

虚弱和癫痫关联研究： 前瞻性队列和孟德尔随机化分析

王乐^{1,2}, 罗清馨^{1,2}, 吴思佳^{1,2}, 吴雨桐^{1,2}, 葛祎蕾^{1,2}, 俞一凡^{1,2}, 韦云^{1,2},
吉寒冰^{1,2}, 刘铁梅^{1,2}, 张紫妍^{1,2}, 修佳伟^{1,2}, 薛付忠^{1,2,3}, 李洪凯^{1,2}

(1.山东大学齐鲁医学院公共卫生学院医学数据学系,山东 济南 250012;

2.国家健康医疗大数据研究院,山东 济南 250003; 3.山东大学齐鲁医院,山东 济南 250012)

摘要:目的 基于英国生物样本库(UK Biobank, UKB)数据,探讨身体虚弱与癫痫发病风险的关联。方法 从UKB数据库筛选出368 857例目标人群,在2006年至2020年基线调查时收集体质量减轻、疲惫频率、无力、缺乏身体活动和走路速度慢等5项暴露信息,获得随访期间的新发癫痫事件,并调整基线调查时年龄、性别、种族、受教育程度、家庭平均年收入、吸烟状况、饮酒状况、脑血管疾病、痴呆、头部受伤、脑部感染、酒精相关疾病等混杂因素。采用COX比例风险模型计算虚弱表型与癫痫关联的风险比(hazard ratio, HR)及95%置信区间(confidence interval, CI),并以倾向性得分匹配作为补充性分析。同时,使用全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据筛选遗传工具变量(instrument variables, IVs),进行孟德尔随机化分析(Mendelian randomization, MR),包括逆方差加权(inverse variance weighted, IVW)法、MR-Egger法、加权中位数(weighted median, WME)法、简单模式(simple mode, SM)法和加权模式(weighted mode, WM)法,敏感性分析验证结果的稳健性。结果 调整可能的混杂因素后,队列分析结果显示身体虚弱与癫痫发病风险之间存在显著关联,HR(95%CI)为1.72(1.44~2.05), $P<0.001$;匹配后的结果与主分析基本一致。MR结果中IVW法(OR=1.99, 95%CI: 1.21~3.28, $P=0.007$)和WME法(OR=2.24, 95%CI: 1.12~4.46, $P=0.022$)结果均表明遗传决定的虚弱指数与癫痫风险呈正相关,敏感性分析证明结果不存在异质性和水平多效性。结论 身体虚弱可能是癫痫的风险因素,此结论有助于探讨癫痫病因及发病机制,为癫痫的临床治疗方案和预防策略提供数据支撑。

关键词:癫痫;虚弱;队列研究;孟德尔随机化

中图分类号:R742.1

文献标志码:A

Associations between frailty and the risk of epilepsy: a prospective cohort study and Mendelian randomization analysis

WANG Le^{1,2}, LUO Qingxin^{1,2}, WU Sijia^{1,2}, WU Yutong^{1,2}, GE Yilei^{1,2}, YU Yifan^{1,2},
WEI Yun^{1,2}, JI Hanbing^{1,2}, LIU Tiemei^{1,2}, ZHANG Ziyang^{1,2}, XIU Jiawei^{1,2},
XUE Fuzhong^{1,2,3}, LI Hongkai^{1,2}

(1. Department of Medical Dataology, School of Public Health, Qilu Medical College, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 2. National Institute of Health and Medicine Big Data, Shandong University, Jinan 250003, Shandong, China;

3. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

收稿日期:2024-12-30

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC3502100);国家自然科学基金面上项目(82173625);国家自然科学基金重点项目(82330108);山东省重点研发计划(2024CXPT085);2021年山东省医学会临床研究基金-齐鲁专项(YXH2022DZX02008);河南省重大科技专项项目(241100310300)

通信作者:李洪凯。E-mail:lihongkaiyouxiang@163.com

薛付忠。E-mail:xuefzh@sdu.edu.cn

Abstract: Objective To evaluate the associations between physical frailty and the risk of epilepsy based on the UK Biobank (UKB) database. **Methods** A total of 368,857 target participants were selected from the UKB database. Five exposures from the baseline data were collected from 2006 to 2020, which included weight loss, exhaustion frequency, weakness, physical inactivity and slow walking speed. New epilepsy incidents during the follow-up period were further obtained. COX proportional hazards regression models were applied to evaluate the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of frailty phenotype with the risk of epilepsy after adjusting for age, gender, race, education level, family income, smoking status, alcohol status, cerebrovascular diseases, dementia, head injuries, brain infections and alcohol-related disorders at baseline. Propensity score matching was applied as supplementary analysis. Mendelian randomization (MR) analysis was conducted using genetic instrumental variables (IVs) selected from genome-wide association study (GWAS) data, including inverse variance-weighting (IVW) method, MR-Egger method, weighted median (WME) method, simple mode (SM) method and weighted mode (WM) method. Sensitivity analysis was performed to verify the robustness of results. **Results** The cohort analysis revealed a significant association between physical frailty and the risk of epilepsy after adjustment for potential confounding, with an HR (95%CI) of 1.72 (1.44-2.05), $P < 0.001$. Results after matching were consistent with the main analysis. IVW method (OR = 1.99, 95%CI: 1.21-3.28, $P = 0.007$) and WME method (OR = 2.24, 95%CI: 1.12-4.46, $P = 0.022$) indicated a positive correction between genetically determined frailty index and epilepsy risk. Sensitivity analysis confirmed the absence of heterogeneity and horizontal pleiotropy. **Conclusion** Physical frailty may contribute to the development of epilepsy. These results help to explore the etiology and pathogenesis of epilepsy, and provide evidence for clinical epilepsy treatment and prevention strategies.

Key words: Epilepsy; Frailty; Cohort studies; Mendelian randomization

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病^[1],其特征是以脑神经元过度放电所导致的发作性、反复性和短暂性的中枢神经系统功能失调^[2]。全球有7000万癫痫患者,其中婴儿和老年人的发病率最高,造成了巨大的经济和社会负担^[3]。癫痫病因和发病机制复杂,涉及遗传、结构、代谢、免疫、感染、神经退行性疾病等方面^[4]。尽管已有大量流行病学研究探讨癫痫的致病因素及合并症的影响,但仍有50%的新增癫痫病例的病因学和病理学未被发现^[5]。

虚弱是指由于多个器官和系统的生理储备和功能下降而导致的对压力源的脆弱性增加的状态^[6]。虚弱是身体健康状况恶化的前兆,可使老年人跌倒、受伤、残疾、发病率和死亡率的风险增加^[7]。一项开发控制癫痫发作的综合健康指标研究表明,较高的虚弱指数评分与癫痫发作次数的增加之间有关^[8],但该研究仅为横断面研究且样本量较少。近期的一项孟德尔随机化研究结果显示,虚弱与癫痫发生风险存在正向因果关系^[9],但目前仍缺乏大规模前瞻性队列研究来验证这一关联。疲惫是虚弱的核心特征,癫痫发生的患者中,疲劳是最常报告的诱因之一^[10],然而不同虚弱指标对癫痫发生的影响可能是累积或协同的,当前还未有研究探讨多个虚弱指标对癫痫发病的影响。身体虚弱时,内部稳态逐渐丧失,生理储备和功能减少,刺激促炎细胞因子和急性期蛋白异常表达^[11-12]。炎症标志物的异

常可以引起神经元损伤、神经胶质增生和小胶质细胞增生,或者血脑屏障破裂、全身性炎症,可能导致癫痫的发作^[13]。这些证据均提示虚弱有可能是癫痫病理生理学的重要因素。然而,关于虚弱个体患有癫痫的发病机制尚不明确,两者之间是否存在关联仍不清楚。

因此,本研究使用来自英国生物银行(UK Biobank, UKB)收集的大型前瞻性队列数据,探讨身体虚弱状态与癫痫之间的关联,MR分析进一步检测二者之间的潜在因果效应,以揭示虚弱对癫痫的独立影响,为癫痫的治疗和预防提供新的方向。

1 资料与方法

1.1 UKB 队列设计

1.1.1 研究对象

UKB 是一项基于人群的大型生物医学数据库,纳入了超过50万例年龄为40~69岁的志愿者^[14],该研究得到了英国国家研究(西北多中心研究)伦理委员会的批准,并获得了所有参与者的书面知情同意书。UKB于2006年至2010年期间开展基线调查,收集了人口学、生活方式、疾病史等信息,并完成了身体测量、影像学评估和生化检测^[15]。

本研究使用的UKB数据资源申请编号为98273。从UKB中共获得502356名研究对象的信

息。排除了基线时5个虚弱指标和协变量数据缺失的受试者共128 188名,并排除了基线及以前患有癫痫和癫痫持续状态、随访后的前两年内^[16]确诊癫痫的患者分别为30例、5 281例,最终纳入368 857名合格研究对象。

1.1.2 虚弱表型的收集

本研究采用Fried定义的虚弱表型来评估虚弱的严重程度^[17],其中包括以下5个指标:体质量减

轻、疲惫、无力、缺乏身体活动和走路速度慢。其中,无力(通过握力评估)是使用液压手测力计测量的,而其他4个指标均为自我报告。5个指标被编码为“是”或“否”作为得分标准,将每个指标的得分相加表示虚弱的严重程度,最后得到0~5分。根据以往研究^[18-20],将虚弱评分定义为虚弱组(3~5分)、虚弱前期组(1~2分)和非虚弱组(0分)。暴露信息的详细定义、分类和问卷问题见表1。

表1 UKB中虚弱指标定义与分类

Table 1 Definitions and categories of frailty component in UKB cohort

指标	类别	UKB 问题	UKB 字段编号
体质量减轻	体质量减轻或无变化;体质量增加	与一年前相比,您的体质量有变化吗?	2306
疲惫	从未、几天;超过一半的天数、几乎每天	在过去的两周里,您多久感到疲倦或精力不足?	2080
无力	低握力:①男性;BMI≤24且握力≤29,24.1≤BMI≤28且握力≤30,BMI>28且握力≤32;②女性;BMI≤23且握力≤17,23.1≤BMI≤26且握力≤17.3,26.1≤BMI≤29且握力≤18,BMI>29且握力≤21;非低握力	使用校准的J00105液压手动测力计对左右臂进行等距评估握力。使用两侧测量值的平均值,缺少某侧测量值时用另一测量值。	46;47
缺乏身体活动	娱乐式步行、剧烈运动、轻度自助式(do it yourself, DIY)活动:≥1次/周,重度DIY活动,其他运动;以上都不是	在过去的4周里,您是否花时间做了以下事情?	6164;1011
走路速度慢	慢速;稳定配速,轻快配速	您如何描述平时的步行速度?	924

1.1.3 癫痫结局的确定

UKB数据库中的健康结局数据主要来源包括医院住院数据、死亡登记、自我报告和初级保健等。癫痫的诊断标准为国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)第10版(ICD-10: G40)、第9版(ICD-9: 345)以及自我报告的非癌症编码(1264)。

1.1.4 协变量测量

所有分析共纳入了12个协变量。年龄从基线评估的出生日期开始确定,而性别(男、女)、种族(白人、亚洲人、黑人和其他)、受教育程度(大学以下、大学及以上)、家庭平均年收入[低(<51 999英镑);中(52 000~100 000英镑);高(>100 000英镑);未知(“不想回答”)]、吸烟状况(从不吸烟、以

前吸烟和当前吸烟)、饮酒状况(从不饮酒、以前饮酒和当前饮酒)均为自我报告。鉴于报告“不想回答”的受试者在样本中占比较大,本研究构建了一个单独的“未知”组,以减少因数据缺失导致的偏倚,确保研究结果的有效性^[13,21]。癫痫的常见合并症由ICD-10确定,包括脑血管疾病(ICD-10: I60~I69、G46、G45.9)、痴呆(ICD-10: F00~F03、G30)、头部受伤(ICD-10: S00~S09)、脑部感染(ICD-10: G00~G09)和酒精相关疾病(ICD-10: F10)。既往研究发现年龄、性别、种族、吸烟、饮酒等是癫痫的常见危险因素^[22-26],受教育程度、家庭平均年收入、脑血管疾病、痴呆、头部受伤、脑部感染和酒精相关疾病也与癫痫发病风险有关^[27-33],有关协变量测量的详细信息见表2。

表2 协变量信息的定义与分类

Table 2 Definitions and categories of covariants in UKB cohort

协变量	分类	UKB 字段编号	UKB 问题/定义
年龄	—	21022	参加基线评估的日期减去出生日期
性别	女性;男性	31	NHS和/或触屏问卷
种族	白人;亚洲人;黑人;其他	21000	问卷:“您的种族是什么?”
受教育程度	大学以下;大学及以上	6138	问卷:“您具备以下哪些资格?”
家庭平均年收入	低;中;高;未知	738	问卷:“您的家庭平均税前总收入是多少?”
吸烟	从不;以前;当前	20116	问卷:“您现在抽烟吗?”和“您过去多久抽一次烟?”
饮酒	从不;以前;当前	20117	问卷:“您现在喝酒吗?”

续表

协变量	分类	UKB 字段编号	UKB 问题/定义
脑血管疾病	否;是	ICD-10	I60~I69:脑血管疾病 G46:脑血管疾病中的脑血管综合征 G45.9:未指明的短暂性脑缺血发作
痴呆	否;是	ICD-10	F00~F03:阿尔茨海默病中的痴呆、血管性痴呆、其他分类疾病中的痴呆、未指定痴呆 G30:阿尔茨海默病
头部受伤	否;是	ICD-10	S00~S09:头部受伤
脑部感染	否;是	ICD-10	G00~G09:中枢神经系统炎症性疾病
酒精相关疾病	否;是	ICD-10	F10:因饮酒而引起的精神和行为障碍

1.1.5 数据分析

随访时间(以年为单位)从基线评估日期到首次发生癫痫日期、死亡日期、失访日期或随访结束日期计算,以先发生者为准。使用 Schoenfeld 残差法检验数据是否符合等比例风险假设,并通过方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)检验确认模型是否过度调整。采用 Cox 比例风险模型估计虚弱状态与癫痫发病的关联,并调整可能的混杂因素。使用分类为非虚弱组的个体作为参考组,计算虚弱前和虚弱个体的风险比(hazard ratio, HR)及 95% 置信区间(confidence interval, CI)。为了评估癫痫发病风险是否随着虚弱指标的数量而增加,本研究将虚弱评分视为分类变量,建立了 6 类模型。通过在 Cox 比例风险模型中引入限制性立方样条来检查非线性效应。本研究还检查了 5 个虚弱指标与癫痫风险之间的关联。最后,进行了敏感性分析,即不排除随访后前两年内确诊癫痫的患者进行上述分析。

为了验证上述结果,使用 R 软件中的“MatchIt”包进行了倾向得分匹配分析,将每个虚弱个体在所有协变量(年龄、性别、种族、受教育程度、家庭平均年收入、吸烟状况、饮酒状况、脑血管疾病、痴呆、头部受伤、脑部感染和酒精相关疾病)上匹配到一个非虚弱个体(1:1 比率的最近邻匹配,无替换,不含卡钳值)。基于匹配数据,使用 Cox 比例风险模型研究了虚弱状态与癫痫发生率之间的关联。

1.2 孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)设计

基于两样本 MR 分析,探究虚弱指数与癫痫之间的因果关联。MR 分析需满足 3 个核心假设^[34]:
①IVs 与暴露显著相关;
②IVs 与混杂因素无关;
③IVs 只能通过暴露与结局相关。

1.2.1 数据来源

本研究选用虚弱指数作为暴露因素,癫痫作为结局指标,全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据来源于 Ieu Open GWAS 项目数据库。虚弱指数的汇总统计数据来自瑞典的 TwinGene 研究,包含 175 226 名欧洲血统的个

体^[35];癫痫的汇总统计数据来自 FinnGen 数据库,包含 182 367 名欧洲血统的参与者^[36]。

1.2.2 工具变量的选择

从上述资料中筛选出与虚弱指数具有全基因组显著关联性($P < 5 \times 10^{-8}$)的 SNP。为确保每个 SNP 的独立性,通过 PLINK 算法去除连锁不平衡,参数阈值设置为 $r^2 = 0.001$,遗传位点距离 $> 10\ 000$ kb^[37]。为了减少弱工具变量引起的偏倚,采用 F 统计量估计每个 SNP 的效应,过滤 $F < 10$ 的弱工具变量, F 统计量^[38]计算公式为:

$$F = \frac{n-k-1}{k} \times \frac{R^2}{1-R^2},$$

其中, R^2 为 SNPs 解释暴露的程度, k 为所选 SNPs 的个数, N 为暴露样本量。 R^2 计算公式为:

$$R^2 = 2 \times \text{EAF} \times (1 - \text{EAF}) \times \beta^2,$$

其中,EAF 为效应等位基因频率, β 为等位基因效应值。

1.2.3 MR 分析

基于“TwoSampleMR”包进行 MR 分析。采用 5 种 MR 分析方法,其中逆方差加权(inverse variance weighted, IVW)法作为 MR 分析的金标准^[39],MR-Egger 法、加权中位数(weighted median, WME)法、简单模式(simple mode, SM)法、加权模式(weighted mode, WM)法作为补充分析,以验证虚弱指数与癫痫之间的因果关联。

1.2.4 敏感性分析

采用 Cochran Q 检验评估工具变量的异质性, $P < 0.05$ 表示 SNP 之间存在异质性^[39];利用 MR-Egger 截距测试潜在的水平多效性,若截距 $P < 0.05$ 代表存在水平多效性^[40]。MR-PRESSO 全局检验进一步检测异常值^[41]。同时,为了评估单独的 SNP 对结果的影响是否稳定,使用留一法进行敏感性分析。森林图、漏斗图、散点图和留一图对结果进行可视化。

1.3 统计学处理

采用 R 软件(4.3.2 版本)进行统计学处理。使用基于偏度/峰度的 Z -score 检验方法进行正态性检验,符合正态分布的连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间

比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析。分类变量以 $n(\%)$ 形式表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 UKB 前瞻性队列分析身体虚弱与癫痫的关联

2.1.1 研究对象特征

中位随访时间 14 年间,记录了 1 906 例癫痫病

例。最终分析共纳入 368 857 例参与者,其中 16 928 例符合虚弱标准,205 485 例符合虚弱前期标准,146 444 例符合非虚弱标准。研究对象包含 53.90% 的女性,94.90% 的白人,平均 55.47 岁。虚弱和虚弱前期的女性性别、较低收入、低教育程度、现在吸烟、从不饮酒和以前饮酒的比例均高于非虚弱组;此外,与非虚弱个体相比,虚弱和虚弱前期的参与者患有心血管疾病、痴呆、头部受伤、脑部感染和酒精相关疾病的数量较少。见表 3。

表 3 不同虚弱状态人群的基线特征

Table 3 Baseline characteristics of population in different frailty status

基线变量	总人群 ($n=368\ 857$)	非虚弱 ($n=146\ 444$)	虚弱前期 ($n=205\ 485$)	虚弱 ($n=16\ 928$)	F/χ^2	P
年龄/岁	55.47±8.05	55.61±8.04	55.30±8.07	56.44±7.82	193.83	<0.001
性别					2 116.80	<0.001
女	198 812(53.90)	73 279(50.04)	114 377(55.66)	11 156(65.90)		
男	170 045(46.10)	73 165(49.96)	91 108(44.34)	5 772(34.10)		
种族					1 460.94	<0.001
白人	350 034(94.90)	140 656(96.05)	194 158(94.49)	15 220(89.91)		
亚洲人	7 232(1.96)	1 922(1.31)	4 551(2.21)	759(4.48)		
黑人	6 298(1.71)	2 114(1.44)	3 679(1.79)	505(2.98)		
其他	5 293(1.43)	1 752(1.20)	3 097(1.51)	444(2.62)		
受教育程度					657.88	<0.001
大学以下	219 787(59.59)	85 861(58.63)	122 273(59.50)	11 653(68.84)		
大学及以上	149 070(40.41)	60 583(41.37)	83 212(40.50)	5 275(31.16)		
家庭平均年收入					1 832.28	<0.001
低	236 419(64.10)	91 065(62.18)	132 347(64.41)	13 007(76.84)		
中	80 226(21.75)	33 492(22.87)	44 692(21.75)	2 042(12.06)		
高	21 839(5.92)	9 564(6.53)	11 892(5.79)	383(2.26)		
未知	30 373(8.23)	12 323(8.41)	16 554(8.06)	1 496(8.84)		
吸烟状况					564.44	<0.001
从不	150 807(40.88)	60 269(41.15)	83 876(40.82)	6 662(39.35)		
以前	183 437(49.73)	73 710(50.33)	101 823(49.55)	7 904(46.69)		
当前	34 613(9.38)	12 465(8.51)	19 786(9.63)	2 362(13.95)		
饮酒状况					2 495.41	<0.001
从不	12 736(3.45)	3 996(2.73)	7 493(3.65)	1 247(7.37)		
以前	10 788(2.92)	3 276(2.24)	6 281(3.06)	1 231(7.27)		
当前	345 333(93.62)	139 172(95.03)	191 711(93.30)	14 450(85.36)		
脑血管疾病					656.62	<0.001
否	366 160(99.27)	145 697(99.49)	203 920(99.24)	16 543(97.73)		
是	2 697(0.73)	747(0.51)	1 565(0.76)	385(2.27)		
痴呆					23.48	<0.001
否	368 810(99.99)	146 431(99.99)	205 460(99.99)	16 919(99.95)		
是	47(0.01)	13(0.01)	25(0.01)	9(0.05)		
头部受伤					78.12	<0.001
否	365 328(99.04)	145 107(99.09)	203 564(99.07)	16 657(98.40)		
是	3 529(0.96)	1 337(0.91)	1 921(0.93)	271(1.60)		
脑部感染					13.73	0.001
否	368 642(99.94)	146 378(99.95)	205 355(99.94)	16 909(99.89)		
是	215(0.06)	66(0.05)	130(0.06)	19(0.11)		
酒精相关疾病					389.47	<0.001
否	367 267(99.57)	145 974(99.68)	204 597(99.57)	16 696(98.63)		
是	1 590(0.43)	470(0.32)	888(0.43)	232(1.37)		

注:年龄数据以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示;其他数据以 $n(\%)$ 形式表示。

2.1.2 虚弱状态、虚弱指标和虚弱评分与癫痫的关联

数据满足等比例风险模型假设,且所有变量的VIF<1.5,说明模型不存在严重的多重共线性问题。在调整了混杂因素包括年龄、性别、种族、受教育程度、家庭平均年收入、吸烟状况、饮酒状况、心血管疾病、痴呆、头部受伤、脑部感染和酒精相关疾病后,虚弱前期和虚弱的个体患癫痫的风险显著增加,HR(95%CI)分别为1.21(1.10~1.33)、1.72(1.44~2.05),见图1A。身体虚弱的5个指标中,除缺乏身体活动之外都与癫痫风险显示出显著关联。具体来说,步行速度慢(HR=1.73,95%CI:1.51~2.03)与癫痫发病率的相关性最强,体质量减轻(HR=1.19,95%CI:1.06~1.34)、疲惫(HR=1.41,95%CI:1.25~

1.62)和无力(HR=1.39,95%CI:1.27~1.55)与癫痫关联较小,缺乏身体活动(HR=0.94,95%CI:0.85~1.03)可能是癫痫的保护因素,但差异无统计学意义,见图1A。当虚弱的5个指标相互调整时,HR略有减弱但均显著,见图1B。具体来说,步行速度慢(HR=1.55,95%CI:1.33~1.80)与癫痫的正相关性最强,而体质量减轻(HR=1.17,95%CI:1.04~1.32)与癫痫的正相关性最小,此外还观察到缺乏身体活动(HR=0.91,95%CI:0.82~1.00)可能是癫痫的保护因素。虚弱评分为1到5分的个体患病风险分别是0分个体的1.14、1.40、1.55、2.31和2.73倍,见图1C。身体虚弱评分和癫痫之间的暴露-反应曲线见图1D,并没有观察到非线性证据($P>0.05$)。敏感性分析结果与上述结果基本一致。

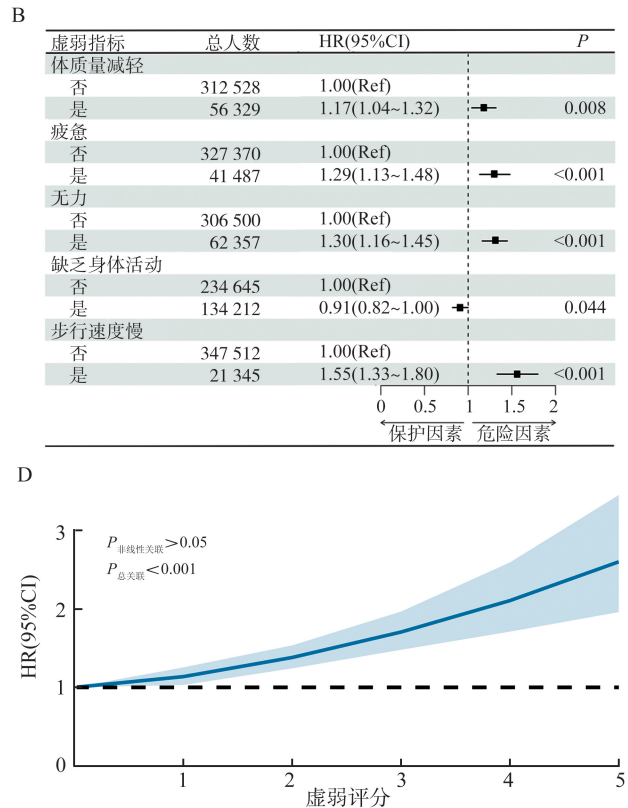
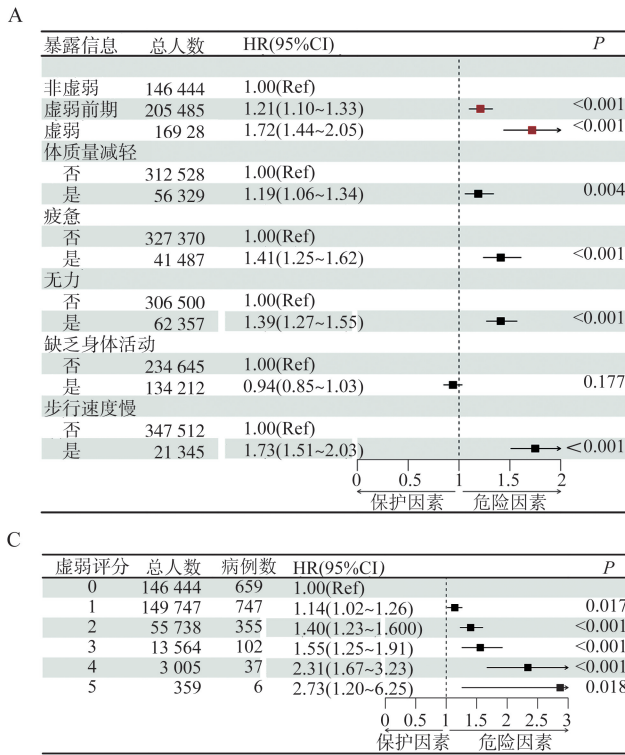


图1 UKB中虚弱状态、虚弱指标和虚弱评分与癫痫的关联

A: 虚弱状态及各指标与癫痫的关联; B: 5个虚弱指标共同控制时,各指标与癫痫的关联; C: 虚弱评分与癫痫的关联; D: 虚弱评分与癫痫的线性关系。

Figure 1 Association of frailty status, frailty indicators, and frailty scores with epilepsy in the UKB

A: Association of frailty status and each indicators with epilepsy; B: Association of individual frailty indicators with epilepsy when the five indicators are mutually adjusted; C: Association of frailty scores with epilepsy; D: Linear relationship between frailty scores and epilepsy.

2.1.3 基于匹配样本的复制分析

使用倾向性评分匹配生成了两组16 928例虚弱和非虚弱个体,匹配后的12个协变量均表现出较好的均衡性,见表4。基于匹配数据的Cox回归分

析得出的关联方向和大小与主分析结果基本一致,虚弱个体患癫痫的风险是非虚弱个体的1.77倍(HR=1.77,95%CI:1.35~2.31, $P<0.001$)。

表4 匹配样本的基线特征
Table 4 Baseline characteristics of the matched sample

基线变量	总人群 (<i>n</i> = 33 856)	非虚弱 (<i>n</i> = 16 928)	虚弱 (<i>n</i> = 16 928)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	56.42±7.84	56.40±7.86	56.44±7.82	0.45	0.650
性别				1.02	0.312
女	22 401(66.17)	11 245(66.43)	11 156(65.90)		
男	11 455(33.83)	5 683(33.57)	5 772(34.10)		
种族				2.05	0.563
白人	30 494(90.07)	15 274(90.23)	15 220(89.91)		
亚洲人	1 492(4.41)	733(4.33)	759(4.48)		
黑人	973(2.87)	468(2.76)	505(2.98)		
其他	897(2.65)	453(2.68)	444(2.62)		
受教育程度				0.08	0.778
大学以下	23 331(68.91)	11 678(68.99)	11 653(68.84)		
大学及以上	10 525(31.09)	5 250(31.01)	5 275(31.16)		
家庭平均收入				0.94	0.816
低	26 050(76.94)	13 043(77.05)	13 007(76.84)		
中	4 100(12.11)	2 058(12.16)	2 042(12.06)		
高	763(2.25)	380(2.24)	383(2.26)		
未知	2 943(8.69)	1 447(8.55)	1 496(8.84)		
吸烟状况				0.33	0.848
从不	13 349(39.43)	6 687(39.50)	6 662(39.35)		
以前	15 819(46.72)	7 915(46.76)	7 904(46.69)		
当前	4 688(13.85)	2 326(13.74)	2 362(13.95)		
饮酒状况				3.87	0.144
从不	2 453(7.25)	1 206(7.12)	1 247(7.37)		
以前	2 551(7.53)	1 320(7.80)	1 231(7.27)		
当前	28 852(85.22)	14 402(85.08)	14 450(85.36)		
脑血管疾病				3.55	0.059
否	33 137(97.88)	16 594(98.03)	16 543(97.73)		
是	719(2.12)	334(1.97)	385(2.27)		
痴呆				0.64	0.423
否	33 842(99.96)	16 923(99.97)	16 919(99.95)		
是	14(0.04)	5(0.03)	9(0.05)		
头部受伤				2.31	0.128
否	33 349(98.50)	16 692(98.61)	16 657(98.40)		
是	507(1.50)	236(1.39)	271(1.60)		
脑部感染				0.26	0.607
否	33 822(99.90)	16 913(99.91)	16 909(99.89)		
是	34(0.10)	15(0.09)	19(0.11)		
酒精相关疾病				0.02	0.888
否	33 396(98.64)	16 700(98.65)	16 696(98.63)		
是	460(1.36)	228(1.35)	232(1.37)		

注:年龄数据以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示;其他数据以 *n* (%)形式表示。

2.2 MR 分析虚弱指数与癫痫的因果关联

2.2.1 MR 分析结果

本研究最终筛选出了 14 个与暴露因素关联较强的 SNP,包括效应基因型、效应基因频率、基因与虚弱指数间的效应值、基因与癫痫间的效应值等信息,见表 5。对于所有的 SNP, F 均 >10 ,表示弱工具变量偏倚的可能性很小,因果效应评估结果可靠。

MR 分析得到的效应值及其 95%CI 结果见森林图(图 2)。IVW 法结果显示,遗传决定的虚弱指

数与癫痫风险呈正相关,虚弱指数每增加 1SD,癫痫的 OR 值为 1.99(95%CI: 1.21~3.28, $P=0.007$)。WME 法进一步证实了关联的有效性(OR = 2.24, 95%CI: 1.12~4.06, $P=0.022$)。MR-Egger 法、SM 法和 WM 法的效应估计值分别为 OR = 5.44(95%CI: 0.55~55.32; $P=0.172$)、OR = 1.50(95%CI: 0.42~5.30; $P=0.543$)、OR = 2.33(95%CI: 0.82~6.68; $P=0.137$)。虽然这 3 种方法得出的估计值无统计学意义,但其 β 值与 IVW 法的 β 值方向均一致,见图 3A。

表 5 SNP 的等位基因频率、效应等位基因与虚弱指数以及癫痫的关联强度

Table 5 Allele frequency of SNP and the association strength of effect alleles with frailty index and epilepsy

SNP	EA	OA	EAF	虚弱指数			癫痫		
				<i>B</i>	SE	<i>P</i>	ln(OR)	SE	<i>P</i>
rs10891490	C	T	0.592	-0.019	0.003	2.00×10^{-8}	-0.046	0.019	0.017
rs12739243	C	T	0.221	-0.024	0.004	1.28×10^{-9}	-0.052	0.020	0.011
rs1363103	C	T	0.380	-0.019	0.003	2.23×10^{-8}	-0.004	0.019	0.829
rs17612102	C	T	0.593	0.019	0.003	2.85×10^{-8}	0.009	0.018	0.620
rs2071207	C	T	0.478	-0.019	0.003	1.47×10^{-8}	0.003	0.019	0.854
rs2396766	A	G	0.473	0.020	0.003	1.22×10^{-8}	-0.018	0.019	0.343
rs3959554	G	A	0.418	0.019	0.003	1.74×10^{-8}	0.016	0.020	0.401
rs4146140	T	C	0.381	-0.020	0.003	6.83×10^{-9}	-0.015	0.020	0.440
rs4952693	T	C	0.373	-0.019	0.003	1.47×10^{-8}	0.011	0.019	0.562
rs56299474	A	C	0.173	0.024	0.004	3.94×10^{-8}	0.036	0.025	0.157
rs583514	C	T	0.511	0.020	0.003	1.65×10^{-9}	0.027	0.019	0.149
rs8089807	T	C	0.187	-0.025	0.004	6.50×10^{-9}	-0.001	0.027	0.970
rs82334	C	A	0.318	-0.022	0.004	3.13×10^{-10}	0.005	0.019	0.773
rs9275160	A	G	0.340	0.038	0.004	7.18×10^{-28}	0.039	0.021	0.059

注:EA:效应等位基因;OA:非效应等位基因;EAF:效应等位基因频率。

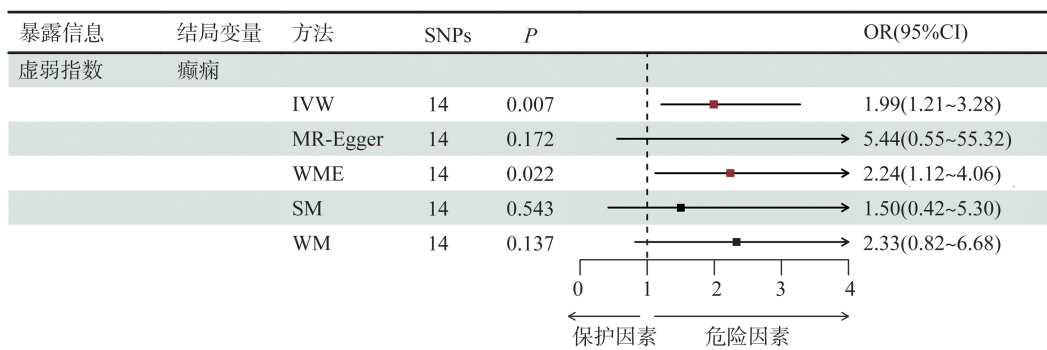


图 2 虚弱指数和癫痫的 MR 分析结果

Figure 2 MR results of frailty index and epilepsy

2.2.2 敏感性分析

Cochran's Q 检验结果表明,SNP 之间不存在统计学异质性(IVW: $Q=14.543$, $P=0.337$; MR-Egger: $Q=13.655$, $P=0.323$),MR-Egger 截距法(截距项为 -0.0228 , $P=0.394$)和 MR-PRSSO 全局检验(残差平方和为 16.847 , $P=0.337$)均排除了 SNP 水平

多效性的可能。漏斗图分析结果显示,SNP 的因果效应值基本呈对称分布,提示与虚弱指数强相关的 SNP 间无统计学异质性,见图 3B。留一法分析结果显示,逐一剔除单个 SNP 后,IVW 分析结果无明显改变,见图 3C。

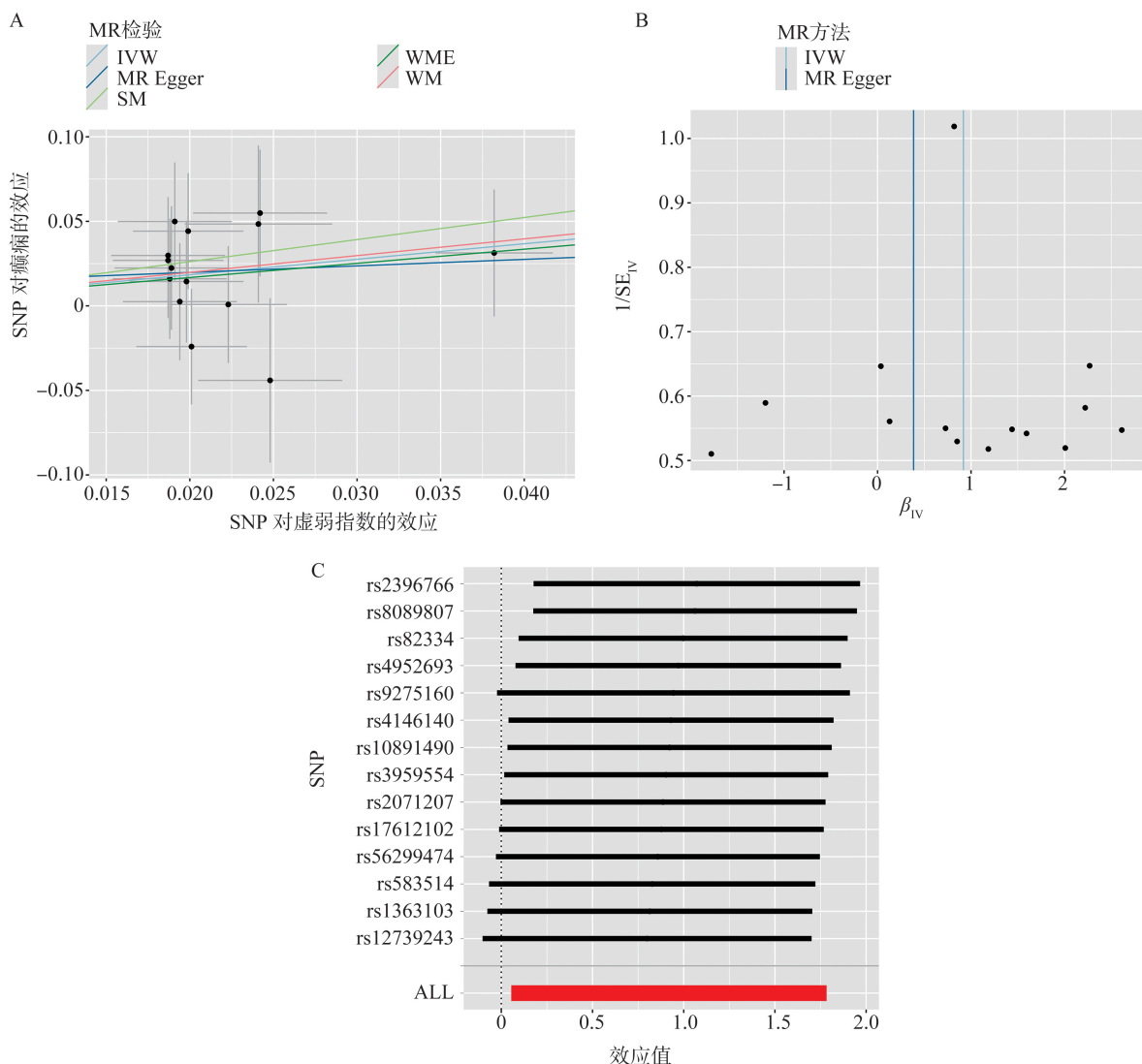


图3 敏感性分析结果

A: 虚弱指数与癫痫因果效应的MR散点图; B: 敏感性分析漏斗图; C: 敏感性分析留一图。

Figure 3 Sensitivity analysis results

A: MR scatter plot of frailty index and epilepsy; B: Funnel plot of sensitivity analysis; C: Leave-one-out plot of sensitivity analysis.

3 讨论

本研究结果表明,在14年随访期间,虚弱前期和虚弱的个体患癫痫的风险增加。MR分析进一步显示虚弱指数与癫痫存在潜在因果关系。该结果与以往研究给出的提示基本相符^[8-9],因此可认为虚弱是癫痫的重要危险因素。具体而言,虚弱评分每增加1分,癫痫患病风险分别是0分个体的1.14、1.40、1.55、2.31和2.73倍。

从分子和细胞生物学角度看,虚弱是通过与年龄相关的生理系统改变即分子和细胞损伤之间的复杂相互作用发展的,包括基因组不稳定、线粒体功能障碍、荷尔蒙变化、表观遗传修饰、端粒损耗

和蛋白质稳态丧失和细胞衰老等,由此产生的细胞损伤和氧化应激可导致组织功能障碍、与年龄相关的慢性变化和疾病^[12,42-46]。在癫痫动物模型中也曾报道过类似的细胞和代谢变化,例如,Tan等^[47]发现小鼠出生后神经元中microRNA-128表达降低会导致运动增加和癫痫,而microRNA-128过表达可减弱神经元反应性,减轻与小鼠癫痫发作相关的运动异常;Eller等^[48]研究的ECHS1缺陷小鼠中,由于缬氨酸代谢受损引起的代谢信号和炎症的改变,可能导致ECHS1缺陷小鼠出现癫痫。这些变化有可能是介导和驱动虚弱和癫痫之间因果关系的重要通路。

虚弱的核心概念是其潜在的可逆性,且它可以更广泛地代表临床和亚临床健康包括功能状

态、症状和残疾,从而提供更全面的患者健康状况。因此将身体虚弱的常规监测和评估整合到当前的临床实践中具有重大的应用价值。本研究的主要优势在于基于 UKB 纵向数据和事件发生时间分析来检查基线虚弱与随访癫痫之间的前瞻性关联。之前的研究主要基于横断面数据和线性混合效应模型来分析相关性,且研究数量很少,未能清楚地说明身体虚弱与癫痫的因果关系。另外,MR 分析可以控制未知混杂因素的影响,避免观察性研究中遇到的反向因果关系的问题。敏感性分析结果的一致性以及匹配数据上结果的可重复性进一步保证了研究结果是有效的。此外,以往研究中大多使用健康缺陷累积方法评估虚弱性,而本研究同时结合了虚弱表型的队列分析和虚弱指数的 MR 结果,且不是局限于以老年人为导向的小样本,这在以前的类似研究中是非常罕见的。

然而,本研究也存在一定的局限性:①本研究的分析模型中虽已调整了较多混杂变量,但由于数据库的限制和基于样本量的考虑,未纳入抗癫痫药物使用、癫痫家族史等混杂因素。②在 5 个虚弱指标中有 4 个是自我报告的,可能存在报告偏倚;但自我报告的数据也具有显著优势,它们的收集时间更短,并且在常规初级保健实践中是可行的^[49];且自我报告的虚弱表型在预测不良健康结果方面与客观测量相当。③癫痫的早期亚临床症状可能被作为虚弱的指标纳入研究,这些潜在偏倚可能影响虚弱与癫痫之间关联的准确评估。为了减少这种偏倚,在后续研究和临床实践中,应考虑采用更精细和客观的评估工具和测量方法,以更准确地评估虚弱状态。④UKB 队列和 MR 研究的参与者主要是欧洲血统,不同种族之间可能存在遗传和环境因素的差异,因此研究所得出的结论对于其他国家或者种族不具有外推性,在其他种族的验证性分析是十分必要的。⑤MR 分析不能完全排除隐藏和未知的混杂因素,且只提供因果关系的统计证据,在后续分析中,还需要结合生物学实验进一步验证虚弱与癫痫的潜在关联和病理学机制。

综上所述,本研究基于 UKB 队列研究数据发现,虚弱前期和虚弱与癫痫有显著关联,且不存在非线性关系;在虚弱的 5 个指标中,体质量减轻、疲惫、无力和走路速度慢是癫痫的显著风险因素。在虚弱程度的 6 个评分中,1~5 分的虚弱程度均与癫痫显著相关。MR 分析结果表明,遗传决定的虚弱指数与癫痫风险呈正相关。研究结果提示,身体虚弱可能影响癫痫的发病风险。本研究结论将有助于识别

与癫痫有关的暴露因素和发病机制,为癫痫的临床治疗方案和预防策略提供新的方向。

参考文献:

- [1] Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, et al. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(10): 757-776.
- [2] Manford M. Recent advances in epilepsy [J]. *J Neurol*, 2017, 264(8): 1811-1824.
- [3] Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 883-890.
- [4] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- [5] Saxena S, Li S. Defeating epilepsy: a global public health commitment [J]. *Epilepsia Open*, 2017, 2(2): 153-155.
- [6] Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, et al. Frailty: implications for clinical practice and public health [J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1365-1375.
- [7] Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people [J]. *Lancet*, 2013, 381(9868): 752-762.
- [8] Cerulli Irelli E, Borioni MS, Morano A, et al. Frailty as a comprehensive health measure beyond seizure control in patients with epilepsy: a cross-sectional study [J]. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1658-1667.
- [9] 张帅帅, 黄宇靖, 贾肖扬, 等. 虚弱与癫痫发生风险的因果关系: 孟德尔随机化分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2025, 33(1): 67-70.
- [10] Zhong R, Zhao T, Li N, et al. Fatigue, sleep quality, depression symptoms, and antiseizure medication resistance in patients with newly diagnosed epilepsy [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2025, 18: 17562864251325338. doi:10.1177/17562864251325338
- [11] Van Epps P, Oswald D, Higgins PA, et al. Frailty has a stronger association with inflammation than age in older veterans [J]. *Immun Ageing*, 2016, 13: 27. doi:10.1186/s12979-016-0082-z
- [12] Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, et al. Molecular and biological hallmarks of ageing [J]. *Br J Surg*, 2016, 103(2): e29-e46.
- [13] Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 144. doi:10.1186/s12974-018-1192-7
- [14] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK

- Biobank resource with deep phenotyping and genomic data[J]. *Nature*, 2018, 562(7726): 203-209.
- [15] Ollier W, Sprosen T, Peakman T. UK Biobank: from concept to reality[J]. *Pharmacogenomics*, 2005, 6(6): 639-646.
- [16] Basken WP, Navale SM, Andrew AS, et al. Delays and disparities in diagnosis for adults with epilepsy: findings from U.S. medicaid data[J]. *Epilepsy Res*, 2020, 166: 106406. doi:10.1016/j.epilepsyres.2020.106406
- [17] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(3): M146-M156.
- [18] Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, et al. Frailty and prefrailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493,737 UK Biobank participants[J]. *Lancet Public Health*, 2018, 3(7): e323-e332.
- [19] Petermann-Rocha F, Lyall DM, Gray SR, et al. Associations between physical frailty and dementia incidence: a prospective study from UK Biobank [J]. *Lancet Healthy Longev*, 2020, 1(2): e58-e68.
- [20] Zheng Z, LYU Y, Rong S, et al. Physical frailty, genetic predisposition, and incident Parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(5): 455-461.
- [21] 王子喏, 索晨, 林春青, 等. 生命早期暴露与结直肠癌关联的前瞻性队列研究: 基于英国生物样本库的分析 [J]. *肿瘤*, 2024, 44(5): 478-487.
- [22] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984[J]. *Epilepsia*, 1993, 34(3): 453-468.
- [23] Mao Y, Ahrenfeldt LJ, Christensen K, et al. Risk of epilepsy in opposite-sex and same-sex twins: a twin cohort study[J]. *Biol Sex Differ*, 2018, 9(1): 21. doi:10.1186/s13293-018-0179-5
- [24] Gregerson CHY, Bakian AV, Wilkes J, et al. Disparities in pediatric epilepsy remission are associated with race and ethnicity[J]. *J Child Neurol*, 2019, 34(14): 928-936.
- [25] Kang Y, Kim S, Jung Y, et al. Exploring the smoking-epilepsy Nexus: a systematic review and meta-analysis of observational studies: smoking and epilepsy [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 91. doi: 10.1186/s12916-024-03307-0
- [26] Gorton HC, Webb RT, Parisi R, et al. Alcohol-specific mortality in people with epilepsy: cohort studies in two independent population-based datasets[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 623139. doi:10.3389/fneur.2020.623139
- [27] Starck C, Helminen M, Auvinen A, et al. Education and employment among patients with childhood-onset epilepsy in adulthood: a population-based cohort study [J]. *Epilepsy Behav*, 2024, 159: 109988. doi:10.1016/j.yebeh.2024.109988
- [28] Tang DH, Malone DC, Warholak TL, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in an elderly and low-income population in the United States [J]. *J Clin Neurol*, 2015, 11(3): 252-261.
- [29] Sundelin HEK, Tomson T, Zelano J, et al. Pediatric ischemic stroke and epilepsy: a nationwide cohort study [J]. *Stroke*, 2021, 52(11): 3532-3540.
- [30] Stefanidou M, Beiser AS, Himali JJ, et al. Bi-directional association between epilepsy and dementia: the Framingham heart study [J]. *Neurology*, 2020, 95(24): e3241-e3247.
- [31] Schneider ALC, Gottesman RF, Krauss GL, et al. Association of head injury with late-onset epilepsy: results from the atherosclerosis risk in communities cohort [J]. *Neurology*, 2022, 98(8): e808-e817.
- [32] Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(2): 211-234.
- [33] Doege C, Pfeifer MT, Luedde M, et al. Association between gout and epilepsy in adults—a retrospective cohort study with 244,964 primary care outpatients [J]. *Seizure*, 2023, 109: 34-37. doi:10.1016/j.seizure.2023.05.009
- [34] Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review [J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4): 486-496.
- [35] 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. doi:10.1111/acel.13459
- [36] Tang P, Guo X, Chong L, et al. Mendelian randomization study shows a causal effect of asthma on epilepsy risk [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1071580. doi:10.3389/fimmu.2023.1071580
- [37] Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A global reference for human genetic variation [J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 68-74.
- [38] Burgess S, Thompson SG. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 755-764.
- [39] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665.