

虚弱和非酒精性脂肪肝病的孟德尔随机化研究

李合文 陈宾*

承德医学院附属医院微创脊柱外科

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11845

[摘要] 目的:许多临床和基础研究表明虚弱和非酒精性脂肪肝病之间存在关联,然而,它们的因果关系目前尚不清楚。本研究旨在利用大规模人群全基因组关联研究(GWAS)汇总数据研究虚弱和非酒精性脂肪肝病之间的遗传因果关系。方法:使用双样本孟德尔随机化(MR)研究探讨虚弱和非酒精性脂肪肝病之间是否存在因果关系。随机效应逆方差加权(IVW)荟萃分析是主要的分析方法,MR Egger、加权中位数、简单模态和加权模态作为辅助方法。随后,我们使用了IVW、MR-Egger、MR-PRESSO和留一法分析进行异质性和水平多效性测试。结果:随机效应IVW结果显示,虚弱 $[p<0.00001, OR 95\%CI=3.149 (1.894-5.236)]$ 与非酒精性脂肪肝病有遗传因果关系,且敏感性分析并未发现异质性和水平多效性。结论:我们的研究发现虚弱和非酒精性脂肪肝病存在遗传因果关系,这可能为理解虚弱的生物学机制及其与NAFLD等代谢相关肝病的病因学联系提供新的证据和研究思路。

[关键词] 虚弱; 非酒精性脂肪肝病; 孟德尔随机化; 遗传分析

中图分类号: Q356 文献标识码: A

A Mendelian randomization study of Frailty and Non-alcoholic fatty liver disease

Hewen Li Bin Chen*

Department of Minimally Invasive Spine Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] Objective: Numerous clinical and basic studies have indicated an association between frailty and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), yet their causal relationship remains unclear. This study aimed to investigate the genetic causal relationship between frailty and NAFLD using large-scale genome-wide association study (GWAS) summary data. Methods: A two-sample Mendelian randomization (MR) analysis was performed to explore whether a causal relationship exists between frailty and NAFLD. The main analytical approach was the inverse variance weighted (IVW) meta-analysis under a random-effects model, complemented by MR-Egger, weighted median, simple mode, and weighted mode methods. Subsequently, IVW, MR-Egger, MR-PRESSO, and leave-one-out analyses were conducted to assess heterogeneity and horizontal pleiotropy. Results: The random-effects IVW analysis demonstrated a genetic causal relationship between frailty and NAFLD ($p<0.00001$, $OR=3.149$, $95\% CI: 1.894-5.236$), with no evidence of heterogeneity or horizontal pleiotropy in sensitivity analyses. Conclusion: Our findings suggest that frailty and NAFLD have a genetic causal relationship, providing new evidence and insights into the biological mechanisms of frailty and its etiological links with NAFLD and other metabolism-related liver diseases.

[Key words] Frailty; Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Mendelian randomization; genetic analyses

引言

随着全球老龄化趋势加剧,虚弱(frailty)已成为老年群体健康问题的焦点。虚弱体现为机体在应对应激状态时生理储备明显减退,其特征包括肌力下降、行走速度变慢、疲劳感增加及体能储备减少等^[1]。虚弱不仅显著增加跌倒、伤残和过早死亡风险,更对医疗资源和社会保障体系形成了巨大负担。

与此同时,非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic Fatty

Liver Disease, NAFLD)正快速成为全球最常见的慢性肝病之一^[2]。其患病率与肥胖、代谢综合征及心血管疾病高度相关,对公共卫生与临床实践构成严峻挑战。已有临床及基础研究初步发现虚弱与NAFLD可能存在关联,二者均与慢性炎症、代谢异常及生活方式因素密切相关。然而,这些研究大多基于横断面或前瞻性队列,难以有效排除潜在混杂和逆向因果问题,因而无法明确二者的因果链条^[3]。

在此背景下,孟德尔随机化研究方法利用与暴露相关的遗传变异作为工具变量,从而在观察性研究的框架下近似模拟随机对照试验,减少混杂偏倚与逆向因果的影响,为因果推断提供更强有力的证据^[4]。本研究旨在基于大规模全基因组关联研究(GWAS)的汇总数据,采用双样本MR设计探究虚弱与NAFLD之间的遗传因果关系。通过严格的敏感性分析及多种MR方法,我们希望为理解虚弱的生物学机制及其在NAFLD等代谢相关肝病病因学中的潜在作用提供新的证据和思路。

1 资料与方法

1.1 研究设计

在本研究中,我们使用双样本MR研究来评估虚弱和NAFLD的因果关系,暴露因素为虚弱,结局因素为NAFLD。MR分析需满足3个关键假设:(1)工具变量和虚弱强相关;(2)所有选定的工具变量与任何混杂因素无关;(3)工具变量只通过虚弱与NAFLD相关。

1.2 资料来源

虚弱采用虚弱指数评价,虚弱指数GWAS汇总统计数据来自一项包含175,226名研究对象的Meta分析结果,其GWAS号为ebi-a-GCST90020053^[5]。该数据来源于公开可用的大规模人群队列研究,其定义和测量标准基于已发表文献。NAFLD的遗传数据取自2021年发表的一项包含377,998名研究对象的GWAS Meta分析数据集,其GWAS号为ebi-a-GCST90054782^[6]。该Meta分析严格控制纳入标准,确保了研究对象在诊断和表型表征方面的准确性和一致性。

1.3 工具变量的筛选

在本研究中,我们采取了一系列条件来筛选工具变量,以确保工具变量的可靠性。第一,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与暴露表型存在强相关性($P < 5 \times 10^{-8}$)。第二,我们将连锁不平衡(Linkage Disequilibrium, LD)设置为 $r^2 < 0.001$,遗传距离为10,000kb来确保SNPs之间的独立性。第三,本研究不包括具有中等等位基因频率的回文SNP。第四,为了避免出现弱工具变量,我们对筛选后的SNP计算了F统计量,计算公式为 $F = R^2(N-1-k) / [k(1-R^2)]$,其中,N为暴露的样本量,k为SNP个数,R²为筛选的工具变量所解释的变异比例。当 $F > 10$ 时,说明SNP具有足够的解释力度。最后,本研究在工具变量选择中不使用代理SNP以确保结果的准确性与简化性。

1.4 MR分析

本研究使用随机效应逆方差加权(Inverse Variance Weighted, IVW)方法作为主分析方法来估计虚弱对NAFLD的潜在因果效应。使用MR-Egger、加权中位数、简单模式 and 加权模式等多种MR方法作为辅助方法来检验结果的稳健性和减少多效性偏倚的影响。

1.5 敏感性分析

为确保结果的可靠性,本研究采用多种敏感性分析进行检验。首先,我们通过IVW与MR-Egger的Q统计量评估了各SNP效应量间的异质性, $P > 0.05$ 表示不存在异质性。此外,我们利用

MR-Egger截距项、MR-PRESSO方法以及留一法分析(leave-one-out)检测了工具变量中是否存在水平多效性。

1.6 统计分析

本研究中所有的分析均采用R 4.3.2软件中的“TwoSampleMR”软件包(0.6.8版)进行。

2 结果

通过筛选与暴露相关的SNPs并去除LD后,确定了20个SNPs与虚弱指数相关。然后排除了具有中等等位基因频率的回文SNP并计算F统计量,所有的SNPs的F统计量均 > 10 ,表明这些SNPs没有弱工具变量偏差,因此它们可以用作工具变量。如表1所示,IVW随机效应模型结果显示虚弱指数与NAFLD之间存在显著的遗传因果关系($p < 0.00001$, OR=3.149, 95%CI:1.894-5.236)。该结果提示随着虚弱程度遗传倾向的增加,NAFLD风险也随之升高。辅助分析(加权中位数、简单模式、加权模式)与主分析结果方向一致,效应量估计相对稳定。如表2所示,异质性检验(IVW和MR-Egger Q统计量)未发现显著异质性,MR-Egger截距项未显示显著偏移,MR-PRESSO和leave-one-out分析也未提示明显的水平多效性问题。这些结果表明本研究的因果推断相对稳健。

表1 MR分析结果

方法	SNP数量	P值	OR值	OR_lci95	OR_uci95
MR-Egger	15	0.638	0.585	0.066	5.189
Weighted median	15	0.066	1.924	0.957	3.870
Inverse variance weighted	15	< 0.00001	3.149	1.894	5.236
Simple mode	15	0.295	1.808	0.623	5.251
Weighted mode	15	0.234	1.786	0.716	4.450

表2 敏感性分析

异质性检验		多效性检验		MR-PRESSO
Cochran' s Q test	Rucker' s Q test	Egger intercept	Distortion	Global
(P value)	(P value)	(P value)	test	test
	MR Egger	MR Egger	Outliers	P value
0.378	0.480	0.145	NA	0.417

3 讨论

本研究基于大规模GWAS汇总数据,采用双样本孟德尔随机化分析明确了虚弱与NAFLD之间的潜在遗传因果关联。主要结果显示,虚弱的遗传倾向与NAFLD风险显著正相关,这在一定程度上为二者关系的因果推断提供了更为有力的证据。既往观察性研究已发现虚弱程度与代谢性疾病包括NAFLD的关联,但受限于混杂因素与逆向因果影响,尚无明确方向性与因果性^[2]。本研究通过利用遗传变异作为工具变量,有效减少了传统观察研究

中难以完全控制的混杂偏倚与反向因果干扰,从而为二者的关系提供更为稳健的证据基础。

已有文献中,虚弱常被视为全身性健康下降的综合表征,与慢性炎症、能量代谢紊乱、肌肉萎缩及多器官功能减退密切相关。NAFLD则是代谢紊乱在肝脏层面的突出表现,其发病与进展受遗传易感性、脂肪代谢异常及慢性低度炎症影响^[7]。本研究结果与已有观察性报道方向一致:即虚弱群体更易出现脂肪肝及肝功能异常,但本研究采用MR分析给出了更具因果指向的证据。相比之下,已有研究多数仅提供关联性观察,而我们通过遗传工具的使用,将虚弱这一综合征纳入因果分析框架,强化了虚弱可能作为上游致病因素参与NAFLD发生发展的科学合理性。这不仅填补了以往文献中对二者因果链条缺失的空白,也为深入理解老年人代谢性肝病的病理生理机制提供了新的线索。

本研究仍存在若干局限性需要引起关注。首先,GWAS样本可能主要来自欧洲血统人群,对其他种族或民族群体的适用性和外推性尚有待验证。未来的研究可纳入多民族GWAS数据进行重复分析,评估结果的普适性。其次,本研究对虚弱指数的构成与定义依赖原始GWAS研究,尽管该指标已在文献中获得初步验证,但不同队列对虚弱的定义和测量存在异质性,可能影响工具变量的筛选与效力。后续研究可尝试统一虚弱表型标准,或从生物标志物、表观遗传特征、代谢组学数据等多维度整合虚弱相关信息,以提高工具变量的可靠性。再次,本研究利用MR方法虽减少了混杂与逆向因果问题,但仍无法完全排除水平多效性或未知混杂基因位点的潜在影响。未来可通过更严格的敏感性分析、功能基因组学实验以及动物模型研究进一步验证并探索虚弱-NAFLD关系的机制。

鉴于本研究支持虚弱对NAFLD的潜在因果影响,这一发现为临床和公共卫生实践提供了新的启示。若虚弱状态能够在NAFLD的发生发展中起到一定的推动作用,那么针对虚弱的早期识别与干预或许有助于降低NAFLD风险。干预措施可能包括营养改善、阻抗性运动训练、针对肌肉质量和力量的康复计划以及减少慢性炎症的综合策略。这些干预不仅有助于改善老年人的整体生活质量,还可能在减缓NAFLD进展中发挥潜在作用。未来研究可在前瞻性队列中通过分层干预和长期追踪,进一步验证这一因果链条并探讨其可操作性。

此外,本研究为探索虚弱的生物学机制提供了线索。若

NAFLD的发生与虚弱存在遗传因果关联,说明二者或许共享某些分子通路或代谢环节,如脂质代谢调控、线粒体功能、慢性低度炎症通路等。后续研究可结合多组学数据(转录组、代谢组、表观基因组)以及功能实验研究,深入挖掘这些潜在机制,为精准医学和个体化干预策略的制定提供理论支撑。

总之,本研究结果表明,虚弱与NAFLD之间存在遗传层面的因果关联,为理解虚弱生物学机制、NAFLD病因学链条以及二者共同作用下的老年健康管理提供了新视角。通过针对局限性的改进和进一步实验研究的支持,有望推动从机制探索到临床实践转化的进程。

[参考文献]

[1] Debroy, P., et al., Relationships Between Hepatic Steatosis and Frailty Differ by HIV Serostatus. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2024. 97(2): 165-171.

[2] Yang, H., et al., Physical frailty, genetic predisposition, and the risks of severe non-alcoholic fatty liver disease and cirrhosis: a cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2024. 15(4): 1491-1500.

[3] Nicholson, T., et al., Accelerated aging of skeletal muscle and the immune system in patients with chronic liver disease. *Exp Mol Med*, 2024. 56(7): 1667-1681.

[4] Yang, W., Y. Yang, and R. Ji, Exploring the Effect of Cheese Intake on Cholelithiasis Through Biomarkers: A Mendelian Randomization Study. *J Dairy Sci*, 2024.

[5] Atkins, J. L., et al., A genome-wide association study of the frailty index highlights brain pathways in ageing. *Aging Cell*, 2021. 20(9): e13459.

[6] Fairfield, C. J., et al., Genome-Wide Association Study of NAFLD Using Electronic Health Records. *Hepato J Commun*, 2022. 6(2): 297-308.

[7] Clayton-Chubb, D., et al., Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in older adults is associated with frailty and social disadvantage. *Liver Int*, 2024. 44(1): 39-51.

作者简介:

李合文(2000--),男,汉族,湖南省娄底市人,硕士在读,研究方向:椎间盘退变的防治。