

年龄相关听力损失与阿尔茨海默病相关性的 两样本孟德尔随机化分析

吴素素^{1,2}, 胡芳晓³, 黄巧艺^{1,4}, 常佳欢⁵, 刘南阳⁴, 曹宇⁴, 裴卉⁴, 李浩^{2,4}

1. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 2. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102;

3. 山东中医药大学第一临床医学院; 4. 中国中医科学院西苑医院老年病科, 北京 100091;

5. 山东中医药大学第二附属医院风湿免疫科

摘要: **目的** 本研究通过双样本孟德尔随机化分析探讨年龄相关性听力损失与阿尔茨海默病之间的因果关系。方法采用逆方差加权、MR-Egger 回归、加权中位数、简单模型和加权模型五种方法来评估年龄相关性听力损失与阿尔茨海默病风险之间的关系, 采用敏感性分析(多效性、异质性和留一性检验)来评估结果的稳健性。**结果** 统计结果显示与年龄相关的听力损失和阿尔茨海默病之间未见因果关联(逆方差加权法: $OR=1.0526$, $95\%CI: 0.7155 \sim 1.5485$; MR-Egger: $OR=1.1347$, $95\%CI: 0.2123 \sim 6.0660$; 加权中位数法: $OR=0.8908$, $95\%CI: 0.5281 \sim 1.5025$; 简单模型法: $OR=0.7157$, $95\%CI: 0.2505 \sim 2.0445$; 加权模型法: $OR=0.7470$, $95\%CI: 0.3153 \sim 1.7698$), 这些结果与阿尔茨海默病代理数据相一致(逆方差加权法: $OR=0.9560$, $95\%CI: 0.9008 \sim 1.0146$; MR-Egger: $OR=0.9887$, $95\%CI: 0.7729 \sim 1.2647$; 加权中位数法: $OR=0.9487$, $95\%CI: 0.8752 \sim 1.0283$; 简单模型法: $OR=0.9597$, $95\%CI: 0.8147 \sim 1.1305$; 加权模型法: $OR=0.9632$, $95\%CI: 0.8298 \sim 1.1179$)。敏感性分析显示没有显著的异质性或多效性, 表明结果是稳健的。**结论** 没有证据表明与年龄相关的听力损失与患阿尔茨海默病的风险增加有关。

关键词: 孟德尔随机化分析; 与年龄有关的听力损失; 阿尔茨海默病; 因果关系; 危险因素

中图分类号: R749.16; R764 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)05-789-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202309320

Two-sample Mendelian randomized analysis of the correlation between age-related hearing loss and Alzheimer's disease

WU Su-su*, HU Fang-xiao, HUANG Qiao-yi, CHANG Jia-huan, LIU Nan-yang, CAO Yu, PEI Hui, LI Hao

*Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To explore the causal relationship between age-related hearing loss and Alzheimer's disease through two-sample Mendelian randomized analysis. **Methods** Inverse variance weighted, MR-Egger regression, weighted median, simple model, and weighted model were used to evaluate the relationship between age-related hearing loss and the risk of Alzheimer's disease. Sensitivity analysis (pleiotropy, heterogeneity, and leave-one-out test) was used to evaluate the robustness of the results. **Results** Statistical results showed that there was no causal association between age-related hearing loss and Alzheimer's disease (inverse variance weighting method: $OR=1.0526$, $95\%CI: 0.7155-1.5485$; MR-Egger: $OR=1.1347$, $95\%CI: 0.2123-6.0660$; weighted median method: $OR=0.8908$, $95\%CI: 0.5281-1.5025$; simple model method: $OR=0.7157$, $95\%CI: 0.2505-2.0445$; weighted model method: $OR=0.7470$, $95\%CI: 0.3153-1.7698$). These results were consistent with that of Alzheimer's disease proxy cases (inverse variance weighting method: $OR=0.9560$, $95\%CI: 0.9008-1.0146$; MR-Egger: $OR=0.9887$, $95\%CI: 0.7729-1.2647$; weighted median method: $OR=0.9487$, $95\%CI: 0.8752-1.0283$; simple model method: $OR=0.9597$, $95\%CI: 0.8147-1.1305$; Weighted model method: $OR=0.9632$, $95\%CI: 0.8298-1.1179$). Sensitivity analysis showed that there was no significant heterogeneity or pleiotropy, indicating that the results were robust. **Conclusion** There is no evidence that age-related hearing loss is associated with an increased risk of Alzheimer's disease.

Keywords: Mendelian randomized analysis; Age-related hearing loss; Alzheimer's disease; Causality; Risk factor

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项(2022YFC3501400); 医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者(国中医药办人教函[2019]62号); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(ZZ15-XY-PT-02)

作者简介: 吴素素(1997—), 女, 博士, 研究方向: 中医药防治心脑血管疾病

通信作者: 李浩, E-mail: xyhplihao1965@126.com

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种以认知功能障碍和行为异常为特征的神经退行性疾病^[1]。随着人口老龄化的趋势,AD 的患病率逐渐上升,预计到 2060 年,美国 AD 的数量将达到 1 385 万人^[2]。到 2020 年,AD 占中国痴呆症的 65%,成为中国城市人群中第五大死亡原因^[3]。目前发病假说主要是 β 淀粉样蛋白和 Tau 蛋白沉积。AD 仍是世界上难以治愈的疾病,因此能够早期识别 AD 的可改变的危险因素对该疾病具有重要的现实意义。年龄相关性听力损失(age-related hearing loss, ARHL)是一种以双侧老年性耳聋或对称性感音神经性听力损失为特征的年龄相关性疾病,影响半数以上的老年人,已成为危及其生活质量的第三大疾病,带来巨大的健康和经济负担^[4]。近年越来越多的研究表明,听力损失与 AD 密不可分,为 AD 的一个可改变的危险因素,触发 AD 的发生和发展^[5-8]。研究表明中枢性听力损失增加 AD 和痴呆症的发病率,而且听力损失与 AD 患者的 β 淀粉样蛋白、Tau 蛋白水平升高相关^[6,9]。也有一些研究得出相反的结论,如荟萃分析表明 ARHL 和 AD 之间没有明显的因果关系^[10]。澳大利亚的队列研究结果发现听力损失是轻度认知障碍的预测风险因素,而不是痴呆的预测风险因素^[11]。尽管一些学者认为听力损失和认知障碍是相关的,但尚不清楚听力损失和痴呆是如何联系起来的^[12]。ARHL 和 AD 之间潜在的因果关系尚不明确^[13]。上面提到的多数研究都是观察性研究,可能因混杂因素和反向关联而产生虚假的因果关联。而孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是研究因果关系的一种新方法。本研究从孟德尔遗传定律出发,父母的等位基因随机分配给后代,人为选择暴露和结局,将与暴露因素有强相关性的遗传变异作为工具变量,在基因水平推断暴露和结局之间的因果效应。基因型的分布先于外部暴露因素,符合时间顺序的合理性。而外部混杂因素不受这种随机分配的影响,因此可以更准确地评估暴露与结局之间的因果关系^[14-15]。在本研究中,我们使用 MR 方法探索 ARHL 和 AD 相关的遗传变异之间的潜在因果关系。

1 数据与方法

1.1 研究设计 本研究使用双样本 MR 方法来评估 ARHL 和 AD 之间的因果效应关系。MR 分析需要遵循以下三个核心假设^[16]:(1)关联性假设:单核苷酸多态性(SNPs)的工具变量必须与暴露因素密切相关;(2)独立性假设:遗传变异与影响暴露和结局的混杂因素相独立;(3)排他性假设:SNPs 只能通过暴露对结局产生影响。

1.2 数据来源 ARHL 的数据来 GWAS 汇总数据,

包括 330 759 个欧洲个体,具有 108 858 770 个 SNPs,汇总数据公开来自 <https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi-a-GCST90012115/>。AD 数据主要来自国际阿尔茨海默氏症基因组学项目(IGAP)研究的荟萃分析,该研究共纳入了 62 926 名欧洲个体,包括 21 982 名临床或尸检诊断为 AD 的患者和 41 944 名认知正常对照者^[17]。使用来自英国生物样本库的基于父母诊断的 AD 代理病例(即具有 AD 疾病家族史的病例)的 GWAS 数据来验证分析,共有 455 258 名欧洲血统的个体被纳入研究,(由于很难包括足够多的晚发性 AD 的病例,通过亲代对疾病风险的估计,可显著提高 AD 代理表型的统计功效^[18])包括 71 880 例病例和 383 378 例对照^[19]。

1.3 工具变量的选择 工具变量满足所选的 SNPs 与听力损失密切相关,工具变量阈值设置为 $P < 5 \times 10^{-8}$;去除连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD),确保所选的 SNPs 相互独立^[19],筛选标准为 $R^2 < 0.001$,KB=10 000,通过 R 软件的两样本 MR 包进行筛选。为了满足独立性假设和排他性假设,使用 phenoscaner 网站剔除与混杂因素相关的 SNPs (<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk>)。计算 F 统计量 ($F = \beta^2 / s_x^2$)进一步验证关联性假设,并排除弱工具变量的偏倚($F < 10$),确定最终的工具变量。

1.4 统计方法

1.4.1 主要因果关系评估 本研究采用逆方差加权(IVW)、MR-Egger、加权中位数、简单模型和加权模式五种方法来评估 ARHL 和 AD 之间的因果关系。IVW 是主要的评价方法,当所有的 SNPs 都是有效的工具变量时,IVW 因果关系的检验效能最高,若存在无效的工具变量,因果效应结果会产生偏倚^[20]。MR-Egger 回归斜率系数用来评估真实的因果效应,当存在多效性工具变量时,因果评估的可靠性会受到影响^[21]。加权中位数法和 IVW 法相互补充,即使有一半的工具变量无效,也可提供一致的因果关系。加权中位数方法也可作为敏感性分析来评估因果关联的稳健性^[22]。可将简单模型和加权模式法作为因果效应检验的辅助方法。因果效应评价的结果通常用比值比(OR)和 95%置信区间(CI)表示。

1.4.2 敏感性分析 本研究通过 Cochran Q 检验评估的因果效应的异质性,当结果异质性较大时,选择随机效应模型,反之选择固定效应模型。当 $P < 0.1$ 表明存在异质性^[23]。MR-Egger 和 MR-PRESSO 用于检验 MR 分析中的水平多效性。MR-Egger 截距和零无统计学差异时表明不存在多效性^[24],如果 MR-PRESSO 中存在异常值,则水平多效性可以通过消除异常值来修正, $P > 0.05$ 表示不存在水平多效性^[25]。留一法通过

逐个去除 SNPs 来检验剩余 SNPs 的效应大小,以评估结果的稳健性^[26]。所有数据分析均在 R4.2.2 软件中进行,使用 Two Sample MR 软件包(0.56 版)和 MR-PRESSO 软件包(1.0 版)。本研究报告按照 STROBE-MR 的声明进行规范书写^[27]。

2 结果

2.1 工具变量的确定 使用 R 软件筛选与暴露密

切相关的 SNP,其中 F 统计量均 >10 说明不存在弱工具变量。PhenoScanner 网站用于排除与 AD 危险因素密切相关的 SNPs,通过筛选剔除了与糖尿病、高血压和高脂血症表型相关的 rs62033400^[28],与高血压相关的 rs10948071^[28]。在 AD 的 GWAS 数据中提取出 27 个 SNPs 作为工具变量,AD 代理病例的 GWAS 数据中纳入 26 个 SNPs。表 1、2 表示了 ARHL 和 AD 的 SNPs 的特征信息。

表 1 SNPs 和 ARHL、AD 均显著相关(AD 病例)
Table 1 SNPs strongly associated with both ARHL and AD

SNP	EA	OA	F 值	SNP-ARHL			SNP-AD		
				β	s_{β}	P 值	β	s_{β}	P 值
rs10901863	T	C	69.70	-0.021	0.003	6.91×10^{-17}	0.003	0.019	0.875
rs1126809	A	G	61.29	-0.019	0.002	4.94×10^{-15}	0.011	0.016	0.512
rs117583072	A	G	32.01	-0.054	0.010	1.54×10^{-8}	0.070	0.101	0.489
rs118176061	C	T	30.17	-0.032	0.006	3.96×10^{-8}	0.012	0.071	0.868
rs11881070	T	C	34.70	0.015	0.003	3.85×10^{-9}	-0.015	0.017	0.401
rs12938775	A	G	33.25	0.013	0.002	8.10×10^{-9}	-0.004	0.015	0.773
rs13148153	T	C	33.45	-0.020	0.003	7.30×10^{-9}	-0.024	0.021	0.264
rs13204736	A	G	53.36	-0.017	0.002	2.78×10^{-13}	0.002	0.016	0.897
rs13277721	A	G	39.04	-0.014	0.002	4.16×10^{-10}	-0.007	0.015	0.648
rs132929	A	G	42.25	-0.015	0.002	8.04×10^{-11}	0.003	0.015	0.844
rs1566129	C	T	42.48	0.015	0.002	7.15×10^{-11}	-0.001	0.014	0.969
rs2941580	A	G	32.02	0.013	0.002	1.53×10^{-8}	-0.008	0.014	0.593
rs34929759	C	T	96.21	-0.022	0.002	1.04×10^{-22}	-0.011	0.014	0.428
rs36062310	A	G	64.88	-0.045	0.005	7.94×10^{-16}	-0.027	0.044	0.551
rs3915060	T	C	33.89	0.015	0.003	5.84×10^{-9}	0.011	0.016	0.477
rs4611552	C	T	31.58	-0.015	0.003	1.92×10^{-8}	0.012	0.017	0.490
rs4732339	A	G	31.07	-0.013	0.002	2.48×10^{-8}	0.007	0.015	0.653
rs55635402	G	A	45.49	0.019	0.003	1.53×10^{-11}	0.024	0.018	0.185
rs6443802	A	C	48.74	0.017	0.002	2.93×10^{-12}	-0.010	0.015	0.530
rs6902016	T	C	50.76	-0.016	0.002	1.04×10^{-12}	0.006	0.014	0.685
rs6968827	G	A	33.41	-0.015	0.003	7.47×10^{-9}	-0.006	0.017	0.741
rs741475	T	C	33.35	0.013	0.002	7.72×10^{-9}	0.012	0.014	0.398
rs74544416	G	A	31.26	-0.025	0.004	2.25×10^{-8}	0.039	0.029	0.177
rs7525101	T	C	40.90	-0.015	0.002	1.61×10^{-10}	-0.002	0.015	0.912
rs78417468	A	G	32.28	0.015	0.003	1.33×10^{-8}	0.027	0.017	0.112
rs835259	G	T	30.26	0.012	0.002	3.78×10^{-8}	0.005	0.014	0.724
rs9493627	A	G	37.85	-0.015	0.002	7.66×10^{-10}	0.006	0.015	0.702

注:EA 为效应等位基因;OA 为非效应等位基因; β 为等位基因效应值, s_{β} 为 β 的标准误。

表 2 SNPs 和 ARHL、AD 均显著相关(AD 代理病例)
Table 2 SNPs strongly associated with both ARHL and AD (proxy AD)

SNP	EA	OA	F 值	SNP-ARHL			SNP-AD		
				β	s_{β}	P 值	β	s_{β}	P 值
rs10901863	T	C	69.70	-0.021	0.003	6.91×10^{-17}	0.005	0.006	0.378
rs1126809	A	G	61.29	-0.019	0.002	4.94×10^{-15}	0.001	0.003	0.669
rs117583072	A	G	32.01	-0.054	0.010	1.54×10^{-8}	0.003	0.011	0.795
rs11881070	T	C	34.70	0.015	0.003	3.85×10^{-9}	-0.003	0.002	0.230
rs12938775	A	G	33.25	0.013	0.002	8.10×10^{-9}	0.000	0.002	0.869
rs13148153	T	C	33.45	-0.019	0.003	7.30×10^{-9}	0.002	0.003	0.572
rs13277721	A	G	39.04	-0.014	0.002	4.16×10^{-10}	0.001	0.002	0.801
rs132929	A	G	42.25	-0.015	0.002	8.04×10^{-11}	-0.004	0.002	0.054

(续表)

SNP	EA	OA	F 值	SNP-ARHL			SNP-AD		
				β	s_{β}	P 值	β	s_{β}	P 值
rs1566129	C	T	42.48	0.015	0.002	7.15×10^{-11}	-0.001	0.002	0.675
rs2941580	A	G	32.02	0.013	0.002	1.53×10^{-8}	0.001	0.002	0.637
rs34929759	C	T	96.21	-0.022	0.002	1.04×10^{-22}	-0.002	0.002	0.325
rs36062310	A	G	64.88	-0.045	0.006	7.94×10^{-16}	0.000	0.006	0.974
rs3915060	T	C	33.89	0.015	0.003	5.84×10^{-9}	0.001	0.002	0.721
rs4611552	C	T	31.58	-0.015	0.003	1.92×10^{-8}	-0.002	0.003	0.549
rs4732339	A	G	31.07	-0.013	0.002	2.48×10^{-8}	0.001	0.002	0.570
rs55635402	G	A	45.49	0.019	0.003	1.53×10^{-11}	0.000	0.003	0.955
rs6443802	A	C	48.74	0.017	0.002	2.93×10^{-12}	-0.001	0.002	0.703
rs67307131	C	T	51.44	-0.017	0.002	7.40×10^{-13}	0.001	0.002	0.602
rs6902016	T	C	50.76	-0.016	0.002	1.04×10^{-12}	0.003	0.002	0.137
rs6968827	G	A	33.41	-0.015	0.003	7.47×10^{-9}	0.004	0.003	0.155
rs741475	T	C	33.35	0.013	0.002	7.72×10^{-9}	0.000	0.002	0.971
rs74544416	G	A	31.26	-0.025	0.004	2.25×10^{-8}	0.005	0.004	0.266
rs7525101	T	C	40.90	-0.015	0.002	1.61×10^{-10}	-0.001	0.002	0.685
rs78417468	A	G	32.28	0.015	0.003	1.33×10^{-8}	-0.003	0.003	0.316
rs835259	G	T	30.26	0.012	0.002	3.78×10^{-8}	-0.002	0.002	0.284
rs9493627	A	G	37.85	-0.015	0.002	7.66×10^{-10}	0.004	0.002	0.093

注:EA 为效应等位基因;OA 为非效应等位基因; β 为等位基因效应值; s_{β} 为 β 的标准误。

2.2 主要结果分析 AD 数据的 IVW 结果提示 ARHL 和 AD 风险之间未见明显因果关系 ($OR=1.0526$, $95\%CI:0.7155 \sim 1.5485$), MR-Egger ($OR=1.1347$, $95\%CI:0.2123 \sim 6.0660$)、加权中位法 ($OR=0.8908$, $95\%CI=0.5281 \sim 1.5025$)、简单模型法 ($OR=0.7157$, $95\%CI:0.2505 \sim 2.0445$)、加权模型法 ($OR=0.7470$, $95\%CI:0.3153 \sim 1.76983$) 均不能支持两者之间的因果关系, 见图 1、2, 表 3。代理 AD 数据 IVW ($OR=0.9560$, $95\%CI:0.9008 \sim 1.0146$)、MR-Egger ($OR=0.9887$, $95\%CI:0.7729 \sim 1.2647$)、加权中位法 ($OR=0.9487$, $95\%CI:0.8752 \sim 1.0283$)、简单模型法 ($OR=0.9597$, $95\%CI:0.8147 \sim 1.1305$)、中位模型法 ($OR=0.9632$, $95\%CI:0.8298 \sim 1.1179$) 的结果与 AD 数据结果一致, 见图 3、4, 表 3。

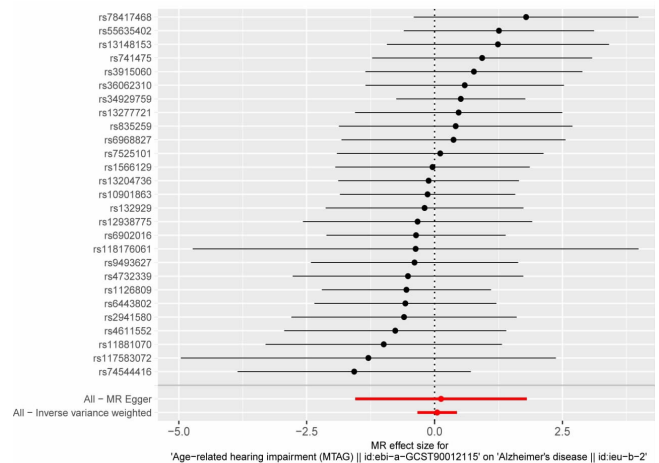


图 2 MR 分析的森林图 (AD 病例)

Figure 2 Forest plot of Mendelian randomization analysis (AD cases)

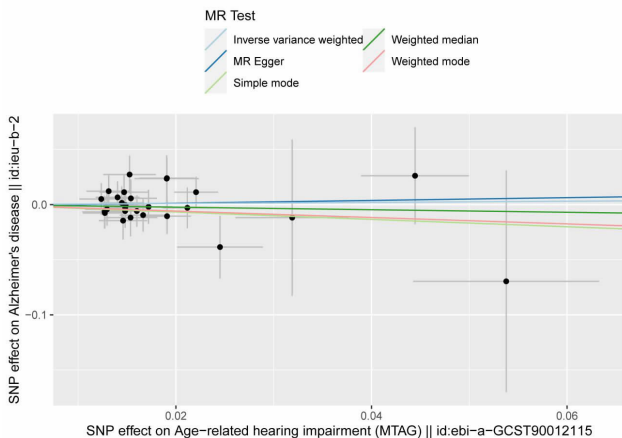


图 1 MR 分析散点图 (AD 病例)

Figure 1 Scatter plot of Mendelian randomization analysis (AD cases)

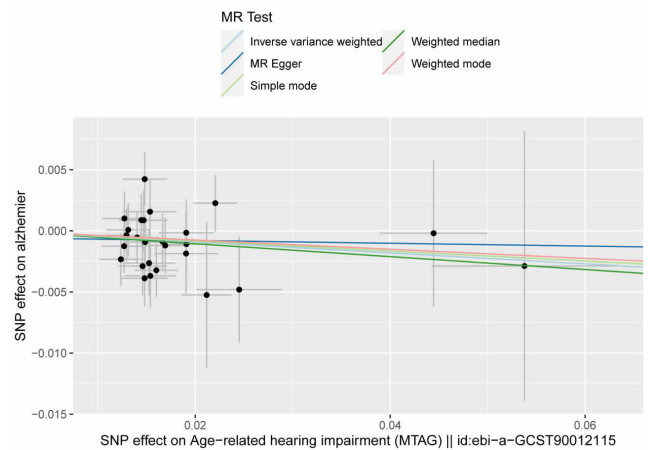


图 3 MR 分析散点图 (AD 代理病例)

Figure 3 Scatter plot of Mendelian randomization analysis (AD proxy cases)

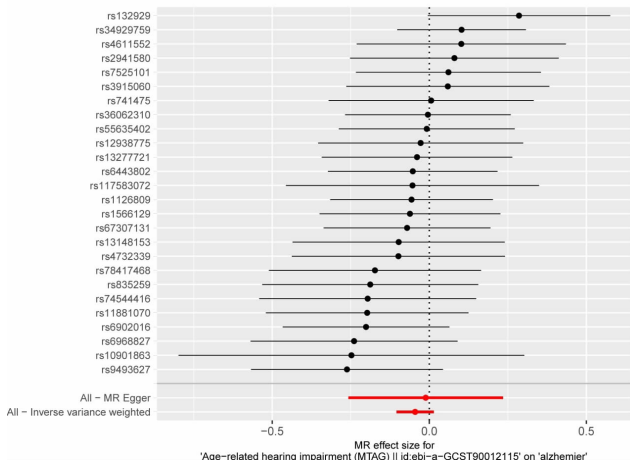


图 4 MR 分析的森林图 (AD 代理病例)

Figure 4 Forest plot of Mendelian randomization analysis (proxy AD)

2.3 敏感性分析结果 Cochran Q 异质性检验中 IVW、MR-Egger P 值均大于 0.1, 说明不存在异质性, 选择固定效应模型进行分析, 见表 3。MR-Egger 截距为 -0.001 3, MR-PRESSO 未检测到离群的 SNP, 证明了该结果在基因水平上不受多效性的影响, 符合 MR

的排他性假设。AD 代理数据的敏感性分析结果显示不存在异质性和多效性, 见表 3。留一法分析中未发现对结果有显著影响的单一 SNP 影响结果稳健性, 见图 5、6。漏斗图两侧基本证明不存在异质性, 见图 7、8。

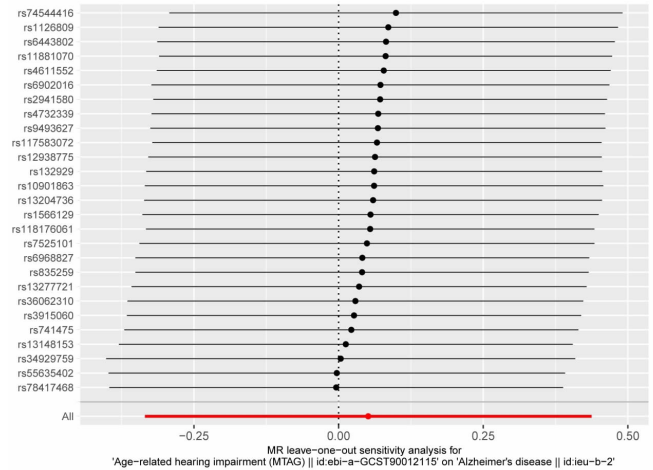


图 5 MR 分析的留一法结果 (AD 病例)

Figure 5 Leave-one-out of Mendelian randomization analysis (AD cases)

表 3 五种因果效应估计和敏感性分析的结果

Table 3 Results of five causal effect estimates and sensitivity analyses in MR

结局	方法	P 值	OR 值	95%CI	Cochran Q(P)	截距(P)
AD(Kunkle)	IVW	0.794 7	1.052 6	0.715 5 ~ 1.548 5	0.979 4	
	MR-Egger	0.883 7	1.134 7	0.212 3 ~ 6.066 0	0.970 4	-0.001 3(0.928 8)
	Weighted median	0.664 6	0.890 8	0.528 1 ~ 1.502 5		
	Simple mode	0.537 7	0.715 7	0.250 5 ~ 2.044 5		
	Weighted mode	0.513 2	0.747 0	0.315 3 ~ 1.769 8		
AD(Jansen)	IVW	0.137 9	0.956 0	0.900 8 ~ 1.014 6	0.858 3	
	MR-Egger	0.928 7	0.988 7	0.772 9 ~ 1.264 7	0.824 8	-0.000 6(0.784 7)
	Weighted median	0.200 1	0.948 7	0.875 2 ~ 1.028 3		
	Simple mode	0.627 0	0.959 7	0.814 7 ~ 1.130 5		
	Weighted mode	0.625 8	0.963 2	0.829 8 ~ 1.117 9		

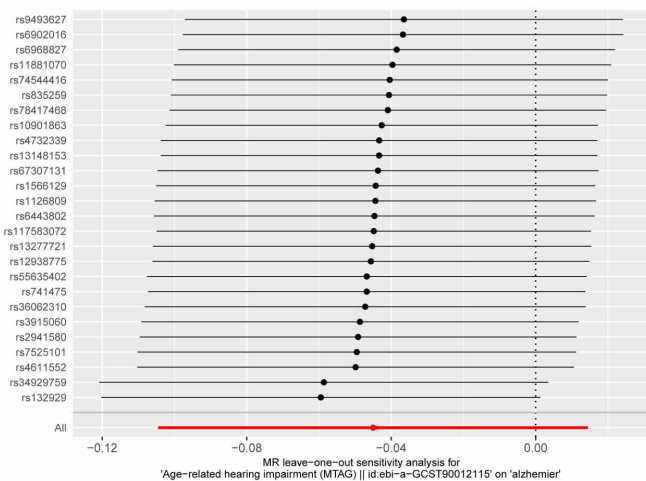


图 6 MR 分析的留一法结果 (AD 代理病例)

Figure 6 Leave-one-out of mendelian randomization analysis (proxy AD)

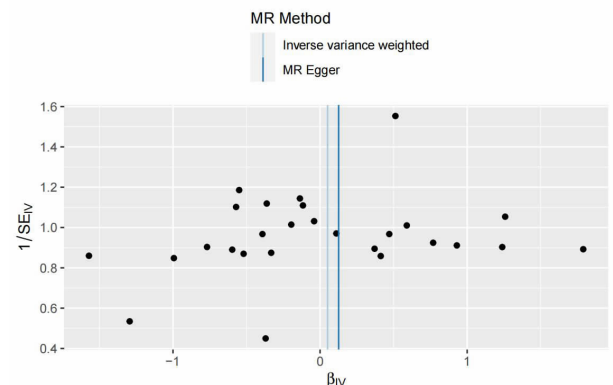


图 7 漏斗图 MR 分析的留一法结果 (AD 病例)

Figure 7 Funnel plot of Mendelian randomization analysis (AD cases)

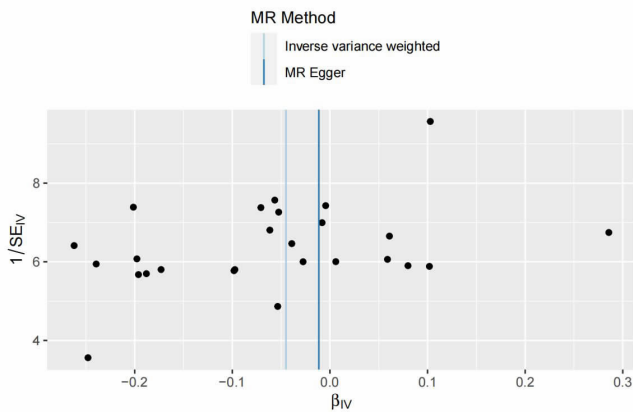


图 8 漏斗图 MR 分析的留一法结果 (AD 代理病例)

Figure 8 Funnel plot of Mendelian randomization analysis (proxy AD)

3 讨论

本研究使用了公开的 ARHL 和 AD 的 GWAS 数据库,从两样本 MR 分析显示 ARHL 与 AD 的发生之间没有显著的相关性。这与之前的 MR 研究结果一致^[29]。和既往 MR 研究相比,本研究使用 AD 代理病例的 GWAS 数据来验证因果关系,加强了本研究结果的说服力。AD 是世界上棘手的慢性病之一,给社会带来了沉重负担。依据先前研究有三种潜在的致病途径可以解释听力损失是 AD 独立和可改变的危险因素^[30]:第一,认知负荷假说。听力丧失后,听觉系统需要更多的认知资源进行处理,导致工作记忆认知能力的恶化。第二,听力损失会改变大脑的结构,导致 β 淀粉样蛋白和 Tau 蛋白的沉积,从而增加患 AD 的风险。第三,听力损失会导致社会孤立,增加孤独感,并导致认知障碍。然而,观察性研究的结论容易受到各种外部混杂因素的影响,不能准确地反映因果关系,这限制了因果关系的推断。部分研究表明 ARHL 和 AD 之间共同的致病机制可能是它们之间关系的原因。单细胞测序结果显示两者的致病基因部分重叠,表明两种疾病可能具有共同的致病机制^[31]。而且这两种疾病在线粒体功能障碍和脂质代谢紊乱方面有共同点,提示可能是这两种疾病易感性的生物学基础^[32]。虽然 ARHL 和 AD 可能存在共病的基础,但 ARHL 并不一定是导致 AD 的原因,而衰老、血管微环境和 APOE4 是诱发 AD 的必要因素^[33]。而且听力是评价认知能力的重要因素。听力损失会导致认知评价偏倚,从而在两者之间造成错误的联系^[34]。研究表明使用助听器对听力损失患者干预后并未明显改善认知障碍^[35-36],因此我们推测听力损失和 AD 的临床病理是由相同衰老机制下的退行性疾病引起的,并且是同时发生的。

本研究的优势在于使用了大样本量的 GWAS 数

据,研究人群均为欧洲血统,且不易受到外部混杂因素的影响,因此减少了反向因果关系混杂的影响,结果是较为可靠的。本研究仍存在以下局限性:第一是所选 AD 的 GWAS 数据病例数量较少,若可以使用较多病例数的 GWAS 数据,结果的可靠性将进一步增强;第二是数据来源均为欧洲种群,由于各物种间的异质性,不能广泛推广到整个人类种群;第三是本研究使用的数据来源均为合并的 GWAS 数据,不能进一步按年龄和性别进行分层,可能导致结果存在偏倚;第四是本研究不能确定 ARHL 对 AD 的进展、生存结局和预后的影响。综上所述目前的 MR 结果显示没有足够的证据表明 ARHL 可以导致 AD。两者之间的关系及病理机制有待进一步研究。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Bertram L, Tanzi RE. Genomic mechanisms in Alzheimer's disease [J]. *Brain Pathology*, 2020, 30(5): 966-977.
- [2] Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2012, 8(2): 131-168.
- [3] Ren RJ, Qi JL, Lin SH, et al. The China Alzheimer report 2022 [J]. *Gen Psychiatr*, 2022, 35(1): e100751.
- [4] Bowl MR, Dawson SJ. Age-Related hearing loss [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2019, 9(8): a033217.
- [5] Förster CY, Shityakov S, Scheper V, et al. Linking cerebrovascular dysfunction to Age-Related hearing loss and Alzheimer's Disease-Are systemic approaches for diagnosis and therapy required? [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1717.
- [6] Xu W, Zhang C, Li JQ, et al. Age-related hearing loss accelerates cerebrospinal fluid tau levels and brain atrophy: a longitudinal study [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(10): 3156-3169.
- [7] Bisogno A, Scarpa A, Di Girolamo S, et al. Hearing loss and cognitive impairment: epidemiology, common pathophysiological findings, and treatment considerations [J]. *LIFE-BASEL*, 2021, 11(10): 1102.
- [8] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the pre-clinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2011, 7(3): 280-292.
- [9] Mohammed A, Gibbons LE, Gates G, et al. Association of performance on dichotic auditory tests with risk for incident dementia and Alzheimer dementia [J]. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, 2022, 148(1): 20-27.
- [10] Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, et al. Association of Age-Related hearing loss with cognitive function, cognitive impairment, and dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, 2018, 144(2): 115-126.
- [11] Strutt PA, Barnier AJ, Savage G, et al. Hearing loss, cognition, and risk of neurocognitive disorder: evidence from a longitudinal cohort study of older adult Australians [J]. *Neuropsychology, Development,*

- and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition, 2022, 29(1): 121–138.
- [12] Panza F, Lozupone M, Sardone R, et al. Sensorial frailty: age-related hearing loss and the risk of cognitive impairment and dementia in later Life [J]. Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2019, 10: 2040622318811000.
- [13] Jayakody DMP, Friedland PL, Martins RN, et al. Impact of aging on the auditory system and related cognitive functions: a narrative review[J]. Frontiers in Neuroscience, 2018, 12: 125.
- [14] Richmond RC, Davey smith G. Mendelian randomization: concepts and scope[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2022, 12(1): a040501.
- [15] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2017, 318(19): 1925–1926.
- [16] Davey smith G, Holmes MV, Davies NM, et al. Mendel's laws, mendelian randomization and causal inference in observational data: substantive and nomenclatural issues [J]. European Journal of Epidemiology, 2020, 35(2): 99–111.
- [17] Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing [J]. Nature Genetics, 2019, 51(3): 414–430.
- [18] Liu JZ, Erlich Y, Pickrell JK. Case-control association mapping by proxy using family history of disease [J]. Nature Genetics, 2017, 49(3): 325–331.
- [19] Slatkin M. Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future [J]. Nature Reviews Genetics, 2008, 9(6): 477–485.
- [20] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genetic Epidemiology, 2013, 37(7): 658–665.
- [21] Bowden J, Davey smith G, 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.
- [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] Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from mendelian randomization analyses with multiple genetic variants[J]. Epidemiology, 2017, 28(1): 30–42.
- [24] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. European Journal of Epidemiology, 2017, 32(5): 377–389.
- [25] 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.
- [26] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J]. Elife, 2018, 30(7): e34408.
- [27] 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: the Journal of the American Medical Association, 2021, 326(16): 1614–1621.
- [28] Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures [J]. Journal of Biomedical Science, 2019, 26(1): 33.
- [29] Mitchell BL, Thorp JG, Evans DM, et al. Exploring the genetic relationship between hearing impairment and Alzheimer's disease [J]. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 2020, 12(1): e12108.
- [30] Tarawneh HY, Jayakody DMP, Sohrabi HR, et al. Understanding the relationship between Age-Related hearing loss and Alzheimer's disease: a narrative review [J]. J Alzheimers Dis Rep, 2022, 6(1): 539–556.
- [31] Xue N, Song L, Song Q, et al. Genes related to SNPs identified by Genome-wide association studies of age-related hearing loss show restriction to specific cell types in the adult mouse cochlea[J]. Hearing Research, 2021, 410: 108347.
- [32] Llano D, Issa L, Devanarayan P, et al. Hearing loss in Alzheimer's disease is associated with altered serum lipidomic biomarker profiles [J]. Cells (Basel, Switzerland), 2020, 9(12): 2556.
- [33] Nadhimi Y, Llano DA. Does hearing loss Lead to dementia? A review of the literature[J]. Hearing Research, 2021, 402: 108038.
- [34] Füllgrabe C. Auditory biases in cognitive assessment: insights from a Hearing-Loss simulation for the screening of dementia due to Alzheimer's disease [J]. Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 2023, 91(2): 537–541.
- [35] Adrait A, Perrot X, Nguyen MF, et al. Do hearing Aids influence behavioral and psychological symptoms of dementia and quality of Life in hearing impaired Alzheimer's disease patients and their caregivers?[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2017, 58(1): 109–121.
- [36] Nguyen MF, Bonnefoy M, Adrait A, et al. Efficacy of hearing Aids on the cognitive status of patients with Alzheimer's disease and hearing loss: a multicenter controlled randomized trial [J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2017, 58(1): 123–137.

收稿日期: 2023-09-18