

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.02.002

❖ 基础医学研究 ❖

# 基于“久病及肾”和孟德尔随机化研究探讨虚弱与肾功能的因果关系

罗春秀<sup>1</sup>, 龙凤<sup>1</sup>, 张哲<sup>1</sup>, 雷泉<sup>2</sup>, 郭金莲<sup>3</sup>

(1. 川北医学院附属医院中医科, 四川 南充 637000; 2. 成都市中西医结合医院内分泌老年科, 四川 成都 610073; 3. 遂宁市中医院老年病科, 四川 遂宁 629000)

**【摘要】目的:** 通过孟德尔随机化探究虚弱和肾功能之间的因果关系。**方法:** 从大样本全基因组关联研究数据库(GWAS)中筛选出与虚弱相关的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量, 采用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger、加权中位数三种分析方法进行孟德尔随机分析, 以 $\beta$ 值和95% CI评价虚弱与肾功能之间的因果关系。同时, 为确保研究结果的可靠性和稳健性, 利用Cochran's Q检验、MR-Egger、MR-PRESSO和留一法分析进行异质性检验、敏感性分析和多效性检验。**结果:** IVW估计值表明, 虚弱与血尿素氮之间存在负性因果关系( $\beta = -0.030$ , 95% CI:  $-0.055 \sim -0.006$ ,  $P = 0.013$ ), 同样, 虚弱与胱抑素C估算肾小球滤过率之间也存在负性因果关系( $\beta = -0.045$ , 95% CI:  $-0.065 \sim -0.025$ ,  $P < 0.001$ ), 未发现虚弱与尿蛋白/肌酐比值、肾功能肌酐、慢性肾病之间的因果关系。**结论:** 本研究证实了虚弱与肾功能之间的因果关系, 为中西医结合预防和治理虚弱及肾功能损害提供参考。

**【关键词】** 虚弱; 肾功能; 孟德尔随机化; 因果关系; 久病及肾

**【中图分类号】** R339.38; R277.5 **【文献标志码】** A

## Explore the causal relationship between frailty and kidney function based on chronic kidney disease theory and mendelian randomization

LUO Chun-xiu<sup>1</sup>, LONG Feng<sup>1</sup>, ZHANG Zhe<sup>1</sup>, LEI Xiao<sup>2</sup>, GUO Jin-lian<sup>3</sup>

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000; 2. Department of Endocrinology and Geriatrics, Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Chengdu 610073; 3. Department of Gerontology Suining Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suining 629000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the causal relationship between frailty and kidney function through Mendelian randomization. **Methods:** Single nucleotide polymorphisms (SNP) significantly associated with frailty were selected from a large genome-wide association study (GWAS) database as instrumental variables. Mendelian randomization was performed using three approaches: inverse variance weighted, MR-Egger, and weighted median. The causal link between frailty and kidney function was evaluated using  $\beta$  values and 95% CI. Meanwhile, to ensure the reliability and robustness of the findings, heterogeneity tests, sensitivity analysis, and pleiotropy tests were performed using Cochran's Q test, MR-Egger, MR-PRESSO, and leave-one-out analysis. **Results:** The IVW estimate revealed a significant negative causal relationship between frailty and blood urea nitrogen ( $\beta = -0.030$ , 95% CI:  $-0.055 \sim -0.006$ ,  $P = 0.013$ ). Similarly, a negative causal relationship was found between frailty and the cystatin C-estimated glomerular filtration rate ( $\beta = -0.045$ , 95% CI:  $-0.065 \sim -0.025$ ,  $P < 0.001$ ). However, no causal relationship was observed between frailty and the urinary albumin/creatinine ratio, serum creatinine, or chronic kidney disease. **Conclusion:** This study confirms the causal relationship between frailty and kidney function, providing a reference for the prevention and treatment of frailty and kidney function impairment by integration of traditional Chinese and Western medicine.

**【Key words】** Frailty; Kidney function; Mendelian randomization; Causality; Chronic disease and kidney

虚弱是一种跨越传统医学学科特定界限的综合力量、平衡、耐力下降和表现减慢。随着人口老龄化的加重, 社会中虚弱现象愈发普遍<sup>[1]</sup>。有研究<sup>[2-3]</sup>

**基金项目:** 四川省科技计划重点研发项目(2021YFS0058); 四川省南充市科技局市校合作重大项目(19SXHZ0439); 四川省南充市名老中医青年项目(YAZX22-QN-01); 川北医学院校级科研发展基金项目(CBY21-QA21)

**作者简介:** 罗春秀(1998-), 女, 硕士研究生。E-mail: 17765509189@163.com

**通讯作者:** 雷泉, 博士, 教授。E-mail: 18990837256@163.com

表明,虚弱的全球发病率为 13.6%,女性的虚弱患病率约为男性的两倍,这种现象导致相关不良健康风险增加,成为全球一大公共健康问题<sup>[4]</sup>。在祖国医学中,虚弱属“虚劳、虚损”范畴,是脏腑功能衰退、气血阴阳亏损,久病不复的慢性虚弱证候的总称。历代医家对虚劳的论治众说纷纭,但大多重“肾”,亦有以虚劳论治肾衰的临床应用<sup>[5]</sup>。肾脏是排泄代谢产物,调节水、电解质、酸碱平衡,维持机体内环境和内分泌的重要脏器。现代医学表明,虚弱与肾脏功能和疾病相关,Potok 等<sup>[6]</sup>研究表明肾小球滤过率差异与虚弱的不良结局有关联。Ballew 等<sup>[7]</sup>研究表明较低的新型肌酐肌肉指数(creatinine muscle index,CMI)与虚弱和死亡率增加有关。Li 等<sup>[8]</sup>发现肾功能可用于识别加速衰弱进展和身体功能下降的风险。

然而,虚弱与肾功能的因果关系尚不明确,为了探索虚弱和肾功能之间的因果关系,同时,基于“久病及肾”中医理论,探讨肾功能指标与虚弱的中医逻辑。本研究进行了一项双样本孟德尔随机法<sup>[9]</sup>(mendelian randomization,MR)研究,MR 通过遗传变异作为工具变量(instrumental variables,IV)来评估可改变暴露与结果之间潜在的因果关系,并减少混杂因素和反向因果关系的潜在偏差<sup>[10]</sup>。同时,因果推理可以揭示特征和疾病背后的复杂途径,并有助于确定干预目标的优先级<sup>[11]</sup>。本研究拟探讨虚弱与肾功能之间的因果关系。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究设计

本文中所使用的两样本单向 MR 方法,以三个重要假设为基础<sup>[12]</sup>,假设 I:关联性假设,遗传变异与暴露因素密切相关;假设 II:独立性假设,遗传变异独立于已知混杂“暴露-结果”的关联因素;假设 III:排他性假设,遗传变异仅通过暴露与结果相关联,该研究的流程图。见图 1。建立以下参数:(1)按照统计学差异水平为  $P < 5 \times 10^{-8}$  筛选独立且重要的单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphism,SNP);(2)为确保 SNP 的独立性<sup>[13]</sup>,在 10 000 kb 的距离内,将连锁不平衡  $r^2$  阈值设为  $< 0.001$ ,其中  $r^2$  根据 1 000 基因组计划参考面板计算;(3)评估工具强度的  $F$  值设定为  $> 10$ ;根据上述的严格选择标准,最终分析共纳入 14 个合格的 SNP,每个 SNP 的  $F$  值均  $> 10$ 。见图 2。

### 1.2 数据来源与工具变量选择

数据基本信息见表 1,研究数据为公开数据,研究不需要单独的伦理批准。为了避免样本量的重

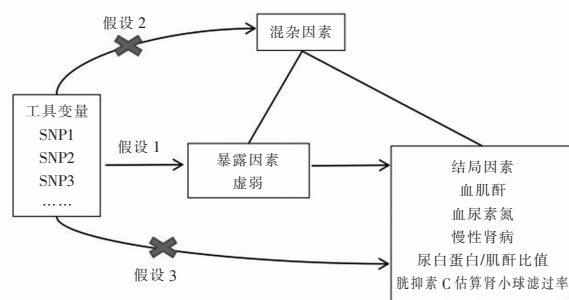


图 1 MR 研究思维导图

叠, <https://gwas.mrcieu.ac.uk/>与 <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>两个数据库,来源人群是欧洲人群。其中,Atkins 等<sup>[14]</sup>的一项大型 GWAS 荟萃分析提供了与虚弱相关的 SNP,该分析来自英国生物样本库 [ $n = 164\ 610$ ,年龄  $(64.1 \pm 2.8)$  岁,51.3% 为女性,48.7% 为男性]和 TwinGene [ $n = 10\ 616$ ,年龄  $(58.3 \pm 7.9)$  岁,52.5% 为女性]的欧洲参与者。本研究所观察的肾功能指标主包括尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin-to-creatinine ratio,UACR)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、胱抑素 C 估算肾小球滤过率(cystatin C-based estimated glomerular filtration rate,eGFR-CysC)、血肌酐(serum creatinine,SCr)、慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)。其中 Wuttke 等<sup>[15]</sup>的 GWAS 荟萃分析,提供了 243 029 例欧洲参与者 BUN 和 625 219 例欧洲参与者 CKD 的 SNP。Teumer 等<sup>[16]</sup>的 GWAS 荟萃分析提供了 547 361 例欧洲参与者 UACR 的 SNP。Stanzick 等<sup>[17]</sup>的 GWAS 荟萃分析提供了 1 201 909 例欧洲参与者 SCr 和 eGFR-CysC 的 SNP。

表 1 GWAS 数据来源及具体信息

变量	数据来源	种族	年份	作者	PMID	样本量	SNP 数目
Frailty	<a href="https://gwas.mrcieu.ac.uk/">https://gwas.mrcieu.ac.uk/</a>	欧洲	2021	Atkins	34431594	175 226	7 663 023
BUN	<a href="https://www.ebi.ac.uk/gwas/">https://www.ebi.ac.uk/gwas/</a>	欧洲	2018	Wuttke	31152163	243 029	13 778 263
CKD			2019	Wuttke	31152163	625 219	13 778 263
UACR			2019	Teumer	31511532	547 361	13 778 263
SCr			2021	Stanzick	34272381	1 201 909	13 778 263
eGFR-CysC			2021	Stanzick	34272381	1 201 909	16 663 349

### 1.3 统计学分析

本研究采用了 3 种方法计算估计值:逆方差加权(IVW)法、MR-Egger 法和加权中位数(WM)法<sup>[18-20]</sup>,以 IVW 法得出的结果作为主要分析指标。首先采用 MR-PRESSO 方法检测并删除离群 SNP<sup>[21]</sup>,通过剔除离群变量来检测和校正水平多向性<sup>[22]</sup>,在敏感性分析中,本研究使用 Cochrane 的  $Q$  统计量<sup>[23]</sup>来评估工具间的异质性。 $P > 0.05$  为异

质性小,采用固定效应模型分析; $P < 0.05$  为异质性大,采取随机效应模型<sup>[24]</sup>。利用 MR-Egger 截距检验,评估截距与零之间差异来确定遗传工具变量中是否存在水平多向性<sup>[20]</sup>。最后,采用留一法敏感性检验来评估单个 SNP 对总体结果的影响,如果单个 SNP 对总体结果有重大影响<sup>[25]</sup>,则将其排除在分析之外,并使用其余工具计算 MR 结果。所有分析均使用 R4.3.1 软件和以下软件包进行:“MR-PRESSO”和“Two-Sample-MR”。

## 2 结果

### 2.1 工具变量的特征

根据筛选标准,最终纳入 14 个合格的 SNP 进行后续分析,每个 SNP 的  $F$  值均大于 10,  $F$  值的范围为 30 至 119.12。见表 2。

表 2 虚弱程度工具变量的特征

SNP	其他等位基因	效应等位基因	$\beta$ 值	SE 值	$P$ 值	$F$ 值
rs10891490	C	T	0.0188	0.0034	2.00E-08	30.57
rs12739243	C	T	0.0242	0.004	1.28E-09	36.60
rs1363103	C	T	0.0191	0.0034	2.23E-08	31.56
rs17612102	C	T	-0.0187	0.0034	2.85E-08	30.25
rs2071207	C	T	0.0187	0.0033	1.47E-08	32.11
rs3959554	G	A	-0.0189	0.0034	1.74E-08	30.90
rs4146140	C	T	-0.0198	0.0034	6.83E-09	33.91
rs4952693	C	T	-0.0194	0.0034	1.47E-08	32.56
rs56299474	C	A	0.0241	0.0044	3.94E-08	30.00
rs583514	C	T	-0.0199	0.0033	1.65E-09	36.36
rs60234044	C	T	0.0201	0.0033	1.22E-09	37.10
rs8089807	C	T	-0.0248	0.0043	6.50E-09	33.26
rs82334	C	A	0.0223	0.0035	3.13E-10	40.60
rs9275160	G	A	0.0382	0.0035	7.18E-28	119.12

### 2.2 虚弱对 BUN 的因果影响

利用 MR-PRESSO 检验发现并排除离群 SNP,再根据筛选条件,筛选出与 BUN 相关的 13 个有效 SNP 进行计算。Cochran's Q 检验表明异质性小( $Q_{\text{test\_ivw}} = 13.269, P = 0.349$ )。见表 3。采用固定效应模型。IVW 估计结果表明,虚弱与 BUN 之间存在负性因果关系( $\beta = -0.030, 95\% CI: -0.055 \sim -0.006, P = 0.013$ )。见图 2 及图 3A。MR-Egger 截距检验表明不存在水平多向性(MR-Egger 截距 = 12.292,  $P = 0.342$ )。见表 3。留一法分析显示,未有任何单一的 SNP 对整体结果有影响,表明结果稳健。见图 3B。

### 2.3 虚弱对 eGFR-CysC 的因果影响

利用 MR-PRESSO 检验发现并排除离群 SNP,

再根据筛选条件,筛选出与 eGFR-CysC 相关的 12 个有效 SNP 进行计算。Cochran's Q 检验表明异质性大( $Q_{\text{test\_ivw}} = 21.336, P = 0.030$ )。见表 3。采用随机效应模型,IVW 估计结果表明,虚弱与 eGFR-CysC 之间存在负性因果关系( $\beta = -0.045, 95\% CI: -0.065 \sim -0.025, P < 0.001$ )。见图 2 及图 3C。使用 MR-Egger 截距检验表明不存在水平多向性(MR-Egger 截距 = -0.001,  $P = 0.731$ )。见表 3。留一法分析显示,没有任何单一的 SNP 对整体结果有影响,表明结果稳健。见图 3D。

### 2.4 虚弱对 UACR、SCr、CKD 的因果影响

利用 MR-PRESSO 检验发现并排除离群 SNP,再根据筛选条件,筛选出与 UACR 相关的 14 个有效 SNP,与 SCr 相关的 10 个有效 SNP,与 CKD 相关 13 个的有效 SNP 进行计算。IVW 估计结果表明,虚弱与 UACR 之间不存在因果关系( $\beta = -0.013, 95\% CI: -0.037 \sim 0.064, P = 0.613$ )。见图 2 及图 3E。虚弱与 SCr 之间不存在因果关系( $\beta = -0.004, 95\% CI: -0.014 \sim 0.004, P = 0.320$ )。见图 2 及图 3G。虚弱与 CKD 之间不存在因果关系( $\beta = -0.078, 95\% CI: -0.328 \sim 0.172, P = 0.540$ )。见图 2 及图 3I。使用 MR-Egger 截距检验均表明不存在水平多向性,留一法分析显示,没有任何单一的 SNP 对整体结果有影响,表明结果稳健。见表 3 及图 3F、H、J。

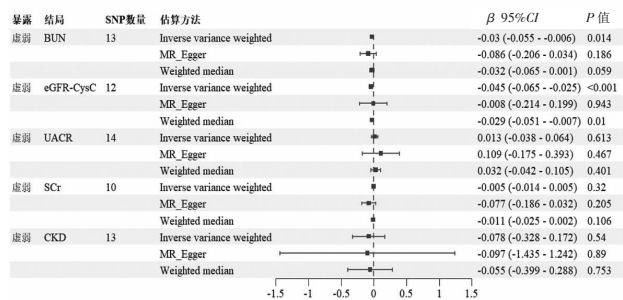


图 2 虚弱与肾功能的孟德尔随机化估计值

BUN: 血尿素氮; eGFR-CysC: 胱抑素 C 估算肾小球滤过率; UACR: 尿白蛋白与肌酐比; SCr: 血肌酐; CKD: 慢性肾病。

表 3 对 MR 的异质性和多样性检验结果

暴露	结局	Q 检验				水平多效性	
		MR_Egger		IVW		MR_Egger	MR_PRESSO
		$P$ 值	$P$ 值	$P$ 值	$P$ 值	$P$ 值	$P$ 值
	BUN	12.293	0.342	13.270	0.350	0.370	0.345
	eGFR-CysC	21.072	0.021	21.336	0.030	0.731	0.056
虚弱	UACR	18.392	0.104	19.094	0.120	0.511	0.136
	SCr	11.485	0.176	13.914	0.125	0.229	0.140
	CKD	14.412	0.211	14.413	0.275	0.979	0.294

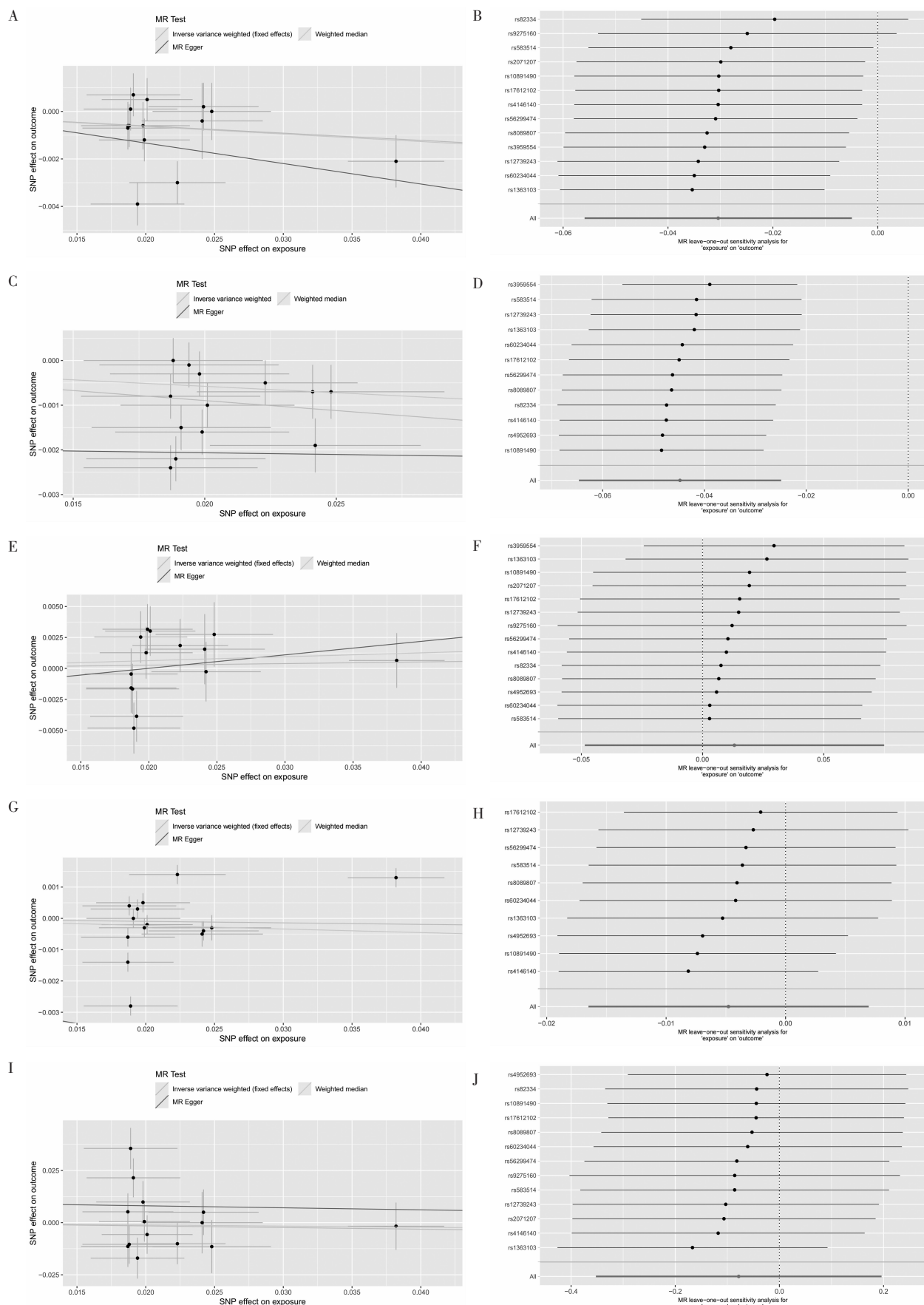


图3 虚弱与肾功能MR分析的散点图和留一法图

A. 虚弱与BUN因果关系的散点图;B. 虚弱与BUN因果关系的留一法图;C. 虚弱与eGFR-CysC因果关系的散点图;D. 虚弱与eGFR-CysC因果关系的留一法图;E. 虚弱与UCAR因果关系的散点图;F. 虚弱与UCAR因果关系的留一法图;G. 虚弱与SCr因果关系的散点图;H. 虚弱与SCr的因果关系留一法图;I. 虚弱与CKD因果关系的散点图;J. 虚弱与CKD因果关系的留一法图。

### 3 讨论

《素问·通评虚实论》认为虚劳的病机“精气夺则虚”，精，《难经·三十六难》曰：“肾两者，左为肾，右为命门，命门者，诸神精之所舍，原气之所系”，五脏六腑之精主藏于肾，参与人体生长发育、濡养脏腑、化生气血、生髓充脑，若肾精亏虚，命门火衰则气血不得以生，脏腑失于濡润，久亏即成虚劳，可表现为早衰、耳鸣耳聋、腰膝酸软、齿脱发落，行走不稳等；气，《医权初编》言：“人之生死，全赖乎气，气聚则生，气壮则康，气衰则弱，气散则死”。气是生命的基本物质，是生命的动力，气旺则生命力强，气弱则生命力弱，可表现为呼吸气短，少气懒言，声低息微等。《难经·八难》道：“肾间动气者，人之生命，五脏六腑之本，十二经脉之根，呼吸之门，三焦之原”，虽肺主呼吸，但呼吸的深度及气体交换由肾气的纳摄潜藏功能维持，肾气亏虚，则纳摄无力，出现呼多吸少，动则喘甚等虚损征象。精、气皆根于肾，肾气盛实则精气充沛，肾虚则精气乏源，故肾是虚劳的主要病变脏腑。

“久病及肾”最早见于《黄帝内经》，《景岳全书》中提到“五脏之伤，穷必及肾”，肾主一身之阴阳，为五脏六腑之本，肾与其他脏腑互资互用，肾阴虚则其他脏腑之阴失于濡养，肾阳虚则其他脏腑之阳失于温煦；反之，其他脏腑虚损也可累及肾，即“久病及肾”。虚劳病先以一脏受损，病程迁延则累及他脏，最终及肾。刘馨遥等<sup>[26]</sup>总结李应存教授临床上以补肝肾法治疗肝肾型虚劳效果明显，王汉岑等<sup>[27]</sup>以《理虚元鉴》理论运用于慢性肾脏病疗效亦可观。

本研究发现，虚弱与 BUN 负相关，可通过多种机制解释这一发现，虚弱个体通常存在营养不良和肌肉质量下降，这可能影响氮的代谢和排泄；虚弱与较低的蛋白质摄入和代谢率降低有关，这些变化可能导致 BUN 水平降低；虚弱个体可能存在肝功能异常，这也会影响 BUN 的生成和排泄<sup>[28]</sup>。虚弱与胱抑素 C 估算肾小球滤过率 (eGFR-CysC) 负相关。表明虚弱可能导致肾小球滤过功能下降，这一结果与现有研究一致。Wilhelm-Leen 等<sup>[29]</sup>发现虚弱与较低的 eGFR 相关，虚弱个体更容易出现肾功能下降，虚弱可能通过多种途径影响 eGFR，包括慢性炎症、氧化应激和心血管功能不全，虚弱相关的炎症标志物 (如 C 反应蛋白和白细胞介素-6) 也被发现与肾功能下降有关<sup>[30]</sup>。

本研究未发现虚弱对血肌酐 (SCr) 有影响。这一结果可能是因为 SCr 水平受肌肉质量影响较大，而虚弱个体通常肌肉质量较低<sup>[31]</sup>，其对 SCr 水平的影响可能被肌肉质量的变化所掩盖<sup>[7]</sup>。虽然本研

究未能证明虚弱与慢性肾病 (CKD) 有关联，但有研究<sup>[32]</sup>指出，虚弱可能增加 CKD 的风险。Roshanra-van 等<sup>[33]</sup>发现，虚弱个体更容易发展为 CKD，虚弱与 CKD 之间可能存在交互作用。尽管有研究<sup>[34]</sup>表明，UACR 与虚弱患病率有关。但本研究未发现虚弱对尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) 有影响。这可能是由于本研究通过 SNP 来确认因果关系，UACR 与虚弱从基因层面不存在因果关系，但临床上虚弱患者的 UCAR 可能出现异常。

利用大型 GWAS 数据集分析是本研究优势所在，较大的数据集通常能更准确地反映虚弱与肾功能之间的因果关系<sup>[35]</sup>，并得出更接近事实的估计值<sup>[36]</sup>。与其他一些分析方法相比，只要有效的遗传工具变量可用，并且满足三个假设，MR 就可以设计处理任何混杂因素<sup>[12]</sup>。本研究采用了 3 种不同的算法分析虚弱与肾功能之间的因果关系，同时，利用 MR-Egger、MR-PRESSO 和 leave-one-out 进行敏感性分析，识别和剔除异常值，保证了研究结果的可靠性和准确度。但是，MR 具有一定的局限性，该方法的有效性依赖于基因型与任何可能混淆暴露-结果关系的因素无关的假设。这种假设通常无法检验，大多依靠经验证据。其次，如果基因工具薄弱，所显示的暴露变异太少，可能会使因果估计出现偏差，或因缺乏力量而无法建立因果关系<sup>[37]</sup>。

综上，本研究发现，虚弱对血尿素氮和胱抑素 C 估算肾小球滤过率有因果关系，而对 UACR、肾功能 SCr 和 CKD 无因果关系，这些发现为虚弱和肾功能之间的联系提供证据，并为临床治疗提供一定参考。虚弱及肾功能损害是目前的医学难题，基于“久病及肾”理论，早期虚弱患者，即使尚未出现肾损害，也应动态监测肾功能，采用中西医结合手段早期预防及诊治，对于已出现肾功能损害的虚弱患者，能否将其肾功能作为疗效评估指标，这需要进一步的临床试验佐证。

### 参考文献

- [1] Rochon PA, Stall NM, Holmes HM. Drug therapy and frailty: chicken or the egg? [J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2019, 67(12): 2441-2443.
- [2] Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, et al. Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Network Open, 2019, 2(8): e198398.
- [3] Galluzzo L, Noale M, Maggi S, et al. Frailty prevalence, incidence, and association with incident disability in the Italian longitudinal study on aging [J]. Gerontology, 2023, 69(3): 249-260.
- [4] Clegg A, Young JB, Illife S, et al. Frailty in elderly people [J]. The Lancet, 2013, 381: 752-762.
- [5] 陈怀浦.《金匱要略》虚劳病本质在肾的理论研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.

- [6] Potok OA, Ix JH, Shlipak MG, *et al.* The difference between cystatin C- and creatinine-based estimated GFR and associations with frailty and adverse outcomes: a cohort analysis of the systolic blood pressure intervention trial (SPRINT) [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2020, 76(6): 765–774.
- [7] Ballew SH, Zhou L, Surapaneni A, *et al.* A novel creatinine muscle index based on creatinine filtration: associations with frailty and mortality [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2023, 34(3): 495–504.
- [8] Li C, Ma Y, Yang C, *et al.* Association of cystatin C kidney function measures with long-term deficit-accumulation frailty trajectories and physical function decline [J]. *JAMA Network Open*, 2022, 5(9): e2234208.
- [9] Li J, Li C, Huang Y, *et al.* Mendelian randomization analyses in ocular disease: a powerful approach to causal inference with human genetic data [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 621.
- [10] 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.
- [11] Pingault JB, O'Reilly PF, Schoeler T, *et al.* Using genetic data to strengthen causal inference in observational research [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2018, 19(9): 566–580.
- [12] Sekula P, Fabiola Greco M, Pattaro C, *et al.* Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, 27(11): 3253–3265.
- [13] Huang D, Lin S, He J, *et al.* Association between COVID-19 and telomere length: a bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Journal of Medical Virology*, 2022, 94(11): 5345–5353.
- [14] Atkins JL, Jylhävä J, Pedersen NL, *et al.* A genome-wide association study of the frailty index highlights brain pathways in ageing [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(9): e13459.
- [15] Wuttke M, Li Y, Li M, *et al.* A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals [J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(6): 957–972.
- [16] Teumer A, Li Y, Ghasemi S, *et al.* Genome-wide association meta-analyses and fine-mapping elucidate pathways influencing albuminuria [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4130.
- [17] Stanzick KJ, Li Y, Schlosser P, *et al.* Discovery and prioritization of variants and genes for kidney function in >1.2 million individuals [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 4350.
- [18] Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications [J]. *European Heart Journal*, 2023, 44(47): 4913–4924.
- [19] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, *et al.* Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator [J]. *Genetic Epidemiology*, 2016, 40(4): 304–314.
- [20] Bowden J, Smith GD, 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.
- [21] Liu Z, Suo C, Jiang Y, *et al.* Phenome-wide association analysis reveals novel links between genetically determined levels of liver enzymes and disease phenotypes [J]. *Phenomics*, 2022, 2(5): 295–311.
- [22] Verbanck M, Chen CY, Neale B, *et al.* Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(5): 693–698.
- [23] Georgakis MK, Malik R, Anderson CD, *et al.* Genetic determinants of blood lipids and cerebral small vessel disease: role of high-density lipoprotein cholesterol [J]. *Brain*, 2020, 143(2): 597–610.
- [24] Bowden J, Hemani G, Davey Smith G. Invited commentary: detecting individual and global horizontal pleiotropy in Mendelian randomization—a job for the humble heterogeneity statistic? [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2018, 187(12): 2681–2685.
- [25] Hemani G, Bowden J, Davey Smith G. Evaluating the potential role of pleiotropy in Mendelian randomization studies [J]. *Human Molecular Genetics*, 2018, 27(R2): R195–R208.
- [26] 刘馨遥, 田云梦, 梁永瑞, 等. 李应存教授运用调肝补肾法论治肝肾型虚劳经验 [J]. *西部中医药*, 2024, 37(5): 52–55.
- [27] 王汉岑, 孙伟. 《理虚元鉴》对慢性肾脏病调治的指导意义 [J]. *中医学报*, 2019, 34(4): 689–693.
- [28] Dent E, Lien C, Lim WS, *et al.* The Asia-Pacific clinical practice guidelines for the management of frailty [J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2017, 18(7): 564–575.
- [29] Wilhelm-Leen ER, Hall YN, K Tamura M, *et al.* Frailty and chronic kidney disease: the third national health and nutrition evaluation survey [J]. *The American Journal of Medicine*, 2009, 122(7): 664–671. e2.
- [30] Liu M, He P, Zhou C, *et al.* Association of urinary albumin: creatinine ratio with incident frailty in older populations [J]. *Clinical Kidney Journal*, 2022, 15(6): 1093–1099.
- [31] Morley JE, Vellas B, van Kan GA, *et al.* Frailty consensus: a call to action [J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2013, 14(6): 392–397.
- [32] Zhang H, Hao M, Li Y, *et al.* Glomerular filtration rate by different measures and albuminuria are associated with risk of frailty: the Rugao longitudinal ageing study [J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2022, 34(11): 2703–2711.
- [33] Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, *et al.* A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012, 60(6): 912–921.
- [34] Chang CC, Hsu CY, Chang TY, *et al.* Association between low-grade albuminuria and frailty among community-dwelling middle-aged and older people: a cross-sectional analysis from I-Lan longitudinal ageing study [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 39434.
- [35] Rosoff DB, Smith GD, Lohoff FW. Prescription opioid use and risk for major depressive disorder and anxiety and stress-related disorders: a multivariable Mendelian randomization analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(2): 151–160.
- [36] Zhou W, Liu G, Hung RJ, *et al.* Causal relationships between body mass index, smoking and lung cancer: univariable and multivariable Mendelian randomization [J]. *International Journal of Cancer*, 2021, 148(5): 1077–1086.
- [37] Neeland IJ, Kozlitina J. Mendelian randomization: using natural genetic variation to assess the causal role of modifiable risk factors in observational studies [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 755–758.

(收稿日期: 2024-08-21)

修回日期: 2024-09-21