

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0889

文章编号 1671-8852(2026)03-0390-12

# 工作状态与多部位慢性疼痛的因果关联： 一项孟德尔随机化研究

程建鑫<sup>1</sup> 田浩<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山东大学齐鲁医院(青岛)麻醉科 山东 青岛 266035;

<sup>2</sup>武汉大学人民医院麻醉科 湖北 武汉 430060

**摘要** 目的:通过两样本孟德尔随机化(MR)和多变量MR分析,评估工作状态对不同疼痛易感性的因果影响。方法:MR分析的主要方法是逆方差加权(IVW)法,采用MR-PRESSO和MR-Egger回归评估MR分析中的多效性。异质性通过Cochran's Q检验评估,敏感性分析采用留一法。反向MR分析评估反向因果关系的可能性。结果:遗传预测的轮班工作、繁重体力劳动和行走或站立工作显著增加了多部位慢性疼痛的风险。多变量MR分析表明,轮班工作与头痛( $OR=1.120$ , 95%CI:1.000~1.255,  $P=0.049$ )和髋部疼痛( $OR=1.116$ , 95%CI:1.010~1.234,  $P=0.031$ )的风险增加相关,繁重的体力劳动与颈部和肩部疼痛( $OR=1.167$ , 95%CI:1.010~1.348,  $P=0.036$ )的风险增加相关。双向MR分析显示,遗传预测的膝痛倾向于选择轮班工作( $OR=1.393$ , 95%CI:1.028~1.888,  $P=0.033$ )、繁重的体力劳动( $OR=1.599$ , 95%CI:1.057~2.420,  $P=0.026$ )和行走或站立工作( $OR=2.309$ , 95%CI:1.444~3.691,  $P<0.001$ )。本研究还观察到胃痛或腹痛对参与轮班工作的显著因果关系( $OR=2.709$ , 95%CI:1.146~6.408,  $P=0.023$ )。结论:不同的工作状态对多部位慢性疼痛具有明显的因果影响。

**关键词** 轮班工作;疼痛;孟德尔随机化;工作状态

中图分类号 R492

文献标志码 A

## Causal association of work status with multi-site chronic pain: A Mendelian randomisation study

CHENG Jianxin<sup>1</sup>, TIAN Hao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao), Qingdao 266035,  
Shandong, China;

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

### Abstract

**Objective:** To assess the causal effects of work statuses on different pain susceptibilities by two-sample Mendelian randomization (MR) and multivariate MR analysis. **Methods:** The main method of MR analysis was the inverse variance-weighted (IVW) method. Multiplicity in MR analysis was assessed using MR-PRESSO and MR-Egger regression. Heterogeneity was assessed by Cochran's Q test. In addition, sensitivity analyses were performed using the leave-one-out method. Finally, reverse MR analysis was also performed in this study to assess the possibility of reverse causation. **Results:** The results of the MR analysis in this study showed that genetically predicted shift work,

课题来源:山东大学齐鲁医院(青岛)科研启动基金资助项目(编号:QDKY2024QN04)。

作者简介:程建鑫,女,1997—,医学硕士,主要从事围术期脑保护的基础与临床研究,E-mail:jxcheng0322@126.com。

通信作者:田浩,E-mail:tianhao2020@aliyun.com。

heavy physical labor, and walking or standing work significantly increased the risk of multi-site chronic pain. Multivariate MR analysis showed that shift work was associated with an increased risk of headache ( $OR=1.120$ , 95%CI: 1.000-1.255,  $P=0.049$ ) and hip pain ( $OR=1.116$ , 95%CI: 1.010-1.234,  $P=0.031$ ). Additionally, heavy physical labor was associated with neck and shoulder pain ( $OR=1.167$ , 95%CI: 1.010-1.348,  $P=0.036$ ). Two-way MR analysis showed that genetically predicted knee pain predisposed to choose shift work ( $OR=1.393$ , 95%CI: 1.028-1.888,  $P=0.033$ ), heavy physical labor ( $OR=1.599$ , 95%CI: 1.057-2.420,  $P=0.026$ ), and walking or standing work ( $OR=2.309$ , 95%CI: 1.444-3.691,  $P<0.001$ ). A significant causal effect of stomach pain or abdominal pain was found on participation in shift work ( $OR=2.709$ , 95%CI: 1.146-6.408,  $P=0.023$ ). **Conclusion:** The results of this study suggest that different work statuses have a significant causal effect on chronic pain at multiple sites.

**Key Words** Shift Work; Pain; Mendelian Randomization; Working Status

慢性疼痛是当代健康领域的一个重大挑战,对患者的社会情感、身体及社区生活产生了深远的影响。虽然安全且适合的工作可以促进劳动者的健康,但某些类型的工作,例如长时间站立、繁重的体力劳动或夜班工作,可能会加剧患有不同慢性疼痛疾病的个体的健康问题<sup>[1]</sup>。

目前,许多劳动者被迫参与轮班工作,这种安排打乱了他们的日常模式和习惯,构成了严重的健康威胁。研究<sup>[2]</sup>表明,轮班工作与背痛的发生存在相关性。此外,轮班工作也是导致偏头痛慢性化的重要风险因素<sup>[3]</sup>。一项有趣的研究<sup>[4]</sup>提出,轮班工人在夜班后表现出较高的疼痛敏感性。另外,一些研究<sup>[5-8]</sup>也发现了轮班工作与不同解剖部位慢性疼痛间的关联。同时,许多职业要求长时间行走、站立或进行繁重的体力劳动。因此,随着时间的推移,许多劳动者面临健康问题,如头痛、背痛、颈痛、膝痛等<sup>[9-11]</sup>。总之,不同的工作状态可能在疼痛的发病机制中起作用,但工作状态与疼痛间是否存在因果关系尚不明确。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种利用单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量研究风险因素与结果间因果关系的科学手段<sup>[12]</sup>。值得注意的是,迄今为止还没有研究使用MR来探讨工作状态与慢性疼痛之间的因果关联。因此,本研究采用两样本MR和多变量MR分析,探讨不同工作状态与不同部位慢性疼痛之间可能的因果关系。此外,本研究还进行了反向MR分析,以评估慢性疼痛对工作状态的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 研究设计** 本研究采用双向两样本的MR分析。首先,从全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS)数据库中获取了暴露因素的相关数据,确定与该暴露因素相关的SNP。随后,使用另一项GWAS数据库获取结局变量的相关数据,以验证相关SNP的存在。最后,在审慎选择符合条件的SNP位点后,采用多种统计方法整合暴露因素与结局变量发生风险间的因果关联。每项分析都在暴露因素和结局变量之间进行互换,以阐明可能存在的反向因果关系。此外,由于工作状态和疼痛的遗传工具部分重叠,本研究进行了多变量MR分析。

**1.2 数据来源** 疼痛相关的SNP来自七项大规模的GWAS,涵盖了共计461 857名欧洲人。采用专门设计的疼痛相关问卷收集参与者在过去一个月内经历的疼痛类型:(1)头痛;(2)面部疼痛;(3)颈部和肩部疼痛;(4)背部疼痛;(5)胃痛或腹痛;(6)髋部疼痛;(7)膝部疼痛。相关的GWAS数据来自IEU GWAS数据库。关于工作状态的遗传统计数据同样从IEU GWAS数据库获取(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。工作相关类型包括:工作涉及繁重的体力劳动(样本量=26 615);工作主要涉及行走或站立(样本量=26 556)以及工作涉及轮班(样本量=26 315)。鉴于本研究基于公开可用的数据库,因此无需伦理批准或知情同意。工作状态和多部位慢性疼痛的GWAS数据集见表1。

**1.3 工具变量(instrumental variables, IVs)选择** 为避免选择假阳性工具变量,本研究首先设定了 $P<5\times 10^{-8}$ 的严格阈值作为全基因组显著性水平,

表 1 样本数据集的一般特征

| 表型      | 样本量     | SNP 数量    | GWAS ID     | 年份   |
|---------|---------|-----------|-------------|------|
| 轮班工作    | 26 315  | 9 851 867 | ukb-b-1712  | 2018 |
| 重体力劳动工作 | 26 615  | 9 851 867 | ukb-b-2002  | 2018 |
| 行走或站立工作 | 26 556  | 9 851 867 | ukb-b-4461  | 2018 |
| 头痛      | 461 857 | 9 851 867 | ukb-b-12181 | 2018 |
| 面部疼痛    | 461 857 | 9 851 867 | ukb-b-17107 | 2018 |
| 颈部和肩部疼痛 | 461 857 | 9 851 867 | ukb-b-18596 | 2018 |
| 背部疼痛    | 461 857 | 9 851 867 | ukb-b-9838  | 2018 |
| 胃痛或腹痛   | 461 857 | 9 851 867 | ukb-b-11413 | 2018 |
| 髌部疼痛    | 461 857 | 9 851 867 | ukb-b-7289  | 2018 |
| 膝部疼痛    | 461 857 | 9 851 867 | ukb-b-16254 | 2018 |

从而揭示与工作状态和疼痛显著相关的 SNP。此外,某些 MR 敏感性分析要求至少有三个与暴露相关的 SNP 作为遗传工具。因此,如果可供分析的 SNP 数量少于三个,选择阈值的  $P$  值将调整为  $5 \times 10^{-6}$ 。为了消除连锁不平衡的影响,我们确保 SNP 在指定的阈值下(距离=10 000 kb, $r^2=0.001$ )。随后合并暴露与结局数据,对齐等位基因,排除回文 SNP。此外,所有  $F$  统计量均超过 10,表明工具变量的弱偏倚风险较低<sup>[13]</sup>(见附表 S1~S2,手机扫描本文 OSID 二维码可见)。

**1.4 数据分析** 所有分析均使用 R 软件(版本 4.2.1)中的“TwoSample MR”包和“MRPRESSO”包进行。在主要研究中,我们对每个 SNP 推导了 Wald 比值估计,并使用逆方差加权(inverse-variance weighted,IVW)法整合这些估计值<sup>[14]</sup>。IVW 方法有效解决了来自 SNP 的 Wald 比值估计间潜在的异质性<sup>[15]</sup>。尽管我们在整个研究过程中努力排除已知的混杂 SNP,但因许多未知因素导致的遗传多效性可能仍会对因果效应的估计产生偏差。因此,本研究还采用了 MR-Egger 回归和加权中位数方法评估结果的可靠性和稳健性。MR-Egger 回归可通过检测多效性并修正多效性引起的偏倚<sup>[16]</sup>。然而,MR-Egger 回归在因果估计上的统计效力较低,一些研究者认为其仅应作为敏感性分析工具,用于检测工具变量核心假设可能的违背情况,而不应作为 IVW 方法的替代<sup>[17]</sup>。本研究使用的工具变量强度的公式如下( $R^2$ 是工具变量与暴露变量间的决定系数; $N$ 是样本量; $k$ 是工具变量的数量):

$$F=\frac{(N-k-1)}{k} \times \frac{R^2}{(1-R^2)}$$

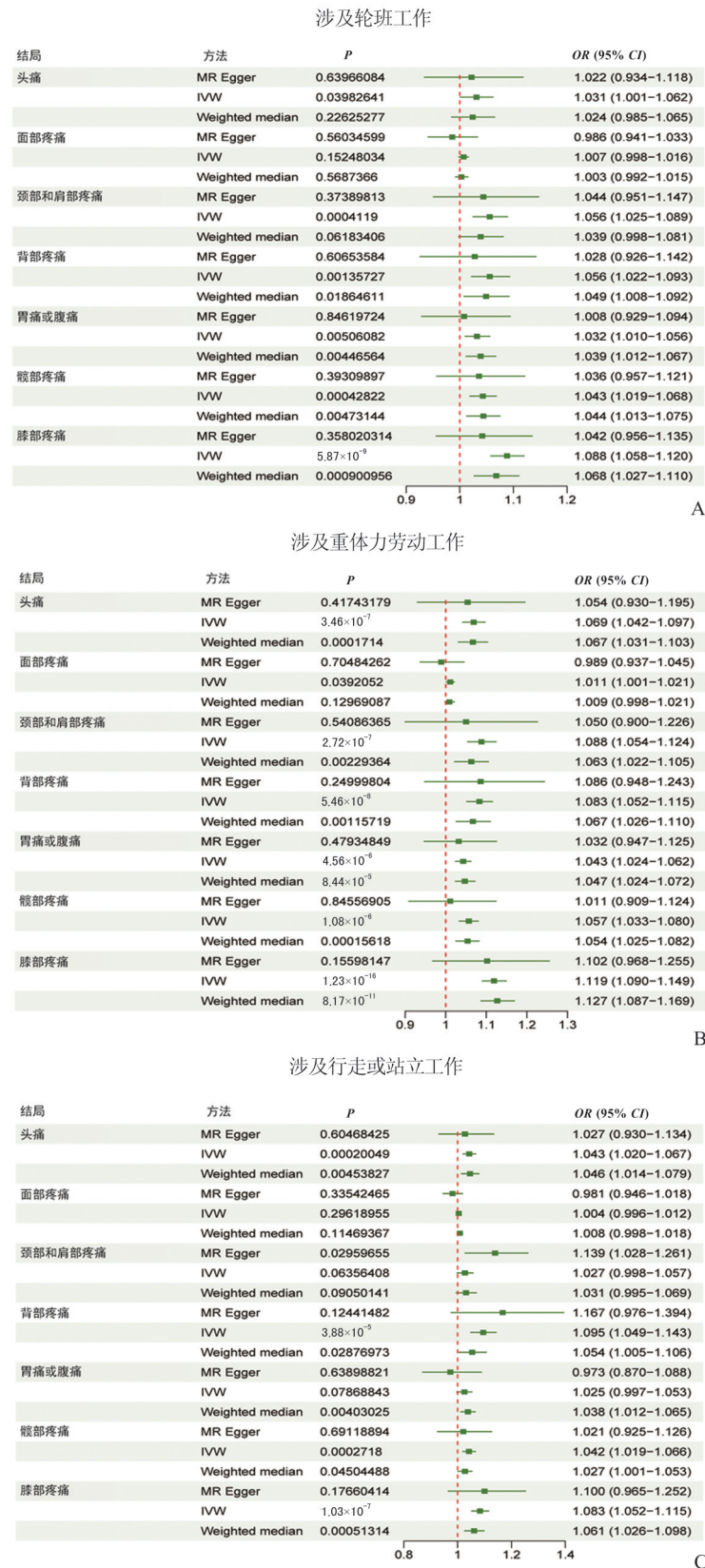
此外,本研究通过 Cochran's  $Q$  检验对 IVW 方法和 MR-Egger 回归法进行异质性评估。MR-PRESSO 用于识别可能的多效性异常值,排除这些

异常值后,因果效应估计值被再次仔细重新评估<sup>[18]</sup>。通过留一法依次排除个别 SNP,并利用剩余的 SNP 计算因果效应估计值,以评估单个 SNP 对整体估计值的影响<sup>[19]</sup>。多变量 MR 被用于共同估计工作状态或多部位慢性疼痛的直接效应,同样基于处于连锁平衡状态( $r^2<0.001$ ,距离=10 000 kb)的变异位点,通过 SNP 对每个暴露因素的效应加权。该方法能够在考虑暴露因素与其他暴露因素及其工具变量关联的情况下,给出每个暴露因素的直接因果估计<sup>[20]</sup>。

2 结果

**2.1 工作状态对多部位慢性疼痛的 MR 结果** 本研究发现三种工作状态与特定部位的疼痛风险显著相关。轮班工作与头痛( $OR=1.031$ ,95%CI: 1.001~1.062, $P=0.039$ )、颈肩疼痛( $OR=1.056$ ,95%CI: 1.025~1.089,  $P<0.001$ )、背痛( $OR=1.056$ ,95%CI: 1.022~1.093,  $P=0.001$ )、胃痛或腹痛( $OR=1.032$ ,95%CI: 1.010~1.056,  $P=0.005$ )、髌部疼痛( $OR=1.043$ ,95%CI: 1.019~1.068,  $P<0.001$ )和膝部疼痛( $OR=1.088$ ,95%CI: 1.058~1.120, $P<0.001$ )风险的增加相关。繁重的体力劳动或体力劳动被确定为头痛( $OR=1.069$ ,95%CI: 1.042~1.097,  $P<0.001$ )、面部疼痛( $OR=1.011$ ,95%CI: 1.001~1.021, $P=0.039$ )、颈肩疼痛( $OR=1.088$ ,95%CI: 1.054~1.124,  $P<0.001$ )、背痛( $OR=1.083$ ,95%CI: 1.052~1.115,  $P<0.001$ )、胃痛或腹痛( $OR=1.043$ ,95%CI: 1.024~1.062,  $P<0.001$ )、髌部疼痛( $OR=1.057$ ,95%CI: 1.033~1.080,  $P<0.001$ )和膝部疼痛( $OR=1.119$ ,95%CI: 1.090~1.149, $P<0.001$ )的促发因素。此外,主要涉及行走或站立的工作增加了头痛( $OR=1.043$ ,95%CI: 1.020~1.067,  $P<0.001$ )、背痛( $OR=1.095$ ,95%CI: 1.049~1.143, $P<0.001$ )、髌部疼痛( $OR=1.042$ ,95%CI: 1.019~1.066,  $P<0.001$ )和膝部疼痛( $OR=1.083$ ,95%CI: 1.052~1.115, $P<0.001$ )的遗传易感性(见图 1)。

多变量 MR 分析中,遗传预测的轮班工作与头痛( $OR=1.120$ ,95%CI: 1.000~1.255, $P=0.049$ )和髌部疼痛( $OR=1.116$ ,95%CI: 1.010~1.234,  $P=0.031$ )的风险显著相关。此外,涉及重体力或体力劳动的工作与颈肩疼痛( $OR=1.167$ ,95%CI:



A. 轮班工作对多部位慢性疼痛因果关系的森林图; B. 重体力劳动工作对多部位慢性疼痛因果关系的森林图; C. 行走或站立工作对多部位慢性疼痛因果关系的森林图。

图 1 工作状态对多部位慢性疼痛因果关系的森林图

1.010~1.348,  $P=0.036$ )之间也存在明确因果关系。另一方面,本研究未能观察到主要涉及行走或站立的工作在易患多部位慢性疼痛方面的作用。

**2.2 多部位慢性疼痛对工作状态的MR结果** 为了明确工作状态与疼痛之间的确切因果关系,本研究进行了反向MR分析。反向MR分析揭示了几种疼痛与三种工作状态之间的显著因果关系。颈肩疼痛( $OR=2.400$ , 95%CI: 1.691~3.406,  $P<0.001$ )、背痛( $OR=1.382$ , 95%CI: 1.087~1.757,  $P=0.008$ )、胃痛或腹痛( $OR=2.176$ , 95%CI: 1.568~3.021,  $P<0.001$ )以及膝部疼痛( $OR=1.447$ , 95%CI: 1.011~2.070,  $P=0.043$ )是选择轮班工作的显著因素。头痛( $OR=1.166$ , 95%CI: 1.004~1.354,  $P=0.045$ )、颈肩疼痛( $OR=2.682$ , 95%CI: 1.620~4.442,  $P<0.001$ )、背痛( $OR=1.597$ , 95%CI: 1.128~2.260,  $P=0.008$ )、胃痛或腹痛( $OR=2.385$ , 95%CI: 1.691~3.362,  $P<0.001$ )、髋部疼痛( $OR=3.505$ , 95%CI: 1.645~7.468,  $P=0.001$ )和膝部疼痛( $OR=1.709$ , 95%CI: 1.202~2.430,  $P=0.003$ )是导致人们选择从事重体力或体力劳动的显著因素。头痛( $OR=1.216$ , 95%CI: 1.037~1.427,  $P=0.016$ )、颈肩疼痛( $OR=3.838$ , 95%CI: 1.583~9.306,  $P=0.003$ )、胃痛或腹痛( $OR=1.901$ , 95%CI: 1.106~3.266,  $P=0.020$ )、髋部疼痛( $OR=2.900$ , 95%CI: 1.063~7.913,  $P=0.038$ )和膝部疼痛( $OR=2.174$ , 95%CI: 1.454~3.251,  $P<0.001$ )则增加了从事主要为行走或站立工作的可能性(见图2)。

为了解决多部位慢性疼痛对工作状态构成关联的潜在混杂影响,本研究还进行了多变量MR分析。特别值得注意的是,在通过多变量MR调整混杂暴露效应后,我们发现多部位慢性疼痛与工作状态之间的显著关联仍然具有统计学意义。

与两样本MR的结果不一致,多变量MR分析发现头痛患者参与轮班工作的可能性较低( $OR=0.837$ , 95%CI: 0.718~0.975,  $P=0.022$ )。同时,还观察到胃痛或腹痛对参与轮班工作具有显著的因果影响( $OR=2.709$ , 95%CI: 1.146~6.408,  $P=0.023$ )。多变量MR的分析进一步证实膝部疼痛的人群在选择从事轮班工作( $OR=1.393$ , 95%CI: 1.028~1.888,  $P=0.033$ )、重体力或体力劳动( $OR=1.599$ , 95%CI: 1.057~2.420,  $P=0.026$ )和行走或站立工作( $OR=2.309$ , 95%CI: 1.444~3.691,  $P<0.001$ )中具有更明显的

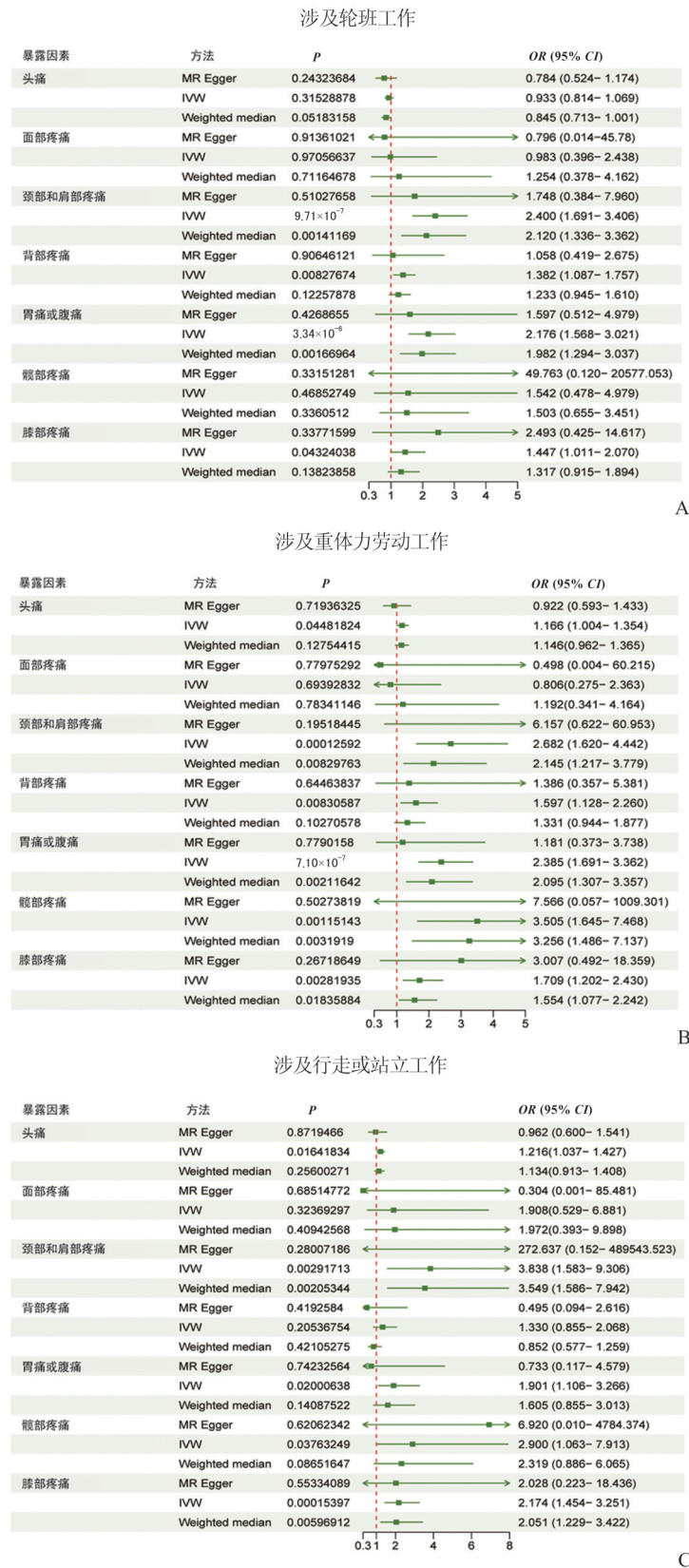
倾向。

**2.3 敏感性分析** 本研究通过进行多种评估深入探讨了敏感性分析,包括漏斗图、Cochran's  $Q$  检验、留一法以及MR-Egger检验。一些Cochran's  $Q$  检验分析的 $P<0.05$ ,指示出一定程度的异质性。因此,本研究中采用了IVW随机效应模型来考虑异质性。在不存在异质性的情况下,适当使用了IVW固定效应模型。此外,MR-Egger检验未发现显著的水平多效性(附表S3~S4,手机扫描本文OSID二维码可见)。MR分析因果关系的散点图展示于图3、4。留一法结果显示因果关系的稳定性和可靠性(图5、6)。漏斗图展示于附图S1~S6,手机扫描本文OSID二维码可见。

### 3 讨论

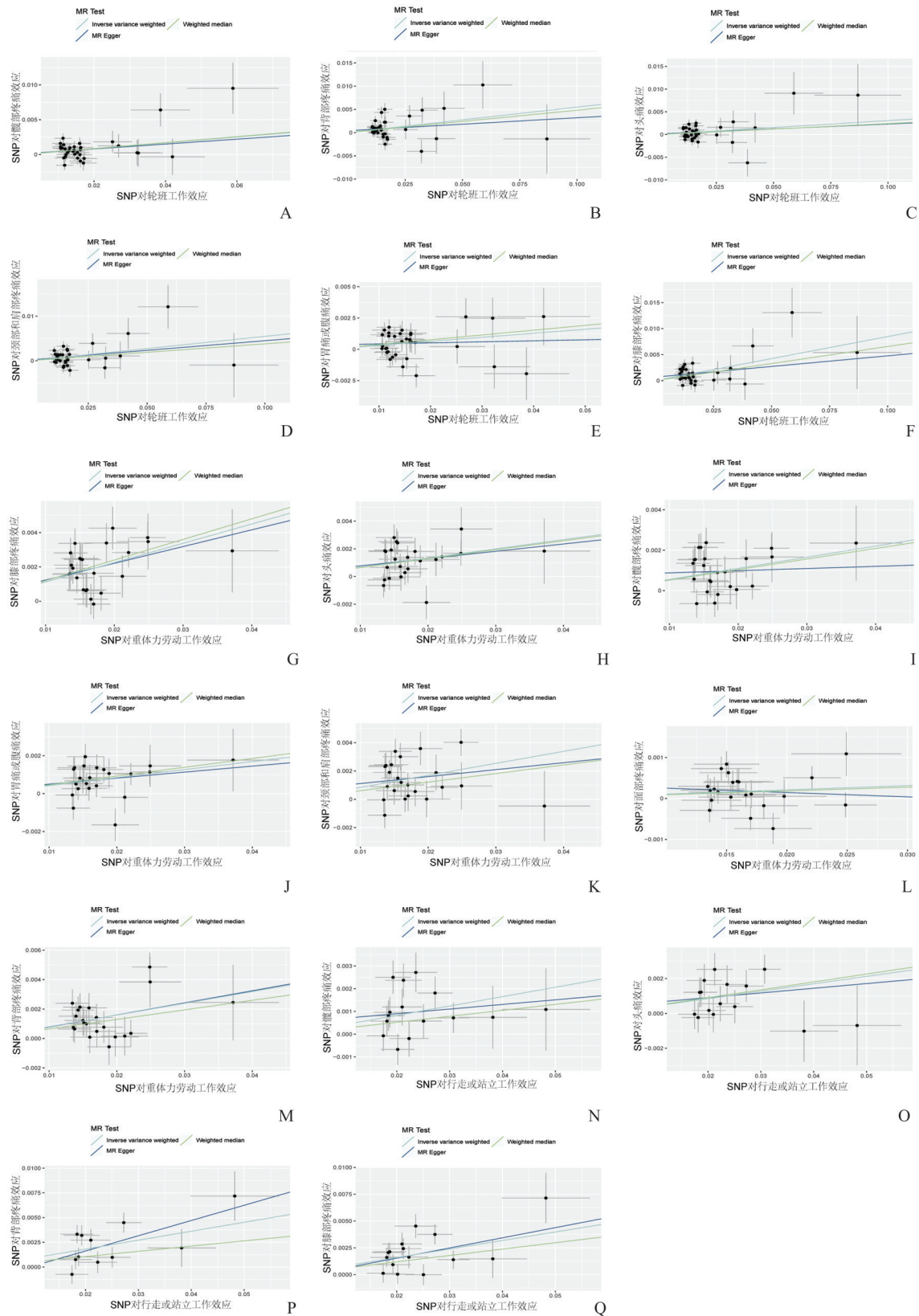
本次孟德尔随机化研究利用来自10个不同GWAS数据集进行双样本双向MR分析和多变量MR分析,发现了有力的证据支持工作状态与多部位慢性疼痛之间存在潜在的双向因果关系。本研究观察到,遗传倾向于轮班工作与头痛和髋关节疼痛的风险增加相关,而重体力劳动则与颈肩疼痛的风险增加相关。同样,反向孟德尔随机化分析发现,腹部或胃部疼痛的人倾向于选择轮班工作,而膝盖疼痛的人则倾向于选择轮班工作、重体力劳动和主要以行走或站立为主的工作。

关于轮班工作与头痛的现有观察性研究结果存在相互矛盾且样本量有限的问题<sup>[21-23]</sup>。然而,孟德尔随机化作为一种重要工具,有效规避了之前观察性研究中的诸多缺陷,如混杂因素和反向因果关系<sup>[24]</sup>。多个观察性研究<sup>[25-26]</sup>报告了轮班工作与头痛之间的关联,且发现轮班工作与头痛的高度相关,这与本研究的发现一致。支持轮班工作与偏头痛之间可能有联系的关键论据在于生物节律的复杂变化。轮班工作因其不规律的作息模式,扰乱了睡眠与清醒之间的平衡,从而影响生物节律<sup>[27]</sup>。此外,轮班工作更易导致疲劳相关症状,如注意力下降和嗜睡,最终危及身体和心理健康<sup>[28]</sup>。因此,除了头痛,轮班工作还与肌肉骨骼疼痛有关<sup>[29]</sup>。在一项相关的荟萃分析<sup>[30]</sup>中,轮班工作与背痛的增加有关,但未观察到颈痛、肩部和上肢疼痛或髋部和下肢疼痛的明显增加。尽管我们的双样本MR分析与这些发现一致,但多变量MR分析并未发现轮班工作与背痛之间存在显著的因果关系。此外,本研究



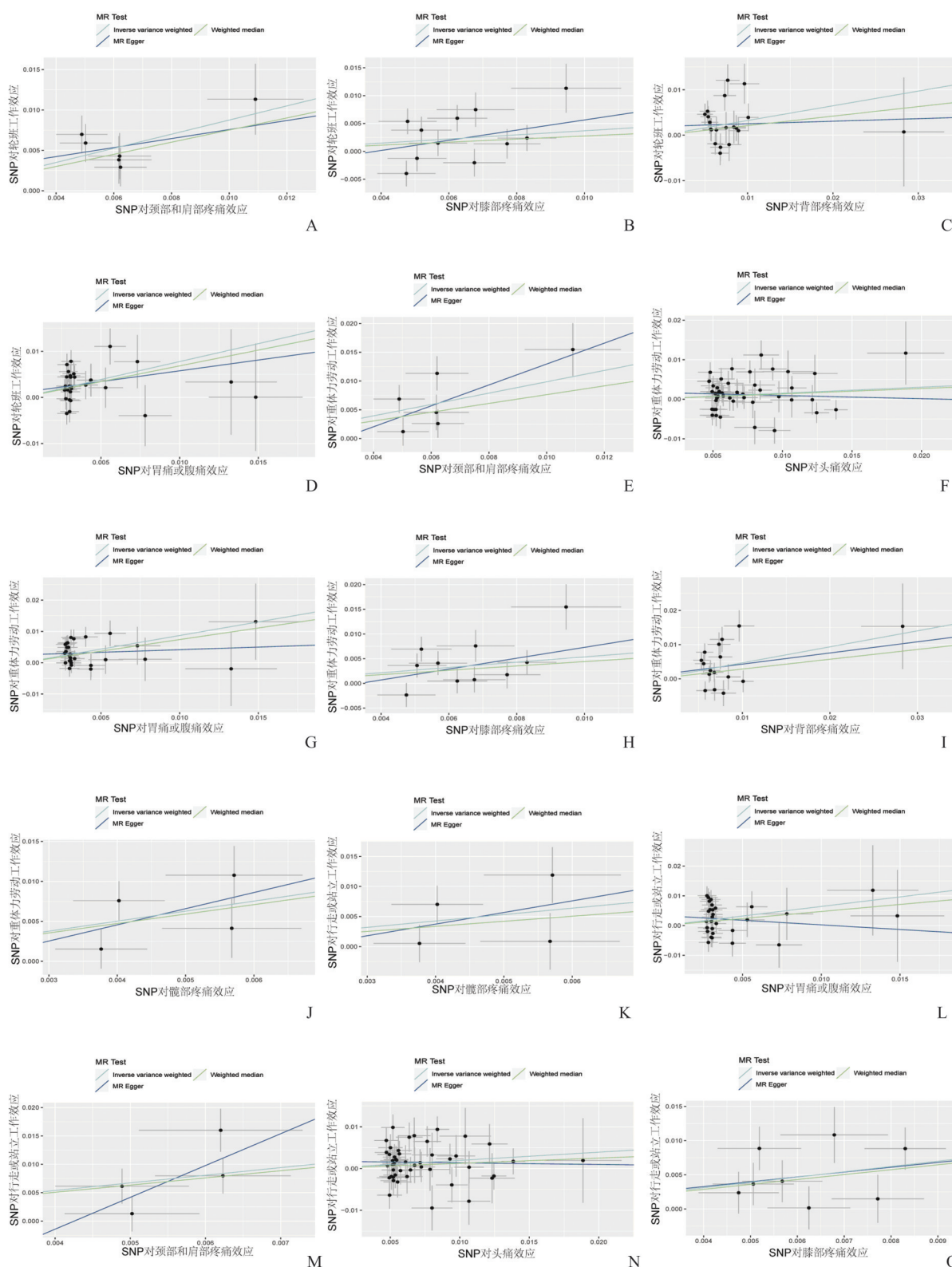
A. 多部位慢性疼痛对轮班工作因果关系的森林图; B. 多部位慢性疼痛对重体力劳动工作因果关系的森林图; C. 多部位慢性疼痛对行走或站立工作因果关系的森林图。

图2 多部位慢性疼痛对工作状态因果关系的森林图



A~F. 轮班工作对多部位慢性疼痛因果关系的散点图; G~M. 重力劳动工作对多部位慢性疼痛因果关系的散点图; N~Q. 行走或站立工作对多部位慢性疼痛因果关系的散点图。

图 3 工作状态对多部位慢性疼痛因果关系的散点图

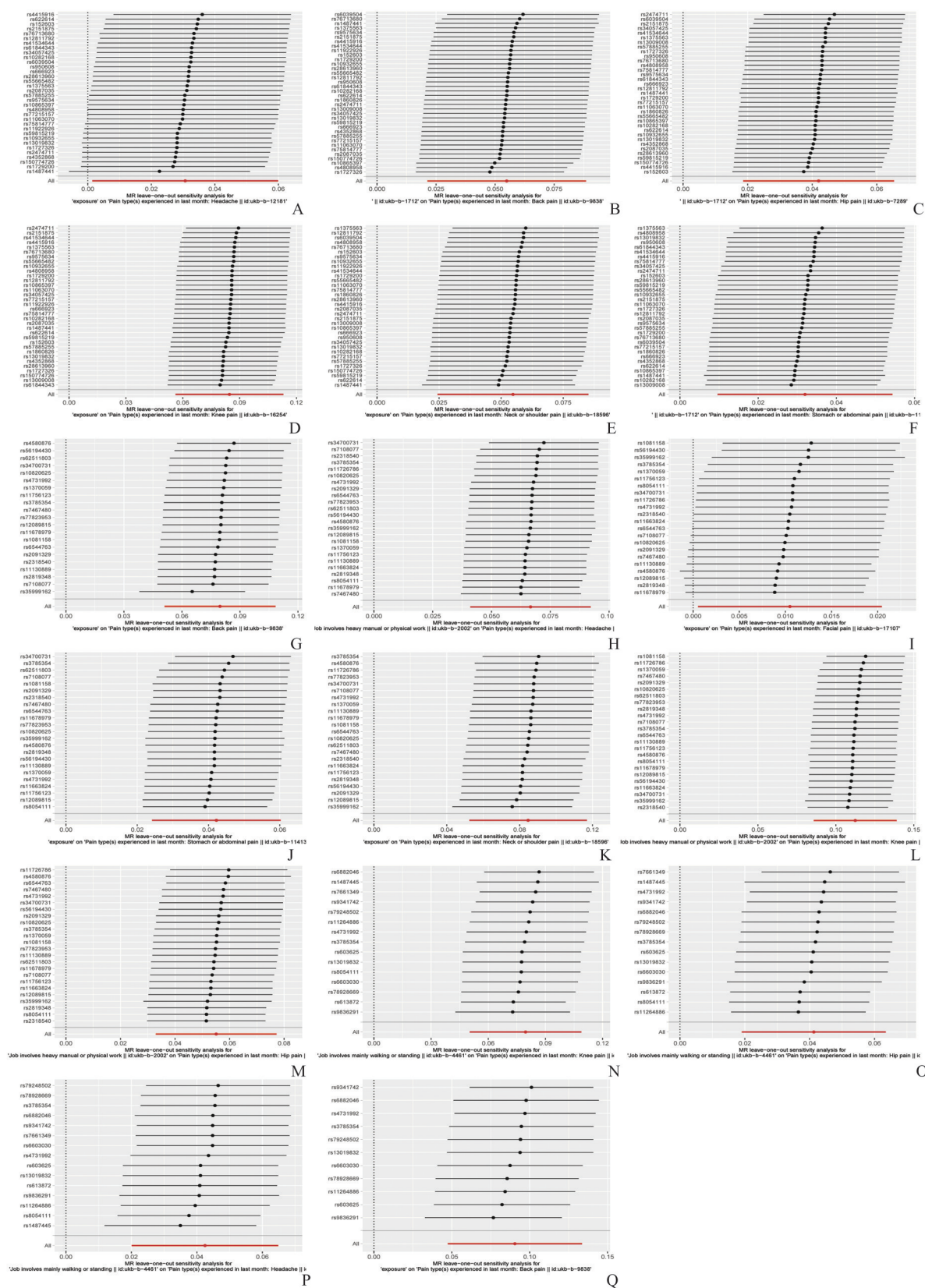


A~D. 多部位慢性疼痛对轮班工作因果关系的散点图;E~J. 多部位慢性疼痛对重体力劳动工作因果关系的散点图;K~O. 多部位慢性疼痛对行走或站立工作因果关系的散点图。

图4 多部位慢性疼痛对工作状态因果关系的散点图

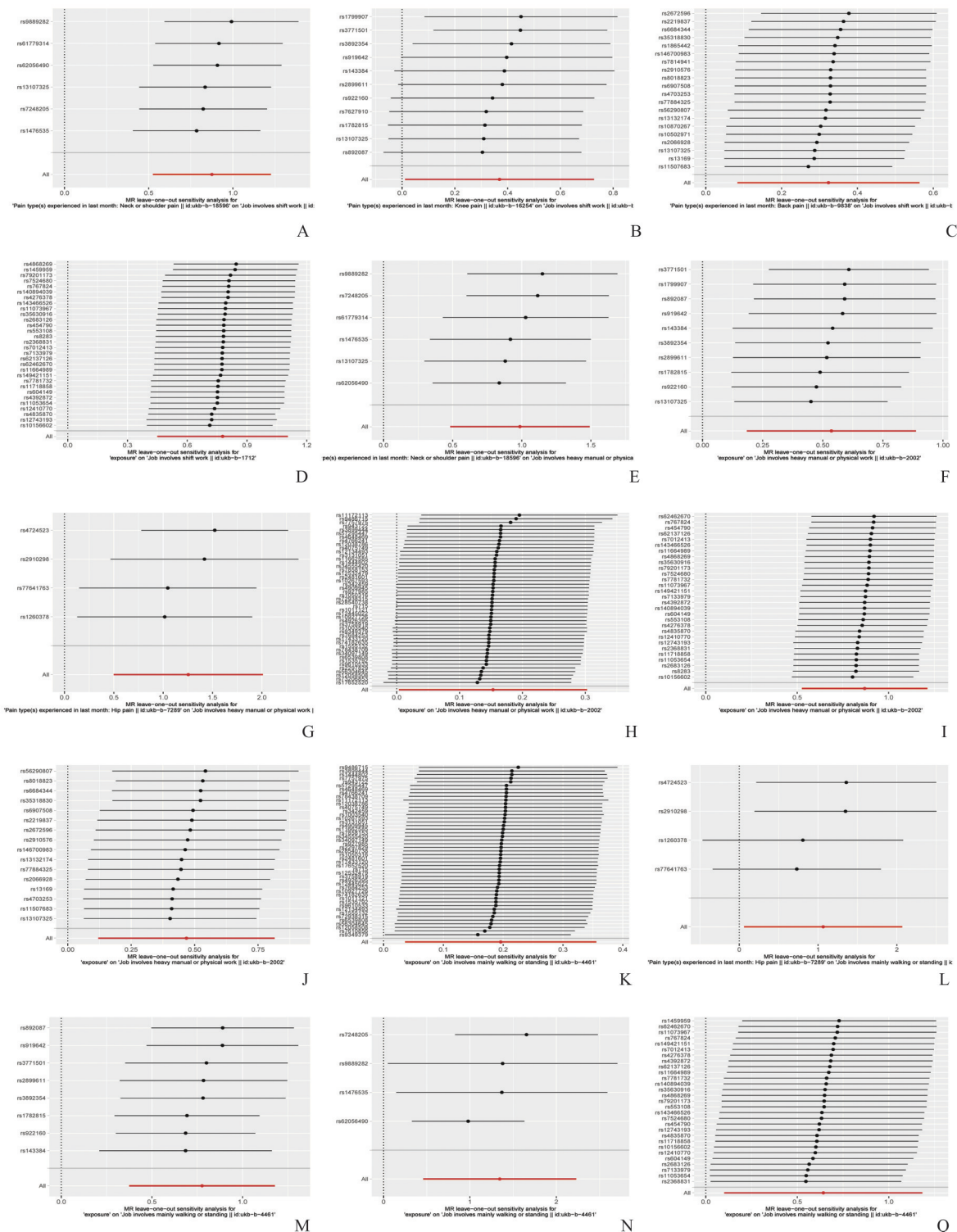
揭示了轮班工作也增加了髋关节疼痛的风险。有趣的是,以往的研究未探讨多部位疼痛在选择轮班

工作中的作用。然而,本次研究的反向MR分析显示,经历胃部 and 膝关节疼痛的个体更倾向于选择轮



A~F. 轮班工作对多部位慢性疼痛的留一法敏感性分析;G~M. 重体力劳动工作对多部位慢性疼痛的留一法敏感性分析;N~Q. 行走或站立工作对多部位慢性疼痛的留一法敏感性分析。

图5 工作状态对多部位慢性疼痛的MR分析的留一法敏感性分析



A~D. 多部位慢性疼痛对轮班工作的留一法敏感性分析;E~J. 多部位慢性疼痛对重体力劳动工作的留一法敏感性分析;K~O. 多部位慢性疼痛对行走或站立工作的留一法敏感性分析。

图6 多部位慢性疼痛对工作状态的MR分析的留一法敏感性分析

班工作,而头痛的人则表现出较低的倾向。

大量研究<sup>[31-32]</sup>表明,参与高强度的体力劳动与疼痛风险密切相关,包括背痛、颈部或肩部疼痛等多种疾病。本研究证实从事重体力或体力工作确

实可能导致各个部位的疼痛增加。然而,多变量MR结果仅检测到重体力工作与颈部和肩部疼痛之间存在因果关系,而未发现其他类型疼痛的显著因果关联。长期从事行走和站立工作的职业与背痛

的发生有着广泛的文献支持<sup>[33]</sup>。这与腰椎的不良姿势密切相关<sup>[34]</sup>。此外,有调查证实行走可能加剧慢性疼痛<sup>[35]</sup>。与以往观察性研究一致,本研究的MR揭示了行走或站立工作与头痛、背痛、髋关节痛和膝关节痛之间存在显著的正相关。然而,遗憾的是,这一发现并未得到多变量MR的支持,该分析未能确定行走或站立工作与多部位慢性疼痛之间的因果关系。值得注意的是,在本研究的反向MR中,膝关节疼痛的个体显著倾向于选择重体力或体力工作、主要行走或站立的工作以及轮班工作。

本研究确实存在若干局限性。首先,本研究所使用的GWAS数据来源于欧洲血统个体,这限制了其对具有多样文化传统和生活方式的其他人群的适用性。其次,工作状态的解释带有一定的主观性,这可能导致不同个体对工作状态和强度的理解存在差异,从而对研究结果产生影响。此外,疼痛本身是一种极其复杂的特征,而针对神经性疼痛和痛觉性疼痛的遗传工具的缺乏可能会降低研究结果的可靠性。不能排除痛觉性疼痛对神经性疼痛与神经退行性病变之间因果关系的混淆影响。

总之,借助遗传数据,本研究通过MR和多变量MR提供了工作状态与疼痛之间因果关系的有力证据。未来需要进行大型流行病学队列研究以确认本研究的发现。本研究可能对于不同工作人群中肌肉骨骼慢性疼痛的潜在机制和预防有一定参考价值。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

#### 参考文献

- [1] COHEN S P, VASE L, HOOTEN W M. Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances[J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2082-2097.
- [2] ZHAO I, BOGOSSIAN F, TURNER C. The effects of shift work and interaction between shift work and overweight/obesity on low back pain in nurses: Results from a longitudinal study[J]. *J Occup Environ Med*, 2012, 54(7): 820-825.
- [3] SANDOE C H, SASIKUMAR S, LAY C, et al. The impact of shift work on migraine: A case series and narrative review[J]. *Headache*, 2019, 59(9): 1631-1640.
- [4] MATRE D, KNARDAHL S, NILSEN K B. Night-shift work is associated with increased pain perception[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2017, 43(3): 260-268.
- [5] MATRE D, CHRISTENSEN J O, MORK P J, et al. Shift work, inflammation and musculoskeletal pain: The HUNT Study[J]. *Occup Med (Lond)*, 2021, 71(9): 422-427.
- [6] ZHOU M, YANG S J, GUO Y J, et al. Shift work and the risk of knee osteoarthritis among Chinese workers: A retrospective cohort study[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2020, 46(2): 152-160.
- [7] NOJKOV B, RUBENSTEIN J H, CHEY W D, et al. The impact of rotating shift work on the prevalence of irritable bowel syndrome in nurses[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(4): 842-847.
- [8] KATSIFARAKI M, NILSEN K B, CHRISTENSEN J O, et al. Sleep duration mediates abdominal and lower-extremity pain after night work in nurses[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2019, 92(3): 415-422.
- [9] LILJE S C, SKILLGATE E, ANDERBERG P, et al. Negative psychosocial and heavy physical workloads associated with musculoskeletal pain interfering with normal life in older adults: Cross-sectional analysis[J]. *Scand J Public Health*, 2015, 43(5): 453-459.
- [10] SKARPSNO E S, NILSEN T I L, SAND T, et al. Physical work exposure, chronic musculoskeletal pain and risk of insomnia: Longitudinal data from the HUNT study, Norway[J]. *Occup Environ Med*, 2018, 75(6): 421-426.
- [11] ARKESTEIJN M, JONES R, LOW D C. The effect of walking and stationary work on the acute back pain, muscle activation, posture and postural control of older women[J]. *Ergonomics*, 2022, 65(6): 866-876.
- [12] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925.
- [13] KUPPA A, TRIPATHI H, AL-DARRAJI A, et al. C-reactive protein levels and risk of cardiovascular diseases: A two-sample bidirectional mendelian randomization study[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9129.
- [14] PIERCE B L, AHSAN H, VANDERWEELE T J. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 740-752.
- [15] SUN Y, YANG S J, DAI W L, et al. Causal association between serum total bilirubin and cholelithiasis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1178486.
- [16] KONG X J, YU J Y, ZHU Z L, et al. Causal associations of histidine and 12 site-specific cancers: A bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Mol Genet Genomics*, 2023, 298(6): 1331-1341.
- [17] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 260-268.

- 377-389.
- [18] WU F S, HUANG Y, HU J L, et al. Mendelian randomization study of inflammatory bowel disease and bone mineral density[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 312.
- [19] ZHAO H, ZHU J, JU L, et al. Osteoarthritis & stroke: A bidirectional mendelian randomization study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(10): 1390-1397.
- [20] SANDERSON E. Multivariable Mendelian randomization and mediation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(2): a038984.
- [21] NAVARRO-PÉREZ M P, SULLER-MARTI A, BELLOSTA-DIAGO E, et al. Impact of 24-hour on-call shifts on headache in medical residents: A cohort study[J]. *Headache*, 2020, 60(7): 1427-1431.
- [22] MATRE D, NILSEN K B, KATSIFARAKI M, et al. Pain complaints are associated with quick returns and insomnia among Norwegian nurses, but do not differ between shift workers and day only workers[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2020, 93(3): 291-299.
- [23] HIESTAND S, FORTHUN I, WAAGE S, et al. Associations between excessive fatigue and pain, sleep, mental-health and work factors in Norwegian nurses[J]. *PLoS One*, 2023, 18(4): e0282734.
- [24] CHOI Y, LEE S J, SPILLER W, et al. Causal associations between serum bilirubin levels and decreased stroke risk: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(2): 437-445.
- [25] APPEL A M, TÖRÖK E, JENSEN M A, et al. The longitudinal association between shift work and headache: Results from the Danish PRISME cohort[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2020, 93(5): 601-610.
- [26] JAKOBSEN G S, TIMM A M, HANSEN Å M, et al. The association between shift work and treatment-seeking migraine in Denmark[J]. *Ergonomics*, 2017, 60(9): 1207-1217.
- [27] OFTE H K, TRONVIK E, ALSTADHAUG K B. Lack of association between cluster headache and *PER3* clock gene polymorphism[J]. *J Headache Pain*, 2015, 17: 18.
- [28] MIN A R, MIN H, HONG H C. Work schedule characteristics and fatigue among rotating shift nurses in hospital setting: An integrative review[J]. *J Nurs Manag*, 2019, 27(5): 884-895.
- [29] DONG H Y, ZHANG Q, ZHANG Z K, et al. Association of sleep disturbance with shift work, occupational stress, and musculoskeletal pain in Chinese public hospital emergency workers: A multicentre cross-sectional study[J]. *Chronobiol Int*, 2022, 39(6): 886-894.
- [30] CHANG W P, PENG Y X. Differences between fixed day shift nurses and rotating and irregular shift nurses in work-related musculoskeletal disorders: A literature review and meta-analysis[J]. *J Occup Health*, 2021, 63(1): e12208.
- [31] BAYATTORK M, SKOVLUND S V, SUNDBSTRUP E, et al. Work limitations due to neck-shoulder pain and physical work demands in older workers: Cross-sectional study[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2021, 94(3): 433-440.
- [32] BLÁFOSS R, SKOVLUND S V, LÓPEZ-BUENO R, et al. Is hard physical work in the early working life associated with back pain later in life? A cross-sectional study among 5700 older workers[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12): e040158.
- [33] MACFARLANE G J, THOMAS E, PAPAGEORGIOU A C, et al. Employment and physical work activities as predictors of future low back pain[J]. *Spine*, 1997, 22(10): 1143-1149.
- [34] LEIVAS E G, CORRÊA L A, NOGUEIRA L A C. The relationship between low back pain and the basic lumbar posture at work: A retrospective cross-sectional study[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2022, 95(1): 25-33.
- [35] TIFFREAU V, VIET G, THÉVENON A. Pain and neuromuscular disease: The results of a survey[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2006, 85(9): 756-766.

(2024-11-18 收稿)  
编辑 袁 靓