性<sup>[3]</sup>。本研究发现较长的睡眠时间可能降低衰弱风险。然而, 一项 Meta 分析结果显示, 与睡眠时间 6~8 h 的老

年人相比,睡眠时间>8 h 和<6 h 的老年人衰弱风险显著增加<sup>[15]</sup>。一项基于 5 994 名美国老年男性的队列研究发现,与睡眠时间 7~8 h 的老年人相比,睡眠时间>8 h 和<7 h 与老年人衰弱无关<sup>[16]</sup>。另一项针对 7 623 名中国老年人的队列研究显示,与睡眠时间 6~10 h 的老年人相比,睡眠时间>10 h 的老年人衰弱风险增加,而睡眠时间<6 h 与衰弱无统计学关联<sup>[17]</sup>。因此,睡眠时间与衰弱的关系存在争议,研究结果的差异可能与研究人群、睡眠时间评估方法、睡眠时间长短的定义等不同有关。

失眠与机体炎症反应激活、胰岛素抵抗加剧及氧化应激水平增加密切相关,会引起蛋白质合成障碍和肌肉减少症,从而导致衰弱<sup>[18-19]</sup>。本研究发现,失眠与衰弱存在双向因果关系。TANG 等<sup>[20]</sup>研究发现,入睡性失眠可能导致身体功能下降,从而增加衰弱风险。一项 Meta 分析发现衰弱的老年人患抑郁症风险较高,可能增加失眠风险<sup>[21]</sup>。此外,在一项针对 3 844 名日本老年人的队列研究发现,失眠会引起并加剧衰弱,同时衰弱也会导致失眠症状<sup>[22]</sup>。

对于睡眠时型,一项针对 103 名社区老年人的横断面研究显示,相较于健康老年人,处于衰弱前期或衰弱的老年人更易表现出夜晚型睡眠<sup>[23]</sup>,提示老年人衰弱与睡眠时型可能存在相关性。睡眠时型与生活方式(如体力活动和饮食等)密切相关,生活方式对衰弱的发生起重要作用<sup>[5]</sup>。既往研究表明,睡眠时型与代谢综合征<sup>[24]</sup>、心血管疾病<sup>[25]</sup>等慢性病有关,这些疾病也被认为是衰弱的重要危险因素<sup>[26-27]</sup>。目前有关清晨型睡眠与衰弱的观察性研究较少,本研究发现清晨型睡眠能显著降低衰弱风险,为睡眠时型与衰弱的因果关系提供了理论依据。

本研究存在一定的局限性。由于数据资源有限,本研究纳入的研究对象均为欧洲人群,研究结果在其他人群中推广受限。同时,本研究采用 GWAS 数据,无法探索睡眠与衰弱的非线性关系,对睡眠与衰弱的因果关系只能作初步推断,潜在的生物学机制尚不完全清楚。由于目前已经公开的睡眠时型 GWAS 数据库主要包含清晨型睡眠和未分类的睡眠时型数据,本研究无法探讨夜晚型睡眠与衰弱的关联。

#### 参考文献

[1] 林静静,杜雨珊,梁明斌,等.中老年人衰弱与生活行为因素的关联研究[J].预防医学,2022,34(3):263-267.  
[2] ZHAO Y L, LU Y, ZHAO W Y, et al.Long sleep duration is as-

sociated with cognitive frailty among older community-dwelling adults: results from West China Health and Aging Trend study [J].BMC Geriatr, 2021, 21(1):608-615.

- [3] ZHU Y Q, FAN J N, LV J, et al.Maintaining healthy sleep patterns and frailty transitions: a prospective Chinese study [J]. BMC Med, 2022, 20(1):354-362.  
[4] FAN J Y, LIU Y T, WANG Q, et al.Association of insomnia and multidimensional frailty in community-dwelling older adults: a cross-sectional survey [J].J Clin Nurs, 2022, 31(1/2):167-173.  
[5] NAUHA L, JURVELIN H, ALA-MURSULA L, et al.Chronotypes and objectively measured physical activity and sedentary time at midlife [J].Scand J Med Sci Sports, 2020, 30(10):1930-1938.  
[6] MAKAREM N, PAUL J, GIARDINA E G V, et al.Evening chronotype is associated with poor cardiovascular health and adverse health behaviors in a diverse population of women [J].Chronobiol Int, 2020, 37(5):673-685.  
[7] DASHTI H S, JONES S E, WOOD A R, et al.Genome-wide association study identifies genetic loci for self-reported habitual sleep duration supported by accelerometer-derived estimates [J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1100-1111.  
[8] JANSEN P R, WATANABE K, STRINGER S, et al.Genome-wide analysis of insomnia in 1 331 010 individuals identifies new risk loci and functional pathways [J].Nat Genet, 2019, 51(3):394-403.  
[9] JONES S E, LANE J M, WOOD A R, et al.Genome-wide association analyses of chronotype in 697 828 individuals provides insights into circadian rhythms [J].Nat Commun, 2019, 10(1):343-353.  
[10] ATKINS J L, JYLHÄVÄJ, PEDERSEN N L, et al.A genome-wide association study of the frailty index highlights brain pathways in ageing [J].Aging Cell, 2021, 20(9):1-13.  
[11] 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.  
[12] LIN Z T, XUE H R, PAN W.Robust multivariable Mendelian randomization based on constrained maximum likelihood [J].Am J Hum Genet, 2023, 110(4):592-605.  
[13] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al.Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: the role of the  $I^2$  statistic [J].Int J Epidemiol, 2016, 45(6):1961-1974.  
[14] 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.  
[15] POURMOTABBED A, BOOZARI B, BABAEI A, et al.Sleep and frailty risk: a systematic review and meta-analysis [J].Sleep Breath, 2020, 24(3):1187-1197.  
[16] ENSRUD K E, BLACKWELL T L, ANCOLI-ISRAEL S, et al.

- MANESH H, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of the maternity blues in the postpartum period [J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2020, 49 (2): 127-136.
- [5] LANDMAN A, NGAMENI E G, DUBREUCQ M, et al. Postpartum blues: a predictor of postpartum depression, from the IGEDEPP Cohort [J]. *Eur Psychiatry*, 2024, 67 (1): 1-9.
- [6] CHIA M S, AHMAD HATIB N A B, CHEW E C S, et al. Association of postpartum depression with child growth and developmental outcomes: a community-based study [J/OL]. *Singapore Med J*, 2024 [2024-11-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38478737>. DOI: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2023-107.
- [7] MANURUNG S, SETYOWATI S. Development and validation of the maternal blues scale through bonding attachments in predicting postpartum blues [J]. *Malays Fam Physician*, 2021, 16 (1): 64-74.
- [8] 王晓娇, 夏海鸥. 基于 Brislin 经典回译模型的新型翻译模型的构建及应用 [J]. *护理学杂志*, 2016, 31 (7): 61-63.
- [9] LEE D T, YIP S K, CHIU H F, et al. Detecting postnatal depression in Chinese women: validation of the Chinese version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale [J]. *Br J Psychiatry*, 1998, 172 (5): 433-437.
- [10] 杨洁梅, 杨巧红, 李耀霞, 等. 妊娠期糖尿病孕妇生活质量量表的汉化和信效度检验 [J]. *中华护理杂志*, 2021, 56 (5): 795-800.
- [11] 张学颖, 尹雪梅, 张晓翠, 等. 新生儿重症监护室父亲支持量表的汉化及信效度检验 [J]. *中华护理杂志*, 2021, 56 (8): 1275-1280.
- [12] 张晨, 周云仙. 我国护理测量工具文献中内容效度指数应用误区分析 [J]. *护理学杂志*, 2020, 35 (4): 86-88, 92.
- [13] 王慧, 於茗, 吴玉霞, 等. 老年-八项问卷的汉化及在癌症患者中的信效度检验 [J]. *护士进修杂志*, 2024, 39 (14): 1500-1505.
- [14] 刘源, 刘红云. 结构方程模型应用 [M]. 北京: 北京师范大学出版社, 2020.
- [15] 李萍萍, 陈美芬, 赵凤敏, 等. 糖尿病社区管理医生流感疫苗推荐工作满意度问卷信度效度评价 [J]. *预防医学*, 2020, 32 (2): 130-134.
- [16] 杨柳, 李智慧, 孔燕, 等. 婴幼儿照顾者的口腔健康照护能力评估量表的编制及信效度检验 [J]. *中华护理杂志*, 2024, 59 (10): 1218-1225.
- [17] 王慎玉, 甘正凯, 胡晓松, 等. 儿童生命质量测定量表用于流感儿童评价的信度和效度研究 [J]. *预防医学*, 2020, 32 (5): 471-474.
- [18] TOSTO V, CECCOBELLI M, LUCARINI E, et al. Maternity blues: a narrative review [J]. *J Pers Med*, 2023, 13 (1): 154-167.
- [19] 高兴莲, 郭莉. 术中获得感性压力性损伤危险因素评估量表的编制及信效度检验 [J]. *中华护理杂志*, 2021, 56 (4): 556-560.

收稿日期: 2024-08-05 修回日期: 2024-11-07 本文编辑: 徐亚慧

## (上接第 1085 页)

- Sleep disturbances and risk of frailty and mortality in older men [J]. *Sleep Med*, 2012, 13 (10): 1217-1225.
- [17] CHEN S, WANG Y, WANG Z, et al. Sleep duration and frailty risk among older adults: evidence from a retrospective, population-based cohort study [J]. *J Nutr Health Aging*, 2022, 26 (4): 383-390.
- [18] WEN Q, YAN X, REN Z, et al. Association between insomnia and frailty in older population: a meta-analytic evaluation of the observational studies [J]. *Brain Behav*, 2023, 13 (1): 1-12.
- [19] UMEGAKI H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16 (3): 293-299.
- [20] TANG J Y M, LUO H, TSE M, et al. The relationship between insomnia symptoms and frailty in community-dwelling older persons: a path analysis [J]. *Sleep Med*, 2021, 84: 237-243.
- [21] SOYSAL P, VERONESE N, THOMPSON T, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 36: 78-87.
- [22] NEMOTO Y, SATO S, KITABATAKE Y, et al. Bidirectional relationship between insomnia and frailty in older adults: a 2-year longitudinal study [J/OL]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2021, 97 [2024-08-27]. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104519>.
- [23] MAEKAWA H, KUME Y. Imbalance of nonparametric rest-activity rhythm and the evening-type of chronotype according to frailty indicators in elderly community dwellers [J]. *Chronobiol Int*, 2019, 36 (9): 1208-1216.
- [24] MAGHSOUDIPOUR M, ALLISON M A, PATEL S R, et al. Associations of chronotype and sleep patterns with metabolic syndrome in the Hispanic community health study/study of Latinos [J]. *Chronobiol Int*, 2022, 39 (8): 1087-1099.
- [25] BALDANZI G, HAMMAR U, FALL T, et al. Evening chronotype is associated with elevated biomarkers of cardiometabolic risk in the EpiHealth cohort: a cross-sectional study [J]. *Sleep*, 2022, 45 (2): 1-10.
- [26] MCCARTHY K, LAIRD E, O'HALLORAN A M, et al. Association between metabolic syndrome and risk of both prevalent and incident frailty in older adults: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) [J/OL]. *Exp Gerontol*, 2023, 172 [2024-08-27]. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.112056>.
- [27] ZHU J H, ZHOU D, WANG J, et al. Frailty and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study [J/OL]. *Age Ageing*, 2022, 51 (11) [2024-08-27]. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac256>.

收稿日期: 2024-05-30 修回日期: 2024-08-27 本文编辑: 徐文璐