

认知障碍与虚弱之间的因果关系：孟德尔随机化研究

庞智方¹ 吴正文¹ (通讯作者) 王梓²

1 扬州大学附属洪泉医院麻醉科, 江苏扬州, 225200;

2 中国江苏省扬州市扬州大学医学院, 江苏扬州, 225000;

摘要: 虚弱是老年常见综合征, 表现为机体生理储备和抗压能力下降, 可独立预测住院、残疾和死亡等不良结局, 其预测能力往往优于年龄本身^[1]。Mitnitski 等提出的“缺陷累积模型”通过量化多系统年龄相关健康缺陷构建虚弱指数 (frailty index, FI), Searle 等提出了标准化构建流程, 使 FI 在不同队列中具有较好可比性和预测效度。

关键词: 认知障碍; 脆弱性; 孟德尔随机化; 老年人; 因果关联; 全基因组关联研究

DOI: 10.64216/3104-9656.25.03.018

认知功能损害 (cognitive impairment, CI) 是另一类随年龄增加而累积的慢性状态, 涉及记忆、注意、执行功能等多维度障碍, 可进展为痴呆^[3-4]。观察性研究普遍发现, 虚弱与认知功能密切相关: 虚弱者发生认知下降及痴呆的风险升高, 而认知受损个体也更易出现肌力下降、步速减慢和体力活动减少等虚弱表型。基于欧洲人群大样本全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 汇总数据, 采用双向两样本 MR 分析, 一方面评估一般认知表现及多种痴呆亚型对 FI 的因果作用, 另一方面检验 FI 对认知相关表型的反向因果效应, 为老年虚弱的早期识别和干预提供遗传流行病学

证据。

1 研究设计

本研究采用双向两样本 MR 设计:

(1) 以前向 MR 评估认知相关表型 (一般认知表现、阿尔茨海默病、路易体痴呆和血管性痴呆) 对 FI 的因果效应;

(2) 以反向 MR 评估 FI 对上述认知相关表型的因果效应。

有效工具变量需满足三大假设: ①与暴露显著相关; ②与暴露-结局通路以外的混杂因素无关; ③仅通过暴露影响结局, 研究设计流程见图 1。

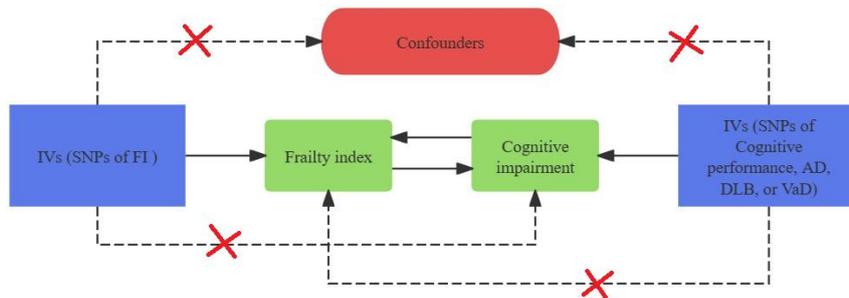


图 1

本研究采用孟德尔随机化设计, 旨在评估虚弱程度与四种认知障碍 (包括认知功能、阿尔茨海默病、路易体痴呆及血管性痴呆) 之间的双向关联。

2 统计学分析

主要因果效应采用逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 方法估计, 在所有工具变量有效的前提下统计效率最高。为提高结果稳健性, 进一步采用 MR-Egger 回归、加权中位数和 MR-PRESSO 等方法

作为补充。

采用 Cochran's Q 统计量评估异质性, 若存在异质性则使用随机效应 IVW。利用 MR-Egger 截距和 MR-PRESSO 全局检验评估水平多效性并识别异常 SNP, 留一法敏感性分析用于评估单个 SNP 对总体估计的影响, MR-Steiger 检验用于确认因果方向。

全部分析在 R 4.2.1 环境中完成, 调用 TwoSampleMR、RadialMR 和 MRPRESSO 等 R 包,

双侧检验以 $P < 0.05$ 为统计学显著。

3 工具变量特征

前向 MR 分析中, 共获得与认知表现显著相关的工具 SNP 147 个, 与 AD、DLB、VaD 相关的工具 SNP 分别为 20、6 和 4 个; 所有工具 SNP 的 F 统计量均 > 10 , 提示未见明显弱工具偏倚。以 FI 为暴露的反

向 MR 分析中, 同样筛选到满足条件的工具变量。

4 认知功能相关表型对虚弱指数的因果效应

IVW 结果显示, 基因预测的认知表现与 FI 水平存在显著负向因果关联: $OR = 0.896$, $95\%CI: 0.855 \sim 0.940$, $P = 6.31 \times 10^{-6}$, 即认知表现越好, 虚弱指数越低 (见图 2)。

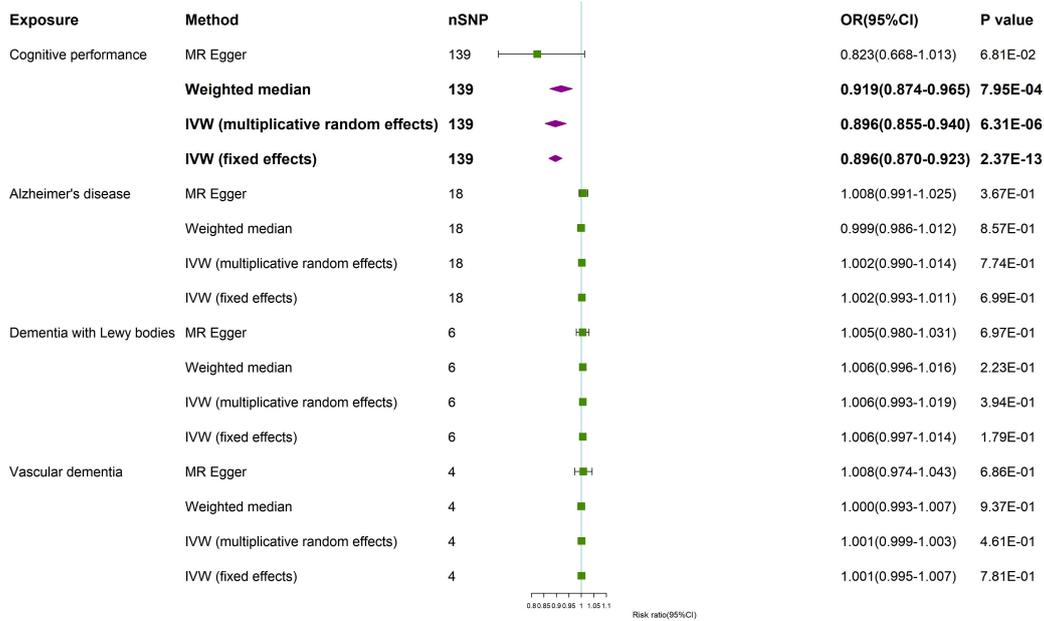


图 2

图 2 的森林图展示了认知表现、阿尔茨海默病、路易体痴呆、血管性痴呆与身体虚弱之间的因果关系估计值。本研究采用逆方差加权、Mr-Egger 和加权中位数三种统计方法进行估算。Mr 表示孟德尔随机化, nSNP 表示单核苷酸多态性数量。

AD、DLB 和 VaD 与 FI 之间未见显著因果关系: AD-FI $OR = 1.002$, $95\%CI: 0.993 \sim 1.011$; DLB-FI $OR = 1.006$, $95\%CI: 0.997 \sim 1.014$; VaD-FI $OR = 1.001$,

$95\%CI: 0.995 \sim 1.007$, P 值均无统计学意义。MR-Egger 和加权中位数方法所得效应方向与 IVW 基本一致。

5 敏感性分析及反向 MR

MR-Egger 截距未提示认知表现、AD、DLB、VaD 与 FI 之间存在显著水平多效性, Cochran's Q 统计量提示部分分析存在异质性, 具体异质性与多效性检验结果见表 1, 因此主要采用随机效应 IVW 进行因果估计。

表 1 与认知障碍和虚弱指数相关的异质性结果和多效性结果的敏感性分析

exposure	outcome	MR-Egger		IVW		Egger intercept	P-Value
		Q	P-Value	Q	P-Value		
FI	Cognitive performance	147.86	4.08E-26	148.37	1.21E-25	6.15E-03	8.48E-01
	Alzheimer's disease	14.31	2.16E-01	14.58	2.65E-01	2.62E-02	6.54E-01
	Dementia with Lewy bodies	16	1.91E-01	17.32	1.85E-01	5.31E-02	3.39E-01
	Vascular dementia	15.63	2.09E-01	15.75	2.63E-01	6.50E-02	7.68E-01
Cognitive performance	FI	361.36	3.95E-22	363.18	3.65E-22	1.86E-03	4.08E-01
Alzheimer's disease		28.92	2.45E-02	30.89	2.06E-02	-1.98E-03	3.11E-01
Dementia with Lewy bodies		12.45	1.43E-02	12.45	2.91E-02	9.93E-05	9.85E-01
Vascular dementia		0.24	8.85E-01	0.43	9.35E-01	-1.59E-02	7.11E-01

表 2.MR-PRESSO 的结果

Exposure	MR Analysis	Causal estimate	SD	T	P-value	RSSobs	Global test P-value
FI	MR-PRESSO	-0.005	0.097	-0.052	0.959	66.478	<0.001
	Outlier-corrected MR-PRESSO	0.008	0.08	0.101	0.922		
	MR-PRESSO	-0.077	0.256	-0.3	0.77	17.208	0.263
	MR-PRESSO	-0.154	0.545	-0.282	0.783	20.891	0.169
	MR-PRESSO	1.362	2.054	0.663	0.519	17.747	0.295
Cognitive performance	MR-PRESSO	-0.109	0.024	-4.516	0	369.32	<0.001
	Outlier-corrected MR-PRESSO	-0.101	0.022	-4.534	0		
Alzheimer's disease	MR-PRESSO	-0.016	0.007	-2.485	0.03	11.966	0.514
Dementia with Lewy bodies	MR-PRESSO	0.006	0.007	0.852	0.433	15.944	0.117
Vascular dementia	MR-PRESSO	0.001	0.001	0.737	0.515	0.763	0.948

MR-PRESSO 全局检验在认知表现 - FI 分析中识别出少数异常 SNP，在剔除异常值后，认知表现对 FI 的因果效应仍然显著 ($\beta = -0.101$, $P = 1.28 \times 10^{-5}$)，相关结果见表 1 和表 2。留一法敏感性分析显示，逐一

剔除任一 SNP 后总体效应估计并无实质性变化。MR-Steiger 检验结果表明，所有分析中暴露侧 SNP 解释的方差均明显大于结局侧，且因果方向检验 P 值极小，支持预设因果方向的正确性（见表 3）。

表 3 MR Steiger 方向测试结果

Exposure	Outcome	snp_r2. exposure	snp_r2. outcome	correct_causal_direction	steiger_pval
Cognitive performance	FI	2.49E-02	2.44E-03	TRUE	2.03E-275
Alzheimer's disease		3.90E-02	1.82E-04	TRUE	0
Dementia with Lewy bodies		7.20E-02	8.09E-05	TRUE	3.82E-100
Vascular dementia		8.30E-02	2.70E-04	TRUE	0

在以 FI 为暴露的反向 MR 分析中，IVW 未发现 FI 对认知表现、AD、DLB 和 VaD 存在显著因果效应，未支持“虚弱促进认知功能受损或痴呆发生”的反向因果假设。

6 讨论

本研究基于欧洲人群 GWAS 汇总数据，采用双向两样本 MR，证实基因预测的较好认知表现与较低的虚弱指数之间存在显著负向因果关联，而 FI 对认知相关表型的反向因果作用以及痴呆亚型对 FI 的因果效应均未得到支持。结果提示认知功能下降可能处于虚弱发生的因果上游。“认知虚弱”概念强调认知功能与身体虚弱存在共同病理基础和共享危险因素。Panza 等和 Sugimoto 等的综述提示，认知虚弱代表一种高危但潜在在可逆的老年综合征，对此类人群开展早期识别和干预具有重要临床价值。本研究进一步从遗传因果层面支持认知表型在虚弱形成中的关键地位，也提示在老年人群中应将认知评估纳入虚弱筛查流程。

本研究优势在于：基于大样本 GWAS 汇总数据，

采用双向 MR 设计并结合多种敏感性分析，有助于提高因果推断的可靠性。局限性包括：① 所用 GWAS 数据均来自欧洲人群，外推至其他种族需进一步验证；② 受限于公开数据，未能按年龄、性别等进行亚组分析；③ FI 基于缺陷累积模型构建，未比较其他虚弱评估工具；④ 部分痴呆亚型样本量有限，可能低估微弱因果效应。

7 结论

本双向两样本 MR 研究表明，基因预测的较好认知表现与较低的虚弱指数之间存在潜在因果关联，而虚弱指数并不显著增加认知损害或痴呆的遗传风险。应在临床实践中重视认知功能受损人群的虚弱筛查与综合干预，以期降低老年期不良结局的发生。

参考文献

[1]Mitnitski A B, Mogilner A, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging[J]. TheScientificWorldJournal, 2001, 1: 323-336.

- [2]Searle S D, Mitnitski A, Gahbauer E A, et al. A standard procedure for creating a frailty index[J]. BMC Geriatr, 2008, 8: 24.
- [3]Arvanitakis Z, Shah R C, Bennett D A. Diagnosis and management of dementia: review[J]. JAMA, 2019, 322(16): 1589-1599.
- [4]Petersen R C, Lopez O, Armstrong M J, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment[J]. Neurology, 2018, 90(3): 126-135.
- [5]Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: Genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(R1): R89-R98.

作者简介：庞智方(1995.07-), 男, 汉族, 黑龙江牡丹江人, 本科, 医生, 研究方向: 麻醉学。