·流行病与统计方法·

社区成年人骨质疏松与认知功能损害的因果关联研究

康颖[1],刘婷[2],周进宇[2],武璇[2],姜侠[2],李佳圆[2]
1 四川省卫生健康信息中心,四川 成都 610044;2 四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院,四川 成都 610041

摘要:目的　本研究旨在使用观察性研究、孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)研究相结合的方法,综合分析中国社区骨质疏松与认知功能损害的因果关联。**方法**　利用华西老年人群健康队列的基线数据探索 L1 ~ L4 骨密度(bone mineral density)、全髋骨密度、股骨颈骨密度、骨质疏松、骨量减少与认知功能之间的表型关联。进一步利用公开发表的全基因组关联研究汇总数据,选择与骨密度显著相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)位点作为工具变量,阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)为结局变量,采用两样本 MR 的设计来评估骨密度流失与 AD 之间的因果关联。**结果**　横断面研究结果显示,在调整一系列混杂因素后,发现与骨量正常组相比骨质疏松与简易精神状态检查量表(mini-mental state examination,MMSE)得分之间存在负向关联(β=-0.84,95%*CI*:-1.39 ~ -0.29,*P*= 0.003),即骨质疏松组相较骨量正常组 MMSE 得分更低、认知功能更差,结果十分稳健。不同部位骨密度与认知评分的关系不同,具体而言,全髋骨密度(β=1.58,95%*CI*:0.20 ~ 2.95,*P*=0.024)和 L1 ~ L4 骨密度(β=1.17,95%*CI*:0.13 ~ 2.21,*P*=0.028)与 MMSE 得分之间存在正向关联,而股骨颈骨密度与 MMSE 得分关联无统计学意义(β=1.34,95%*CI*:-0.11 ~ 2.79,*P*=0.070)。使用 86 个中国地区足跟骨密度 -T 值相关 SNPs 为工具变量进行两样本 MR 分析,结果显示,足跟骨密度 -T 值(IVW:*OR*=0.95,95%*CI*:0.84 ~ 1.07,*P*=0.417)与 AD 发病风险之间不存在因果关联。多种敏感性分析结果稳健。**结论**　本研究的证据表明,中国地区骨质疏松与认知功能损害存在正相关关系,但二者之间的因果关系需要进一步研究来确证。基于共同的危险因素和发病机制,在实践中加强对骨质疏松患者的管理,尤其是全髋骨密度及 L1 ~ L4 骨密度较低的骨质疏松患者,对预防认知功能损害的发生是有利的。

关键词:骨质疏松;认知;表型关联;因果关联
中图分类号:R681　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1003-8507(2025)21-3841-07
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202504223

Causal association between osteoporosis and cognitive impairment in community adults

KANG Ying*, LIU Ting, ZHOU Jin-yu, WU Xuan, JIANG Xia, LI Jia-yuan
Sichuan Provincial Health Information Center, Chengdu, Sichuan 610044, China

Abstract: Objective The aim of this study is to comprehensively analyze the causal relationship between osteoporosis and cognitive impairment in China community using the combination of observational study and Mendelian randomization (MR). **Methods** Baseline data from the West China Health and Aging Cohort Study were used to explore phenotypic associations between L1-L4 bone mineral density (BMD), total hip BMD, femoral neck BMD, osteoporosis, osteopenia and cognitive function. A two-sample MR design was used to evaluate the causal association between BMD and Alzheimer's disease (AD) using summary statistics from published genome-wide association studies, with single nucleotide polymorphisms (SNPs) significantly associated with BMD as instrumental variables and AD as the outcome variable. **Results** The cross-sectional study showed that after adjusting for a series of confounding factors, osteoporosis was found to be negatively associated with Mini-Mental State Examination (MMSE) score compared with normal bone mass group (β=-0.84, 95% *CI*: -1.39~-0.29, *P*= 0.003), indicating that the patients with osteoporosis had lower MMSE scores and worse cognitive function than those with normal bone mass, and the results were robust. The relationship between BMD at different sites and cognitive scores was different. Specifically, total hip BMD (β=1.58, 95% *CI*: 0.20-2.95, *P*=0.024) and L1-L4 BMD (β=1.17, 95% *CI*: 0.13-2.21, *P*=0.028) were positively correlated with MMSE score, while femoral neck BMD was not significantly correlated with MMSE score (β=1.34, 95% *CI*: -0.11-2.79, *P*=0.070). Two-sample MR analysis using 86 SNPs associated with heel BMD-T values in a Chinese population as instrumental variables showed no causal association between heel BMD-T and AD risk (IVW: *OR*=0.95, 95% *CI*: 0.84-1.07, *P*=0.417). The results of multiple sensitivity analyses were robust. **Conclusion** The evidence

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC3600604);四川省科技计划重点研发项目(2022YFS0055)
作者简介:康颖(1981—),男,硕士,工程师,研究方向:卫生信息管理
通信作者:武璇,E-mail:W_UXuan@163.com

from this study suggests a positive association between osteoporosis and cognitive impairment in Chinese, but further studies are needed to confirm the causal relationship between the two traits. Based on the common risk factors and pathogenesis, it is beneficial in practice to strengthen the management of osteoporosis patients, especially those with low total hip BMD and L1–L4 BMD, to prevent the occurrence of cognitive impairment.

Keywords: Osteoporosis; Cognitive function; Phenotypic association; Causal association

痴呆是一组由多种病因引起的临床综合征，轻度认知障碍（mild cognitive impairment，MCI）是痴呆连续疾病谱的早期阶段，约 33%的 MCI 患者在五年内发展为痴呆[1]。阿尔茨海默病（Alzheimer disease，AD）是老年人认知障碍的主要原因，占所有认知障碍患者的 60%～80%[2]。我国一项 2020 年流行病学调查[3]指出，中国 60 岁或以上的老年人中，经年龄和性别校正后，MCI 总体患病率为 15.5%，痴呆为 6.0%，AD 为 3.9%。

作为一个复杂的疾病，AD 经常与许多疾病共存，近年来，越来越多的研究发现 AD 与骨质疏松[4-5]在流行病学和发病机制上密切相关。骨组织和脑组织可以通过骨脑轴以多种方式相互调节[6]。一项韩国的纵向研究[4]发现 AD 患者合并骨质疏松的比例明显高于健康对照者（*RR*=1.08，95%*CI*:1.04～1.12）。同时，荷兰一项随访了 11.1 年的研究[7]也显示低骨密度（bone mineral density）组相对于高骨密度组有更高的 AD 发病风险（*RR*=1.32，95%*CI*:1.05～1.66）。然而，现有证据主要来源于国外研究，针对中国老年人群的研究较为有限，因此，本研究利用华西老年人群健康队列的基线数据探索骨质疏松及不同部位骨密度与认知功能之间的关联，同时使用公开发表的全基因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）数据，选择与骨密度显著相关的 SNPs 位点作为工具变量，AD 这种占所有认知障碍患者的 60%～80%[2]的疾病为结局变量，采用两样本孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）的方法来评估骨密度流失与 AD 之间的因果关联。从传统流行病学和遗传流行病学两个角度，深入了解骨质疏松症对认知损伤的影响，以期寻找认知损伤的病因和高危人群，为其防治提供理论支撑和实践指导。

1 对象与方法

1.1 观察性研究

1.1.1 研究对象 本研究人群来源于华西老年人群健康队列，伦理审批号 HXSY-EC-2022034。华西老年人群健康队列（*n*=10 626）是一项由四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院组织开展的，重点关注中国 60 岁及以上老年人重大慢病发病及演进规律的流行病学前瞻性队列。有关华西老年人群健康队列的详细信息已在之前的文献中进行报道[8]。

本研究使用华西老年人群健康队列的基线调查数据进行分析。纳排情况：（1）参与者完成了简易精神状态检查量表（mini-mental state examination，MMSE）问卷，排除未完成问卷的 2 932 人；（2）教育信息，缺失无法划分认知障碍，排除 55 人；（3）由专业医生使用双能 X 线吸收仪（dual-energy X-ray absorptiometry，DXA）测量了参与者腰椎（L1～L4）、股骨颈、全髋三个部位的骨密度，排除未完成检查的 5 449 人。另外，本研究排除了骨密度数据填写有误的参与者 19 人（骨密度值＞10 g/cm^2；T 值＞100），最终纳入 2 171 名研究对象进行后续分析。

1.1.2 T 值计算和骨质疏松判定 根据骨质疏松的 DXA 诊断标准与本研究人群年龄分布情况，计算 L1～L4、股骨颈、全髋三个部位的 T 值，公式：T=（测量者的骨密度 – 同性别中国正常年轻人峰值骨密度值）/ 同性别中国正常年轻人峰值骨密度的标准差（SD），以三个区域中最低的 T 值判断骨量状态（≥–1.0：正常骨密度，–2.49～–1.11：骨量减少，≤–2.5：骨质疏松）。

1.1.3 认知功能评估 使用 MMSE 问卷得分评估整体认知功能，该问卷由训练有素的调查员亲自进行。MMSE 是一种广泛用于评估认知功能的筛查工具，尤其适用于老年人群体的认知功能损害（如 AD、血管性痴呆等）评估。MMSE 在筛查认知障碍和痴呆方面表现出良好的敏感性（71%～92%）和特异性（56%～96%）[9]。本研究使用 MMSE 总分作为整体认知功能的主要结局指标，得分越高认知功能越好。

同时，使用教育年限和 MMSE 得分区分研究人群是否发生认知损害，文盲≤17 分、小学及以下≤20 分、初中及以上≤24 分则认为存在认知功能损害，计算认知功能受损率。

1.1.4 协变量 协变量均是由专职研究人员通过身份证识别、问卷、诊断或体格检查获得，包括年龄、性别、收入、婚姻、吸烟、饮酒、体力活动、睡眠、身体质量指数（body mass index，BMI）、教育、高血压、高脂血症、糖尿病、卒中。

1.1.5 统计学分析 连续变量采用（$\bar{x} \pm s$）、分类变量采用构成比的方式描述不同骨量状态分组下研究对象的基线分布特征。连续型变量采用方差分析，分类变量采用 χ^2 检验进行研究对象基本特征的组间比较，P<0.05 则差异具有统计学意义。

采用多因素线性回归分析不同骨量状态（骨质疏

松、骨量减少）与认知功能之间的关系，以骨量正常组为参照组。同时，采用多因素线性回归分析 L1～L4 骨密度、全髋骨密度、股骨颈骨密度与认知功能之间的关联，计算 β 及其 95%置信区间（confidence interval，*CI*）。

所有分析均建立三个模型。模型 1：调整年龄、性别；模型 2：调整模型 1+ 收入、婚姻、吸烟、饮酒、体力活动、睡眠、BMI、教育；模型 3：调整模型 2+ 高血压、高脂血症、糖尿病、卒中。

使用 R 4.4.2 软件进行统计学分析，采用双侧检验，检验水准 α=0.05。

1.2　MR 分析

1.2.1　数据来源　MR 研究基于设计原理，满足因果推断的时序性要求，具有更高的因果论证效力。在分析时，本研究尽量使用中国、东亚地区的 GWAS 数据，然而中国、东亚地区公开发表的认知功能相关 GWAS 较少，样本量较小，因此基于 AD 占所有认知障碍患者的 60%～80%[3]、数据限制等原因，结局变量使用欧洲人群 AD 的 GWAS。综合考虑 GWAS 的样本量大小、发表时间、数据可及性后，本研究选择迄今为止最新、最大的中国人群骨密度 -T 值 GWAS。该 GWAS[10]研究人群来源于台湾生物样本库，样本量为 92 615，性别比为 64%女性（33 692 名男性和 92 615 名女性），该研究通过超声测量足跟骨密度，然后使用亚洲年轻成人参考转换为 T 值（骨密度 -T）。同时，使用欧洲人群骨密度的工具变量做敏感性分析，该研究[11]通过足跟定量超声评估了 426 824 位来自英国生物银行（UK Biobank，UKB）的参与者骨密度的遗传因素。AD 的遗传关联数据来自 2019 年 Kunkle 等人[12]发表的 GWAS，该 GWAS 总人群样本量为 21 982 个病例和 41 944 个对照，性别比为 59%女性（26 210 名男性和 37 716 名女性）。暴露与结局之间没有发现样本重叠。

1.2.2　工具变量的选取　骨密度的工具变量通过 PLINK 软件的 clump 函数获取，即：$P<5\times10^{-8}$，连锁不平衡参数 r^2<0.001，遗传距离 10 000kb。排除 *F* 统计量小于 10 的位点后，将剩余位点初步确定为各性状的工具变量，用于下游的 MR 分析。

1.2.3　两样本 MR 统计学分析　本研究采用逆方差加权法（inverse-variance weighted，IVW）、MR-Egger 回归（MR-Egger regression，MR-Egger）和加权中位数估计法（weighted median estimator，WME）作为主分析。当 IVW 方法的因果估计达到统计学显著性（P<0.05），且 MR-Egger 与 WME 的效应估计方向与 IVW 结果一致，则认为骨密度与 AD 之间存在潜在的因果关联。

本研究采用 Cochran *Q* 统计量对逆方差加权模型的异质性进行检验，检验阈值 P<0.05，则表明 SNPs之间存在显著的异质性，分析时需采用 IVW 随机效应模型进行后续分析。本研究采用 MR-Egger 回归方法进行多效性检测[13]，若截距项的假设检验结果 P<0.05，则提示存在显著的水平多效性。

为确保研究结果的稳健性，本研究还进行了几项敏感性分析：（1）去除回文结构的 SNPs；（2）去除有多效性的 SNPs：根据 GWAS catalog（https://www.ebi.ac.uk/gwas/），去除与具有多效性的 SNPs；（3）MR 多效性残差和异常值检验（MR pleiotropy residual sum and outlier，MR-PRESSO）；（4）留一法（leave-one-out）；（5）欧洲人群骨密度工具变量的验证分析。

使用 R4.4.2 软件进行统计分析，双侧检验，检验水准 α=0.05。

2　结　果

2.1　观察性研究

2.1.1　研究对象一般特征　本研究共纳入 2 171 名研究对象，研究人群平均年龄为（67.50±5.02）岁，平均 MMSE 得分为（24.01±4.60）分。骨量正常组 662 人，占比 30.5%，MMSE 得分（24.87±3.77）分；骨量减少患病率 47.9%，共 1 040 人，MMSE 得分为（24.14±4.58）分；骨质疏松患病率 21.6%，该组共 469 人，MMSE 得分（22.50±5.31）分，差异有统计学意义（P<0.001）。研究对象一般特征见表 1。

表 1　华西老年队列研究对象基本特征[$(\bar{x}\pm s)$，n(%)]

Table 1　Baseline characteristics of participants in the West China Health and Aging Cohort [$(\bar{x}\pm s)$, n(%)]

因素	合计（n=2 171）	骨量正常（n=662）	骨量减少（n=1 040）	骨质疏松（n=469）	F/χ^2 值	P 值
年龄	67.50±5.02	67.02±4.89	67.28±4.97	68.66±5.16	16.70	<0.001
性别					456.36	<0.001
男	1 034 (47.6)	508 (76.7)	466 (44.8)	60 (12.8)		
女	1 137 (52.4)	154 (23.3)	574 (55.2)	409 (87.2)		
教育					76.97	<0.001
文盲	600 (27.6)	128 (19.3)	283 (27.2)	189 (40.3)		
小学	444 (20.5)	129 (19.5)	208 (20.0)	107 (22.8)		
初中及以上	1 127 (51.9)	405 (61.2)	549 (52.8)	173 (36.9)		
个人可支配年收入[a]（万元）					37.19	<0.001
<1.2	496 (23.5)	120 (18.8)	241 (23.7)	135 (29.7)		
1.2～1.99	375 (17.7)	105 (16.4)	187 (18.4)	83 (18.2)		
2.0～5.99	825 (39.0)	251 (39.2)	395 (38.8)	179 (39.3)		
≥6.0	417 (19.7)	164 (25.6)	195 (19.2)	58 (12.7)		

（续表）

因素	合计（n=2 171）	骨量正常（n=662）	骨量减少（n=1 040）	骨质疏松（n=469）	F/χ^2 值	P 值
婚姻状况					40.83	<0.001
已婚	1 865 (85.9)	609 (92.0)	887 (85.3)	369 (78.7)		
其他	306 (14.1)	53 (8.0)	153 (14.7)	100 (21.3)		
吸烟[a]					120.88	<0.001
不吸烟	1 610 (74.4)	410 (62.1)	776 (74.8)	424 (91.0)		
已戒烟	257 (11.9)	122 (18.5)	117 (11.3)	18 (3.9)		
吸烟	297 (13.7)	128 (19.4)	145 (14.0)	24 (5.2)		
饮酒[a]					135.60	<0.001
从不或几乎不饮酒	1 332 (61.6)	313 (47.4)	645 (62.1)	374 (80.3)		
特殊场合偶尔饮酒	439 (20.3)	175 (26.5)	208 (20.0)	56 (12.0)		
经常饮酒（每周不到一次）	76 (3.5)	25 (3.8)	47 (4.5)	4 (0.9)		
总是饮酒（每周一次）	317 (14.6)	147 (22.3)	138 (13.3)	32 (6.9)		
睡眠[a]					7.29	0.026
6 ~ 9 h	1 501 (71.1)	472 (73.3)	730 (72.0)	299 (66.2)		
其他	609 (28.9)	172 (26.7)	284 (28.0)	153 (33.8)		
体力活动					1.47	0.480
充足	2 046 (94.2)	628 (94.9)	981 (94.3)	437 (93.2)		
缺乏	125 (5.8)	34 (5.1)	59 (5.7)	32 (6.8)		
BMI[a]					117.46	<0.001
低体重	48 (2.2)	3 (0.5)	21 (2.0)	24 (5.2)		
正常	850 (39.8)	189 (28.9)	415 (40.4)	246 (53.7)		
超重	950 (44.5)	335 (51.3)	467 (45.5)	148 (32.3)		
肥胖	289 (13.5)	126 (19.3)	123 (12.0)	40 (8.7)		
高血压					5.76	0.056
否	1 326 (61.1)	382 (57.7)	641 (61.6)	303 (64.6)		
是	845 (38.9)	280 (42.3)	399 (38.4)	166 (35.4)		
糖尿病					27.44	<0.001
否	1 809 (83.3)	511 (77.2)	886 (85.2)	412 (87.8)		
是	362 (16.7)	151 (22.8)	154 (14.8)	57 (12.2)		
高脂血症					1.49	0.474
否	1 921 (88.5)	578 (87.3)	923 (88.8)	420 (89.6)		
是	250 (11.5)	84 (12.7)	117 (11.2)	49 (10.4)		
卒中					0.81	0.668
否	2 076 (95.6)	635 (95.9)	996 (95.8)	445 (94.9)		
是	95 (4.4)	27 (4.1)	44 (4.2)	24 (5.1)		
MMSE（分）	24.01 ± 4.60	24.87 ± 3.77	24.14 ± 4.58	22.50 ± 5.31	38.43	<0.001
认知功能受损					35.48	<0.001
否	1 811 (83.4)	579 (87.5)	882 (84.8)	350 (74.6)		
是	360 (16.6)	83 (12.5)	158 (15.2)	119 (25.4)		

注：[a] 数据有缺失，构成比以实际人数计算。

2.1.2 骨量状态与认知功能受损的关联分析 研究人群认知功能损害的患病率为 16.6%，骨量正常组认知功能损害的患病率为 12.5%，骨量减少组认知功能损害的患病率为 15.2%，骨质疏松组认知功能损害的患病率为 25.4%，差异有统计学意义（P<0.001）。

以 MMSE 得分为因变量，骨量正常组为对照组，进一步调整协变量后发现骨质疏松与 MMSE 得分之间存在负向关联（β=−0.84，95% CI：−1.39 ~ −0.29，P=0.003），即骨质疏松组相较骨量正常组 MMSE 得分更低、认知功能更差，在三个模型中均为负相关，结果十分稳健。同时，三个模型中均未发现骨量减少与 MMSE 得分之间存在关联（β=−0.04，95% CI：−0.44 ~ −0.36，P=0.849）。骨量状态与认知功能受损的多因素线性回归结果见表 2。

2.1.3 骨密度与认知功能受损的关联分析 分别以股骨颈骨密度、全髋骨密度、L1 ~ L4 骨密度为自变量，MMSE 认知得分为因变量进行多因素线性回归，股骨颈骨密度在进一步调整更多协变量后，关联无统计学意义（β=1.34，95% CI：−0.11 ~ 2.79，P=0.070），全髋骨密度（β=1.58，95% CI：0.20 ~ 2.95，P=0.024）与

L1 ~ L4 骨密度（β=1.17，95%*CI*：0.13 ~ 2.21，*P*=0.028）　与认知评分之间呈现正向关联。结果见表 3。

表 2　不同骨量状态与认知评分的关联

Table 2　Association between different bone mass status categories and cognitive scores

模型	正常	骨量减少		骨质疏松	
		β(95%*CI*)	*P* 值	β(95%*CI*)	*P* 值
模型 1[a]	0 (ref)	−0.28 (−0.74 ~ 0.17)	0.222	−1.28 (−1.88 ~ −0.68)	<0.001
模型 2[b]	0 (ref)	0.01 (−0.39 ~ 0.41)	0.950	−0.76 (−1.31 ~ −0.21)	0.006
模型 3[c]	0 (ref)	−0.04 (−0.44 ~ 0.36)	0.849	−0.84 (−1.39 ~ −0.29)	0.003

注：[a] 模型 1 调整了性别、年龄；[b] 模型 2 调整模型 1+ 收入、婚姻、吸烟、饮酒、体力活动、睡眠、BMI、教育；[c] 模型 3 调整模型 2+ 高血压、高脂血症、糖尿病、卒中。

表 3　不同部位骨密度值与认知评分的关联

Table 3　Associations between BMD at different sites and cognitive scores

模型	股骨颈骨密度		全髋骨密度		L1 ~ L4 骨密度	
	β(95%*CI*)	*P* 值	β(95%*CI*)	*P* 值	β(95%*CI*)	*P* 值
模型 1[a]	1.74 (0.16 ~ 3.32)	0.031	1.89 (0.44 ~ 3.34)	0.011	2.64 (1.53 ~ 3.75)	<0.001
模型 2[b]	1.09 (−0.35 ~ 2.53)	0.139	1.31 (−0.05 ~ 2.67)	0.060	1.03 (0.00 ~ 2.06)	0.050
模型 3[c]	1.34 (−0.11 ~ 2.79)	0.070	1.58 (0.20 ~ 2.95)	0.024	1.17 (0.13 ~ 2.21)	0.028

注：[a] 模型 1 调整了性别、年龄；[b] 模型 2 调整模型 1+ 收入、婚姻、吸烟、饮酒、体力活动、睡眠、BMI、教育；[c] 模型 3 调整模型 2+ 高血压、高脂血症、糖尿病、卒中。

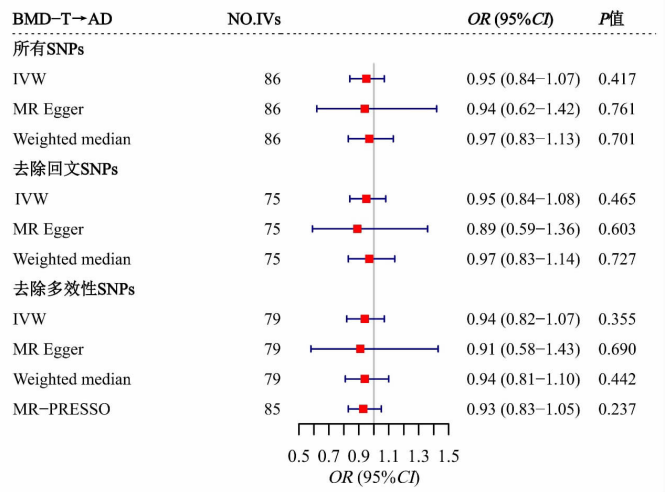
2.2　MR 结果

2.2.1　工具变量　筛选出 86 个骨密度 -T 相关 SNPs，工具变量的 *F* 统计量大小范围为 29.93 ~ 645.40，均大于 10，存在弱工具变量偏倚的可能性较小。

2.2.2　骨密度与 AD 之间潜在的因果关联　未发现遗传预测的骨密度 -T 值与 AD 之间存在因果效应（IVW：*OR*=0.95，95% *CI*：0.84 ~ 1.07，*P*=0.417），MR-Egger 回归（*OR*=0.94，95% *CI*：0.62 ~ 1.42，*P*=0.761）和 WME（*OR*=0.97，95%*CI*：0.83 ~ 1.13，*P*=0.701）法均得到与 IVW 一致的结果，提示在不同假设条件下，均未发现低骨密度 -T 值与 AD 之间存在因果关联，见图 1。MR-Egger 回归多效性检验结果显示不存在水平多效性（*P*Egger_intercept=0.944）。

2.2.3　敏感性分析　Cochran *Q* 检验提示骨密度 -T 与 AD（*Q*=138.24，*P*=2.33 × 10^{-4}）存在异质性，使用 IVW 方法进行 MR 分析时选择随机效应模型。

多种敏感性分析结果与主分析结果保持一致，见图 1。留一法剔除任意工具变量后结果未发生改变。暴露和结局均为全欧人群的分析结果仍不支持骨密度与 AD 之间存在因果关联（IVW：*OR*=1.03，95%*CI*：0.98 ~ 1.09，*P*=0.252）。该研究结果具有稳健性。



注：NO.IVs 为工具变量数目。

图 1　遗传预测的骨密度 -T 与 AD 因果关联森林图

Figure 1　Forest plot of causal associations between genetically predicted BMD-T and AD risk

3　讨　论

本研究通过观察性研究、MR 研究阐明骨质疏松与认知功能之间的关联，本研究的证据表明，骨质疏松与认知功能受损存在正相关关系，骨密度值越高，认知功能得分越高，尤其是全髋骨密度及 L1 ~ L4 骨密度与认知功能之间呈正相关，但骨质疏松与 AD 之间的因果关系需要进一步研究来确证。

观察性研究结果显示骨密度流失与认知功能受损有关。本研究利用华西老年人群健康队列基线数据进行横断面研究结果显示，在调整多种混杂因素后，与骨量正常组相比骨质疏松与 MMSE 得分之间存在负向关联（β=−0.84，95% *CI*：−1.39 ~ −0.29，*P*=0.003），即骨质疏松组相较骨量正常组 MMSE 得分更低、认知功能更差，结果十分稳健，这与既往多个观察性流行病学研究证据一致[4-5,14-15]。Song Hwangbo 等人[4]利用韩国的国民健康数据进行回顾性队列研究，结果发现骨质疏松不仅会增加全因痴呆的风险（*RR*=1.10，95%*CI*：1.07 ~ 1.13），也会增加 AD 相关痴呆的

风险（*RR*=1.06，95%*CI*：1.02～1.10）。更进一步，不同部位骨密度与认知评分的关系也不同，全髋骨密度与 L1～L4 骨密度与 MMSE 得分之间存在正向关联，较高的全髋骨密度、L1～L4 骨密度与更好的认知功能有关，而股骨颈骨密度与 MMSE 得分关联无统计学意义。

观察性研究不可避免的残余混杂和反向因果问题可能在一定程度上会影响结果的准确性，因此 MR 开展因果推断受到青睐。本研究采用两样本 MR 方法，探讨骨密度与 AD 之间的因果关联。结果显示，中国人群中足跟骨密度 -T 值（IVW：*OR*=0.95，95%*CI*：0.84～1.07，*P*=0.417）与 AD 发病风险之间不存在因果关联。多种敏感性分析结果都十分稳健，这与既往研究一致[16]。

基于 MR 的研究结果，我们认为，观察性研究展现的关联可能是由共同的发病机制或代谢相互作用驱动的。AD 和骨质疏松作为常见的退行性疾病，可能有一些相似的危险因素，包括衰老、女性、遗传因素和生活方式异常等。这些因素可能对 AD 和骨质疏松症的发生发展有明显的影响。已有研究发现骨质疏松与 AD 之间可能通过 Wnt 信号通路异常[17]、中枢和外周炎症[18-19]、钙失调[20]、骨分泌蛋白[21-23]、胞外囊泡[24]等多种途径相互调节。药物的保护作用也可能是骨质疏松与 AD 呈现这种关联的机制之一[14, 25-26]

本研究存在一定的局限性：（1）本研究采用的是横断面研究设计，因果推断效力较低；（2）本研究的部分变量是通过研究对象回顾性自报获得，可能存在回忆偏倚；（3）尽管本研究在多因素线性回归模型中针对多个重要的混杂因素进行了调整，但不能排除其他未测量或因未精准测量的因素而产生的剩余混杂对研究结果的影响；（4）MMSE 得分是一种广泛用于评估认知功能的筛查工具，在未进行更进一步检查的情况下，我们无法确定研究对象认知受损的原因；（5）中国乃至东亚人群认知功能的全基因组关联研究较少，AD 也尚无公开数据，所以本研究使用欧洲人群数据替代，虽然骨密度 -T 暴露数据来自中国人群，但仍可能影响中国人群中骨密度与 AD 发病风险因果关联的推断，期待之后更多东亚地区的 GWAS 汇总数据。

基于共同的危险因素和发病机制，对骨质疏松患者，尤其是全髋骨密度及 L1～L4 骨密度较低的患者，常规预防 AD 是合理的，但骨质疏松与 AD 之间的因果关系需要进一步研究来确证。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al.Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment [RETIRED]: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2018, 90(3): 126-135.

[2] Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association, 2013, 9(2): 208-245.

[3] Jia LF, Du YF, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671.

[4] Hwangbo S, Lee JY, Han G, et al. Dementia incidence and population-attributable fraction for dementia risk factors in Republic of Korea: a 12-year longitudinal follow-up study of a National cohort [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2023, 15: 1126587.

[5] Kwon MJ, Kim JH, Kim JH, et al. The occurrence of alzheimer's disease and parkinson's disease in individuals with osteoporosis: a longitudinal Follow-Up study using a National health screening database in Korea [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2021, 13: 786337.

[6] Zhang F, Zhang W. Research progress in Alzheimer's disease and bone-brain axis[J]. Ageing Research Reviews, 2024, 98: 102341.

[7] Xiao T, Ghatan S, Mooldijk SS, et al. Association of bone mineral density and dementia:the Rotterdam study [J]. Neurology, 2023, 100 (20): e2125-e2133.

[8] 李佳圆，龙璐，廖加强，等. 华西老年人群健康队列研究总体方案[J]. 现代预防医学，2023，50（6）：961-966, 980.
Li JY, Long L, Liao JQ, et al. The protocol for the West China Health and Aging Cohort Study [J]. Modern Preventive Medicine, 2023, 50 (6): 961-966, 980.(In Chinese)

[9] Boustani M, Peterson B, Hanson L, et al. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force [J]. Annals of Internal Medicine, 2003, 138(11): 927-937.

[10] Chen CY, Chen TT, Feng Y, et al. Analysis across Taiwan Biobank, Biobank Japan,and UK Biobank identifies hundreds of novel loci for 36 quantitative traits[J]. Cell Genom, 2023, 3(12): 100436.

[11] Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, et al.An Atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice[J]. Nature Genetics, 2019, 51(2): 258-266.

[12] Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing [J]. Nature Genetics, 2019, 51(3): 414-430.

[13] 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.

[14] Chang KH, Chung CJ, Lin CL, et al. Increased risk of dementia in patients with osteoporosis: a population-based retrospective cohort analysis[J]. Age (Dordrecht, Netherlands), 2014, 36(2): 967-975.

[15] Hsu JY, Wang JH, Wu YJ, et al. Comorbidity in alzheimer's disease: A nested case-control study[J]. Alzheimers & Dementia, 2016, 12(7): P1120.

（下转第 3871 页）

Gao HY, Jiang MN, Li YR, et al. Investigation and influencing factors of disability status in elderly patients [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(1): 196-199.(In Chinese)

[18] 陈玲,郝志梅,魏霞霞,等. 基于贝叶斯网络的老年人失能风险预测模型构建[J]. 中国老年学杂志,2023,43(22):5596-5600.
Chen L, Hao ZM, Wei XX, et al. Construction of a bayesian network-based disability risk prediction model for the elderly Chinese [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2023, 43 (22): 5596-5600.(In Chinese)

[19] 阮韵晨,陆杰华. 中国老年人失能程度与抑郁程度双向关系的探究——基于 CHARLS 数据的实证分析 [J]. 人口研究,2024,48(2):104-117.
Ruan YC, Lu JH. The reciprocal relationship between physical disability and depressive symptoms among Chinese older adults: an empirical study based on CHARLS data [J]. Population Research, 2024, 48(2): 104-117.(In Chinese)

[20] Zhou LN, Ma XC, Wang W. Relationship between Cognitive Performance and Depressive Symptoms in Chinese Older Adults: The China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) [J]. Journal of Affective Disorders, 2021, 281: 454-458.

[21] 艾亚婷,胡慧,王凌,等. 社区老年人抑郁状况与日常生活能力的相关性[J]. 中国老年学杂志,2021,41(20):4557-4560.
Ai YT, Hu H, Wang L, et al. The correlation between depression status and daily living ability of elderly people in the community[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41 (20): 4557-4560. (In Chinese)

[22] Rathbun AM, Stuart EA, Shardell M, et al. Dynamic effects of depressive symptoms on osteoarthritis knee pain [J]. Arthritis Care & Research, 2018, 70(1): 80-88.

[23] Rong GX, Zhang T, Xu YY, et al. High levels of TDO2 in relation to pro-inflammatory cytokines in synovium and synovial fluid of patients with osteoarthritis[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2022, 23(1): 604.

[24] 汪健强. IL-6、TNF-α、IL-10 在类风湿关节炎合并抑郁中的临床意义[D]. 石河子:石河子大学,2021.
Wang JQ. Clinical significance of IL-6TNF-a and IL-10 in rheumatoid arthritis complicated with depression[D]. Shihezi: Shihezi University, 2021.(In Chinese)

[25] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble [J]. Neuron, 2020, 107 (2): 234-256.

[26] 韩欣慰,马迪,杜金,等. 中老年人关节炎与抑郁症状的关联效应探讨[J]. 中国预防医学杂志,2022,23(1):7-12.
Han XW, Ma D, Du J, et al. The association between arthritis and depressive symptoms in the middle-aged and the elderly [J]. China Preventive Medicine, 2022, 23(1): 7-12.(In Chinese)

收稿日期:2025-05-13

(上接第 3846 页)

[16] Hu HX, Mei J, Cai YQ, et al. No genetic causal association between Alzheimer's disease and osteoporosis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2023, 15: 1090223.

[17] Liu JQ, Xiao Q, Xiao JN, et al. Wnt/β-catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 3.

[18] Deng QT, Wu CY, Parker E, et al. Microglia and astrocytes in alzheimer's disease: significance and summary of recent advances[J]. Aging and Disease, 2024, 15(4): 1537-1564.

[19] Culibrk RA, Hahn MS. The role of chronic inflammatory bone and joint disorders in the pathogenesis and progression of alzheimer's disease[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2020, 12: 583884.

[20] Thomassen JQ, Nordestgaard BG, Tybj?rg-Hansen A, et al. Plasma concentrations of Calcium and risk of alzheimer Disease-Observational and genetic studies [J]. Clinical Chemistry, 2023, 69(5): 525-536.

[21] Shan C, Zhang D, Ma DN, et al. Osteocalcin ameliorates cognitive dysfunctions in a mouse model of Alzheimer's Disease by reducing amyloid β burden and upregulating glycolysis in neuroglia [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 46.

[22] Marini F, Giusti F, Palmini G, et al. Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders[J]. Osteoporosis International, 2023, 34(2): 213-238.

[23] De schepper S, Ge JZ, Crowley G, et al. Perivascular cells induce microglial phagocytic states and synaptic engulfment via SPP1 in mouse models of Alzheimer's disease[J]. Nature Neuroscience, 2023, 26(3): 406-415.

[24] Jiang YL, Wang ZX, Liu XX, et al. The protective effects of Osteocyte-Derived extracellular vesicles against alzheimer's disease diminished with aging[J]. Adv Sci(Weinh), 2022, 9(17): e2105316.

[25] Zameer SM, Najmi AK, Vohora D, et al. Bisphosphonates: future perspective for neurological disorders [J]. Pharmacological Reports, 2018, 70(5): 900-907.

[26] Tamimi I, Nicolau B, Eimar H, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and the risk of osteoporotic fractures: nested case-control study[J]. Osteoporosis International : a Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2018, 29 (4): 849-857.

收稿日期:2025-04-13