

## 阿尔茨海默病与肌少症的孟德尔随机化研究

李瑞<sup>1)</sup>, 苏建培<sup>1)</sup>, 李瑾<sup>1)</sup>, 邓文君<sup>2)</sup>, 张亚洲<sup>1)</sup>

(1) 昆明市第二人民医院老年病科, 云南昆明 650204;

2) 昆明医科大学第一附属医院老年消化科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探究阿尔茨海默病与肌少症之间的因果关系。**方法** 基于公开的全基因组关联分析(genome-wide association analysis, GWAS)数据库中阿尔茨海默病与肌少症的3种相关表型: 四肢瘦体质量、步行速度、低握力, 通过逆方差加权法、中位数加权法、MR-Egger回归等进行两样本孟德尔随机化分析, 并进行了异质性检验和多效性分析等敏感性分析。**结果** 两样本孟德尔随机化研究显示, 阿尔茨海默病可能会增加四肢瘦体质量的减少的风险( $\beta = 0.010$ , 95%CI: 0.001 ~ 0.018,  $P = 0.021$ ); 同时, 阿尔茨海默病可能会减慢步行速度( $\beta = 0.009$ , 95%CI: 0.003 ~ 0.016,  $P = 0.005$ )。**结论** 阿尔茨海默病可能导致肌少症发生风险增加。

[关键词] 孟德尔随机化; 阿尔茨海默病; 肌少症

[中图分类号] R493; R685 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)08-0024-06

## A Mendelian Randomization Study on Alzheimer's Disease and Sarcopenia

LI Rui<sup>1)</sup>, SU Jianpei<sup>1)</sup>, LI Jin<sup>1)</sup>, DENG Wenjun<sup>2)</sup>, ZHANG Yazhou<sup>1)</sup>

(1) Dept. of Geriatrics, 2nd People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650204;

2) Dept. of Geriatric Gastroenterology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the causal relationship between Alzheimer's disease and sarcopenia. **Methods** This study is based on three related phenotypes of Alzheimer's disease and sarcopenia in the public genome-wide association analysis (GWAS) database, namely, appendicular lean mass, walking speed, and low grip strength. Two-sample Mendelian randomization analysis was conducted using inverse variance weighting method, median weighting method, MR-Egger regression, etc., and sensitivity analysis was performed, including heterogeneity testing and multiple effect analysis. **Results** The MR analyses demonstrated that Alzheimer's disease may increase the risk of reduced appendicular lean mass ( $\beta = 0.010$ , 95% confidence interval (CI) = 0.001 ~ 0.018,  $P = 0.021$ ), while Alzheimer's disease was a significantly correlated with low walking speed ( $\beta = 0.009$ , 95% confidence interval (CI) = 0.003 ~ 0.016,  $P = 0.005$ ). **Conclusion** Alzheimer's disease may increase the risk of sarcopenia.

[Key words] Mendelian randomization; Alzheimer's disease; Sarcopenia

肌少症是一种与年龄相关的疾病, 表现为进行性的全身性骨骼肌肉质量进行性减少和功能不断衰退, 其病因通常为自然衰老以及由于身体缺

乏活动、营养不良、炎症、内分泌和代谢紊乱等引起的肌肉退化, 与跌倒、骨折、衰弱、老年认知功能障碍甚至死亡等不良预后密切相关<sup>[1-2]</sup>。

[收稿日期] 2024-02-17

[基金项目] 昆明市卫生健康委员会卫生科研项目(2022-03-10-004); 昆明市卫生人才培养项目[2022-sw(后备)-52]

[作者简介] 李瑞(1994~), 女, 云南昭通人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事老年医学临床工作。

[通信作者] 张亚洲, E-mail: 15887117301@163.com

据相关研究报道<sup>[3]</sup>, 60岁以上人群肌少症的患病率在10%~27%之间。据预测到2050年, 全世界大约有20亿人将患上肌肉减少症<sup>[4]</sup>。国内的1项研究对6172名老年人进行筛查发现其肌少症的发病率高达38.5%<sup>[5]</sup>。阿尔茨海默病是一种进行性神经退行性疾病, 常表现为记忆力的丧失和认知功能减退, 是迄今为止痴呆最常见的病因之一<sup>[6-7]</sup>, 预计至2050年阿尔茨海默病患者将达到1.15亿<sup>[8]</sup>; 其病理特征为淀粉样前体蛋白中的蛋白水解产生的淀粉样蛋白斑块聚集与大脑特定区域内的突触功能障碍以及神经元萎缩和丧失有关<sup>[9]</sup>, 这些病理性变化可能会导致肌肉结构的改变<sup>[10]</sup>。肌肉减少症和阿尔茨海默病作为老年人群的2种常见疾病, 随着人口老龄化的发展, 2种疾病处于上升趋势, 加剧了医疗系统的负担; 研究发现<sup>[11]</sup>, 阿尔茨海默病患者即使在早期阶段, 也表现出很高的肌少症患病率, 从而导致严重的体重减轻, 尤其是肌肉力量的下降。1项系统性评价报告称<sup>[12]</sup>, 认知障碍与肌肉减少症有关。1项纳入了343例阿尔茨海默病患者的研究发现<sup>[13]</sup>, 其肌少症的患病率为23.3%。综上所述, 肌少症与阿尔茨海默病存在一定的关联, 然而目前鲜有研究关于这2种疾病之间的因果关系, 而且主要集中在横断面研究, 样本量较小并且易受到混杂因素的影响。

孟德尔随机化近年来已发展为1种新型的研究方法, 其中利用遗传变异作为工具变量来推断暴露与结局变量(通常是疾病)之间的因果关系, 由于这些变异在受孕时随机分配, 并且不随疾病的发生发展而改变, 因此基本不受因混杂因素或反向因果关系的影响, 但是须满足3个核心假设的条件: (1)具变量与暴露因素密切相关; (2)工具变量与任何和“暴露-结局”关联的混杂因素无关; (3)工具变量只通过暴露因素而非其他途径影响结局变量<sup>[14]</sup>。本研究通过孟德尔随机化探讨两者之间的因果关系, 从而为肌少症的防治提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

关于低握力的GWAS数据是通过1项荟萃分包括了22个队列中的256523名60岁以上欧洲人获得的<sup>[15]</sup>, ID为ebi-a-GCST90007526。由于通常无法直接测量肌肉质量, 四肢瘦体质量作为肌肉减少症研究中最常用的肌肉质量近似指数, 代表无脂质软组织, 包括肌肉质量、蛋白质、软组织矿物质和甘油等<sup>[16-17]</sup>, 目前被认为是肌肉质量的可靠测量方法, 并经常用于亚洲肌肉减少症工作组(Asian working group for Sarcopenia, AWGS)和欧洲老年人肌肉减少症工作组(European working group for Sarcopenia in older people, EWGSOP)诊断肌肉减少症的标准<sup>[18-19]</sup>。因此, 从英国生物银行中获取了有关四肢瘦体质量和步行速度的GWAS数据, 其中ID为ebi-a-GCST90000025和ukb-b-4711, 分别包含了450243人和459915人<sup>[20]</sup>。其次, 阿尔茨海默病的数据来源于英国生物样本库, 共63,926人参与, ID为ieu-b-2。该研究中所用到GWAS数据(下载地址: <https://gwas.mrcieu.ac.uk>)信息见表1。数据的来源于公开的数据库其原始研究已经得到了相关伦理审查委员会的批准。

### 1.2 工具变量的选择

本研究进行了一系列单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)筛选步骤, 以确保阿尔茨海默病与肌肉减少症之间因果关系的可靠性; (1)基因组选择阈值为 $P < 5.0 \times 10^{-8}$ ; (2)为了排除连锁不平衡的影响, 将阈值设定为 $r^2 = 0.1$ ,  $kb = 10000$ , 以选择独立的工具变量; (3)使用PhenoScanner网站查找并删除了与混杂因素相关的SNP; (4)删除回文SNP及结果数据集中不可用的SNP或暴露和结果之间等位基因不一致的SNP(例如, T/C与T/G)。最后计算工具变量的 $F$ 值, 将 $F$ 值 $> 10$ 的工具变量进行MR分析。使用MR-PRESSO模型检测异常值, 如果发现异常

表1 阿尔茨海默病与肌少症的3种相关表型GWAS数据信息表

Tab. 1 GWAS data information on Alzheimer's disease and sarcopenia related traits

表型	ID号	出版年份	SNPs	样本量( $n$ )	研究人群
四肢瘦体质量	ebi-a-GCST90000025	2020	18071518	450243	欧洲人群
步行速度	ukb-b-4711	2018	9851867	459915	欧洲人群
低握力	ebi-a-GCST90007526	2021	9336415	256523	欧洲人群
阿尔茨海默病	ieu-b-2	2019	10528610	63926	欧洲人群

值, 则将其删除并使用剩余的 SNP 重新计算分析。

### 1.3 统计学处理

采用逆方差加权法 (inverse variance weighting method, IVW)、MR-Egger 回归法、加权中位数法 (weighted median, WME)、简单众数法 (simple mode, SM) 和加权众数法 (weighted mode, WM) 评估阿尔茨海默病与肌肉减少症之间因果关系, 其中 IVW 法为主要的研究方法; 为了检验异质性, 进行 Cochran's Q 检验<sup>[21-22]</sup>; 若无显著异质性则采用固定效应 IVW, 反之如果观察到显著的异质性, 则使用随机效应 IVW 方法进行分析。MR-Egger 回归用于评估所选的工具变量之间是否存在的多效性<sup>[23]</sup>; MR-PRESSO 模型检测异常值。本研究中还计算了所有 SNP 的  $F$  统计量, 其公式为  $F = (\text{Beta}/\text{Se})^2$ , Beta 为 SNP 对暴露的效应量, SE 为  $\beta$  值的标准误<sup>[24]</sup>。通过观察漏斗图中各个 SNP 所代表的点是否对称, 来评估是否存在异质性。由于该研究中的结局肌少症的相关表型为 3 个, 考虑到存在多重检验的情况, 采用 Bonferroni 进行校正显著性水平, 将  $P < 0.05/3 = 0.016$  视为具有显著因果关系; 将  $P < 0.05$  则视为存在潜在因果关系, 校正后的  $P$  值用  $P$ -adjusted 表示。本研究中运用了软件 R 4.3.1, 并使用了 Two Sample MR 包 (版本 0.5.8) 进行孟德尔随机化分析和检测异常值。

## 2 结果

### 2.1 工具变量

为了排除弱工具变量的影响, 本研究中所有工具变量的  $F$  值均大于 10 (范围为 113.685 ~ 107382.601); 同时, 所有 SNP 均满足连锁不平衡并且达到了全基因组显著性水平 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ); 删除了回文 SNP 和与混杂因素相关的 SNP, 最终分别提取了 19、18 和 19 个 SNP 用于分析阿尔茨海默病与肌少症 3 种表型 (四肢瘦体质量、步行速度、低握力) 之间的因果关系, 漏斗图中的黑色圆点表示 SNP。

### 2.2 阿尔茨海默病与肌少症的因果关系

阿尔茨海默病与四肢瘦体质量存在潜在的正相关关系 ( $\beta = 0.010$ , 95%CI: 0.001 ~ 0.018,  $P = 0.021$ ); 其次, 阿尔茨海默病与步行速度存在显著的正相关的关系 ( $\beta = 0.009$ , 95%CI: 0.003 ~ 0.016,  $P = 0.005$ ), 然而未发现阿尔茨海默病与低握力存在相关性 ( $P > 0.05$ ), 见图 1。Cochran's Q 检验显示所选工具变量之间存在显著异质性 ( $P < 0.01$ ), 但 MR-PRESSO 剔除异常值后仍存在异质

性, 漏斗图为异质性的可视化, 见图 2。因此, 以上所有 MR 分析中均使用具有随机效应的逆方差加权方法以尽量地减少异质性的影响, MR-Egger 分析 ( $P > 0.05$ ), 尽管 Cochran 的 Q 统计量检测到某些关联的异质性, 但 MR-Egger 截距在分析中都显示水平多效性的影响有限 ( $P > 0.05$ ), 说明工具变量中未存在定向多效性, 证明因果关系稳定。

## 3 讨论

本研究采用两样本 MR 研究方法, 从遗传学角度分析了阿尔茨海默病与肌少症的相关表型间的因果关系, 研究发现阿尔茨海默病可能会降低四肢瘦体质量及减慢步行速度, 从而增加肌少症发生的风险。本研究中存在一定的异质性, 这可能由于纳入的研究对象之间的个体差异 (年龄、性别、生活习惯等) 所导致的, 但笔者使用了随机效应进行分析, 尽可能地减少了异质性所带来的影响。该研究结果与既往相关研究结果具有一致性; Del 等<sup>[10]</sup> 研究发现, 阿尔茨海默病患者的步行速度减慢。阿尔茨海默病患者早期阶段会出现四肢的肌肉力量下降及低步速, 并随着该病的进展而加重<sup>[25]</sup>。阿尔茨海默病患者的肌少症患病率高于认知功能正常的老年人<sup>[13]</sup>, 而且患有阿尔茨海默病的老年人肌肉质量下降与该病进展相关<sup>[26]</sup>。相反, 肌肉质量的增加与老年受试者阿尔茨海默病的患病率较低相关<sup>[27]</sup>。另 1 项前瞻性队列研究对 495700 名参与者进行了 12 a 的中位随访时间, 结果表明步行速度与新发痴呆症呈负相关<sup>[28]</sup>。因此阿尔茨海默病可能会导致肌少症的发生发展。

通过本研究, 笔者发现阿尔茨海默病可能会增加肌少症发生的风险, 这种关联的背后可能存在以下几种机制: 一方面, 阿尔茨海默病患者的认知能力下降通常会导致他们对周围环境的兴趣降低, 因此这些人的体力活动和一般运动活动急剧下降; 另一方面, 衰老本身伴随着神经纤维轴突的减少和运动神经元数量的减少, 导致 2 型肌纤维的减少, 从而导致肌少症<sup>[29]</sup>。近年来, 瑞典研究者在小鼠模型中, 发现了骨骼肌中的 APP<sup>swe</sup> 在诱导肌肉细胞衰老的同时还促进了脑细胞衰老和神经变性, 揭示了 1 个重要的肌肉-大脑轴, 为探索阿尔茨海默病发生发展过程中肌肉和脑细胞之间的相互作用提供了新的思路<sup>[30]</sup>。Xu 等<sup>[31]</sup> 研究发现, 在阿尔茨海默病小鼠模型中, 随着年龄的增长, 阿尔茨海默病相关蛋白的异常表

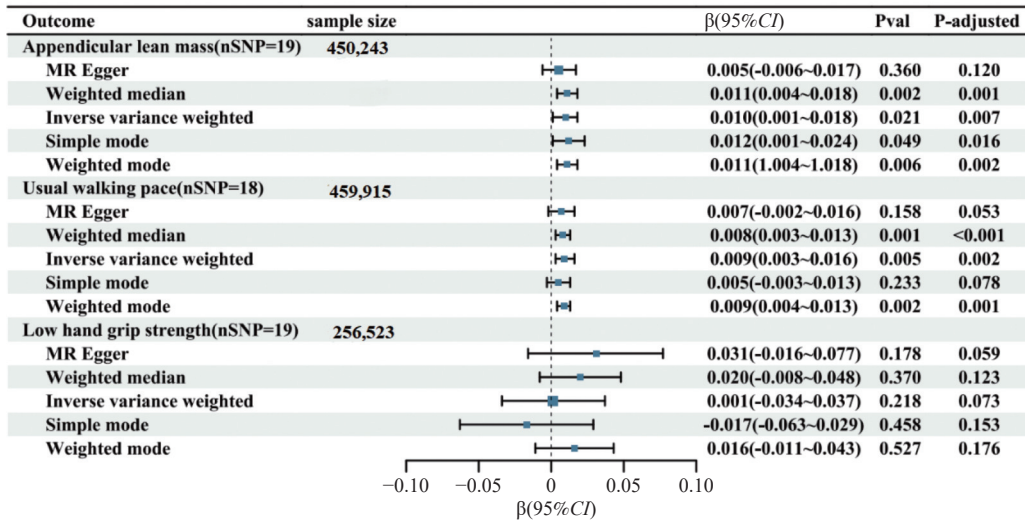


图 1 阿尔茨海默病与和肌少症的孟德尔随机化分析森林图  
 Fig. 1 MR forest plot for Alzheimer's disease and Sarcopenia

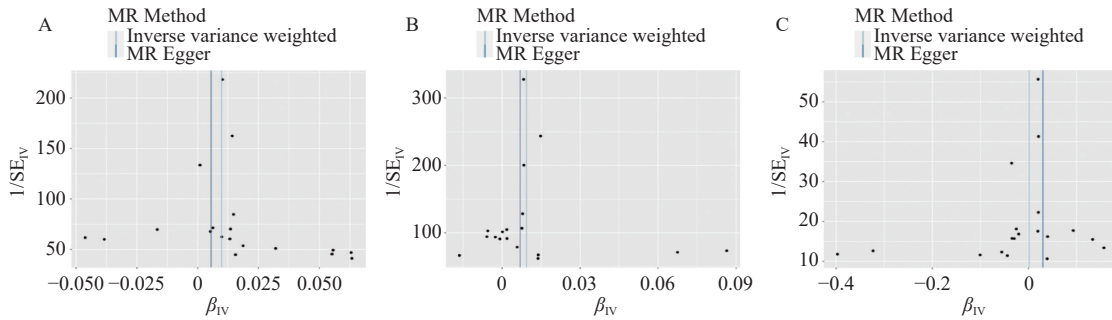


图 2 阿尔茨海默病与肌少症的漏斗图

Fig. 2 Funnel plots of Alzheimer's disease and sarcopenia

A : 阿尔茨海默病与四肢瘦体质量的漏斗图; B: 阿尔茨海默病与步行速度的漏斗图; C: 阿尔茨海默病与低握力的漏斗图。

达对神经肌肉接头和骨骼肌产生明显影响, 例如 A $\beta$  等物质会在肌肉中异常蓄积, 可能会导致肌肉萎缩和神经功能障碍。另 1 项研究<sup>[32]</sup>, 在阿尔茨海默病小鼠模型中的 Tg2576 小鼠脊髓中高水平的 A $\beta$  积累并表现出脊髓中严重的运动神经元变性和相关的运动功能缺陷。同野生型小鼠相对比, Tg2576 小鼠骨骼肌胆碱能神经支配减少、合成酶胆碱乙酰转移酶减少和突触面积变小, 因此推断出 Tg2576 小鼠骨骼肌中胆碱能神经支配的减少甚至丧失可能是导致肌少症的原因<sup>[32]</sup>。

然而本研究中存在一定的局限性: (1)GWAS 数据仅招募了欧洲血统的人群, 这可能限制了笔者的研究结果对其他种族的推广, 需要进行更多的流行病学研究来验证这些发现在其他种族中的适用性; (2)与横断面研究相比, 尽管孟德尔随机化研究表明, 阿尔茨海默病与肌肉减少症之间的相关性更强, 但潜在的生物学机制实验主要集中在

在小鼠模型上, 需要进一步的实验研究来建立和解释这种关联; (3)研究中虽然使用了孟德尔随机化分析, 很大程度上减少了混杂因素的影响, 但未进行性别和年龄的具体分析。

综上所述, 本研究将阿尔茨海默病为暴露因素, 肌少症作为结局变量, 应用两样本 MR 分析方法探究了 2 种疾病间的因果关联, 发现阿尔茨海默病可能是肌少症的危险因素, 这为临床医生在肌少症的防治方面提供一定的思路, 但本研究结果仍需进一步的体内外实验来阐明其潜在的生物学机制, 两者之间的因果关系有待于干预性实验进一步验证。

[参考文献]

[1] Cruz-Jentoft A J, Sayer A A. Sarcopenia[J]. *Lancet (Lon-*

- don, England), 2019, 393(10191): 2636–2646.
- [2] Larsson L, Degens H, Li M, et al. Sarcopenia: Aging-related loss of muscle mass and function[J]. *Physiological Reviews*, 2019, 99(1): 427–511.
- [3] Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray S R, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2022, 13(1): 86–99.
- [4] Cruz-Jentoft A J, Baeyens J P, Bauer J M, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People[J]. *Age and Ageing*, 2010, 39(4): 412–423.
- [5] Wu X, Li X, Xu M, et al. Sarcopenia prevalence and associated factors among older Chinese population: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study[J]. *PloS One*, 2021, 16(3): e0247617.
- [6] DeTure M A, Dickson D W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2019, 14(1): 32.
- [7] Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, et al. Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2017, 9(1): 71.
- [8] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet (London, England)*, 2021, 397(10284): 1577–1590.
- [9] Selkoe D J, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2016, 8(6): 595–608.
- [10] Del Campo N, Payoux P, Djilali A, et al. Relationship of regional brain  $\beta$ -amyloid to gait speed[J]. *Neurology*, 2016, 86(1): 36–43.
- [11] Brisendine M H, Drake J C. Early-stage Alzheimer's disease: Are skeletal muscle and exercise the key? [J]. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md : 1985)*, 2023, 134(3): 515–520.
- [12] Chang K V, Hsu T H, Wu W T, et al. Association between sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2016, 17(12): 1164. e1167–1164. e15.
- [13] Sugimoto T, Ono R, Murata S, et al. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnestic mild cognitive impairment or Alzheimer disease[J]. *Current Alzheimer Research*, 2016, 13(6): 718–726.
- [14] Davies N M, Holmes M V, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: A guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ (Clinical Research ed)*, 2018, 362: k601.
- [15] Jones G, Trajanoska K, Santanasto A J, et al. Genome-wide meta-analysis of muscle weakness identifies 15 susceptibility loci in older men and women[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 654.
- [16] Zillikens M C, Demissie S, Hsu Y H, et al. Large meta-analysis of genome-wide association studies identifies five loci for lean body mass[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 80.
- [17] Cawthon P M. Assessment of lean mass and physical performance in sarcopenia [J]. *Journal of Clinical Densitometry : The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 2015, 18(4): 467–471.
- [18] Chen L K, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment [J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2020, 21(3): 300–307. e302.
- [19] Visser M, Fuerst T, Lang T, et al. Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. Health, Aging, and Body Composition Study–Dual–Energy X-ray Absorptiometry and Body Composition Working Group [J]. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md : 1985)*, 1999, 87(4): 1513–1520.
- [20] Pei Y F, Liu Y Z, Yang X L, et al. The genetic architecture of appendicular lean mass characterized by association analysis in the UK Biobank study[J]. *Communications Biology*, 2020, 3(1): 608.
- [21] Zhao Q, Chen Y, Wang J, et al. Powerful three-sample genome-wide design and robust statistical inference in summary-data Mendelian randomization[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2019, 48(5): 1478–1492.
- [22] 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.
- [23] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian random-

- ization with invalid instruments: Effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 44(2): 512–525.
- [24] Pierce B L, Ahsan H, Vanderweele T J. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2011, 40(3): 740–752.
- [25] Ogawa Y, Kaneko Y, Sato T, et al. Sarcopenia and muscle functions at various stages of Alzheimer disease[J]. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9: 710.
- [26] Takagi D, Hirano H, Watanabe Y, et al. Relationship between skeletal muscle mass and swallowing function in patients with Alzheimer's disease[J]. *Geriatrics & Gerontology International*, 2017, 17(3): 402–409.
- [27] Kim J, Choi K H, Cho S G, et al. Association of muscle and visceral adipose tissues with the probability of Alzheimer's disease in healthy subjects[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 949.
- [28] He P, Zhou C, Ye Z, et al. Walking pace, handgrip strength, age, APOE genotypes, and new-onset dementia: The UK Biobank prospective cohort study[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2023, 15(1): 9.
- [29] Manini T M, Hong S L, Clark B C. Aging and muscle: A neuron's perspective[J]. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2013, 16(1): 21–26.
- [30] Pan JX, Lee D, Sun D, et al. Muscular Swedish mutant APP-to-Brain axis in the development of Alzheimer's disease[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(11): 952.
- [31] Xu H, Bhaskaran S, Piekarz K M, et al. Age related changes in muscle mass and force generation in the triple transgenic (3xTgAD) mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 876816.
- [32] Seo J S, Leem Y H, Lee K W, et al. Severe motor neuron degeneration in the spinal cord of the Tg2576 mouse model of Alzheimer disease [J]. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 2010, 21(1): 263–276.