

手机使用时长与胃食管反流病风险： 孟德尔随机化研究

刘 涛¹, 熊正贵¹, 杨定荣¹, 毛孝周², 马 驰³, 郑 盛^{3*}

¹腾冲市人民医院消化内科, 云南 腾冲

²西南医科大学临床医学院, 四川 泸州

³云南省第三人民医院消化内科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年1月19日; 录用日期: 2025年2月12日; 发布日期: 2025年2月20日

摘 要

目的: 通过孟德尔随机化(MR)方法探讨手机使用时长与胃食管反流的关联。方法: 基于全基因组关联研究(GWAS)汇总数据, 其中暴露(手机使用时长)数据456,972例, 结局(胃食管反流病)数据602,604例。筛选出研究相关单核苷酸多态性(SNP)作为的工具变量, 主要采用逆方差加权(IVW)法, 加权中位数法、MR-Egger、简单模式和加权模式综合评估因果关系。Cochran Q检验用来评估异质性, MR-Egger截距法评估多效性, 留一法进行敏感性分析。结果: 26个显著相关的SNP纳入分析, IVW分析结果显示手机使用时长与胃食管反流病相关($OR = 1.600$, $95\%CI\ 1.301\sim1.967$, $P < 0.001$), SNP之间存在异质性($Q = 95.29$, $P < 0.001$), 留一法分析显示单个SNP对整体结果无明显影响, MR-Egger截距法发现没有水平多效性($P > 0.05$)。结论: 手机使用时间过长与胃食管反流病相关, 合理控制娱乐为目的的手机使用时长可能有助于减少胃食管反流病的发生。

关键词

手机使用时长, 胃食管反流病, 孟德尔随机化, 因果关系

Length of Mobile Phone Use and Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Mendelian Randomization Study

Tao Liu¹, Zhenggui Xiong¹, Dingrong Yang¹, Xiaozhou Mao², Chi Ma³, Sheng Zheng^{3*}

¹Department of Gastroenterology, Tengchong People's Hospital, Tengchong Yunnan

²Clinical Medical College, Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

³Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 刘涛, 熊正贵, 杨定荣, 毛孝周, 马驰, 郑盛. 手机使用时长与胃食管反流病风险: 孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 680-687. DOI: 10.12677/acm.2025.152395

Abstract

Aims: To explore the association of length of mobile phone use and gastroesophageal reflux disease by Mendelian randomization (MR) method. **Methods:** Data were obtained from a genome-wide association study (GWAS) summary dataset, including 456,972 cases of exposure (length of mobile phone use) and outcomes of gastroesophageal reflux disease (602,604 cases). Single nucleotide polymorphisms (SNP) were selected as instrumental variables (IVs). Causal relationships were assessed using the inverse variance weighted (IVW), supplemented by the weighted median method, MR-Egger method, simple mode method, and weighted mode method. The Cochran Q test was employed to evaluate heterogeneity. Sensitivity analysis was performed using the leave-one-out method. The MR-Egger intercept method was used for pleiotropy testing. **Results:** 26 SNPs were included in the MR analysis. IVW indicated that the length of mobile phone use was associated with gastroesophageal reflux disease ($OR = 1.600$, 95% CI 1.301~1.967, $P < 0.001$). There was heterogeneity between SNPs ($Q = 95.29$, $P < 0.001$), leave-one-out analysis showed that a single SNP had no significant effect on the overall result, and MR-Egger intercept found no horizontal pleiotropy ($P > 0.05$). **Conclusions:** Length of mobile phone use is associated with gastroesophageal reflux disease. Reasonable control of mobile phone use time for recreational purposes may help to reduce the occurrence of gastroesophageal reflux disease.

Keywords

Length of Mobile Phone Use, Gastroesophageal Reflux Disease, Mendelian Randomization, Causal Relationship

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃食管反流病(Gastroesophageal reflux disease, GERD)是目前最常见的胃肠道疾病之一,可引起典型如反流、烧心等的食管症状,还可引起慢性咳嗽、声音嘶哑、咽喉炎、哮喘等食管外症状,甚至会引发吸入性肺炎和肺间质纤维化,并发 Barrett 食管则增加患癌风险,给患者的生活质量带来极大的影响[1][2]。GERD 影响着全球约 15%~20%的人口[3],已经成为重大的公共卫生挑战之一,研究显示全球 GERD 的发病率及患病率呈上升趋势[4]。目前,尚无有效的根治手段,主要在于控制患者的症状、减少复发及防治并发症。近年来,随着经济社会的发展,饮食结构和生活方式已经发生很大的改变,对 GERD 的综合防治产生了新的影响。研究发现生活方式与 GERD 相关[5][6],生活干预对防治 GERD 起着重要作用。由于数字化智能设备取得快速发展,作为数字化智能设备代表的手机改变了人们的生活方式。近年来,过度使用手机带来的负面影响越发受到重视,研究已经发现过度使用手机可能产生一些负面的健康后果,如颈背部疼痛、癌症风险等[7][8],目前尚无文献报道手机使用时长(Length of mobile phone use, LMPU)与 GERD 的关系,LMPU 与 GERD 是否存在因果关联尚不清楚。本研究基于孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法,探索 LMPU 与 GERD 的因果关系,旨在为 GERD 的防治提供新的策略。

2. 资料及方法

2.1. 研究设计

本研究为 MR 研究[9], 以单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)作为工具变量(IVs), 需满足三个关键假设: 工具变量必须与暴露强相关, 必须与任何混杂因素无关, 必须仅通过暴露变量影响结果。

2.2. 数据来源

本 MR 研究暴露为 LMPU, 来源于全基因组关联研究(GWAS)数据集 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb-b-4094/>), ID: ukb-b-4094, 欧洲人群, 包括男性和女性, 样本量为 456,972 例, SNP 数量: 9,851,867; 结局为 GERD, 来源于 GWAS 数据集 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi-a-GCST90000514/>), ID: ebi-a-GCST90000514, 欧洲人群, 包括男性和女性, 样本量 602,604 例, SNP 数量: 2,320,781。本项研究所使用数据均为已公开发表的研究数据, 数据收集已获得伦理委员会批准及患者知情同意, 因此本研究免除伦理委员会批准。

2.3. 工具变量选择

选择 LMPU 的 SNP 符合全基因组显著性标准($P < 5 \times 10^{-8}$)。计算 F 统计量, 以 $F > 10$ 确保 IVs 与暴露之间关系的强度, 从而剔除弱工具变量[10], 并且排除可能存在连锁不平衡的 SNP ($R^2 > 0.001$)。剔除暴露和结果的过程中回文结构和不相容等位基因的遗传变异。

2.4. 统计学分析

采用 R 软件 4.4.1 版本进行统计学分析, TwoSampleMR 软件包版本为 0.5.11 (<https://mrcieu.github.io/TwoSampleMR/>), 绘制森林图、漏斗图及散点图等可视化图谱表示研究结果。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1) 因果关系: MR 分析采用 5 种方法评估因果关系, 包括逆方差加权(Inverse variance weighted, IVW)法, 加权中位数(Weighted median)、MR-Egger、简单模式(Simple mode)和加权模式(Weighted mode), 必须保证 5 种方法结果方向一致。其中 IVW 作为主要分析方法[11], MR-Egger 通过截距回归扩展了 IVW 并且检验了水平多效性。加权中位数法在一半 IVs 无效时仍能估计因果关系[12]。简单模式和加权模式用来辅助评估 MR 结果的稳健性。

2) 敏感性分析: IVW 和 MR-Egger 的 Cochran Q 检验评估异质性, Q 统计量的 $P < 0.05$ 为研究具有异质性, 使用随机效应模型的 IVW, 反之则使用固定效应模型的 IVW; 水平多效性通过 MR-Egger 截距法检测, $P < 0.05$ 为存在水平多效性, 即研究没有意义; 留一法(每次去除单个 SNP)评估是否存在影响整体结果的遗传变异[13]。

3. 结果

3.1. 工具变量

根据上述设定方法, 本研究剔除暴露和结果的过程中回文结构和不相容等位基因的遗传变异, 确定了 26 个显著相关的 SNP ($P < 5 \times 10^{-8}$, $R^2 < 0.001$, F 平均值为 37.996)。

3.2. 孟德尔随机化分析

1) LMPU 对 GERD 的影响

IVW 结果表示与不患 GERD 的人群相比, 遗传预测的 GERD 风险增加了 60% ($OR = 1.600$, 95%CI 1.301~1.967, $P < 0.001$)。加权中位数法($OR = 1.535$, 95%CI 1.266~1.860, $P < 0.001$)，简单模式($OR = 1.756$, 95%CI 1.479~2.688, $P < 0.05$)，加权模式($OR = 1.618$, 95%CI 1.073~2.439, $P < 0.05$)。然而, MR-Egger 并未发现两者的相关性($OR = 2.092$, 95%CI 0.663~6.603, $P > 0.05$)。具体见表 1。

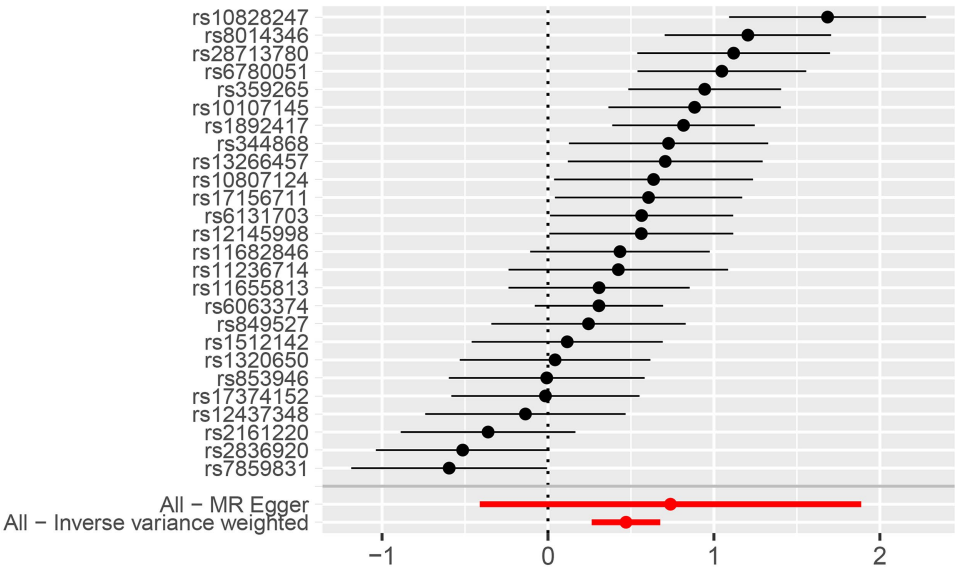
2) 敏感性分析

通过 Cochran Q 检验评估异质性, MR Egger ($Q = 94.436$, $P < 0.001$)、IVW ($Q = 95.288$, $P < 0.001$)显示研究存在异质性。MR Egger 多效性检验(截距 = -0.005, $SE = 0.01131189$, $P = 0.646$), 未发现水平多效性。森林图表示单个 SNP 与结局的关系, 见图 1。留一法分析显示, 未发现对研究结果产生显著影响的单个 SNP, 显示研究结果稳健, 见图 2。通过漏斗图可直观评估 SNP 的对称性, 见图 3。散点图结果显示与 LMPU 和 GERD 密切相关的 IVs 具有稳定性, 彩色线条为 5 种 MR 分析方法的拟合曲线, 可见 5 种研究方法的斜率具有一致性, 见图 4。综合分析, 本研究的 IVW 分析结果显示 LMPU 和 GERD 发生风险相关具有一定稳健性。

Table 1. Mendelian randomization analysis of mobile phone use duration (LMPU) and gastroesophageal reflux disease (GERD)
表 1. 手机使用时长(LMPU)与胃食管反流病(GERD)的孟德尔随机化分析

研究方法	nSNP	β 值	SE	OR (95%CI)	P 值
MR-Egger	26	0.7382624	0.5863700	2.092 (0.663~6.603)	2.20E-01
加权中位数	26	0.4282394	0.0912211	1.535 (1.266~1.860)	2.67E-06
逆方差加权	26	0.4700173	0.1054580	1.600 (1.301~1.967)	8.31E-06
简单模式	26	0.5633053	0.2247236	1.756 (1.479~2.688)	1.91E-02
加权模式	26	0.4810282	0.2050113	1.618 (1.073~2.439)	2.72E-02

注: SNP 表示单核苷酸多态性, MR-Egger 为孟德尔随机化分析方法, OR 为比值比, CI 为置信区间, SE 表示标准误差, 表中逆方差加权为随机效应模型结果。



注: MR-Egger 为孟德尔随机化分析方法, Inverse variance weighted 为逆方差加权, 工具变量综合因果估计用红点表示, 水平线段表示估计的 95%置信区间。

Figure 1. Forest plot of Mendelian randomization analysis
图 1. 手机使用时长对胃食管反流病孟德尔随机化分析森林图

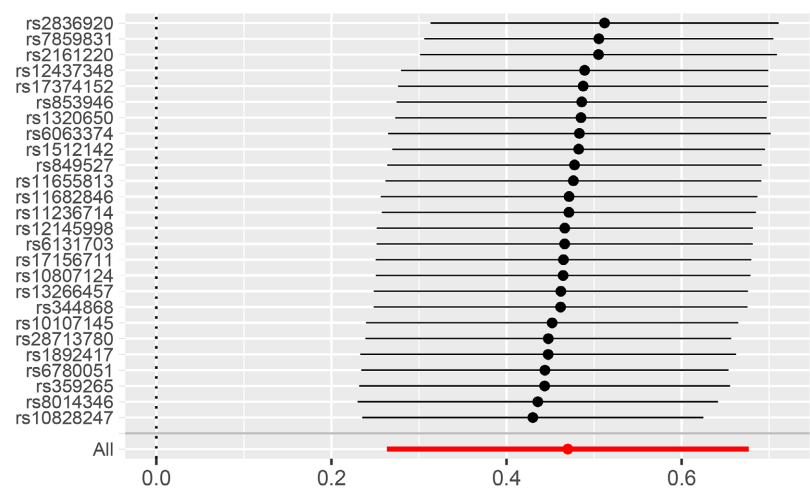
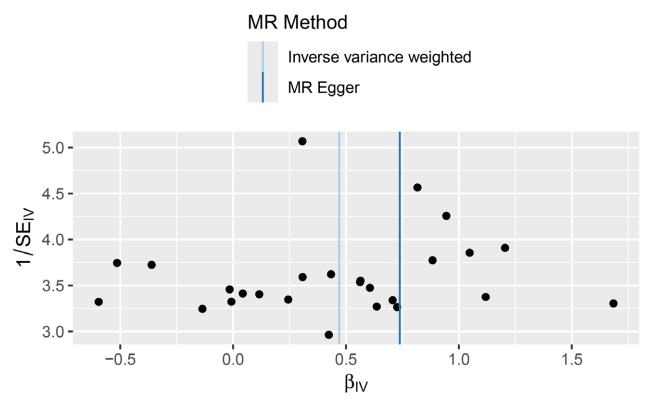
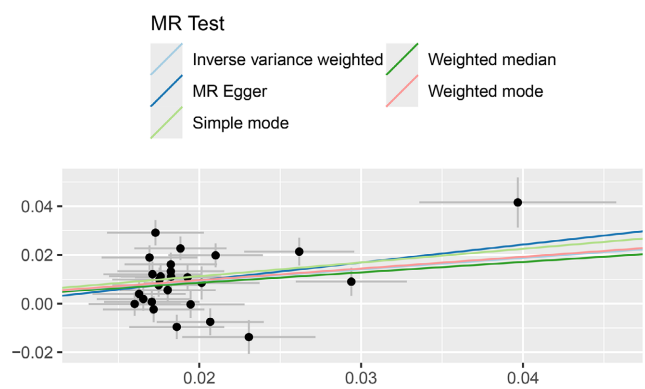


Figure 2. Leave-one-method sensitivity analysis of Mendelian randomization analysis
图 2. 手机使用时长对胃食管反流病孟德尔随机化分析留一法敏感性分析



注：MR-Egger 为孟德尔随机化分析方法，用深蓝色线条表示，Inverse variance weighted 为逆方差加权，用浅蓝色线条表示。

Figure 3. Funnel plot of Mendelian randomization analysis
图 3. 手机使用时长对胃食管反流病孟德尔随机化分析漏斗图



注：Inverse variance weighted 表示逆方差加权，Weighted median 表示加权中位数、MR-Egger 为孟德尔随机化方法、Simple mode 表示简单模式，Weighted mode 表示加权模式，因果关系用彩色线条的斜率表示。

Figure 4. Scatter plot of Mendelian randomization analysis
图 4. 手机使用时长对胃食管反流病孟德尔随机化分析散点图

4. 讨论

随着科学技术的发展,数字化移动智能设备改变了人们的生活方式。全球有数十亿人使用手机,并且仍在迅速扩大和增加,随着互联网普及率升高,手机成瘾率也逐渐上升[14],研究显示国内医学生手机成瘾率达到 29% [15]。目前已经发现手机的使用可能与不良健康结果相关,如长时间使用手机可能增加患神经胶质瘤风险[16],可能与增加新发高血压、慢性肾脏病的风险相关[17][18],还会影响睡眠质量[19][20],从而诱发精神心理疾病,增加抑郁症的风险[21][22]。研究也发现手机使用与一些疾病风险无关,如观察性研究显示手机使用并不显著增加听神经瘤的风险[23],荟萃分析结果显示手机使用与唾液腺肿瘤无关[24],甚至老年人使用手机与更好的认知功能相关[25]。关于 LMPU 是否增加 GERD 风险尚不清楚,并且难以设计随机对照试验进行研究验证。MR 可以克服传统观察性研究和随机对照研究的局限性,基于 GWAS 数据,发现危险因素与疾病之间潜在因果关系。因此,基于 MR 的研究方法,本研究探索了 LMPU 与 GERD 的关系,结果显示 LMPU 与 GERD 存在潜在的因果关系,过度使用手机可增加 GERD 的风险,同时我们需要考虑 GERD 可能因为不适症状更多地使用手机。目前关于两者之间关系的相关机制尚不清楚。过度使用手机常常增加久坐的时间,往往意味着运动量的减少,既往研究显示久坐可增加多种胃肠道疾病的患病风险[26],其次,过度使用手机常伴随着不良的生活方式,如平躺使用手机、增加熬夜时长等,特别是对于手机成瘾来说,往往存在更多的不良生活方式,这些因素可能与 GERD 的风险增加相关。合理控制手机使用时长可能减少 GERD 的患病风险,这为 GERD 的防治提供了新的思路。

局限性:本研究样本来自欧洲人群,研究结果对其他人群的适用性有待于进一步研究,年龄、性别、社会经济地位等因素可能对 LMPU 和 GERD 都有影响,未对其进一步深入探讨;仅探索了 LMPU 对 GERD 的相关性,未探讨 GERD 对 LMPU 的影响,未能研究两者之间的中介因素以及潜在的生物学机制;本研究并未对相关机制进行深入研究,期待后续研究进一步探讨其存在的机制以进一步阐明两者的关系;虽然本研究通过多种方法进行敏感性分析显示其研究结果的稳定性,但是异质性较高;本 MR 已经使用数据库最大样本,未来随着数据库更新样本量将进一步扩大,期待未来进一步深入研究 LMPU 与 GERD 的关系。

综上所述,目前尚无文献报道 LMPU 与 GERD 的关系,本研究首次探索了 LMPU 与 GERD 的潜在因果关系,可为 GERD 的防治提供了新的策略。

利益冲突声明

所有作者均声明本研究不存在利益冲突。

作者贡献说明

刘涛:完成研究设计、数据提取、统计、论文写作等工作。郑盛:通讯作者,质量控制及全文内容审校。毛孝周、马驰:文章质量控制及论文修改。熊正贵、杨定荣:研究设计、统计分析等工作。

基金项目

云南省科技厅科技计划项目(202301BA070001-029)。

参考文献

- [1] Gyawali, C.P., Yadlapati, R., Fass, R., Katzka, D., Pandolfino, J., Savarino, E., *et al.* (2023) Updates to the Modern Diagnosis of GERD: Lyon Consensus 2.0. *Gut*, **73**, 361-371. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616>
- [2] Dunbar, K.B. (2024) Gastroesophageal Reflux Disease. *Annals of Internal Medicine*, **177**, ITC113-ITC128. <https://doi.org/10.7326/aite202408200>

- [3] Chapelle, N., Ben Ghezala, I., Barkun, A. and Bardou, M. (2020) The Pharmacotherapeutic Management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **22**, 219-227. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1817385>
- [4] Li, N., Yang, W., Cai, M., Chen, X., Zhao, R., Li, M., et al. (2023) Burden of Gastroesophageal Reflux Disease in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health*, **23**, Article No. 582. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15272-z>
- [5] Mehta, R.S., Song, M., Staller, K. and Chan, A.T. (2020) Association between Beverage Intake and Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2226-2233.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.040>
- [6] Yu, C., Wang, T., Gao, Y., Jiao, Y., Jiang, H., Bian, Y., et al. (2024) Association between Physical Activity and Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Sport and Health Science*, **13**, 687-698. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2024.03.007>
- [7] Blumenberg, C., Wehrmeister, F.C., Barros, F.C., Flesch, B.D., Guimarães, F., Valério, I., et al. (2021) Association of the Length of Time Using Computers and Mobile Devices with Low Back, Neck and Mid-Back Pains: Findings from a Birth Cohort. *Public Health*, **195**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.04.003>
- [8] Zhang, Y., Zhang, Y., Ye, Z., Yang, S., Liu, M., Wu, Q., et al. (2023) Mobile Phone Use and Risks of Overall and 25 Site-Specific Cancers: A Prospective Study from the UK Biobank Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **33**, 88-95. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-23-0766>
- [9] Birney, E. (2021) Mendelian Randomization. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **12**, a041302. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041302>
- [10] Burgess, S. and Thompson, S.G. (2011) Bias in Causal Estimates from Mendelian Randomization Studies with Weak Instruments. *Statistics in Medicine*, **30**, 1312-1323. <https://doi.org/10.1002/sim.4197>
- [11] Burgess, S., Butterworth, A. and Thompson, S.G. (2013) Mendelian Randomization Analysis with Multiple Genetic Variants Using Summarized Data. *Genetic Epidemiology*, **37**, 658-665. <https://doi.org/10.1002/gepi.21758>
- [12] Bowden, J., Davey Smith, G., Haycock, P.C. and Burgess, S. (2016) Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator. *Genetic Epidemiology*, **40**, 304-314. <https://doi.org/10.1002/gepi.21965>
- [13] Zheng, J., Baird, D., Borges, M., Bowden, J., Hemani, G., Haycock, P., et al. (2017) Recent Developments in Mendelian Randomization Studies. *Current Epidemiology Reports*, **4**, 330-345. <https://doi.org/10.1007/s40471-017-0128-6>
- [14] Lyu, C., Cao, Z. and Jiao, Z. (2024) Changes in Chinese College Students' Mobile Phone Addiction over Recent Decade: The Perspective of Cross-Temporal Meta-Analysis. *Heliyon*, **10**, e32327. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32327>
- [15] Song, A., Song, G., Wang, H., et al. (2023) Prevalence of Mobile Phone Addiction among Medical Students: A Systematic Review. *American Journal of Translational Research*, **15**, 2985-2998.
- [16] Yang, M., Guo, W., Yang, C., Tang, J., Huang, Q., Feng, S., et al. (2017) Mobile Phone Use and Glioma Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e0175136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175136>
- [17] Ye, Z., Zhang, Y., Zhang, Y., Yang, S., Liu, M., Wu, Q., et al. (2023) Mobile Phone Calls, Genetic Susceptibility, and New-Onset Hypertension: Results from 212 046 UK Biobank Participants. *European Heart Journal—Digital Health*, **4**, 165-174. <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztad024>
- [18] Zhang, Y., Zhang, Y., Ye, Z., Yang, S., Liu, M., Wu, Q., et al. (2023) Mobile Phone Use, Genetic Susceptibility and New-Onset Chronic Kidney Diseases. *International Journal of Public Health*, **68**, Article ID: 1605358. <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605358>
- [19] Meng, J., Wang, F., Chen, R., Hua, H., Yang, Q., Yang, D., et al. (2021) Association between the Pattern of Mobile Phone Use and Sleep Quality in Northeast China College Students. *Sleep and Breathing*, **25**, 2259-2267. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02295-2>
- [20] He, J., Tu, Z., Xiao, L., Su, T. and Tang, Y. (2020) Effect of Restricting Bedtime Mobile Phone Use on Sleep, Arousal, Mood, and Working Memory: A Randomized Pilot Trial. *PLOS ONE*, **15**, e0228756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228756>
- [21] Liu, J., Liu, C.X., Wu, T., Liu, B., Jia, C. and Liu, X. (2019) Prolonged Mobile Phone Use Is Associated with Depressive Symptoms in Chinese Adolescents. *Journal of Affective Disorders*, **259**, 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.017>
- [22] Park, S., Yang, S., Shin, C., Jang, H. and Park, S. (2019) Long-term Symptoms of Mobile Phone Use on Mobile Phone Addiction and Depression among Korean Adolescents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article 3584. <https://doi.org/10.3390/ijerph16193584>
- [23] Takebayashi, T., Akiba, S., Kikuchi, Y., Taki, M., Wake, K., Watanabe, S., et al. (2006) Mobile Phone Use and Acoustic

-
- Neuroma Risk in Japan. *Occupational and Environmental Medicine*, **63**, 802-807.
<https://doi.org/10.1136/oem.2006.028308>
- [24] Vijayan, K. and Eslick, G.D. (2022) A Meta-Analysis of the Risk of Salivary Gland Tumors Associated with Mobile Phone Use: The Importance of Correct Exposure Assessment. *Reviews on Environmental Health*, **38**, 591-599.
<https://doi.org/10.1515/reveh-2022-0055>
- [25] Qi, S., Sun, Y., Yin, P., Zhang, H. and Wang, Z. (2021) Mobile Phone Use and Cognitive Impairment among Elderly Chinese: A National Cross-Sectional Survey Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 5695. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115695>
- [26] Chen, J., Ruan, X., Fu, T., Lu, S., Gill, D., He, Z., *et al.* (2024) Sedentary Lifestyle, Physical Activity, and Gastrointestinal Diseases: Evidence from Mendelian Randomization Analysis. *eBioMedicine*, **103**, Article ID: 105110.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105110>