

虚弱与慢性阻塞性肺疾病发生风险的因果关系： 一项两样本孟德尔随机化研究

马啸^{1,2}, 王芬³, 张璐¹, 谢京辉¹, 石孟瑶¹, 李泽庚^{1,4,5}

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038; 2. 芜湖市中医医院呼吸与危重症医学科;

3. 安徽医科大学第一附属医院老年病内分泌科; 4. 安徽省中医院; 5. 安徽省中医药科学院中医呼吸病防治研究所

摘要:目的 观察性研究提出了虚弱与慢性阻塞性肺疾病之间的联系。然而,它们之间的因果关系需要进一步研究。方法 研究数据来自 GWAS,其中虚弱数据包含 175 226 例样本,通过选取虚弱的 SNP 作为工具变量。两样本孟德尔随机化(Mendelian randomisation, MR)来评估疾病的因果关系。逆方差加权(Inverse variance weighting, IVW)方法作为主要分析方法。采用 MR-Egger 截距、MR-PRESSO 以及漏斗图检测水平多效性,并使用“leave-one-out”、Cochran Q 检验进行敏感性分析。结果 IVW 法分析显示虚弱遗传易感性会增加患 COPD 的风险, $OR = 1.935, 95\% CI: 1.178 \sim 13.179; P = 0.009$; MR-Egger 截距($P = 0.757$)、MR-PRESSO 以及漏斗图没有观察到水平多效性。异质性检验中, $P = 0.952$, 无异质性。“leave-one-out”没有观察到对工具变量有偏倚影响的单个 SNP。结论 研究表明虚弱对增加 COPD 发生风险之间可能存在正向因果关系。

关键词:虚弱;慢性阻塞性肺疾病;孟德尔随机化分析;因果关系

中图分类号:R563.9 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)02-193-08

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202308098

Causal relationship between frailty and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a two-sample mendelian randomized study

MA Xiao*, WANG Fen, ZHANG Lu, XIE Jing-hui, SHI Meng-yao, LI Ze-geng

* Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230038, China

Abstract: Objective Observational studies have proposed a link between frailty and chronic obstructive pulmonary disease. However, the causal relationship between the two diseases needs further investigation. **Methods** The study data were drawn from the GWAS dataset, in which the frailty data contained 175 226 samples, by selecting SNPs closely related to frailty as instrumental variables. Two-sample MR was applied to assess causality between diseases. Inverse variance weighting (IVW) methods were used as the main analyses. MR-Egger intercepts, MR-PRESSO and funnel plots were also used to detect horizontal multi-effects, and sensitivity analyses were performed using the “leave-one-out” and Cochran’s Q tests simultaneously. **Results** IVW analysis showed that frailty genetic susceptibility increased the risk of COPD, with odds ratios (OR) of 1.935 (95% CI: 1.178 - 13.179; $P = 0.009$). No horizontal pleiotropism was observed in MR-Egger intercept ($P = 0.757$), MR-PRESSO and funnel plots detection. In the test of heterogeneity ($P = 0.952$), no heterogeneity was observed in the funnel plot. The “leave-one-out” did not reveal a single SNP with a biased effect on the instrumental variable. **Conclusion** The study findings suggest a possible positive causal relationship between frailty and increased risk of developing COPD.

Keywords: Frailty; COPD; Mendelian randomization analysis; Causality

1 前言

虚弱被认为是老年医学的基石,是一种复杂的与年龄相关的临床疾病。我们社会中日益普遍存在虚弱现象,这是由于人口老龄化造成多个器官系统的生理能力下降,其特征是个体的稳态储备减少,并导致对内源性和/或外源性压力源的脆弱性增强^[1]。这种状态会导致负面健康相关事件发生的高风险,并且增

基金项目:国家自然科学基金联合重点项目(U20A20398);2022 年安徽省临床医学研究转化专项(202204295107020045);2021 年度安徽中医药大学临床科研项目(2021LCWH03)

作者简介:马啸(1988—),男,博士在读,主治中医师,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病

通信作者:李泽庚, E-mail: ahzyfb@sina.com

加了老年人和弱势群体不良健康结果的风险。虚弱被视为重大的公共卫生问题。与虚弱一样,慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是呼吸系统最常见的慢性异质性疾病,也是困扰人类健康的重大疾病之一,在全球范围内具有发病率高、致残率高、死亡率高的特点,我国总患病人数约 1 亿,20 岁及以上成人慢阻肺患病率为 8.6%,40 岁及以上人群达 13.7% [2]。COPD 导致持续气流阻塞和呼吸道症状,是由于暴露于吸入的颗粒物 (如香烟烟雾和空气污染物) 以及遗传、发育和社会因素引起的,而长期暴露于颗粒物会影响世界上大部分老龄人口。虚弱和 COPD 严重影响人们日常生活质量,给患者带来巨大的医疗费用,占全球疾病负担的很大一部分。

虚弱和 COPD 发生风险之间关系被学界的广泛关注,但两者之间的确切因果关系一直存在争议,在了一项虚弱与老年性疾病的横断面研究表明 [3],虚弱可能会增加 COPD 发生的风险,虚弱被认为是导致 COPD 的潜在因素。据报道,在另一项临床观察性研究中 [4],虚弱与较高的 COPD 风险相关,这表明虚弱可能是 COPD 的一个危险因素。同时,虚弱和骨骼肌功能障碍之间的关系,特别是以 6 分钟步行距离为代表的运动耐力测定,在 COPD 病情评估中被广泛运用,这些研究进一步说明了虚弱和 COPD 之间潜在的因果联系。然而,观察性流行病学研究中的虚假关联主要由社会、行为或环境因素引起的混杂导致,因此其结果难以控制,同时,由于反向因果关系,表型结果影响暴露因素,使其容易出现选择偏倚 [5]。并且,目前虚弱和 COPD 的研究主要集中在动物实验,尚未涉及到基因易感性的因果关系研究。从而限制了我们对虚弱导致 COPD 发生风险的理解。

因此,本研究通过两样本 MR 方法探讨虚弱与 COPD 之间潜在的因果关系,以期对虚弱与 COPD 发生发展之间的关系提供相关的理论依据。

2 材料和方法

2.1 研究设计

GWAS 汇总数据集进行两样本 MR 分析,评估虚弱与 COPD 之间的因果关系,并进行敏

感性分析检验结果的可靠性,因此不需要额外的伦理批准或知情同意。在我们的研究中,所有的 MR 分析都需要满足关联性、独立性和排他性三个基本假设。见图 1。该研究报告符合 STROBE - MR 指南 [6]。

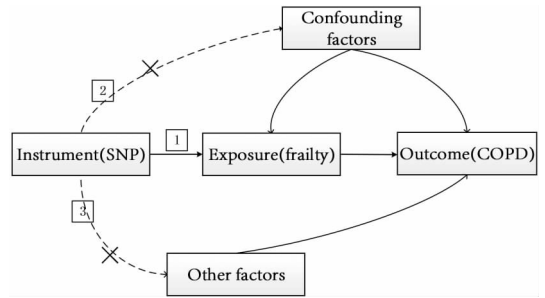


图 1 两样本孟德尔随机化研究设计的示意图。

Fig.1 The schematic illustration of two - sample MR study

(1) 工具变量必须与暴露因素强相关 (相关性假设); (2) 工具变量不能与任何与“暴露 - 结局”关联的混杂因素相关 (独立性假设); (3) 工具变量仅通过暴露程度影响结局变量 (排除限制假设, 也称为“无多效性”)。

2.2 纳入诊断标准

(1) 虚弱诊断标准: 虚弱的典型表现为体重减轻、疲惫、握力、低体力活动、缓慢步行 5 项内容, 满足 3 个及以上阳性指标, 则符合虚弱诊断。如果没有满足标准, 则不虚弱 [7]。 (2) COPD 诊断标准: 参考《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)》中 COPD 的诊断标准。①存在危险因素暴露史; ②给予支气管舒张剂后 FEV₁/FVC 比值低于 70%; ③患者气短、胸闷和喘息等症状加重。

2.3 数据来源

研究主要取自 IEU Open GWAS project website 汇总数据样本库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), 通过英国生物样本库获取虚弱的数据集, 包括 175 226 例虚弱患者。此外, COPD 数据集来自于 FinnGen, 其中包含 218 792 例病例。两样本 MR 假设暴露和结果之间的独立性。因此, 排除了与 COPD 有显著重叠队列的虚弱的数据。详见表 1。

表 1 提取 GWAS 数据库中相关数据信息

Table 1 The relevant data information was extracted from the GWAS database

疾病	数据集	样本量 (人)	SNP 数量	性别	人种	年份
虚弱	ebi - a - GCST90020053	175 226	7 589 717	男性和女性	欧洲人	2021
COPD	finn - b - COPD_HOSPITAL	218 792	16 380 466	男性和女性	欧洲人	2021

2.4 工具变量的选择

首先, MR 的第一个假设是工具变量需要与暴露因素高度相关, 即 SNPs (single

nucleotide polymorphisms, SNPs) 必须与虚弱强相关, 因此, 我们选取了达到 GWAS (genome - wide

association studies, GWAS) 阈值的 SNPs ($P < 5 \times 10^{-8}$) 作为初步结果^[8]。然后,应用 PLINK 法排除了连锁不平衡中的 SNPs ($r^2 < 0.001$, 遗传距离 = 10 000KB)。同时,我们计算了工具变量的 F 值,通过计算 F 值评估所选择的工具变量是否存在弱工具变量偏移,当 F 值 > 10 时,工具变量可以被识别为足够克服弱工具变量倾向,从而进一步验证遗传变异与暴露因素的关联性假设,其计算公式为 $F = R^2 (N - 2) / (1 - R^2)$ ^[9],其中 N 为暴露因素的样本量, R^2 为工具变量解释的暴露因素变异比例。

其次,为满足第二个 MR 假设,即遗传变异与潜在的混杂因素无关,通过使用 PhenoScanner (<http://www.Phenoscanner.medschl.cam.ac.uk>)^[10] 进行查询,这是一个基于网络的基因型 - 表型关联的综合数据库,用于确定所筛选的 SNPs 与已知的混杂因素无关,在全基因组显著性水平上 ($P < 5 \times 10^{-8}$),如发现了与这些潜在混杂因素相关的 SNPs,则需要进行 Mr - PRESSO 分析来确定离群值,最后,从结果数据中提取出剩余的 SNPs。

2.5 孟德尔随机化分析 为了避免潜在的多效效应,本研究使用了三种不同的 MR 方法,IVW 方法作为估计可能影响因果的主要分析方法,同时运用加权中位数和 MR - Egger 等方法对结果进行了验证,以 OR 值评估虚弱与 COPD 之间的因果关系。IVW 方法相对于其他 MR 方法,尤其是 MR - Egger 方法具有更高的统计效能,这是由于其他 MR 方法产生结果的置信区间较大以及 P 值不显著^[11]。此外,如不同的 MR 结果不一致,需改变工具变量的 P 阈值,再重新分析。

为证明分析结果的可靠性,我们进行了敏感性分析,以检测我们分析中潜在的水平多效性(通过因果途径而不是暴露来影响结果)和异质性。本研究使用

Mr - PRESSO(多效性残差和离群值)检测以及 MR - Egger 截距和漏斗图检测所有结果的水平多效性 ($P < 0.05$ 被认为存在水平多效性)。随后,为了评估结果的稳定性,对具有统计学意义的结果,进行异质性检验,采用 Cochran Q 检验,当 $P < 0.05$ 时认为存在异质性。此外,使用“leave - one - out”分析,用来评估因果关系是否依赖于某一个 SNP 所驱动^[12]。

2.6 统计分析 本研究将 MR 分析的结果以效应估计值 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示,直接体现虚弱和 COPD 之间的因果关系, $P < 0.05$ 具有统计学意义。所有分析均使用 R (4.1.2 版) 中的 Two - Sample MR (0.5.7 版) 以及 ggplot2 (3.4.2 版) 软件包进行。当基因变异工具变量小于 3 个时,使用固定效应模型,若大于 3 个则使用随机效应模型进行分析;暴露、结局和相关协变量的统计效应量或测量单位没有发生转换,因此未报告。

3 结果

3.1 基因工具变量的确定 在去除存在连锁不平衡的工具变量后,本研究从 GWAS 数据库中提取了 15 个与虚弱相关的 SNPs 作为工具变量 ($P < 5 \times 10^{-8}$, $r^2 < 0.001$)。经过数据协调,以及利用 PhenoScanner (<http://www.Phenoscanner.medschl.cam.ac.uk>) 进行查询排除混杂因素,检测到一个与吸烟相关的 SNP (rs10891490),并进行剔除。因此,该研究所纳入的 SNPs 为 13 个,并且所有 SNPs 的 F 值 > 10 ,表明研究结果不存在微弱的偏倚,证实统计学检验效能是可靠的,见表 2。同时,本研究又将暴露与结局重叠信息展示如表 3。

表 2 提取 GWAS 数据库中虚弱基因工具变量的 SNPs 以及 F 值

Table 2 The SNPs and F - values of frailty gene instrumental variables were extracted from GWAS database

SNP	效应等位频率	P	效应值	标准误差	样本量	R^2	F 统计量
rs12739243	0.221	1.28×10^{-9}	-0.024	0.004	175 226	2.09×10^{-4}	36.602
rs4952693	0.373	1.47×10^{-8}	-0.019	0.003	175 226	1.86×10^{-4}	32.557
rs2071207	0.478	1.47×10^{-8}	-0.019	0.003	175 226	1.83×10^{-4}	32.111
rs583514	0.511	1.65×10^{-9}	0.020	0.003	175 226	2.07×10^{-4}	36.364
rs82334	0.318	3.13×10^{-10}	-0.022	0.004	175 226	2.32×10^{-4}	40.595
rs1363103	0.380	2.23×10^{-8}	-0.019	0.003	175 226	1.80×10^{-4}	31.558
rs9275160	0.340	7.18×10^{-28}	0.038	0.004	175 226	6.79×10^{-4}	119.120
rs2396766	0.473	1.22×10^{-9}	0.020	0.003	175 226	2.12×10^{-4}	37.099
rs56299474	0.173	3.94×10^{-8}	0.024	0.004	175 226	1.71×10^{-4}	30.000
rs4146140	0.381	6.83×10^{-9}	-0.020	0.003	175 226	1.94×10^{-4}	33.913
rs3959554	0.418	1.74×10^{-8}	0.019	0.003	175 226	1.76×10^{-4}	30.900
rs17612102	0.593	2.85×10^{-8}	0.019	0.003	175 226	1.73×10^{-4}	30.250
rs8089807	0.187	6.50×10^{-9}	-0.025	0.004	175 226	1.90×10^{-4}	33.263

表 3 暴露因素与结局因素重叠信息

Table 3 Overlapping information of exposure factors and outcome factors

SNP	效应等位基因(暴露)	非效应等位基因(暴露)	效应等位基因(结局)	非效应等位基因(结局)	效应值(暴露)	效应值(结局)	效应等位频率(暴露)	效应等位频率(结局)
rs12739243	C	T	C	T	-0.024	-0.007	0.221	0.295
rs1363103	C	T	C	T	-0.019	0.002	0.380	0.389
rs17612102	C	T	C	T	0.019	0.010	0.593	0.581
rs2071207	C	T	C	T	-0.019	-0.009	0.478	0.543
rs2396766	A	G	A	G	0.020	0.027	0.473	0.456
rs3959554	G	A	G	A	0.019	-0.006	0.418	0.321
rs4146140	T	C	T	C	-0.020	-0.013	0.381	0.336
rs4952693	T	C	T	C	-0.019	0.003	0.373	0.408
rs56299474	A	C	A	C	0.024	0.027	0.173	0.169
rs583514	C	T	C	T	0.020	0.040	0.511	0.554
rs8089807	T	C	T	C	-0.025	-0.029	0.187	0.144
rs82334	C	A	C	A	-0.022	-0.016	0.318	0.436
rs9275160	A	G	A	G	0.038	0.026	0.340	0.297

SNP	id(结局)	标准误差(结局)	P(结局)	标准误差(暴露)	P(暴露)	id(暴露)
rs12739243	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.021	0.750	0.004	1.28×10^{-9}	ebi - a - GCST90020053
rs1363103	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.020	0.905	0.003	2.23×10^{-8}	ebi - a - GCST90020053
rs17612102	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.019	0.602	0.003	2.85×10^{-8}	ebi - a - GCST90020053
rs2071207	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.019	0.648	0.003	1.47×10^{-8}	ebi - a - GCST90020053
rs2396766	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.019	0.160	0.003	1.22×10^{-9}	ebi - a - GCST90020053
rs3959554	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.020	0.761	0.003	1.74×10^{-8}	ebi - a - GCST90020053
rs4146140	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.020	0.521	0.003	6.83×10^{-9}	ebi - a - GCST90020053
rs4952693	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.019	0.881	0.003	1.47×10^{-8}	ebi - a - GCST90020053
rs56299474	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.026	0.293	0.004	3.94×10^{-8}	ebi - a - GCST90020053
rs583514	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.019	0.039	0.003	1.65×10^{-9}	ebi - a - GCST90020053
rs8089807	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.027	0.280	0.004	6.50×10^{-9}	ebi - a - GCST90020053
rs82334	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.019	0.395	0.004	3.13×10^{-10}	ebi - a - GCST90020053
rs9275160	finn - b - COPD_HOSPITAL	0.021	0.207	0.004	7.18×10^{-28}	ebi - a - GCST90020053

MR 估计效应大小,数据以 OR 值和 95% CI 表示。红线的意义是 MR - Egger 检验和 IVW 方法的 MR 结果。

3.2 孟德尔随机化分析 使用虚弱作为暴露因素来检测对 COPD 的因果效应,我们发现虚弱的遗传易感性与 COPD 的发生关系密切,呈正相关(见表 4),IVW 法分析表明虚弱增加了 COPD 的风险,OR = 1.935,

95% CI:1.178 ~ 3.179, P = 0.009(见图 2);并且在加权中位数分析中观察到相同的估计值,OR = 1.959, 95% CI:1.040 ~ 3.689, P = 0.037,而在 MR - Egger 分析中,显示了一致性的效应方向,但结果不显著(见图 3),可能是由于 MR - Egger 的置信区间较大,效能较低。

表 4 虚弱对 COPD 影响的 MR 分析结果

Table 4 The MR analysis offrailty affecting COPD

MR 方法	N(SNPs)	beta	SE	比值比 OR(95% CI)	P - value	异质性检测		多效性检测
						Cochran Q	P	P 截距
Inverse variance weighted	13	0.660	0.253	1.935(1.178 ~ 3.179)	0.009	5.161	0.952	
Weighted median	13	0.672	0.323	1.959(1.040 ~ 3.689)	0.037			0.757
MR - Egger	13	1.009	1.129	2.742(0.299 ~ 25.083)	0.391	5.060	0.928	

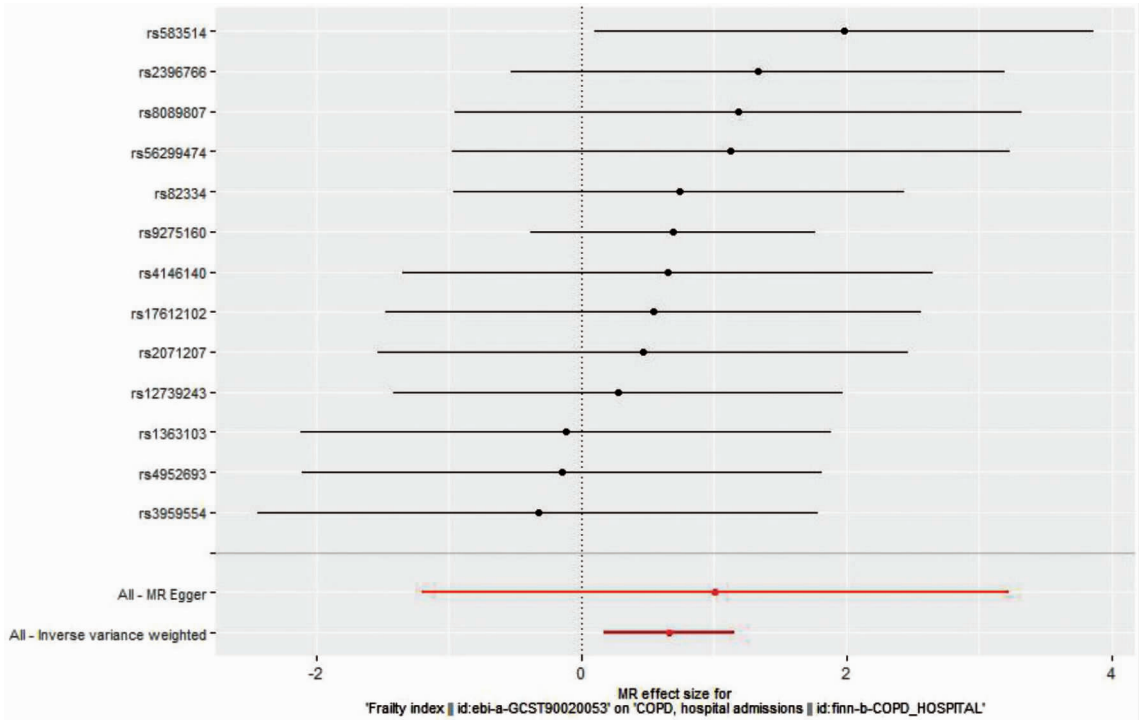


图 2 与虚弱相关的单核苷酸多态性对慢性阻塞性肺病的因果效应森林图

Fig. 2 The forest plot of causal effects for frailty associated with SNPs in COPD

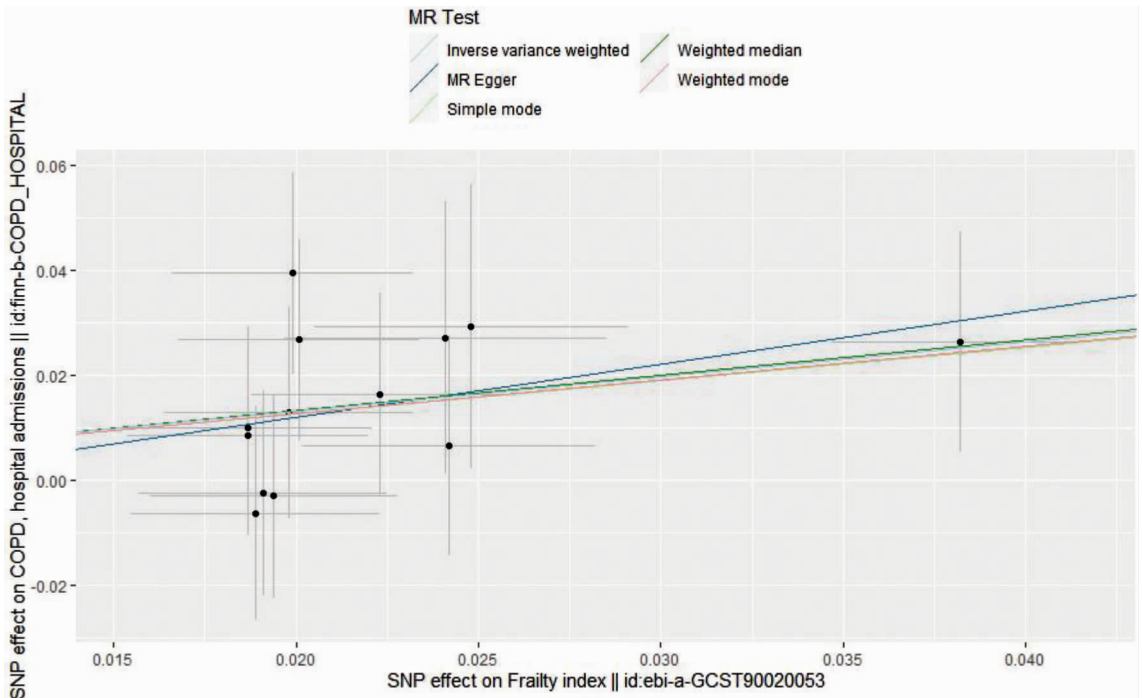


图 3 孟德尔随机研究对虚弱和 COPD 的因果效应散点图

Fig. 3 The scatter plot of the causal association between frailty and COPD

3.3 敏感性分析 本研究进行了一系列敏感性测试,包括 MR - Egger 截距、漏斗图、Mr - PRESSO 检测、Cochran Q 检验和“leave - one - out”分析,用以评估阳性结果的准确性。对纳入的 SNPs 位点进行 Mr - PRESSO 检测($P=0.962$),MR - Egger 截距的 P 值

为 0.757,且漏斗图(图 4)同样显示该研究并不存在偏移,表明本研究中不存在潜在的水平多效性($P > 0.05$)。随后,我们采用 Cochran Q 检验进行进一步分析,所纳入的 SNPs 在结果中没有显著的异质性(Q 值为 5.161; $P=0.952$)。此外,使用“leave - one -

out”分析,结果表明去除单个 SNP 并重复 MR 分析时,没有观察到对工具变量有偏倚影响的单个 SNP

(图 5),证明用来评估因果关系的效应不依赖任何单一的遗传工具来驱动,说明了结果的可靠性。

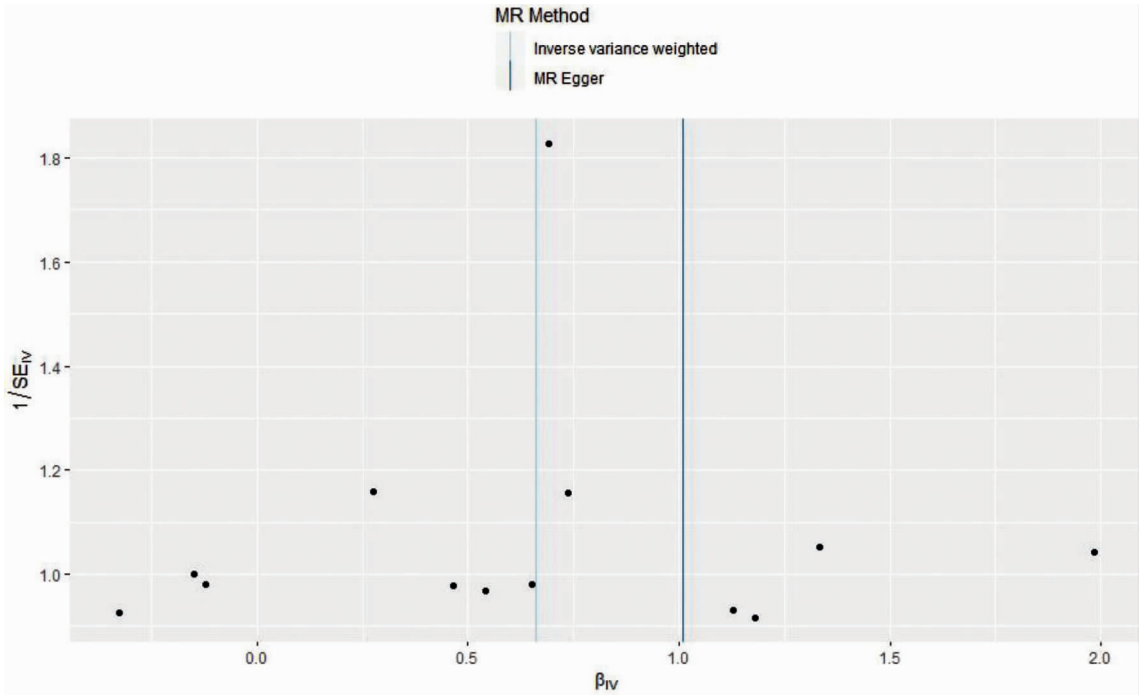


图 4 关于虚弱与慢性阻塞性肺病的孟德尔随机研究中因果效应的漏斗图

Fig. 4 Funnel plot of causal effects in a MR for frailty and COPD

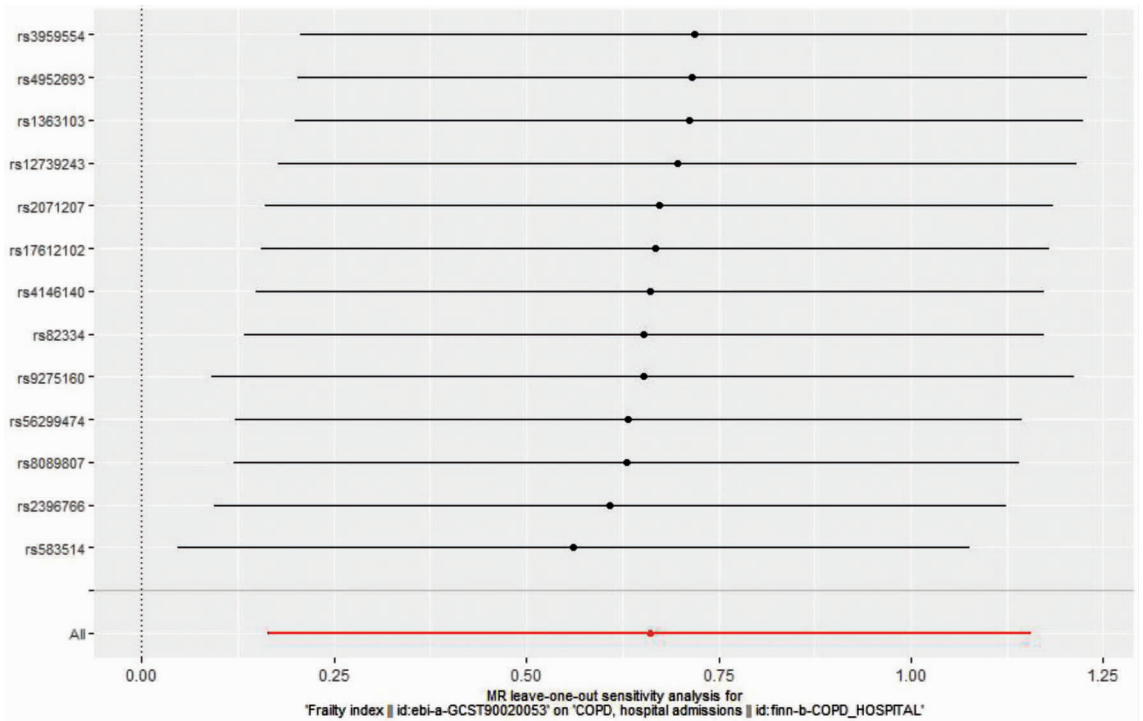


图 5 虚弱与慢性阻塞性肺病的孟德尔随机研究中“leave - one - out”的敏感性分析结果

Fig. 5 The leave - one - out plots for the causal association between frailty and COPD

4 讨论

随着虚弱和 COPD 的患病率迅速上升,越来越多

的患者生活质量受到这些疾病的影响,阐明这两种疾病之间的因果关系,对指导疾病的预防和治疗具有重要意义。目前观察性流行病学研究常出现难以控制

的混杂偏倚,且对这两种疾病之间的因果关系缺乏直接证据。相对而言,随机对照试验(Randomized control trial, RCT)在处理潜在的混杂因素是有效的^[13],然而,出于实际情况不可行或受道德制约时,MR 提供了一种揭示因果关系有效的替代方法。利用来自英国生物样本库和 FinnGen 的大规模 GWAS 数据,这项两样本 MR 分析使用了多个方法系统地来研究虚弱和 COPD 发生风险之间可能的因果关系。在本研究中,基因预测结果显示虚弱与发生 COPD 风险增加有关,并且进一步证实两者呈正向因果关系。据我们所知,这是第一项基于 MR 框架确定虚弱与 COPD 之间因果关系的研究。

虚弱是一种生理储备减少的状态,在 COPD 患者中很常见,一项横断面研究筛选了英国生物样本库中 40~70 岁且患有的 COPD 的受试者数据,评估受试者的虚弱患病率以及与最大呼气第一秒呼出的气量的容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)的关系,研究结论认为虚弱,无论年龄或预防措施,并且无论使用哪种虚弱表型定义,都会造成 COPD 患者的不良临床结果^[14],目前关于虚弱和 COPD 发生的研究大多集中在临床横断面研究以及队列研究方面,而本研究从基因的遗传易感性角度出发,利用孟德尔随机化研究,从两样本数据库调取虚弱和 COPD 的数据集,进行 MR 分析,得出虚弱会增加 COPD 患者的发生风险的,我们的研究结果与上述横断面研究以及队列研究的结果相一致,由此我们可以得出加强临床对于虚弱的综合评估,有助于发现 COPD 早期高风险患者,对于 COPD 的防治策略有重要的现实意义。

随着人口老龄化,认识到老年人的虚弱变得很重要。特别是虚弱可能在某些慢性疾病的发展中发挥作用,但是虚弱导致 COPD 发生的确切机制目前尚不清楚,可能两者有共同的风险因素(如年龄和吸烟)和病理机制,研究认为慢性炎症、免疫系统功能障碍和神经内分泌调节受损可能引发虚弱,尤其值得注意的是白细胞介素-6 与肌肉萎缩有关,在长期暴露于白细胞介素-6 的情况下,肌肉发生分解代谢和萎缩,而肌肉萎缩被认为是身体虚弱的主要原因^[15]。而另一项研究认为气道、肺血管的慢性炎症,以及过多的粘液分泌和支气管粘膜上皮病变是 COPD 的主要病理基础^[16],多种炎性细胞、炎性介质均参与了 COPD 的发病过程。因此,在慢性低度炎症环境的长期影响下,可能进一步增加发生肌肉萎缩的风险,这是两种疾病之间可能存在的一种潜在机制。此外,一项研究表明,具有肌肉萎缩特征的虚弱患者在四年后患呼吸障碍的可能性增加^[17],开展虚弱相关特征的评估,可能预防呼吸障碍的发生发展。

MR 研究的三个核心要素,可以使本研究的结果避免混杂因素和反向因果关系而导致的偏差,根据本研究预测结果显示虚弱与 COPD 发生风险可能呈正相关,因此,更多的了解 COPD 早期症状,尤其虚弱不同表型的评估,对于降低 COPD 的整体风险可能很重要。目前 COPD 患者的虚弱评估正在成为一个重点问题,不仅因为它对 COPD 发病率或死亡率增加的潜在预后价值,而是因为它作为晚期 COPD 姑息治疗中功能状态的衡量标准的潜在作用,更是由于虚弱评估可能有助于 COPD 的风险分层和指导针对性干预。

然而,本研究也存在一些局限性。首先,研究基于欧洲血统的人群,不能确定是否可以证明其他民族、国家和地区之间是否存在基因差异;其次,本研究仅分析了虚弱与 COPD 的关系,由于缺乏详细的临床信息,不能对前虚弱和虚弱以及 COPD 患者 ABE 三个等级进一步进行亚组分析,因而不能确定其具体的因果联系。第三,由于 GWAS 数据的局限性,需要以更多的 SNPs 作为变量工具来重复 MR 研究,以提高检验关联性的能力,进一步的探索潜在的机制,这对于提供切实可行的预防和治疗手段至关重要。第四,该研究没有进一步分析反向因果关系。也没有分析结果因素的风险因素。

5 结 论

总之,本研究通过 MR 方法证明虚弱与 COPD 发生风险呈正相关。因此,应加强对虚弱患者的评估管理,以降低 COPD 事件的发生。更重要的是,我们的研究可能为研究虚弱和 COPD 的预防提供新证据。为将来的研究提供可行的评估手段,做到早发现、早诊断、早治疗。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Proietti M, Cesari M. Frailty: What is it? [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1216: 1-7.
- [2] Wang C, Xu JY, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a National cross-sectional study[J]. *The Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [3] Hanlon P, Nicholl B, Jani BD, et al. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants [J]. *The Lancet. Public Health*, 2018, 3(7): e323-e332.
- [4] Dias LS, Ferreira ACG, da Silva Junior JLR, et al. Prevalence of frailty and evaluation of associated variables among COPD patients [J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2020, 15: 1349-1356.

- [7] Andresen EM, Malmgren JA, Carter WB, et al. Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES - D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) [J]. *American Journal of Preventive Medicine*, 1994, 10(2): 77 - 84.
- [8] 吴恒璟, 吴静, 张紫嫣, 等. 上海市中老年残疾人慢性病共病现状及相关因素的多重对应分析 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2022, 30(7): 481 - 484, 490.
Wu HJ, Wu J, Zhang ZY, et al. Multiple correspondence analysis of the status and related factors of chronic disease comorbidity in middle - aged and elderly residents with disabilities in Shanghai [J]. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases*, 2022, 30(7): 481 - 484, 490.
- [9] Feng Z, Li Q, Zhou L, et al. The relationship between depressive symptoms and activity of daily living disability among the elderly: results from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) [J]. *Public Health*, 2021, 198: 75 - 81.
- [10] 杨展, 刘银, 薛利, 等. 45 岁及以上肢体残疾患者抑郁症状及相关因素——2013 年“中国健康与养老追踪调查”数据分析 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2017, 31(8): 585 - 589.
Yang Z, Liu Y, Xue L, et al. Depressive symptoms and its related factors among the physical disabled aged 45 years or older: The data from 2013 China Health and Retirement Longitudinal Study [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2017, 31(8): 585 - 589.
- [11] 刘建康, 李书, 蔺婧, 等. 老年人日常生活活动能力与抑郁症状和焦虑症状共存的关系研究 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2022, 30(4): 251 - 255.
Liu JK, Li S, Lin J, et al. The comorbid relationship between activities of daily living and symptoms of depression and anxiety in the elderly [J]. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases*, 2022, 30(4): 251 - 255.
- [12] 寇硕, 卢肇骏, 郑卫军, 等. 中国 65 岁及以上老年人日常生活活动能力与死亡的关系 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2022, 26(3): 263 - 268, 289.
Kou S, Lu ZJ, Zheng WJ, et al. The relationship between the activities of daily living and death in the elderly aged 65 and over in China [J]. *Chinese Journal of Disease Control & Prevention*, 2022, 26(3): 263 - 268, 289.
- [13] 魏乾伟, 张丽晋, 何辉, 等. 北京市 0 ~ 6 岁儿童五类发育性残疾筛查情况分析 [J]. *首都公共卫生*, 2022, 16(5): 271 - 274.
Wei QW, Zhang LJ, He H, et al. Screening of five types of developmental disabilities in children aged 0 - 6 years in Beijing [J]. *Capital Journal of Public Health*, 2022, 16(5): 271 - 274.
- [14] 李勇, 邵翠霞, 施继良, 等. 北京市三类残疾儿童 3 年随访研究 [J]. *中国康复理论与实践*, 2011, 17(1): 53 - 55.
Li Y, Shao CX, Shi JL, et al. Outcome of 3 kinds of disabled children in Beijing: a 3 - year follow - up [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*, 2011, 17(1): 53 - 55.
- [15] 刘菊芬, 陈鹤. 北京市残疾人预期寿命和退休年龄调整估算研究 [J]. *残疾人研究*, 2018, (1): 83 - 91.
Liu JF, Chen H. Research on Life expectancy and retirement age adjustment for persons with disabilities in Beijing [J]. *Disability Research*, 2018, (1): 83 - 91.
- [16] Park JM, Oh U, Roh BR, et al. Disparities in mortality by disability: an 11 - year follow - up study of 1 million individuals [J]. *International Journal of Public Health*, 2017, 62(9): 989 - 996.
- [17] Glover G, Williams R, Heslop P, et al. Mortality in people with intellectual disabilities in England [J]. *Journal of Intellectual Disability Research*, 2017, 61(1): 62 - 74.

收稿日期: 2022-09-14

(上接第 199 页)

- [5] Sleiman PM, Grant SF. Mendelian randomization in the era of genome-wide association studies [J]. *Clinical Chemistry*, 2010, 56(5): 723 - 728.
- [6] Skrivankova W V, Richmond, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE - MR statement [J]. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2021, 326(16): 1614 - 1621.
- [7] Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, et al. Frailty: implications for clinical practice and public health [J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1365 - 1375.
- [8] Higbee DH, Granell R, Hemani G, et al. Lung function, COPD and cognitive function: a multivariable and two sample Mendelian randomization study [J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2021, 21(1): 246.
- [9] Zhu X, Huang S, Kang W, et al. Associations between polyunsaturated fatty acid concentrations and Parkinson's disease: A two - sample Mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1123239.
- [10] Guyatt A, John C, Williams AT, et al. Mendelian randomisation of eosinophils and other cell types in relation to lung function and disease [J]. *Thorax*, 2023, 78(5): 496 - 503.
- [11] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR - Egger method [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2017, 32(5): 377 - 389.
- [12] Chen D, Zhang Y, Yidilisi A, et al. Causal associations between circulating adipokines and cardiovascular disease: a mendelian randomization study [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022, 107(6): e2572 - e2580.
- [13] Grant WB, Boucher BJ, Anouti FA, et al. Comparing the evidence from observational studies and randomized controlled trials for nonskeletal health effects of Vitamin D [J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3811.
- [14] Hanlon P, Lewsey J, Quint JK, et al. Frailty in COPD: an analysis of prevalence and clinical impact using UK Biobank [J]. *BMJ Open Respiratory Research*, 2022, 9(1): e001314.
- [15] Picca A, Coelho - Junior HJ, Calvani R, et al. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta - analysis [J]. *Ageing Research Reviews*, 2022, 73: 101530.
- [16] Guo P, Li R, Piao TH, et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD [J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2022, 17: 1565 - 1575.
- [17] Vaz fragoso CA, Enright PL, Mcavay G, et al. Frailty and respiratory impairment in older persons [J]. *American Journal of Medicine*, 2012, 125(1): 79 - 86.

收稿日期: 2023-08-06