

高血压、心房颤动与阿尔兹海默症风险：一项孟德尔随机研究

蒲珊珊^{1,4}, 朱小敏^{1,2}, 卓桂锋^{1,2}, 陈炜², 吴林^{2,3}

(广西中医药大学, 1. 第一临床医学院; 2. 第一附属医院; 3. 科学实验中心, 广西南宁 530022; 4. 川北医学院附属医院, 四川南充 637000)

【摘要】目的：采用遗传变异的双样本孟德尔随机化(MR)评估高血压、心房颤动和阿尔兹海默症之间的因果关系, 避免观察性研究的局限性。**方法：**对来自IEU数据库的高血压(HBP)、心房颤动(AF)和阿尔兹海默症(AD)数据集进行MR分析, 采用逆方差加权(IVW)、MR Egger、加权中位数、简单模式、加权模式。采用Cochran's Q检验、MR Egger截距检验进行敏感性分析。**结果：**遗传预测的HBP与AD的风险的关联差异无统计学意义($OR = 0.89, 95\% CI: 0.53 \sim 1.49, P = 0.58$); MR Egger未发现遗传多效性的证据(截距 = 0.007, $P = 0.39$)。AF与AD的风险不存在因果关联($OR = 1.04, 95\% CI: 0.97 \sim 1.10, P = 0.75$); MR Egger未发现遗传多效性的证据(截距 = 0.002, $P = 0.63$)。**结论：**孟德尔随机化分析未发现HBP、AF与AD之间存在因果关系。

【关键词】 HBP; AF; AD; 孟德尔随机化研究; 单核苷酸多态性

【中图分类号】 R544.1; R541.7+5; R749.1+6 **【文献标志码】** A

Association between high blood pressure, atrial fibrillation, and Alzheimer's disease: a Mendelian randomized study

PU Shan-shan^{1,4}, ZHU Xiao-min^{1,2}, ZHUO Gui-feng^{1,2}, CHEN Wei², WU Lin^{2,3}

(1. The First Clinical Faculty of Guangxi University of Chinese Medicine; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine; 3. Science Experiment Center, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, Guangxi; 4. The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To evaluate the causal relationship between high blood pressure, atrial fibrillation, and Alzheimer's disease using a dual sample Mendelian randomization of genetic variation, in order to avoid the limitations of observational studies. **Methods:** The data comes from the IEU Large high blood pressure (HBP) Dataset, atrial fibrillation (AF) Dataset, and Alzheimer's disease (AD). The causal effects were estimated using inverse variance weighting (IVW), mendelian randomization (MR) Egger, weighted median, Simple mode, and Weighted mode. Sensitivity analysis was conducted using Cochran's Q test and MR Egger intercept test. **Results:** There was no significant association between genetically predicted HBP and the risk of AD ($OR = 0.89, 95\% CI: 0.53 \sim 1.49, P = 0.58$), MR Egger did not find evidence of genetic pleiotropy (intercept = 0.007, $P = 0.39$). There was no association between AF and the risk of AD ($OR = 1.04, 95\% CI: 0.97 \sim 1.10, P = 0.75$), MR Egger did not reveal evidence of genetic pleiotropy (intercept = 0.002, $P = 0.63$). **Conclusion:** Mendelian randomization analysis did not find a causal relationship between HBP, AF and AD.

【Key words】 High blood pressure; Atrial fibrillation; Alzheimer's disease; Mendelian randomization; Single nucleotide polymorphisms

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种不可逆转的神经退行性疾病^[1], 其主要特点是进行性记忆力下降, 认知功能逐渐丧失, 继而语言、视觉空间技能缺陷^[2]。随着人口老龄化的到来, AD 降低了病人的生活质量, 给社会和家庭带来了沉重的

负担。AD 已成全球第五大死亡病因^[3], 预计到2030年AD患者将达到7470万, 2050年患病人数增至1.52亿^[4]。目前美国食品和药物管理局仅批准加兰他敏、多奈哌齐等五种药物用于治疗AD^[5], 虽能部分改善患者的认知功能障碍, 但疗效欠佳, 且

基金项目：国家自然科学基金项目(No. 82160885; No. 82060844); 国家中医药管理局高水平重点学科-中医内科学项目(ZYYZDXK-2023166); 广西壮族自治区自然科学基金面上项目(No. 2022GXNSFAA035461); 广西壮族自治区中医基础研究重点实验室项目(KJT15007); 广西中医药大学“岐黄工程”高层次人才团队项目(202410)

作者简介：蒲珊珊(1988-), 女, 博士研究生。E-mail: 263719920@qq.com

通讯作者：吴林, 博士, 教授。E-mail: 358304005@qq.com

一些药物因严重的副作用已被禁止使用^[6]。因此明确 AD 的危险因素和病因亟待解决。纵向研究^[7]表明高血压 (high blood pressure, HBP) 能增加患 AD 的风险。临床病理研究^[8]显示 HBP 与淀粉样斑块、脑重量降低、萎缩相关。心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 患者的认知功能受损^[9], 同时也证实 AF 是 AD 的危险因素^[10]。但相关结论存在偏倚, 如收缩压可能保护 AD 相关的海马体积减少^[11], AF 与 AD 之间无明显相关性等^[12]。HBP、AF 和 AD 之间的关系错综复杂, 临床研究存在固有的缺陷, 真实性可能会被潜在的偏倚所覆盖, 关联结论精准性尚缺。

孟德尔随机化研究 (mendelian randomization, MR) 是基于全基因组测序数据的大型随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究, 可避免潜在无法测量的混杂因素和反向因果关系。通过使用遗传变异作为工具变量 (instrumental variable, Ivs), 在暴露和结局之间做出更强的因果推论。本研究采用双样本 MR 设计, 从两个独立的非重叠人群中提取暴露和结局数据, 以评估 HBP、AF 对 AD 发病的因果关系。

1 材料与方法

1.1 研究设计

本研究采用双样本 MR 来推断两种暴露因素与 AD 的关联。孟德尔研究遵循三个必不可少的假设, (1) IVs 与暴露结局之间的强大关联; (2) IVs 对混杂因素的独立性; (3) IVs 除了通过 HBP、AF 外, 对 AD 风险没有直接影响。本研究符合 STROBE-MR 规定的指南^[13]。见图 1。

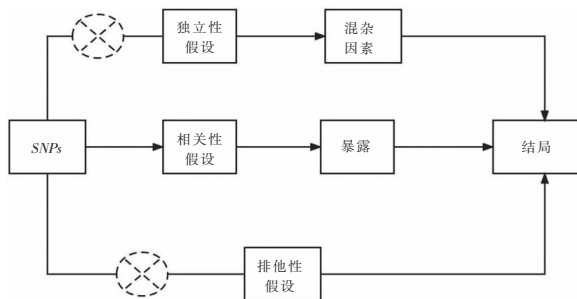


图 1 MR 分析假设图

1.2 数据来源

研究数据来自 IEU 数据库 (https://gwas.mrcieu.ac.uk/), 暴露因素 HBP 病例组 124 227 例, 对照组 337 653 例; 暴露因素 AF 病例组 60 620 例, 对照组 970 216 例, 暴露对象均为欧洲人群。结局疾病从国际阿尔茨海默病基因组学项目 (International Genomics of Alzheimer's Project, IGAP) 获取了 AD 的遗传汇总统计数据 (17 008 例 AD 病例和 37 154 例

对照)。原始研究的方案和数据收集由参与地点的伦理委员会批准, 并获得所有参与者的知情同意。见表 1。

表 1 本研究中使用的 GWAS 研究的特点

暴露/结局	年份	种族	作者	PMID	GWASID	联盟
HBP	2018	European	Ben Elsworth	NA	ukb-b-14177	MRC-IEU
AF	2018	European	Nielsen JB	30061737	ebi-a-GCST006414	NA
AD	2013	European	Lambert	24162737	ieu-a-297	IGAP
	2019	European	Kunkle BW	30820047	ieu-b-2	ADGCEADI

1.3 工具变量的筛选

筛选条件: (1) 强相关: 将单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 显著性阈值设置为 $P < 5 \times 10^{-8}$ ^[14]; (2) 连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD): R^2 设置为 0.001, Kb 在 10 000 kb 内^[14]; (3) 弱工具变量: 为了避免分析中弱工具变量带来偏差, 计算每个 SNP 的 F 值, 根据 $F > 10$ 对数据进行过滤, 删除 $F < 10$ 的弱工具变量; (4) 混杂因素: 通过 PhenoScanner GWAS 数据库, 结合文献, 吸烟、体质量指数和教育被认为是可能的竞争风险^[15]。

1.4 MR 分析

所有分析均使用 R 4.1.2 软件中的 “TwoSampleMR” “gwasglue” 包完成。本研究采用五种模型进行分析, 以逆方差加权 (inverse-variance weighted, IVW) 作为主要分析方法, 结合每个 SNP 对结果的 Wald 比, 同时采用稳健 MR Egger、加权中位数 (weighted median, WM)、简单模式 (simple mode, SM)、加权模式 (weighted mode) 作为对 IVW 的补充^[16], 可在更广泛的场景范围内提供更可靠的估计。结果均以 OR 值及其 95% CI 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 敏感度分析

为了评估结果的稳定性, 采用 Cochran's Q 检验来评估 IVW 和 MR Egger 中 SNP 的异质性 ($P < 0.05$)^[17]。通过 MR Egger 截距评估水平多效性^[18] ($P < 0.05$), 利用留一法检验 (leave-one-out test) 评估是否有单个可能影响因果效应的 SNP 的存在^[19]。为了规避潜在的水平多效性, 利用多效残差和异常值 (MR pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESO) 来确定偏差变异 ($P < 0.05$)。

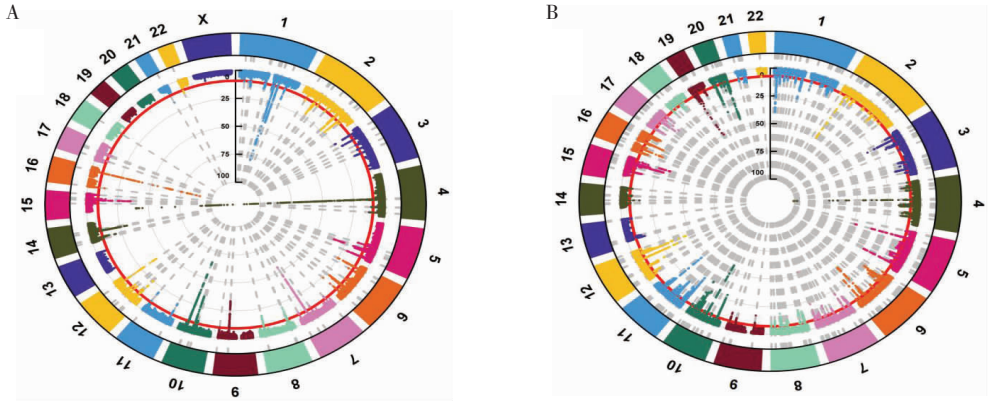
2 结果

2.1 工具变量

经过筛选获得强相关的 SNP 为: HBP 25 902 个, AF 6 666 个。经过连锁不平衡筛选后获得 SNP

为:HBP 231 个,AF 75 个;去除弱工具变量后 SNP 为:HBP 91 个,AF 75 个;剔除混杂因素及不相容,

最终 SNP 为:HBP 70 个,AF 58 个。见图 2。



红色圆圈内的均为强相关 SNP,越靠近中心,SNP 的 P 值越小,相关性越强。

图 2 强相关 SNP

A. AF;B. HBP。

2.2 MR 结果

HBP 与 AD 的发病风险的因果关系尚无直接证据 (IVW: $OR = 0.89, 95\% CI: 0.53 \sim 1.49, P = 0.58$; MR Egger: $OR = 0.46, 95\% CI: 0.09 \sim 2.27, P = 0.28$), 且 WM、SM 方向一致。AF 对 AD 的发病风险无直接因果关系 (IVW: $OR = 1.04, 95\% CI: 0.97 \sim 1.10, P = 0.75$; MR Egger: $OR = 1.01, 95\% CI: 0.87 \sim 1.15, P = 0.24$), 且 WM、SM 显示出一致的方向。见表 2 及图 3。

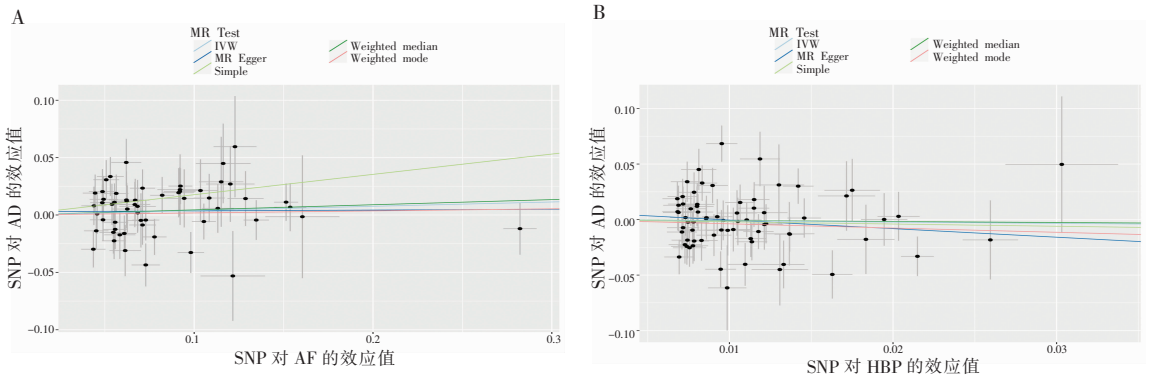
2.3 敏感度分析结果

Ivw 和 MR Egger 回归分析未出现 HBP (Ivw: $Cochran Q = 107.87, P = 0.12$; MR Egger: $Cochran Q = 109.01, P = 0.14$) 和 AF (Ivw: $Cochran Q = 57.34, P = 0.46$; MR Egger: $Cochran Q = 57.11, P = 0.43$) 异质性。MR Egger 截距未显示水平多效性的证据性

($P > 0.05$)。MR-Presso 方法未检测出异常值。此外,通过留一法检验发现不存在偏倚较大的 SNP。敏感性分析进一步排除了异质性和水平多效性的影响,结果可靠稳健。见图 4。

表 2 MR 分析结果

暴露因素	遗传变异	方法	OR(95% CI)	P 值	$P_{\text{多向性值}}$	$P_{\text{异质性值}}$
HBP	70	MR Egger	0.46(0.09~2.27)	0.28	0.39	0.14
		Weighted median	0.91(0.49~1.70)	0.98		
		IVW	0.89(0.53~1.49)	0.58		0.12
		Simple mode	0.81(0.18~3.68)	0.43		
AF	58	MR Egger	1.01(0.87~1.15)	0.24	0.63	0.43
		Weighted median	1.04(0.95~1.14)	0.18		
		IVW	1.04(0.97~1.10)	0.75		0.46
		Simple mode	1.19(1.00~1.42)	0.22		
		Weighted mode	1.01(0.91~1.13)	0.20		



黑点表示单独的 SNP;黑点 X 轴表示 SNP 对暴露因素的效应值;黑点 Y 轴表示 SNP 对 AD 的效应值;直线的斜率是 MR 法的因果估计。

图 3 AF、HBP 与阿尔兹海默症关系散点图

A. AF;B. HBP。

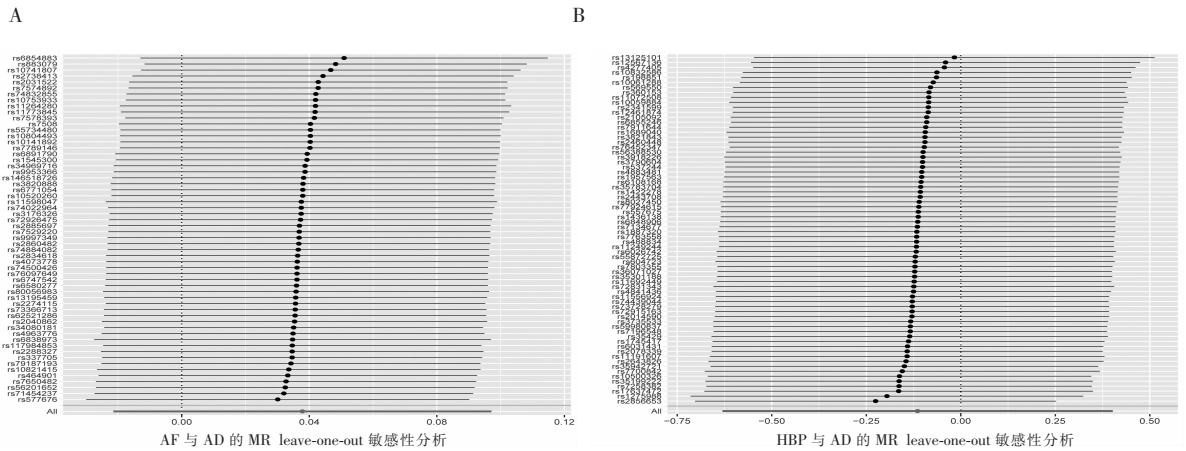


图 4 AF、HBP 与 AD 的 MR leave-one-out 结果图

A. AF; B. HBP。

3 讨论

本研究利用 UK Biobank 和 IGAP 大规模的 GWAS 数据,采用双样本 MR 试图阐明暴露和结局关联的遗传基础,发现 HBP、AF 的易感性与 AD 之间不存在遗传相关性,表明三者之间没有共同的遗传基础。为排除数据来源对结果的干扰性,使用 AD 的 ADGC EADI 数据,同样未得到暴露对结局有遗传关联的结果。

既往研究^[20-21]表明,HBP 为 AD 的一个确定的危险因素,HBP 与阿尔茨海默病之间相互矛盾的原因取决于测量风险因素的年龄^[20];处于收缩压和舒张压分布中心附近,血压与 AD 风险的联系呈 U 型^[21]。但中年 HBP 与老年淀粉样蛋白沉积之间没有明确的关系,HBP 可能通过协同作用,影响 AD 神经病理^[22];HBP 是发生白质病变的重要危险因素,特定区域的白质病变与 AD 的发病率和认知功能下降相关^[23];同样 HBP 致脑动脉管腔直径减小,整体血管结构重塑,血管功能丧失,亦可能导致认知功能的损伤^[24]。本研究结合 MR 结果指出,HBP 与 AD 无遗传性的因果关系,HBP 可能是通过影响白质病变、脑动脉血管或诱导海马神经元突触损伤,从而影响记忆的建立导致痴呆。

AF 患者的认知功能受损、海马体积减少^[25],接受 AF 导管消融术可降低痴呆风险^[26]。但 AF 亡者的脑组织尸检未呈现出明显的蛋白斑块或纤维蛋白缠结,与 AD 病理之间的联系尚无定论,AF 与全脑和脑白质损伤的体积之间的关联性也尚无直接证据。本研究中,AF 患者表现出较轻的 AD 神经病理和较高的血管神经病理,表明 AF 诱导有助于降低临床痴呆的阈值。但由于缺乏足够的监测,AF 无法作为 AD 的诊断指标^[27]。

本研究中,HBP、AF 与 AD 发生发展风险之间

缺乏直接的因果关系,这可能是由于:(1)观察研究的关联可能被其他危险因素混淆,AD 与 HBP、AF 存在诸多共同点,如心脑血管危险因素颇多,糖尿病、心力衰竭、肥胖和运动缺乏等。HBP 伴糖尿病患者,出现脑淀粉样血管病变的风险更大^[28]。(2)HBP、AF 持续时间较长方可增加 AD 发生风险。服用 α 阻滞剂降压药物降低患者的认知功能障碍,而服用血管紧张素 II 受体阻滞剂可提高记忆力^[29],HBP 的类型及治疗方式不同导致 AD 发生风险的差异性。

综上,HBP、AF 和 AD 遗传倾向性之间未存在明显因果关系。

参考文献

- [1] Krause-Sorio B, Siddarth P, Kilpatrick L, et al. Yoga prevents gray matter atrophy in women at risk for Alzheimer's disease: a randomized controlled trial [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2022, 87 (2): 569 - 581.
- [2] Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures [J]. *Journal of Biomedical Science*, 2019, 26 (1): 33.
- [3] GBD Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18 (1): 88 - 106.
- [5] Abeysinghe AADT, Deshapriya RDUS, Udawatte C. Alzheimer's disease: a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions [J]. *Life Sciences*, 2020, 256: 117996.
- [6] Selkoe DJ. Treatments for Alzheimer's disease emerge [J]. *Science*, 2021, 373 (6555): 624 - 626.
- [7] Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study [J]. *Neurobiology of Aging*, 2000, 21 (1): 49 - 55.
- [8] Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study [J]. *Neurobiology of Aging*, 2000, 21 (1): 57 - 62.

- [9] Knecht S, Oelschläger C, Duning T, *et al.* Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy[J]. *European Heart Journal*, 2008, 29(17): 2125–2132.
- [10] Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, *et al.* Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study[J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2011, 59(8): 1369–1375.
- [11] McNeil CJ, Myint PK, Sandu AL, *et al.* Increased diastolic blood pressure is associated with MRI biomarkers of dementia-related brain pathology in normative ageing[J]. *Age and Ageing*, 2018, 47(1): 95–100.
- [12] Graff-Radford J, Madhavan M, Vemuri P, *et al.* Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2016, 12(4): 391–398.
- [13] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, *et al.* Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614–1621.
- [14] Huang J, Zuber V, Matthews PM, *et al.* Sleep, major depressive disorder, and Alzheimer disease: a Mendelian randomization study[J]. *Neurology*, 2020, 95(14): e1963–e1970.
- [15] Schooling CM, Lopez PM, Yang Z, *et al.* Use of multivariable Mendelian randomization to address biases due to competing risk before recruitment[J]. *Frontiers in Genetics*, 2020, 11: 610852.
- [16] Burgess S, Foley CN, Allara E, *et al.* A robust and efficient method for Mendelian randomization with hundreds of genetic variants[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 376.
- [17] Greco MFD, Minelli C, Sheehan NA, *et al.* Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome[J]. *Statistics in Medicine*, 2015, 34(21): 2926–2940.
- [18] Bowden J, Davey SG, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 44(2): 512–525.
- [19] Burgess S, Bowden J, Fall T, *et al.* Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants[J]. *Epidemiology*, 2017, 28(1): 30–42.
- [20] Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia—a comprehensive review[J]. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2009, 2(4): 241–260.
- [21] Rajan KB, Barnes LL, Wilson RS, *et al.* Blood pressure and risk of incident Alzheimer's disease dementia by antihypertensive medications and APOE $\epsilon 4$ allele[J]. *Annals of Neurology*, 2018, 83(5): 935–944.
- [22] Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, *et al.* Age, vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample[J]. *Annals of Neurology*, 2017, 82(5): 706–718.
- [23] Brickman AM, Zahodne LB, Guzman VA, *et al.* Reconsidering harbingers of dementia: progression of parietal lobe white matter hyperintensities predicts Alzheimer's disease incidence[J]. *Neurobiology of Aging*, 2015, 36(1): 27–32.
- [24] Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, *et al.* The effects of hypertension on the cerebral circulation[J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2013, 304(12): H1598–H1614.
- [25] Wozakowska-Kapłon B, Opolski G, Kosior D, *et al.* Cognitive disorders in elderly patients with permanent atrial fibrillation[J]. *Kardiologia Polska*, 2009, 67(5): 487–493.
- [26] Kim D, Yang PS, Sung JH, *et al.* Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study[J]. *European Heart Journal*, 2020, 41(47): 4483–4493.
- [27] Sanna T, Diener HC, Passman RS, *et al.* Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370(26): 2478–2486.
- [28] Ruthirakuhan M, Swardfager W, Xiong L, *et al.* Investigating the impact of hypertension with and without diabetes on Alzheimer's disease risk: a clinico-pathological study[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2024, 20(4): 2766–2778.
- [29] Upadhyaya P, Ling Y, Chen L, *et al.* Inferring personalized treatment effect of antihypertensives on Alzheimer's disease using deep learning[J]. *IEEE International Conference on Healthcare Informatics IEEE International Conference on Healthcare Informatics*, 2023, 2023: 49–57.

(收稿日期:2023-10-28)

修回日期:2024-04-05)