· 临床与预防 ·

基于转录组汇总数据的衰弱因果基因孟德尔随机化分析

阿卜杜乃比·吾普尔[1],王杰[2],彭星[1],李逸晗[2],晏师康[1],开地日艳·库日班江[1],杨蕾[1,3]
1. 新疆医科大学公共卫生学院,新疆 乌鲁木齐 830017;2. 新疆大学数学与系统科学学院;
3. 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室

摘要:目的　衰弱是全球重要健康问题,但其遗传机制尚不明晰。本研究旨在通过整合多组织基因表达数据,识别与衰弱发生相关的因果基因。**方法**　整合 49 种人体组织的表达数量性状位点(Expression Quantitative Trait Locus,eQTL)数据,利用基于汇总数据的孟德尔随机化(Summary data - based Mendelian randomization, SMR)方法分析基因表达与衰弱的因果关联。通过共定位验证显著基因的遗传一致性,并利用两样本孟德尔随机化进行敏感性检验,辅以 MR - Egger 和 Cochran Q 检验控制多效性与异质性。通过 SMR,共定位和敏感性分析的基因做基因本体论(Gene ontology, GO)富集分析。**结果**　在 27 个组织中鉴定出 20 个与衰弱显著相关的因果基因(80 个显著关联)。多个组织中与衰弱存在因果关联的前 5 个基因有 LRPPRC、RBM6、TTC12、RNF123 及 CPS1。最终 20 个因果基因主要富集在线粒体功能调节、细胞核 - 线粒体信号传导以及氧化还原代谢过程。**结论**　本研究识别的衰弱因果基因可能通过线粒体功能及核内信号通路影响衰弱发生发展。

关键词:衰弱;汇总数据的孟德尔随机化(SMR);共定位分析;孟德尔随机化
中图分类号:R592　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1003 - 8507(2025)22 - 4207 - 09
DOI:10. 20043/j. cnki. MPM. 202506240

Transcriptome - wide Mendelian randomization analysis identifies causal genes for frailty

Abudunaibi Wupuer*, WANG Jie, PENG Xing, LI Yi - han, YAN Shi - kang,
Kaidiriyan Kuerbanjiang, YANG Lei
* *School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang* 830017, *China*

Abstract: Objective　To identify causal genes associated with frailty, a significant global health issue whose genetic mechanisms remain poorly understood, by integrating multi - tissue gene expression data. **Methods**　This study integrated expression quantitative trait loci (eQTL) data from 49 human tissues and employed summary data - based Mendelian randomization (SMR) to analyze causal associations between gene expression and frailty. Genetic colocalization of signals was used to validate significant genes, followed by sensitivity analysis using two - sample Mendelian randomization, with MR - Egger regression and Cochran's Q test to control for pleiotropy and heterogeneity. Gene Ontology (GO) enrichment analysis was performed for genes identified through SMR, colocalization, and sensitivity analyses. **Results**　Twenty causal genes (80 significant associations) linked to frailty were identified across 27 tissues. The top five genes showing multi - tissue causal associations included LRPPRC, RBM6, TTC12, RNF123, and CPS1. The final 20 causal genes were primarily enriched in mitochondrial function regulation, nuclear - mitochondrial signaling, and redox metabolic processes. **Conclusion**　The causal genes identified in this study may influence the occurrence and development of frailty through mitochondrial function and nuclear signaling pathways.

Keywords: Frailty; Summary - data - based Mendelian randomization (SMR); Colocalization analysis; Mendelian randomization

衰弱作为老年临床综合征,表现为多系统生理储备降低及应激抵抗能力下降,其全球患病率达 10%~24%且随年龄递增,增加患者跌倒、失能及死亡风险,造成严重公共卫生负担[1]。衰弱的分子病理机制涉及多个相互关联的系统性失调过程。线粒体功能障碍构成衰弱的核心能量代谢缺陷,包括线粒体脱氧

基金项目:新疆医科大学 2022 年博士科研启动基金(030102012502)
作者简介:阿卜杜乃比·吾普尔(1998—),男,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学
通信作者:杨蕾,E - mail: yanglei_616@ xjmu. edu. cn

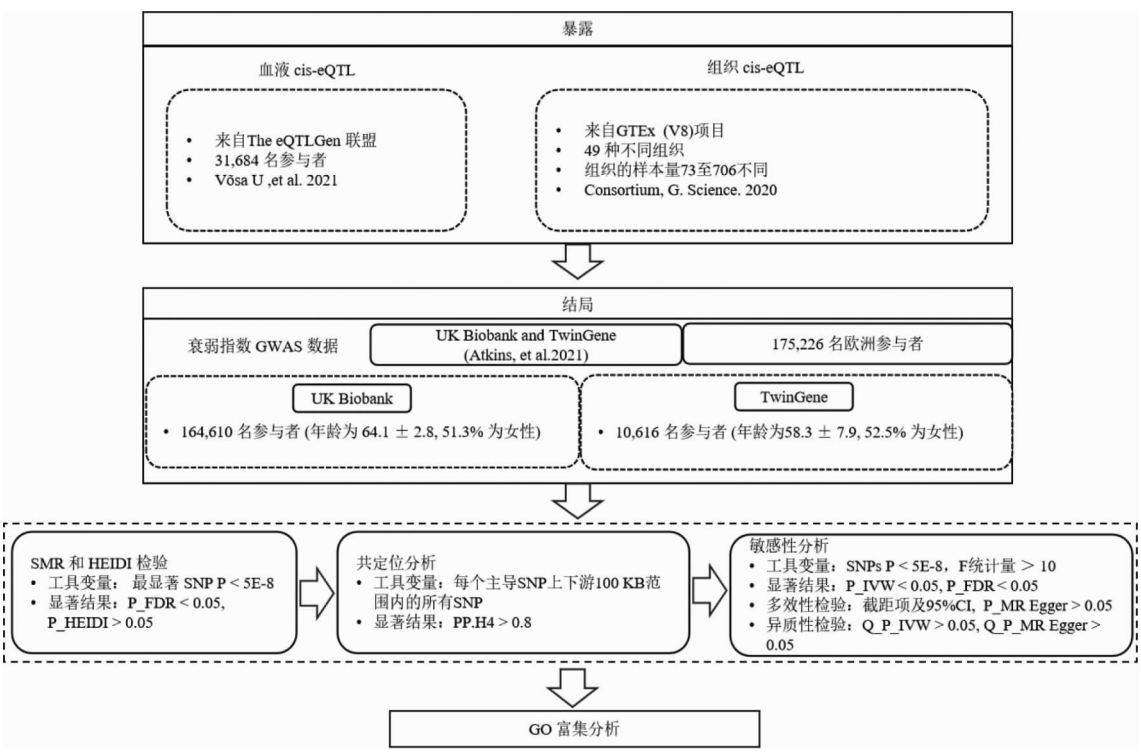
核糖核酸(Deoxyribonucleic Acid,DNA)突变积累、呼吸链复合体活性降低、腺苷三磷酸(Adenosine Triphosphate,ATP)合成效率下降以及线粒体生物合成与清除机制失调,这些改变不仅影响肌肉组织,还波及神经内分泌系统,形成衰弱的系统性表现[2-3]。慢性炎症状态、蛋白质稳态失调、DNA 损伤修复能力下降等机制亦参与衰弱的发生发展,共同构成复杂的病理网络[4]。

遗传因素贡献衰弱发病风险的 6% ~45% [5]。现有全基因组关联研究(Genome - wide association study,GWAS)已识别出多个与衰弱相关的遗传位点,但面临关键方法学局限[6]。首先,传统 GWAS 研究受遗传变异连锁不平衡影响,难以精确定位真正的致病基因[7]。其次,现有研究存在显著的组织特异性基因调控解析不足问题。衰弱涉及肌肉、神经、内分泌、免疫等组织的协调失调,不同组织中相同基因的表达模式和调控网络存在显著差异[8],但传统研究多基于单一组织分析,无法准确捕获各组织特异性的遗传效应。这种方法学局限严重制约了从遗传关联向致病机制转化的深度解析,阻碍了衰弱精准医学策略的制定。

基于上述方法学需求,本研究采用多组织表达定量性状位点(cis - expression quantitative trait loci,cis - eQTL)数据和汇总数据的孟德尔随机化(Summary data - based Mendelian randomization,SMR)方法[9],系统识别不同组织中与衰弱相关的因果基因,解析组织特异性的遗传调控机制。这一创新方法不仅能够克服传统 GWAS 的局限性,更重要的是能够为理解衰弱的多组织病理机制提供新的理论框架,为开发组织靶向的精准治疗策略提供遗传学依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究采用多阶段分析策略系统探究基因表达与衰弱之间的因果关系。(1)整合 Genotype - Tissue Expression(GTEx)联盟 49 种组织与 eQTLGen 血液 cis - eQTL 数据,通过 SMR 方法建立基因表达(暴露)与衰弱(结局)的因果推断;(2)贝叶斯共定位分析验证共享因果变异概率(PP. H4 > 0. 80);(3)两样本孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)敏感性分析控制多效性和异质性;(4)对通过敏感性分析的基因进行 GO 通路富集,揭示其生物学机制。研究设计流程详见图 1。



注:cis - eQTL:顺式表达定量性状位点;GTEx:基因型 - 组织表达项目;GWAS:全基因组关联研究;SMR:汇总数据的孟德尔随机化;HEIDI 检验:异质性水平依赖工具变量检验;SNP:单核苷酸多态性;*P_FDR*:错误发现率;*P_HEIDI*:HEIDI 检验 *P* 值;PP. H4:共定位分析后验概率;*P_IVW*:逆方差加权法 *P* 值;*P_MR Egger*:MR Egger 法 *P* 值;*Q_P_IVW* 和 *Q_ P_MR Egger*:异质性检验结果 *P* 值;GO 富集分析:基因本体论富集分析。

图 1 研究流程图

Fig. 1 Study procedure

1.2 数据来源

1.2.1 cis - eQTL 数据 不同组织的 cis - eQTL 数据源自 GTEx 项目第 8 版,涵盖肾上腺、脑区、心血管等 49 种人体组织(样本量范围:73 ~ 706)。同时纳入 eQTLGen Consortium 提供的血液组织 cis - eQTL 数据,该数据集整合 37 项研究共计 31 684 例欧洲人群全血样本的基因表达遗传调控信息[10]。相关数据获取途径如下:(1)GTEx 多组织 cis - eQTL 汇总数据:(https://yanglab.westlake.edu.cn/software/smr/#eQTLsummarydata);(2)eQTLGen 血液 cis - eQTL 数据:(https://eqtlgen.org/cis - eqtls.html)。

1.2.2 衰弱指数 GWAS 数据 本研究采用 Atkins 等研究者发布的欧洲人群衰弱指数 GWAS 荟萃分析数据(GWAS ID: ebi - a - GCST90020053)[6]。该研究整合英国生物银行(UK Biobank,n = 164 610)与双基因队列(TwinGene, n = 10 616)两大独立队列:UK Biobank 纳入 60 ~ 70 岁中老年群体(女性占比 51.3%),TwinGene 覆盖 41 ~ 87 岁年龄段人群(女性占比 52.5%),所有受试者均经严格筛选确认为欧洲血统个体,以保障遗传背景同质性。本孟德尔随机化研究使用衰弱指数的 GWAS 数据构建遗传工具变量,以衰弱作为研究结局进行因果推断分析。

1.3 SMR 分析 基于孟德尔随机化原理,利用 SMR(Windows 1.3.1)方法整合多组织基因表达数据和衰弱指数 GWAS 数据进行以下分析步骤:(1)工具变量筛选:在基因 cis 调控区域(±1 Mb)选取与基因表达水平关联最显著($P < 5 \times 10^{-8}$)的 SNP 作为工具变量。(2)因果效应估计:在命令行中使用默认选项执行 SMR 分析(https://yanglab.westlake.edu.cn/software/smr/#Overview)。(3)多重检验校正:采用 Benjamini - Hochberg 法计算错误发现率(False Discovery Rate,FDR),设定检验水准 $\alpha = 0.05$ 为统计学显著性阈值,以控制假阳性结果发现风险。(4)异质性检验:通过异质性水平依赖工具变量检验(Heterogeneity in Dependent Instruments test,HEIDI)评估结果的稳健性,排除由连锁不平衡或多效性导致的假阳性关联,HEIDI 检验以 P_HEIDI > 检验水准 α(0.05)视为通过验证。当 P_SMR < 检验水准 α(0.05)、P_FDR < 检验水准 α(0.05)且 P_HEIDI > 检验水准 α(0.05)时,该基因视为衰弱的因果基因。在本研究中,因果效应估计的公式为:

$$\beta_{\text{基因表达水平 - 衰弱}} = \frac{\beta_{SNP\text{ - 衰弱}}}{\beta_{SNP\text{ - 基因表达水平}}}$$

$\beta_{\text{基因表达水平 - 衰弱}}$表示为基因表达水平对衰弱的估计效应大小,其中 $\beta_{SNP\text{ - 基因表达水平}}$ 表示为工具变量(SNP)对基因表达水平的估计效应大小,$\beta_{SNP\text{ - 衰弱}}$是工具变量(SNP)对衰弱的估计效应大小。

1.4 共定位分析 基于贝叶斯共定位分析框架,以前导 SNP 为中心提取 ±100 kb 基因组区域,通过 R 语言 coloc 软件包(v 5.1.0)计算基因表达与衰弱共享因果变异的后验概率。共定位分析基于以下核心假设:若基因 - 衰弱关联由同一因果变异介导,则其 GWAS 与 eQTL 信号应在基因组局部区域呈现空间一致性。共定位分析评估了五种假设的"后验概率"(PP):(1)H0,该基因座与基因表达及衰弱均无关联(PP. H0);(2)H1,仅存在基因表达关联信号(PP. H1);(3)H2,仅存在衰弱关联信号(PP. H2);(4)H3,基因表达与衰弱关联由不同独立变异驱动(PP. H3);(5)H4,基因表达与衰弱共享同一因果变异(PP. H4)。设定 PP. H4 > 0.80 作为支持基因表达与衰弱关联由同一遗传变异驱动判定的阈值。

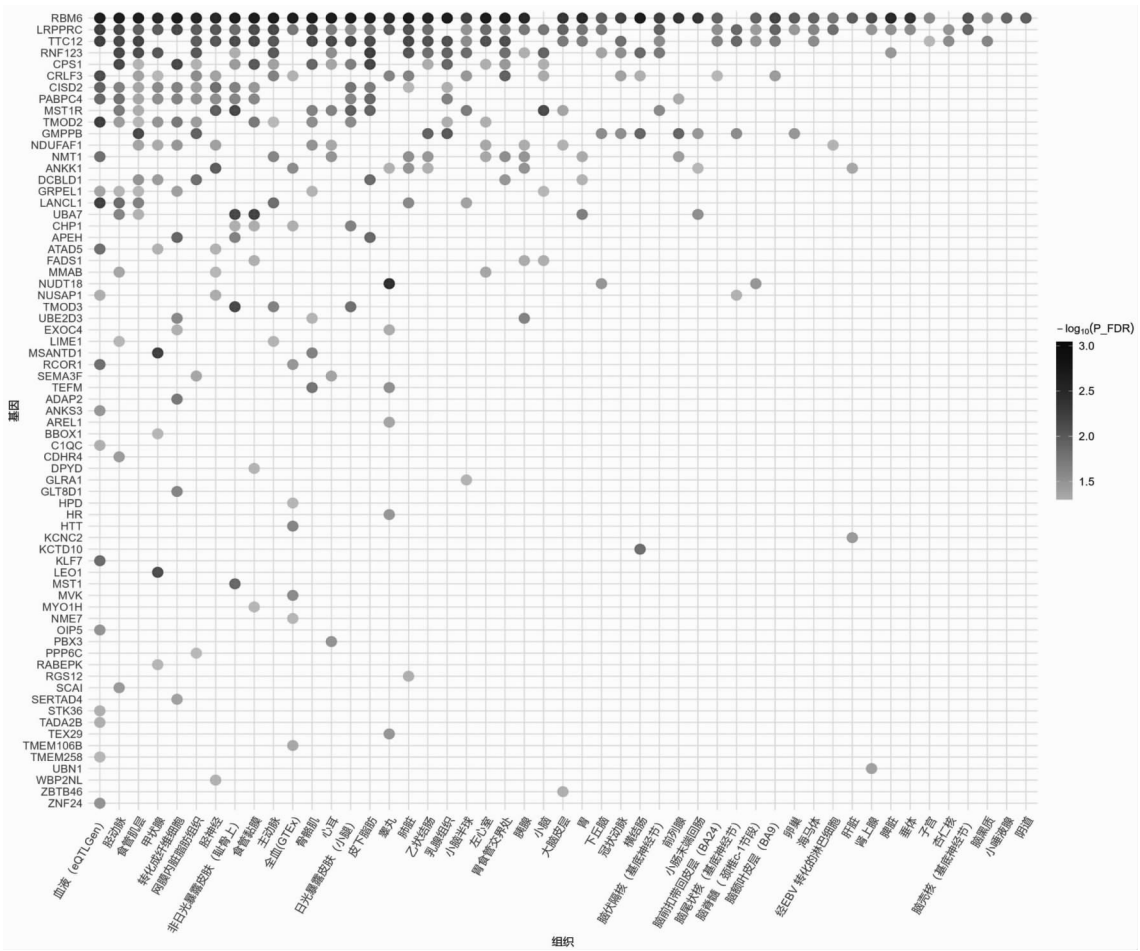
1.5 敏感性分析 为验证基于 SMR 的因果推断结果,本研究采用以下敏感性分析:(1)工具变量筛选:采用全基因组显著性阈值 P < 5E - 8 筛选与暴露因素相关的 SNPs,并以 F 统计量 > 10 为标准剔除弱工具变量。计算并报告每个暴露的平均 F 统计量,以评估工具变量整体强度,确保满足孟德尔随机化相关性假设并减少弱工具变量偏倚;(2)利用 TwoSampleMR R 软件包(v 0.5.6)执行逆方差加权法(Inverse Variance Weighting,IVW)分析,并对 IVW 值进行 FDR 校正;(3)通过 MR Egger 回归评估水平多效性(截距项估计值及其 95% 置信区间);(4)采用 Cochran Q 检验量化异质性。通过敏感性分析的基因视为衰弱的因果基因,敏感性分析标准为:(1) IVW 与 SMR 效应方向一致且 P_FDR < 0.05;(2)无显著多效性证据($P_MR\ Egger$ > 0.05);(3)异质性处于可接受范围(Q_P_IVW > 0.05,$Q_P_MR\ Egger$ > 0.05)。

1.6 GO 富集分析 为解析衰弱因果基因的生物学机制,本研究对通过 SMR 显著性检验(P_FDR < 0.05 且 P_HEIDI > 0.05)、共定位支持(PP. H4 > 0.80)且敏感性分析验证稳健的候选基因进行基因本体(Gene Ontology,GO)功能富集分析。GO 富集分析在微生信在线平台中进行[11]。GO 富集分析包括生物过程(Biological process, BP)、细胞成分(Cellular component,CC)和分子功能(Molecular function,MF)三个类别。

2 结 果

2.1 SMR 分析 SMR 结果显示 356 个基因 - 衰弱关联具有统计学意义(P_FDR < 0.05 且 P_HEIDI > 0.05)。这关联在包含 69 个基因,分布在 48 个组织中(图 3)。多个组织中与衰弱存在因果关联的前五

个基因有 RBM6、LRPPRC、TTC12、RNF123 和 CPS1。RBM6 在 45 个组织中与衰弱存在因果关联,关联最强的组织为血液(β_{SMR} = −0.024, *P_FDR* = 0.001, *P_HEIDI* = 0.215)。LRPPRC 在 38 个组织中与衰弱存在因果关联,关联最强的组织为血液(β_{SMR} = −0.054, *P_FDR* = 0.003, *P_HEIDI* = 0.399)。TTC12 在 30 个组织中与衰弱存在因果关联,关联最强的组织为血液(β_{SMR} = 0.038, *P_FDR* = 0.003, *P_HEIDI* = 0.106)。RNF123 在 20 个组织中与衰弱存在因果关联,关联最强的组织为皮下脂肪(β_{SMR} = 0.057, *P_FDR* = 0.003, *P_HEIDI* = 0.189)。CPS1 在 16 个组织中与衰弱存在因果关联,关联最强的组织为皮下脂肪(β_{SMR} = 0.034, *P_FDR* = 0.004, *P_HEIDI* = 0.487)。图 2 显示衰弱的 69 个因果基因,分布在 48 个组织中。



注:−Log10(*P_FDR*):对 FDR 调整后的 *P* 值进行对数转换并取负值。

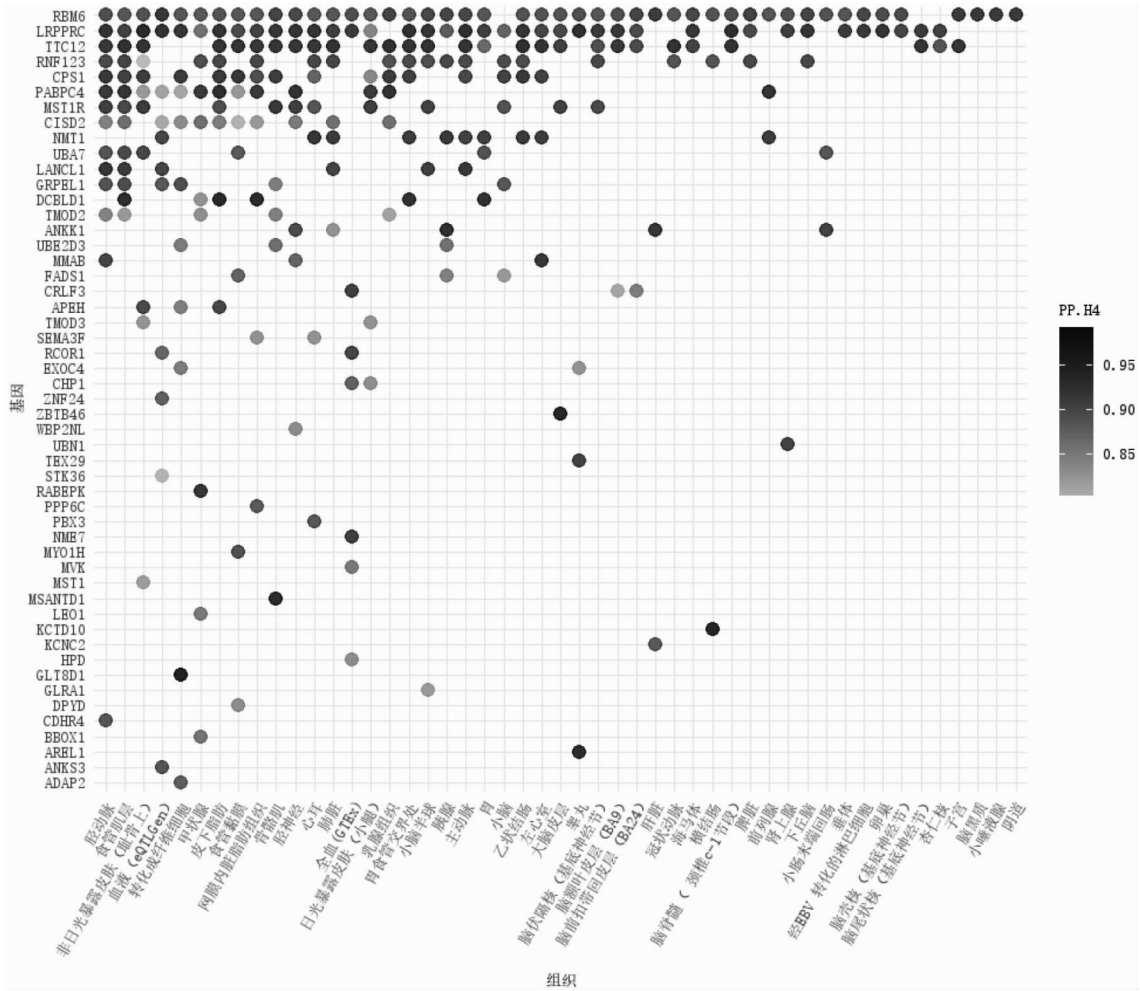
图 2 衰弱的因果基因

Fig. 2 Causal genes for frailty

2.2 共定位分析 共定位分析结果显示 48 个组织中 280 个基因 − 衰弱关联的后验概率 PP. H4 > 0.8,表明这些关联中基因与衰弱的发生由同一个遗传变异位点驱动的,这个关联包含 51 个基因。图 3 显示通过共定位分析的 51 个基因及 PP. H4 值。

2.3 敏感性分析 敏感性分析的结果显示,80 个基因 − 衰弱关联分布在 27 个组织,这关联包含 20 个基因。在多种组织中与衰弱存在因果关联的基因分别是 LRPPRC、RBM6、TTC12、RNF123 和 CPS1。LRPPRC 在 18 种组织中与衰弱存在因果关联,关联最强的组织为甲状腺(β_{IVW} = −0.051, *P_FDR* = 5.35E−16)。RBM6 在 12 种组织中与衰弱存在因果关联,关联最强的组织为胫动脉(β_{IVW} = −0.041, *P_FDR* = 4.02E−19)。TTC12 在 12 种组织中与衰弱存在因果关联,关联最强的组织为心耳(β_{IVW} = 0.017, *P_FDR* = 1.50E−11)。RNF123 在 7 种组织中与衰弱存在因果关联,关联最强的组织为皮下脂肪(β_{IVW} = 0.063, *P_FDR* = 2.51E−20)。CPS1 在 4 种组织中

与衰弱存在因果关联,关联最强的组织为转化成纤维细胞(β_{IVW} = 0.027, P_FDR = 2.59E - 16)。图 4 和图 5 为 20 个基因在最显著组织中 IVW、多效性和异质性检验结果。



注:PP. H4:共定位分析后验概率 H4。

图 3　衰弱因果基因的共定位分析结果

Fig. 3　Results of colocalization analysis of causal genes for frailty

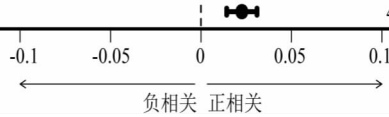
2.4　富集分析　通过 SMR 分析、共定位分析及敏感性分析的 20 个基因做富集分析。结果显示,在生物过程方面,“建立蛋白质向线粒体的定位”和“蛋白质向线粒体定位”富集程度最高,此外芳香族化合物分解代谢过程、尿素循环等代谢相关过程也显著富集(图 6A)。细胞组分方面,基因主要定位于核仁、线粒体核仁、核膜等细胞核 - 线粒体相关结构(图 6B)。分子功能分析显示,“双加氧酶活性”富集程度最高,多个氧化还原酶活性相关条目也显著富集(图 6C)。因此,基因主要参与线粒体功能调节、细胞核 - 线粒体信号传导以及氧化还原代谢过程。

3　讨　论

本研究中通过 SMR 分析、共定位分析以及敏感性分析的三阶段筛选,识别 80 个基因 - 衰弱显著关联。多个组织中与衰弱存在因果关联的前 5 个基因有 RBM6、TTC12、LRPPRC、RNF123 及 CPS1。GO 富集分析结果显示基因富集在线粒体功能调节、细胞核 - 线粒体信号传导以及氧化还原代谢过程。

本研究发现,RBM6 在 12 种组织中显著负向调控衰弱发生,其保护效应可能与维持基因组稳定性密切相关。Kravvariti 等研究者发现衰弱人群外周血单核细胞的 DNA 双链断裂(Double - Strand Breaks, DSBs)水平显著高于非衰弱人群[12]。DSBs 作为 DNA 损伤类型之一,导致染色体结构异常与细胞衰老加速,其修复效率直接影响机体衰老进程。值得注意的是,RBM6 已被证实通过调控选择性剪接机制促进同源重组修复(Homologous Recombination Repair, HRR)关键因子的成熟转录本生成,从而增强细胞对 DSBs 的修复能力[13]。先前研究发现衰弱状态与双链断裂

组织	基因	方法	*Beta* (95% *CI*)	*P_FDR*	平均 *F* 统计量
肺	ANKK1	IVW	-0.05 (-0.07 ~ -0.04)	6.24e-11	47.72
转化成纤维细胞	APEH	IVW	-0.09 (-0.11 ~ -0.07)	5.40e-16	46.35
甲状腺	BBOX1	IVW	-0.03 (-0.05 ~ -0.02)	2.33e-05	62.24
转化成纤维细胞	CISD2	IVW	0.10 (0.07 ~ 0.13)	7.96e-11	53.22
转化成纤维细胞	CPS1	IVW	0.03 (0.02 ~ 0.03)	2.59e-16	65.14
皮下脂肪	DCBLD1	IVW	0.03 (0.02 ~ 0.04)	7.21e-12	55.01
睾丸	EXOC4	IVW	0.02 (0.01 ~ 0.02)	2.42e-09	74.32
胰腺	FADS1	IVW	0.02 (0.01 ~ 0.02)	5.96e-12	76.83
转化成纤维细胞	GRPEL1	IVW	0.08 (0.06 ~ 0.11)	7.66e-11	54.79
全血(GTEx)	HPD	IVW	0.03 (0.02 ~ 0.04)	3.22e-08	82.83
甲状腺	LRPPRC	IVW	-0.05 (-0.06 ~ -0.04)	5.35e-16	65.59
全血(GTEx)	MVK	IVW	-0.04 (-0.05 ~ -0.03)	4.92e-10	46.07
胃食管交界处	NMT1	IVW	0.05 (0.03 ~ 0.07)	1.40e-08	54.26
转化成纤维细胞	PABPC4	IVW	-0.05 (-0.06 ~ -0.03)	3.78e-09	69.24
胫动脉	RBM6	IVW	-0.04 (-0.05 ~ -0.03)	4.02e-19	71.18
皮下脂肪	RNF123	IVW	0.06 (0.05 ~ 0.08)	2.51e-20	78.03
睾丸	TEX29	IVW	0.04 (0.03 ~ 0.04)	7.84e-18	60.01
心耳	TTC12	IVW	0.02 (0.01 ~ 0.02)	1.50e-11	79.17
非日光暴露皮肤（耻骨上）	UBA7	IVW	-0.08 (-0.09 ~ -0.06)	1.14e-14	60.84
胫神经	WBP2NL	IVW	0.02 (0.01 ~ 0.03)	4.19e-07	75.89

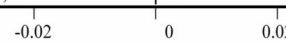


注：IVW：逆方差加权法；Beta：逆方差加权法的 beta 值；*P_FDR*：逆方差加权法 *P* 值的错误发现率；95% *CI*：95% 置信区间。

图 4 基因在最显著组织中 IVW 结果

Fig. 4 IVW results of genes in the most significant tissues

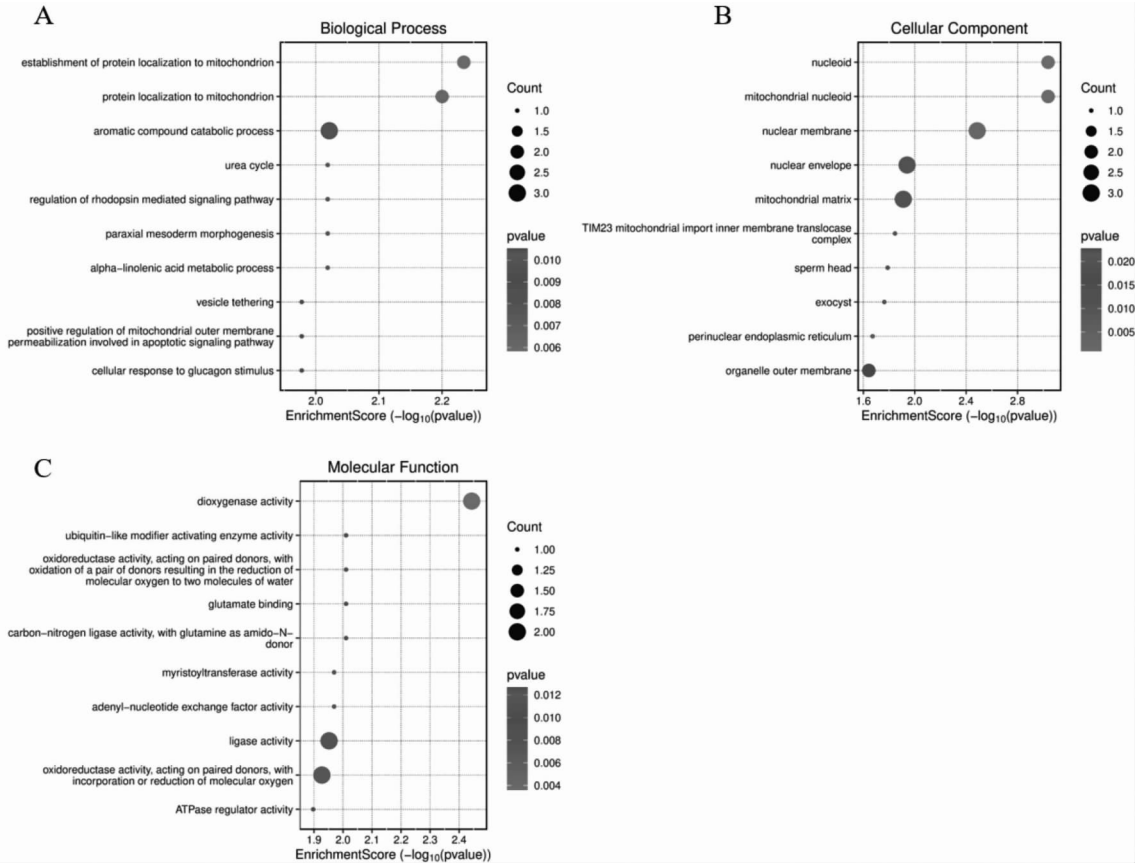
组织	基因	截距项（95%*CI*）	*P*	异质性检验	*P_MR Egger*	异质性检验	*P_IVW*
肺	ANKK1	-0.011 (-0.031 ~ 0.009)	0.391	MR Egger	0.455	IVW	0.432
转化成纤维细胞	APEH	0.005 (-0.009 ~ 0.019)	0.529	MR Egger	0.929	IVW	0.930
甲状腺	BBOX1	0.013 (-0.007 ~ 0.033)	0.429	MR Egger	0.561	IVW	0.385
转化成纤维细胞	CISD2	-0.002 (-0.019 ~ 0.016)	0.859	MR Egger	0.829	IVW	0.937
转化成纤维细胞	CPS1	-0.000 (-0.008 ~ 0.008)	0.951	MR Egger	0.395	IVW	0.488
皮下脂肪	DCBLD1	-0.007 (-0.018 ~ 0.005)	0.312	MR Egger	0.889	IVW	0.832
睾丸	EXOC4	-0.002 (-0.010 ~ 0.007)	0.707	MR Egger	0.954	IVW	0.974
胰腺	FADS1	0.009 (-0.004 ~ 0.023)	0.238	MR Egger	0.728	IVW	0.554
转化成纤维细胞	GRPEL1	0.003 (-0.007 ~ 0.013)	0.564	MR Egger	0.969	IVW	0.967
全血（GTEx）	HPD	-0.001 (-0.016 ~ 0.014)	0.875	MR Egger	0.728	IVW	0.881
甲状腺	LRPPRC	-0.004 (-0.014 ~ 0.006)	0.460	MR Egger	0.473	IVW	0.517
全血（GTEx）	MVK	-0.001 (-0.015 ~ 0.013)	0.877	MR Egger	0.648	IVW	0.775
胃食管交界处	NMT1	-0.002 (-0.030 ~ 0.025)	0.891	MR Egger	0.212	IVW	0.449
转化成纤维细胞	PABPC4	0.009 (-0.010 ~ 0.028)	0.530	MR Egger	0.838	IVW	0.647
胫动脉	RBM6	-0.002 (-0.009 ~ 0.006)	0.680	MR Egger	0.138	IVW	0.171
皮下脂肪	RNF123	0.008 (-0.007 ~ 0.022)	0.379	MR Egger	0.555	IVW	0.534
睾丸	TEX29	0.005 (-0.002 ~ 0.013)	0.205	MR Egger	0.598	IVW	0.509
心耳	TTC12	-0.001 (-0.013 ~ 0.011)	0.872	MR Egger	0.464	IVW	0.570
非日光暴露皮肤（耻骨上）	UBA7	-0.008 (-0.022 ~ 0.006)	0.476	MR Egger	0.669	IVW	0.511
胫神经	WBP2NL	0.002 (-0.009 ~ 0.014)	0.725	MR Egger	0.680	IVW	0.817



注：*P*：多效性检验 MR Egger 法 *P* 值；*P_MR Egger*：异质性检验结果 *P* 值；*P_IVW*：异质性检验结果 *P* 值；95% *CI*：95% 置信区间。

图 5 基因在最显著组织中多效性和异质性检验结果

Fig. 5 Results of pleiotropy and heterogeneity tests for genes in the most significant tissues



注：A：GO 富集分析 BP 图；B：GO 富集分析 CC 图；C：GO 富集分析 MF 图。

图 6　GO 富集分析结果

Fig. 6　Results of GO enrichment analysis

的 DNA 的修复缺陷有关[14]。这一机制与本研究的发现高度契合：RBM6 通过维持 DNA 修复效能，可能延缓组织细胞衰老并降低衰弱风险。

本研究发现，TTC12 在 12 种组织中显著正向调控衰弱发生。值得注意的是，这一遗传学发现与神经退行研究形成重要互证：Lin 等通过 GWAS 发现 TTC12 与认知功能障碍严重程度呈显著正相关[15]。人群流行病学证据进一步显示，衰弱与认知功能障碍存在双向促进关系[16]；而社区队列纵向数据显示，基线认知障碍个体衰弱进展速度较对照组快[17]。这些证据共同提示，TTC12 可能是介导衰弱与认知衰退共病发展的关键分子节点。

本研究中 LRPPRC 和 CPS1 与衰弱存在潜在因果关联。LRPPRC 编码一种 RNA 结合蛋白，它主要对线粒体 mRNA 稳定性和翻译起正向调节作用。CPS1 是与线粒体代谢中的酶中枢。已有研究发现 CPS1 和 LRPPRC 影响线粒体 DNA 翻译功能。LRPPRC 在人类细胞系中功能缺失导致线粒体蛋白失衡、ATP/ADP 比率改变及线粒体动力学改变[18]。线粒体功能障碍引起衰老过程中多种生理功能缺陷促进衰老及衰老相关疾病的发生，如肌肉减少症和衰弱[19]。Willems 等研究者一项 GWAS 研究发现 LRPPRC 与握力存在正向关联[20]。众所周知，握力减弱是衰弱的表型之一。一项跨组织转录组全范围关联研究（Transcriptome - wide association study，TWAS）显示，预测的 LRPPRC 表达水平与衰弱风险相关[21]。因此，LRPPRC 与 CPS1 可能通过影响线粒体 DNA 翻译的过程影响衰弱的发生发展。

本研究发现，RNF123 在 7 种组织中显著正向调控衰弱发生。这一发现与疼痛遗传学研究形成重要互证：大型 GWAS 荟萃分析显示，RNF123 与慢性广泛性肌肉骨骼疼痛发病风险显著相关[22]。一项队列研究表明慢性广泛性肌肉骨骼疼痛与衰弱存在临床共病性及遗传重叠[23]。这些证据共同提示，RNF123 可能是介导衰弱与慢性疼痛共病发展的关键分子枢纽。

本研究 GO 富集分析显示，筛选的 20 个因果基因主要富集在线粒体功能调节、细胞核 - 线粒体信号传导以及氧化还原代谢过程，与衰弱的病理生理机制高度一致。线粒体功能障碍被认为是衰弱发生发展的核心机制之一。线粒体作为细胞的“能量工厂”，其功能状态直接影响肌肉力量、运动表现和肌肉质量，

而这些正是衰弱的表型特征[24]。本研究识别的潜在因果基因显著富集在核仁、线粒体核仁、线粒体基质等与线粒体结构和功能相关的细胞组分,进一步支持了衰弱的潜在分子机制与线粒体功能障碍相关的假设。此外,氧化还原酶活性基因的富集提示氧化应激在衰弱发病中的重要作用,随年龄增长导致线粒体损伤和细胞功能衰退,为理解衰弱的分子机制提供了理论依据[25]。

本研究存在几处优点。首先,我们使用了最新版 GTEx 第八版 49 种不同组织类型数据,能够全面评估多个组织中与衰弱存在因果关联的基因。其次,我们使用共定位分析和敏感性分析方法验证 SMR 的结果,为基因与衰弱之间的关联提供了有力证据。然而本研究也存在缺点。第一,SMR 分析由于其方法学特点,无法采用传统孟德尔随机化研究中常用的 F 统计量或 R^2 指标来评估工具变量强度。因此,我们采用了严格的 P 值阈值(P <5E-8)来筛选强效工具变量,这是 SMR 分析领域的标准做法。虽然这种筛选策略能够确保所选工具变量具有足够的统计学意义,但可能无法完全排除弱工具变量偏倚的潜在影响。第二,本研究的分析基于主要为欧洲血统个体的汇总数据,在解释这些结果时需谨慎,尤其是在考虑其对具有不同遗传背景和健康状况的多样化人群的适用性。第三,GTEx 项目中有些组织样本量比较小,这些组织中因果基因也比较少。为增强统计效力,我们整合了 eQTLGen 血液 cis-eQTL 数据,但这种选择性增强策略可能引入分析偏倚。其他低样本量组织(如肾皮质、脑黑质等)由于缺乏相应的大规模 eQTL 数据库支持,统计效力仍然不足,可能导致我们低估了这些组织中的因果基因数量。目前大多数组织特异性 eQTL 数据库在样本量或数据质量方面尚不能满足分析要求。这一局限性提示未来研究需要更均衡地处理不同组织的统计效力问题,避免因数据可获得性差异产生的偏倚。

总之,成功地鉴定了 20 个衰弱的因果基因。这些发现为深入了解衰弱的机制提供了新的见解,并为治疗提供了潜在的治疗靶点。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Davidson SL, Lee J, Emmence L, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of frailty and pre-frailty amongst older hospital inpatients in low- and middle-income countries [J]. Age and Ageing, 2025, 54(1): 279.

[2] Liabeuf G, Saguez R, Múrquez C, et al. Decreased mitochondrial respiration associates with frailty in community-dwelling older adults[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1301433.

[3] Somasundaram I, Jain SM, Blot-Chabaud M, et al. Mitochondrial dysfunction and its association with age-related disorders [J]. Frontiers in Physiology, 2024, 15: 1384966.

[4] Sato R, Vatic M, Peixoto da Fonseca GW, et al. Biological basis and treatment of frailty and sarcopenia [J]. Cardiovascular Research, 2024, 120(9): 982-998.

[5] Ma LZ, Ge YJ, Zhang Y, et al. Identifying modifiable factors and their joint effect on frailty: a large population-based prospective cohort study[J]. Geroscience, 2025, 47(2): 2067-2078.

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

[7] Abdela JM. Genome-wide versus transcriptome-wide association studies: Prospects and limitations [J]. Ecological Genetics and Genomics, 2024, 30: 100221.

[8] Bruns IB, Li YX, Stevens JL, et al. Cell type heterogeneity in gene co-expression networks: implications for toxicological research[J]. Briefings in Bioinformatics, 2025, 26(4): bbaf421.

[9] Zhu ZH, Zhang FT, Hu H, et al. Integration of summary data from GWAS and eQTL studies predicts complex trait gene targets[J]. Nature Genetics, 2016, 48(5): 481-487.

[10] Võsa U, Claringbould A, Westra HJ, et al. Large-scale cis- and trans-eQTL analyses identify thousands of genetic loci and polygenic scores that regulate blood gene expression[J]. Nature Genetics, 2021, 53(9): 1300-1310.

[11] Tang DD, Chen MJ, Huang XH, et al. SRplot: A free online platform for data visualization and graphing[J]. PLOS One, 2023, 18(11): e0294236.

[12] Kravvariti E, Ntouros PA, VlachogiannisNI, et al. Geriatric frailty is associated with oxidative stress, accumulation, and defective repair of DNA Double-Strand breaks independently of age and comorbidities[J]. The Journals of Gerontology. Series a, Biological Sciences and Medical Sciences, 2023, 78(4): 603-610.

[13] Awwad SW, Darawshe MM, Machour FE, et al. Recruitment of RBM6 to DNA Double-Strand breaks fosters homologous recombination repair[J]. Molecular and Cellular Biology, 2023, 43(3): 130-142.

[14] Valdiglesias V, Sánchez-Flores M, Marcos-Pérez D, et al. Exploring genetic outcomes as frailty biomarkers[J]. The Journals of Gerontology. Series a, Biological Sciences and Medical Sciences, 2019, 74(2): 168-175.

[15] Chen Y, Deng J, Zhang Z, et al. Genetic overlap between multi-site chronic pain and cognition: a large-scale genome-wide cross-trait analysis [J]. Frontiers in Neuroscience, 2025, 19: 1466278.

[16] Lorenzo-López L, Cibeira N, Hemadeh A, et al. Association between cognitive reserve proxies and frailty phenotype: data from UK Biobank[J]. Geroscience, 2025, 47(2): 1897-1910.

[17] Cui K, Meng W, Li Z, et al. Dynamics, association, and temporal sequence of cognitive function and frailty: a longitudinal study among Chinese community-dwelling older adults [J]. BMC Geriatrics, 2023, 23(1): 658.

[18] Gonzalez B, Tare A, Ryu S, et al. High-throughput sequencing analysis of nuclear-encoded mitochondrial genes reveals a genetic signature of human longevity[J]. Geroscience, 2023, 45(1): 311-330.

(下转第 4221 页)

[4] Xu YF, Yan ZQ, Li KK, et al. The association between systemic immune – inflammation index and chronic obstructive pulmonary disease in adults aged 40 years and above in the United States: a cross – sectional study based on the NHANES 2013 – 2020[J]. Front Med(Lausanne), 2023, 10: 1270368.

[5] Xu ZH, Tang J, Xin C, et al. Associations of C – reactive protein – albumin – lymphocyte (CALLY) index with cardiorenal syndrome: Insights from a population – based study[J]. Heliyon, 2024, 10(17): e37197.

[6] Liu XY, Zhang X, Zhang Q, et al. The value of CRP – albumin – lymphocyte index(CALLY index) as a prognostic biomarker in patients with non – small cell lung cancer[J]. Supportive Care in Cancer, 2023, 31(9): 533.

[7] Liu YC, Wei YF. Association between the CALLY index, vitamin D, and asthma: insights from NHANES[J]. Front Allergy, 2025, 6: 1557677.

[8] Ding Y, Liu YX, Yu JJ, et al. The association between the CALLY index and All – Cause mortality in patients with COPD: results from the cohort study of NHANES 2007 – 2010[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2025, 20: 159 – 169.

[9] Iida H, Tani M, Komeda K, et al. Superiority of CRP – albumin – lymphocyte index(CALLY index) as a non – invasive prognostic biomarker after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. HPB: the Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2022, 24(1): 101 – 115.

[10] Boers E, Allen A, Barrett M, et al. Forecasting the global economic and health burden of COPD from 2025 through 2050[J]. Chest, 2025, 3: S0012 – 3692(25)00435.

[11] Xu J, Zeng Q, Li S, et al. Inflammation mechanism and research progress of COPD[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1404615. [12] Xu J, Zeng Q, Li S, et al. Inflammation mechanism and research progress of COPD[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1404615.

[13] Perret J, Yip SWS, Idrose NS, et al. Undiagnosed and 'over diagnosed' COPD using postbronchodilator spirometry in primary healthcare settings: a systematic review and meta – analysis[J]. BMJ Open Respir Res, 2023, 10(1): e001478.

[14] Singh D, Stockley R, Anzueto A, et al. Gold science committee recommendations for the use of pre – and post – bronchodilator spirometry for the diagnosis of COPD[J]. European Respiratory Journal, 2025, 65(2): 2401603.

[15] Barkous B, Briki C, Boubakri S, et al. Routine pulmonary lung function tests: Interpretative strategies and challenges[J]. Chronic Respiratory Disease, 2024, 21: 14799731241307252.

[16] Ramya PA, Mohapatra MM, Saka VK, et al. Haematological and inflammatory biomarkers among stable COPD and acute exacerbations of COPD patients[J]. Sultan Qaboos University Medical Journal, 2023, 23(2): 239 – 244.

[17] Liang PH, Wu J. Association between nutritional risk and CRP levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Front Med(Lausanne), 2025, 12: 1611981.

[18] Heefner A, Simovic T, Mize K, et al. The role of nutrition in the development and management of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nutrients, 2024, 16(8): 1136.

[19] Hou J, Zhao JL, He H, et al. Distribution of two CD4 + FOXP3 + T cell subpopulations reflects disease phenotypes and prognosis in COPD[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 17721.

[20] Demeo DL. Sex, gender, and COPD[J]. Annu Rev Physiol, 2025, 87(1): 471 – 490.

[21] Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never – smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment[J]. The Lancet. Respiratory Medicine, 2022, 10(5): 497 – 511.

[22] Gao XB, Shao SH, Zhang X, et al. Interaction between CD244 and SHP2 regulates inflammation in chronic obstructive pulmonary disease via targeting the MAPK/NF – κB signaling pathway[J]. PLOS One, 2024, 19(10): e0312228.

收稿日期:2025-06-23

(上接第 4214 页)

[19] Zhang LL, Wu JL, Zhu ZG, et al. Mitochondrion: a bridge linking aging and degenerative diseases[J]. Life Sciences, 2023, 322: 121666.

[20] Willems SM, Wright DJ, Day FR, et al. Large – scale GWAS identifies multiple loci for hand grip strength providing biological insights into muscular fitness[J]. Nature Communications, 2017, 8: 16015.

[21] Lin D, Wu S, Li W, et al. A cross – tissue transcriptome – wide association study identifies new susceptibility genes for frailty[J]. Frontiers in Genetics, 2024, 15(期缺失): 1404456.

[22] Rahman MS, Winsvold BS, Chavez Chavez SO, etal. Genome – wide association study identifies RNF123 locus as associated with chronic widespread musculoskeletal pain[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2021, 80(9): 1227 – 1235.

[23] Livshits G, Ni Lochlainn M, Malkin I, et al. Shared genetic influence on frailty and chronic widespread pain: a study from TwinsUK[J]. Age and Ageing, 2018, 47(1): 119 – 125.

[24] Cattaneo F, Buondonno I, Cravero D, et al. Musculoskeletal diseases role in the frailty syndrome: a Case – Control study[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, 19(19): 11897.

[25] Gill JS, Bansal B, Guo K, et al. Mitochondrial oxidative stress regulates FOXP3 + T – Cell activity and CD4 – Mediated inflammation in older adults with frailty[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(11): 6235.

收稿日期:2025-06-15