

基于两样本孟德尔随机化研究抑郁症和抗抑郁药物靶基因与睡眠呼吸暂停的关联

陈婵,李巨章,何稳,吴巧珍

(苏州大学附属苏州市第九人民医院呼吸与危重症学科,江苏 苏州 215000)

摘要:目的 研究抑郁症与阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的因果关系,从抗抑郁药物靶点中寻找治疗 OSA 合并抑郁症的潜在靶点。方法 从全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)获取抑郁症和 OSA 的相关遗传变异数据;从 eQTLGen Consortium 获得抗抑郁药物靶点的编码基因数据;分别以抑郁症和抗抑郁药物靶点作为暴露,OSA 为结局,进行两样本孟德尔随机化方法(two-sample Mendelian randomization, TSMR)分析。将与暴露变量强相关的单核苷酸多态性(single nucleotide poly-morphisms, SNP)作为工具变量,采用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)作为分析因果关系的主要方法,MR-Egger、加权中位数法(weighted median, WME)、简易模式法(simple mode, SM)和加权模式法(weighted mode, WM)作为次要方法进行 TSMR 分析;采用 MR-PRESSO 和留一法进行敏感度分析,Cochran's Q 检验和 MR-Egger 截距测试检测异质性和水平多效性,漏斗图评估潜在偏倚。结果 IVW 分析结果显示,遗传预测的抑郁症与 OSA 风险增加存在因果关系($OR = 1.180, 95\%CI = 1.065 \sim 1.306, P = 0.001$);Cochran's Q 检验和 MR-Egger 截距测试结果不显示存在异质性和水平多效性;MR-PRESSO 检验和留一法检验结果显示剔除任何一个 SNP 对因果关系的影响均不显著;漏斗图显示左右分布大致均匀。抗抑郁药物靶点 HTR3A ($OR = 1.174, 95\%CI = 1.022 \sim 1.350, P = 0.024$)和 GRIN3A ($OR = 1.227, 95\%CI = 1.126 \sim 1.338, P < 0.001$)的表达会使 OSA 风险增加。结论 抑郁症会增加 OSA 发病风险,抗抑郁药物靶点 HTR3A 和 GRIN3A 可能成为治疗抑郁症合并 OSA 的候选药物靶点。

关键词:孟德尔随机化;抑郁症;阻塞性睡眠呼吸暂停;抗抑郁药物靶点

中图分类号:R749

文献标志码:A

Association of depression and antidepressant drug target genes with sleep apnea based on two-sample Mendelian randomization

CHEN Chan, LI Juzhang, HE Wen, WU Qiaozhen

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Suzhou Ninth Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To explore the causal relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and depression and to find potential targets for the treatment of OSA with depression from the targets of antidepressant drugs. **Methods** Data on genetic variants associated with depression and OSA were obtained from genome-wide association studies (GWAS). The coding gene data of antidepressant drug targets were obtained from eQTLGen Consortium website. TSMR analysis was performed with depression and antidepressant drug targets as exposure and OSA as outcome. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) strongly associated with exposure variables were used as instrumental variables, and inverse-variance weighted (IVW) was used as the main analysis method while MR-Egger, weighted median (WME), simple mode (SM) and weighted mode (WM) were used as supplementary evidence for TSMR analysis. Sensitivity analysis was

performed with MR-PRESSO and leave-one-out method, excluding each instrumental variable to observe its influence on the overall estimation. Cochran's Q test and MR-Egger intercept test were used to determine heterogeneity and horizontal pleiotropy. Funnel plot was used to assess potential bias. **Results** IVW analysis showed that there was a causal relationship between genetic prediction of depression and increased risk of OSA (OR = 1.180, 95% CI = 1.065-1.306, P = 0.001). Cochran's Q test and MR-Egger intercept test showed no heterogeneity and horizontal pleiotropy. MR-PRESSO test and leave-one-out test indicated that the effect of excluding any SNP on causality was not significant, and the funnel plot showed that the left and right distribution was roughly uniform. The expression of antidepressant drug targets HTR3A (OR = 1.174, 95% CI = 1.022-1.350, P = 0.024) and GRIN3A (OR = 1.227, 95% CI = 1.126-1.338, P < 0.001) had a causal relationship with increased risk of OSA. **Conclusion** Depression can increase the risk of OSA, and the antidepressant drug targets HTR3A and GRIN3A may be candidate drug targets for the treatment of depression with OSA.

Key words: Mendelian randomization; Depression; Obstructive sleep apnea; Antidepressant drug targets

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种临床常见的睡眠呼吸障碍疾病,其特征性病理改变为睡眠期间上气道反复塌陷,可引发间歇性低氧和睡眠结构紊乱,影响患者的生活质量^[1]。抑郁症以情绪低落、兴趣减退、精力丧失为核心症状,与 OSA 共享多种危险因素,如肥胖、高龄等^[2]。流行病学研究显示,抑郁症患者的 OSA 患病率显著高于普通人群^[3],而抑郁症状又可能进一步降低 OSA 患者对持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 等标准治疗的依从性^[4],形成难以破解的临床困境。目前,OSA 合并抑郁症的治疗面临双重挑战:①CPAP 和外科手术等传统疗法存在依从性差、适应证局限等问题^[5];②传统抗抑郁药不仅疗效不确定,还可能加重呼吸事件。因此,针对这一特殊患者群体制定新型治疗策略具有重要的临床意义。

两样本孟德尔随机化 (two-sample Mendelian randomization, TSMR) 是一种基于全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 数据的因果推断方法。该方法利用遗传变异作为工具变量,通过分析基因-暴露-结局的关联,有效控制混杂因素并避免反向因果的干扰,从而提供更高级别的因果证据^[6]。尽管已有研究初步证实抑郁症与 OSA 在遗传水平存在因果关系^[7-8],但关于抗抑郁药物靶点是否可作为 OSA 的潜在治疗靶点的研究仍属空白。本研究基于 GWAS 数据和顺式表达数量性状位点 (cis expression quantitative trait locus, cis-eQTL),采用 MR 方法进一步分析抑郁症与 OSA 的遗传因果关系,并探究抗抑郁药物靶点对 OSA 潜在治疗价值,为开发新型治疗方案提供依据。

1 资料和方法

1.1 数据来源

本研究使用的 GWAS 汇总统计数据均来自公开数据库。抑郁症的 GWAS 数据来自 FinnGen (https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/finn-b-F5_DEPRESSIO/),包括 23 424 例患者和 192 220 例健康对照。OSA 数据来自 European Bioinformatics Institute 数据库^[9],整合了 220 项研究的汇总数据,共纳入 13 818 例患者和 463 035 例对照。上述数据均可在 IEU OpenGWAS project 网站 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 获取。由于样本存在一定重叠,采用 GWAS 样本重叠评估工具 (<https://sb452.shinyapps.io/overlap/>) 对由此可能产生的研究偏倚和 I 类错误风险进行了量化评估,偏倚程度为 0.002,此时 I 型错误率 ≤ 0.05 。抗抑郁药物靶点的编码基因数据来自 eQTLGen Consortium (<https://eqtlgen.org/>) 数据集^[10]。所有数据均来自欧洲血统样本。本研究基于公开数据库,所有原始研究均获得伦理批准,无需额外的知情同意或伦理批准。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

以抑郁症及抗抑郁药物靶标作为暴露变量,以 OSA 作为结局变量,采用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点和 cis-eQTL 作为工具变量,进行两样本 MR 分析。MR 分析需满足 3 个假设:①SNP 必须与暴露因素存在强关联 (相关性假设);②SNP 必须与暴露和结局之间的潜在混杂因素无关 (独立性假设);③SNP 只通过暴露因素影响结局,而不存在其他直接或间接的生物学路径 (排他性假设)。见图 1。

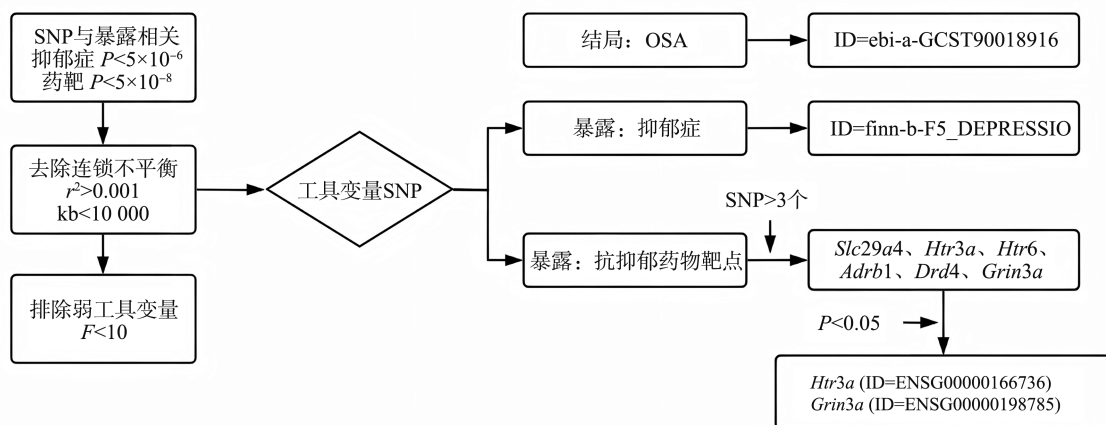


图1 研究设计

Figure 1 Study design

1.2.2 遗传工具构建

对抑郁症和 OSA 的汇总数据进行分级处理,以降低人群分层及样本重叠导致的潜在偏倚。①针对抑郁症的 GWAS 数据进行筛选,考虑到严格的全基因组显著性阈值($P < 5 \times 10^{-8}$)可能造成 SNP 不足,故选择相对宽松的阈值($P < 5 \times 10^{-6}$)进行初筛;②设置运行参数 $r^2 > 0.001$, $kb < 10\ 000$ 以去除连锁不平衡,并排除 $F < 10$ 的弱工具变量;③将筛选后的 SNP 提交至 CASUAL db 平台 (<http://www.mulinlab.org/causaldb/index.html>) 进行潜在混杂因素筛查,并人工剔除与已知因素混杂相关的 SNP;④在 OSA 数据集中提取匹配的 SNP,进行等位基因方向校正,移除回文结构 SNP,并排除与 OSA 直接强关联的 SNP ($P < 5 \times 10^{-8}$)。

1.2.3 药物靶点筛选

根据《抑郁症治疗与管理的专家推荐意见》^[11]及目前临床使用情况,并参考现有抑郁症药物治疗进展的研究^[12],筛选常用抗抑郁药物;在 DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>) 中检索这些药物的靶基因,并从 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 获得 Ensembl ID。基因纳入标准为 SNP 数量 (number of single nucleotide polymorphism, nSNP) > 3 。采用 R 包 TwoSampleMR 从 cis-eQTL 数据集提取对应 SNP,进行相关性筛选 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 及去除连锁不平衡 ($r^2 < 0.001$, $kb > 10\ 000$)。

1.3 统计学处理

采用 R studio 4.3.3 软件中的 R 包 TwoSampleMR 0.6.5 进行 MR 分析。采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 为主要分析方法,MR-Egger、加权中位数法 (weighted median, WME)、

简易模式法 (simple mode, SM) 和加权模式法 (weighted mode, WM) 作为次要方法进行因果推断^[13]。采用 Cochran's Q 分析检测工具变量之间的异质性,MR-PRESSO 法检测离群值,采用留一法进行敏感度分析。检测水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 工具变量筛选

GWAS 样本重叠评估结果显示,纳入数据均符合标准。经相关性筛选 ($P < 5 \times 10^{-6}$) 得到 151 个 SNP;再通过去除连锁不平衡、排除弱工具变量、去除混杂因素相关 SNP 后,得到 29 个 SNP;最后协调碱基方向,排除与 OSA 强相关 SNP,得到 28 个 SNP 用于后续分析。见表 1。

表1 工具变量
Table 1 Instrumental variable

SNP			
rs10058289	rs116127119	rs2507900	rs7164299
rs10140802	rs117020343	rs3135293	rs72662038
rs10880262	rs12491634	rs34004743	rs76895136
rs111399861	rs141654555	rs367668091	rs771122
rs11159917	rs145802336	rs4329857	rs8109725
rs113392839	rs189504242	rs4880603	rs9371564
rs113661867	rs2424608	rs61857747	rs9809577

2.2 抑郁症和 OSA 因果关系 TSMR 分析

IVW 分析结果显示,在遗传水平上,抑郁症与 OSA 发病风险呈正相关 ($OR = 1.180$, $95\% CI = 1.065 \sim 1.306$),结果具有统计学意义 ($P = 0.001$); WME、MR-Egger、WM、SM 的结果均与 IVW 的结果方向一致 ($OR > 1$),表明结果稳健。见图 2。

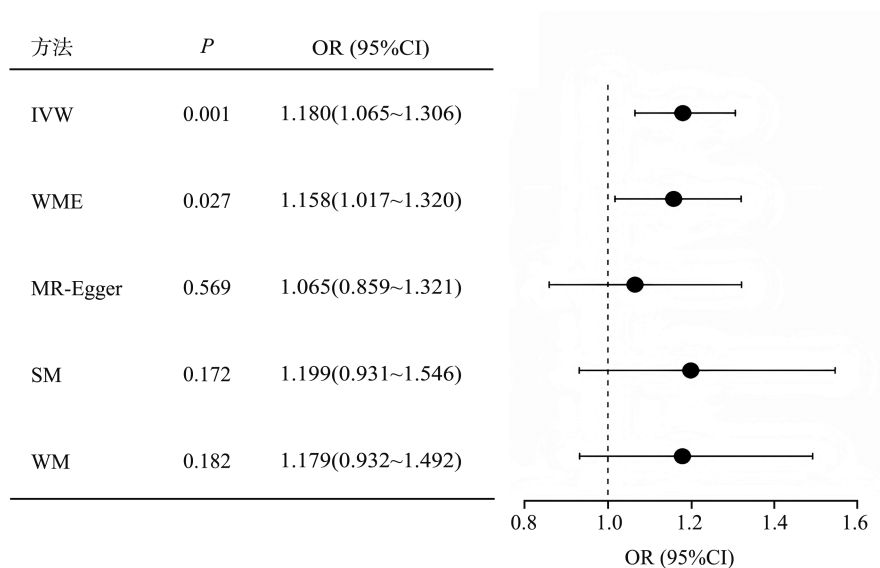


图2 孟德尔随机化森林图

Figure 2 Mendelian randomization forest plot

2.3 敏感性分析

Cochran's *Q* 检验和 MR-Egger 截距测试的结果显示,工具变量之间无异质性和水平多效性($P > 0.05$),MR-PRESSO 和留一法检验结果显示,剔除

任何一个 SNP 对因果关系的影响均不显著。漏斗图显示因果效应的左右分布大致对称,没有受潜在因素的影响而发生偏倚,表明结果稳健。见图 3~5。

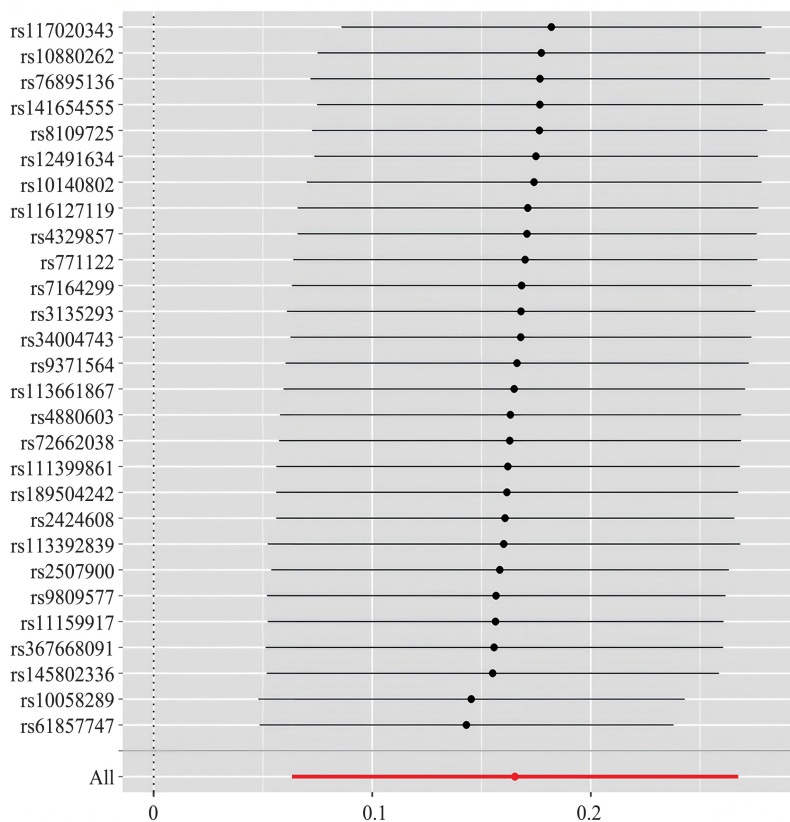


图3 留一法敏感性分析结果

Figure 3 Results of leave-one-out sensitivity analysis

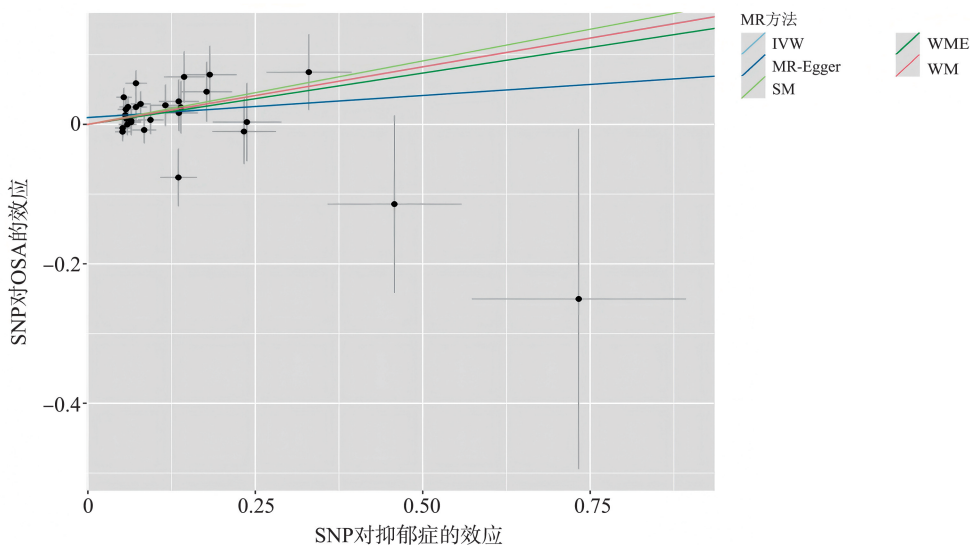


图4 散点图分析结果

Figure 4 Analysis results of scatter plot

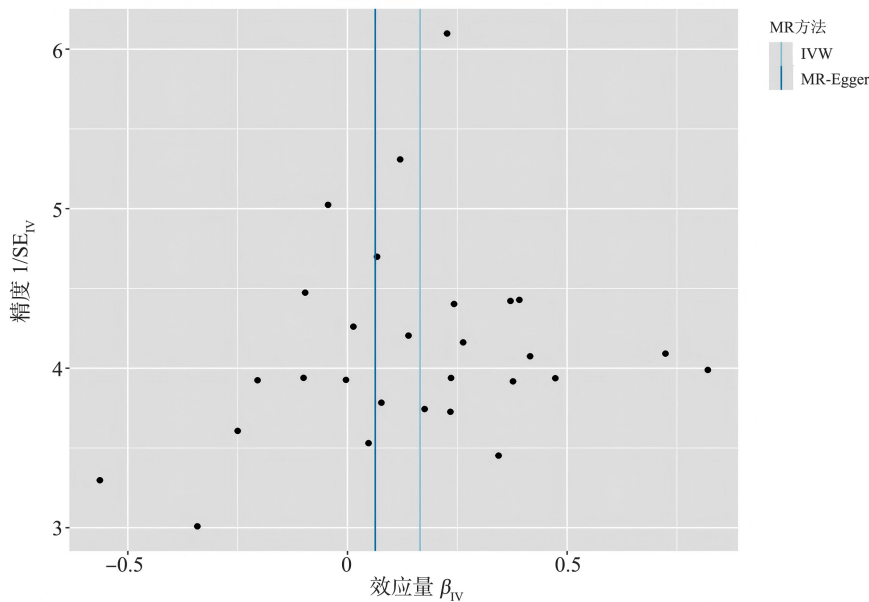


图5 漏斗图分析结果

Figure 5 Analysis results of funnel plot

2.4 常用抗抑郁药物及靶基因

共纳入11类21种常用抗抑郁药物,包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)、去甲肾上腺素能和特异

性5-羟色胺抗抑郁剂(noradrenergic and specific serotonin antidepressants, NaSSA)等,涉及SLC6A4、SLC6A3、SLC6A2、HTR2C等相关靶基因,见表2。初步筛选后nSNP>3个的靶点共6个,分别为HTR3A、GRIN3A、ADRB1、HTR6、DRD4、SLC29A4,见表3。

表2 抗抑郁药物及其靶基因

Table 2 Antidepressants and their target genes

药物	作用靶点
SSRIs	
舍曲林	SLC6A4/SLC6A3/SLC6A2/SLC29A4
氟西汀	SLC6A4/HTR2C
帕罗西汀	SLC6A4/SLC6A2/HTR2A/HTR2B
氟伏沙明	SLC6A4
西酞普兰	SLC6A4
艾司西酞普兰	SLC6A4/HTR1A/HTR2A/HTR2C/SLC6A2/SLC6A3

续表

药物	作用靶点
SNRIs	
文拉法辛	<i>SLC6A4/SLC6A3/SLC6A2</i>
度洛西汀	<i>SLC6A4/SLC6A3/SLC6A2</i>
米那普仑	<i>SLC6A4/SLC6A2</i>
5-HT 调节剂	
曲唑酮	<i>HTR2A/HTR2C/SLC6A4/HTR1A/ADRA1A</i>
NaSSA	
米氮平	<i>HTR2A/ADRA2A/HTR2C</i>
NDRI	
安非他酮	<i>SLC6A3/SLC6A2/HTR3A</i>
褪黑素受体激动剂	
阿戈美拉汀	<i>HTR2C/MTNR1A/MTNR1B</i>
多模式抗抑郁药	
伏硫西汀	<i>SLC6A4/SLC6A2/HTR3A/HTR7/HTR1B/HTR1A/ADRB1</i>
复方制剂	
氟哌噻吨美利曲辛	<i>DRD2/DRD1/HTR2A/ADRA1A/DRD3/DRD4/HTR2C</i>
TCAs	
阿米替林	<i>SLC6A2/SLC6A4/HTR2A/HTR1A/ADRA1A/ADRA1D/ADRA2A/HTR2C/ADRA1B/HTR7/HTR1D/HTR1B/HTR6</i>
多塞平	<i>SLC6A2/SLC6A4/HTR2A/HTR2B/HTR2C/ADRA1A/ADRA1B/ADRA1D/HTR1A/HTR6</i>
丙咪嗪	<i>SLC6A2/SLC6A3/SLC6A4/HTR2A/ADRA1A/ADRA1D/HTR2C/ADRA1B/HTR7/DRD2/HTR1A/HTR6</i>
TRI	
托鲁地文拉法辛	<i>SLC6A4/SLC6A3/SLC6A2</i>
NMDA 受体拮抗剂	
艾司氯胺酮	<i>GRIN2B</i>
右美沙芬	<i>GRIN3A/SLC6A4/SLC6A2</i>

注:去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors, NDRI)、三环类抗抑郁剂(tricyclic antidepressants, TCAs)、三通道单胺能再摄取抑制剂(three-channel monoaminergic reuptake inhibitors, TRI)、N-甲基D-天冬氨酸(N-methyl D-aspartate, NMDA)

表3 初步筛选靶点(nSNPs>3)
Table 3 Initial screening targets (nSNPs>3)

靶点基因	全名	nSNP	P
HTR3A	5-HT 3A 受体	9	0.024
GRIN3A	NMDA 受体 3A 亚基	20	<0.001
ADRB1	肾上腺素受体 β 1	31	0.271
HTR6	5-HT 受体 6	29	0.989
DRD4	多巴胺受体 D4	30	0.416
SLC29A4	单胺类神经递质转运蛋白	27	0.255

2.5 抗抑郁药物靶点与 OSA 分析

对 9 个 *HTR3A* 相关和 20 个 *GRIN3A* 相关的 SNP 的 IVW 分析结果显示,2 种基因遗传水平的增加与 OSA 风险增加呈正相关,结果有统计学意

义($P<0.05$);其他四种方法对 *HTR3A* 和 *GRIN3A* 分析结果 OR 值与 IVW 方向一致,见图 6。敏感度分析、异质性分析及水平多效性分析均显示结果稳健。

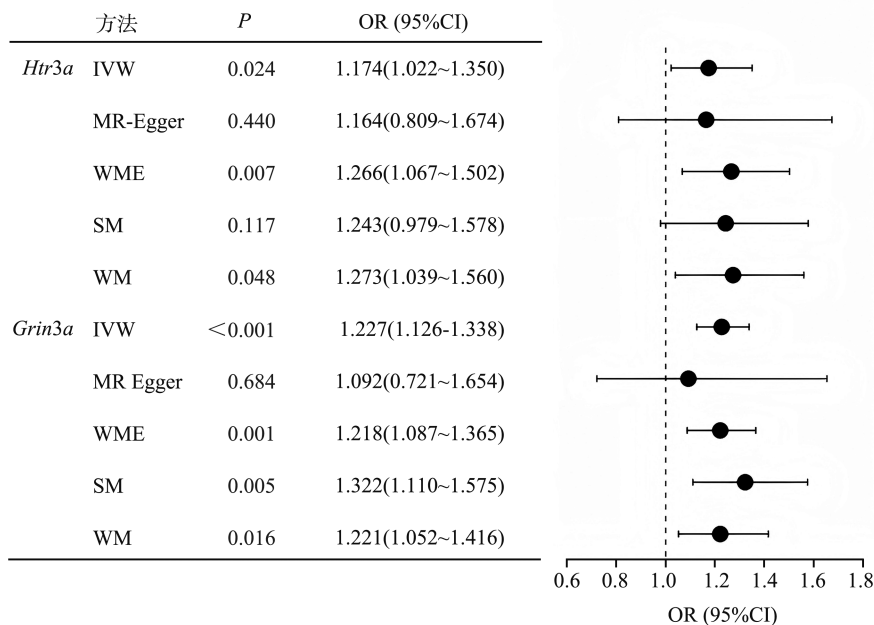


图6 抗抑郁药靶 MR 分析森林图

Figure 6 Forest plot of antidepressant target MR analysis

3 讨论

OSA 是一种常见的睡眠呼吸相关疾病,其临床影响不仅限于增加高血压、冠心病等心血管疾病的风险,还可导致认知功能障碍、性格改变,甚至诱发精神障碍^[14]。抑郁症是全球最常见的精神疾病,以显著而持续的心境低落、兴趣减退和愉快感丧失为主要特征^[15]。有研究表明,精神障碍患者较普通人更易并发 OSA^[16]。Dai 等^[17]进行的大样本调查显示,OSA 患者中抑郁症状的共病率为 47.4%,许多学者已从神经生物学^[18]、炎症机制^[19]等多角度探讨二者的潜在关联。此外,OSA 患者常合并高血压及糖尿病等慢性疾病,可能加剧抑郁症状^[20],提示临床需重视对躯体疾病的同步管理。针对部分治疗依从性差或存在残留心理社会问题的患者,联合经颅刺激等物理治疗或个体化干预方案可能优化疗效^[21]。目前,针对 OSA 合并抑郁症的特异性药物治疗方案仍需进一步探索。本研究通过 TSMR 分析发现,遗传水平的抑郁症易感性增加会使 OSA 风险升高,抗抑郁药物靶基因 *HTR3A* 和 *GRIN3A* 可能成为降低 OSA 风险的潜在治疗靶点,提示调控这两种基因的表达可能对 OSA 合并抑郁症的治疗具有双重疗效。

抑郁症主要通过 SSRIs 抗抑郁药物治疗。鉴于 5-HT 在呼吸调控和睡眠-觉醒调节的关键作用^[22],已有学者探索其在 OSA 治疗中的潜力。Chen

等^[23]研究表明,曲唑酮可显著改善缺血性脑卒中合并 OSA 患者的呼吸暂停低通气指数、呼吸觉醒指数和最低血氧饱和度在等关键指标;Shahbazi 等^[24]的临床试验表明,曲唑酮与托莫西汀联用能显著改善 OSA 患者的呼吸事件指数。本研究结果表明,抗抑郁药相关靶基因确实可能成为 OSA 治疗的新靶点,与上述研究一致,提示抗抑郁药物可纳入 OSA 个体化治疗体系,特别是对于 CPAP 不耐受的患者。后续研究应着重阐明其具体作用机制,并通过生物标志物等方式筛选潜在获益人群,以进一步推进 OSA 的精准化治疗。

5-HT 受体 3 (5-hydroxytryptamine receptor 3, HTR3) 是一种由 A、B、C、D、E 五个亚基组成的配体门控离子通道^[25]。其中, *HTR3A* 亚基是构成功能性受体的核心组分,也是目前大多数药物研究的主要靶点^[26]。作为重要的神经递质,5-HT 不仅参与高碳酸血症通气反应的调控,还在维持上呼吸道张力方面发挥关键作用^[27]。研究表明,5-HT 转运体通过再摄取突触间隙的 5-HT 导致其水平下降,进而引起上气道塌陷^[19];而 CPAP 治疗可显著提升 OSA 患者血清 5-HT 水平^[28],提示抑制 5-HT 再摄取可能对 OSA 治疗有益。HTR3 激活可通过作用于结节神经节抑制呼吸活动^[29],说明阻断 HTR3 或抑制 5-HT 再摄取可改善呼吸功能。这些发现共同表明 *HTR3A* 可作为 OSA 合并抑郁症治疗的潜在靶点,与本研究结论一致。然而,Robillard 等^[30]研究表明,SSIRs 可能加重部分抑郁伴睡眠障碍患者的

呼吸障碍症状,与本研究结果不一致,原因可能与药物引起的睡眠结构改变及缺氧反应有关。未来需要更深入研究神经化学调控在呼吸功能状态依赖性变化中的药理机制,为药物治疗提供更充分的循证依据。

NMDA受体是一种异源多聚体离子通道蛋白,由7个不同基因编码的亚基组合而成^[31],其中*GRIN3A*基因编码的3A亚基作为重要的调控亚基,可通过与其他亚基组合形成具有独特药理特性的功能性受体。NMDA受体拮抗剂作为新型抗抑郁药物,其临床疗效和安全性已得到验证^[32]。本研究结果表明,抑郁症可增加OSA发病风险,而抗抑郁靶点*GRIN3A*可能作为OSA的潜在治疗靶点,与上述研究一致。目前关于NMDA和OSA关系的直接关联研究有限,但已有证据表明NMDA受体广泛分布于呼吸相关的中枢神经核团,可参与呼吸节律的生成和调控并介导缺氧性通气反应^[33]。因此,深入探索NMDA受体调节剂在OSA治疗中的应用前景具有重要的临床价值。未来研究应着重于阐明NMDA受体各亚型在呼吸调控中的特异性作用,开发靶向性更强的亚基选择性调节剂并开展严格的临床转化研究。

本研究有一定局限性:①数据均来自欧洲人群,结论需要在不同人群中进一步验证;②为保证足够的统计效能,抑郁症GWAS分析采用了相对宽松的显著性阈值,可能增加假阳性风险;③未进行反向MR分析,无法完全排除反向因果关系的干扰;④本研究发现*HTR3A*和*GRIN3A*基因与OSA存在显著关联,但尚未在独立临床样本中得到验证。

综上所述,抑郁症会增加OSA的发病风险,*HTR3A*和*GRIN3A*可作为治疗OSA合并抑郁症的候选药物靶点,为未来OSA合并抑郁症的研究和治疗策略提供了新的方向。

参考文献:

- [1] Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review[J]. JAMA, 2020, 323(14): 1389-1400.
- [2] Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and management of adults with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Lung, 2021, 199(2): 87-101.
- [3] Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2016, 197: 259-267. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.060
- [4] 衣荟洁,李建祥,张驰,等.基于路径分析的方法探讨抑郁症状对阻塞性睡眠呼吸暂停患者持续气道正压通气治疗依从性的影响[J].中国全科医学,2022,25(33):4179-4184.
YI Huijie, LI Jianxiang, ZHANG Chi, et al. Effect of depressive symptoms on the adherence to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea patients using a path analysis-based approach[J]. Chinese General Practice, 2022, 25(33): 4179-4184.
- [5] Gambino F, Zammuto MM, Virzi A, et al. Treatment options in obstructive sleep apnea[J]. Intern Emerg Med, 2022, 17(4): 971-978.
- [6] Schmidt AF, Finan C, Gordillo-Marañón M, et al. Genetic drug target validation using Mendelian randomisation[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3255. doi: 10.1038/s41467-020-16969-0
- [7] Wang X, Song SM, Dong N, et al. The causal relationship between depression and obstructive sleep apnea: a bidirectional Mendelian randomization study [J]. J Psychosom Res, 2024, 179: 111620. doi: 10.1016/j.jpsychores.2024.111620
- [8] Mi CH, Hou AJ, Liu YQ, et al. Assessing the causal relationship between psychiatric disorders and obstructive sleep apnea: a bidirectional Mendelian randomization[J]. Front Psychiatry, 2024, 15: 1351216. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1351216
- [9] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. Nat Genet, 2021, 53(10): 1415-1424.
- [10] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. Nature, 2023, 613(7944): 508-518.
- [11] 中华医学会行为医学分会,中华医学会行为医学分会认知应对治疗学组.抑郁症治疗与管理的专家推荐意见(2022年)[J].中华行为医学与脑科学杂志,2023,32(3):193-202.
Chinese Society of Behavioral Medicine, Cognitive Coping Therapy Group, Chinese Society of Behavioral Medicine. Expert recommendations on the treatment and management of major depressive disorder (2022) [J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2023, 32(3): 193-202.
- [12] 张咪雪,刘莎.抑郁症的药物治疗新进展[J].重庆医科大学学报,2024,49(5):631-637.
ZHANG Mixue, LIU Sha. Recent advances in pharmacotherapy for depression [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2024, 49(5): 631-637.
- [13] 王晶,张国燕,程杉.孟德尔随机化的良好实践:孟德尔随机化分析的常见设计、关键挑战及优化[J].首都

- 医科大学学报, 2023, 44(6): 1087-1094.
- WANG Jing, ZHANG Guoyan, CHENG Shan. Good practices in mendelian randomization: common designs, key challenges, and optimization in mendelian randomization analysis[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2023, 44(6): 1087-1094.
- [14] Vanek J, Prasko J, Gencor S, et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment[J]. *Sleep Med*, 2020, 72: 50-58. doi: 10.1016/j.sleep.2020.03.017
- [15] Dehn LB, Beblo T. Depressed, biased, forgetful: the interaction of emotional and cognitive dysfunctions in depression[J]. *Neuropsychiatr*, 2019, 33(3): 123-130.
- [16] Szaulińska K, Plywaczewski R, Sikorska O, et al. Obstructive sleep apnea in severe mental disorders[J]. *Psychiatr Pol*, 2015, 49(5): 883-895.
- [17] Dai YZ, Li XW, Zhang X, et al. Prevalence and predisposing factors for depressive status in Chinese patients with obstructive sleep apnoea: a large-sample survey[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149939. doi: 10.1371/journal.pone.0149939
- [18] 卢静成, 杨立新. 神经递质在 OSA 相关觉醒中可能发挥的作用[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2020, 7(6): 1115-1116.
- LU Jingcheng, YANG Lixin. Possible role of neurotransmitters in OSA-related arousal[J]. *World Journal of Sleep Medicine*, 2020, 7(6): 1115-1116.
- [19] 祁倩倩, 张义. 阻塞性睡眠呼吸暂停共病抑郁的研究进展[J]. *中国药物经济学*, 2024, 19(1): 102-107.
- QI Qianqian, ZHANG Yi. Research progress of depression comorbidity with obstructive sleep apnea[J]. *China Journal of Pharmaceutical Economics*, 2024, 19(1): 102-107.
- [20] Garbarino S, Bardwell WA, Guglielmi O, et al. Association of anxiety and depression in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Behav Sleep Med*, 2020, 18(1): 35-57.
- [21] 田金鑫, 赵玉欣, 胡通, 等. 经颅磁刺激不同模式干预成人难治性抑郁症的网状 Meta 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(35): 7639-7648.
- TIAN Jinxin, ZHAO Yuxin, HU Tong, et al. Effects of different transcranial magnetic stimulation modes on refractory depression in adults: a network meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2025, 29(35): 7639-7648.
- [22] Joyal KG, Petrucci AN, Littlepage-Saunders MV, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and 5-HT₂ receptor agonists have distinct, sleep-state dependent effects on postictal breathing in amygdala kindled mice[J]. *Neuroscience*, 2023, 513: 76-95. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.01.016
- [23] Chen CY, Chen CL, Yu CC. Trazodone improves obstructive sleep apnea after ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study[J]. *J Neurol*, 2021, 268(8): 2951-2960.
- [24] Shahbazi M, Heidari R, Tafakhori A, et al. The effects of atomoxetine and trazodone combination on obstructive sleep apnea and sleep microstructure: a double-blind randomized clinical trial study[J]. *Sleep Med*, 2024, 113: 13-18. doi: 10.1016/j.sleep.2023.11.006
- [25] Celli J, Rappold G, Niesler B. The human serotonin type 3 receptor gene (HTR3A-E) allelic variant database[J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(2): 137-147.
- [26] Irving H, Turek I, Kettle C, et al. Tapping into 5-HT₃ receptors to modify metabolic and immune responses[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11910. doi: 10.3390/ijms222111910
- [27] Aung O, Amorim MR, Mendelowitz D, et al. Revisiting the role of serotonin in sleep-disordered breathing[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1483. doi: 10.3390/ijms25031483
- [28] Madaeva IM, Berdina ON, Kurashova NA, et al. Sleep apnea and serum serotonin level pre- and post-PAP therapy: a preliminary study[J]. *Neurol Ther*, 2021, 10(2): 1095-1102.
- [29] Veasey SC. Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential[J]. *Am J Respir Med*, 2003, 2(1): 21-29.
- [30] Robillard R, Saad M, Ray LB, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use is associated with worse sleep-related breathing disturbances in individuals with depressive disorders and sleep complaints: a retrospective study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(3): 505-513.
- [31] Zhou CP, Tajima N. Structural insights into NMDA receptor pharmacology[J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(4): 1713-1731.
- [32] Iosifescu DV, Jones A, O'Gorman C, et al. Efficacy and safety of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in patients with major depressive disorder: a phase 3 randomized clinical trial (GEMINI)[J]. *J Clin Psychiatry*, 2022, 83(4): 21m14345. doi: 10.4088/JCP.21m14345
- [33] Ling LM. Serotonin and NMDA receptors in respiratory long-term facilitation[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2008, 164(1/2): 233-241.