

双向孟德尔随机化法探究酮体与认知表现的因果关系

张杰淞¹, 王雪岩¹, 陈晨², 卢忠海³, 孟禹池¹, 程木容¹, 张东峰¹, 李素云¹

1. 青岛大学公共卫生学院, 山东 青岛 266021; 2. 北京大学公共卫生学院; 3. 滨州市疾病预防控制中心

摘要:目的 采用双向两样本孟德尔随机化(MR)方法来探究酮体与认知表现之间的因果关系。方法 采用欧洲全基因组关联研究汇总数据中的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量。将逆方差加权法作为主要方法来评估酮体工具变量与认知表现的因果关系,并进行通路和功能富集分析预测潜在的机制。使用 Bonferroni 法校正显著性阈值确定显著性($P=0.017$)。结果 两样本孟德尔随机化分析显示,乙酰乙酸($\beta=0.075$, 95% CI: 0.002 ~ 0.148, $P=0.045$)和 β -羟基丁酸($\beta=0.082$, 95% CI: 0.039 ~ 0.126, $P=2.36 \times 10^{-4}$)与认知表现有因果关系,但经 Bonferroni 法校正后,乙酰乙酸与认知表现的因果关系不再显著。此外,发现丙酮与认知表现之间不存在因果关系($\beta=0.041$, 95% CI: -0.018 ~ 0.099, $P=0.175$)。通路和功能富集分析表明, β -羟基丁酸对认知表现的影响机制可能通过多种方式,如胆固醇代谢和胰岛素抵抗。在反向孟德尔随机化分析中,我们没有发现认知表现对酮体方向上的因果关系。结论 β -羟基丁酸水平与更好的认知表现之间存在因果关系。

关键词:酮体;认知表现;孟德尔随机化;因果效应

中图分类号:R195 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)04-577-07

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202311102

Bidirectional mendelian randomization to explore the causal relationship between ketone bodies and cognitive performance

ZHANG Jie-song*, WANG Xue-yan, CHEN Chen, LU Zhong-hai, MENG Yu-chi, CHENG Mu-rong, ZHANG Dong-feng, LI Su-yun

* Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266021, China

Abstract: Objective To explore whether there is any causal association between ketone bodies and cognitive performance employing the bidirectional and two-sample Mendelian randomization (MR) method. **Methods** Single nucleotide polymorphisms (SNPs) from the genome-wide association studies summary data from Europe were used as instrumental variables. The inverse-variance weighted method was used as the primary method to estimate the causal effect of ketone bodies instrumental variables with cognitive performance, and pathway and functional enrichment analyses were performed to predict potential mechanisms. Significance was ascertained with the use of Bonferroni-corrected significance thresholds ($P=0.017$). **Results** Two-sample MR analysis showed that acetoacetate ($\beta=0.075$, 95% CI: 0.002 - 0.148, $P=0.045$) and β -hydroxybutyrate ($\beta=0.082$, 95% CI: 0.039 - 0.126, $P=2.36 \times 10^{-4}$) were causally associated with cognitive performance. However, the association of acetoacetate was no longer significant after Bonferroni-corrected. In addition, no link between acetone ($\beta=0.041$, 95% CI: -0.018 - 0.099, $P=0.175$) and cognitive performance was discovered. Pathway and functional enrichment analyses suggest that the mechanism of β -hydroxybutyrate effect on cognitive performance may be through a variety of ways, such as cholesterol metabolism and insulin resistance. In reverse MR Analysis, we found no causal effects of cognitive performance on ketone bodies. **Conclusion** Our findings support a causal relationship between β -hydroxybutyrate levels and better cognitive performance.

Keywords: Ketone bodies; Cognitive performance; Mendelian randomization; Causal effect

基金项目: 国家自然科学基金(82003535); 山东省自然科学基金(ZR2020QH300)

作者简介: 张杰淞(1998—), 男, 硕士在读, 研究方向: 流行病与卫生统计学

通信作者: 张东峰, E-mail: zhangdongfeng@qdu.edu.cn; 李素云, E-mail: suyunli@qdu.edu.cn

认知能力减退是一种与衰老相关的全球重要公共卫生问题。通常认知能力较好的个体在生命后期发生精神或躯体疾病的风险以及死亡率均显著降低^[1]。而在认知能力较差的中老年人个体中,发生轻度认知障碍甚至阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,

AD) 的风险更大^[2-3]。从认知能力减退到轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)甚至 AD 的过程是一个持续的、不可逆的过程。当前能够有效改善认知表现和治疗轻度认知障碍或 AD 的干预措施非常有限。因此,识别可能影响认知表现的潜在生物标志物至关重要,这可以为推进预防策略和治疗提供帮助。

血液代谢物是在许多生物过程中发挥作用的小分子化合物,它也是基因与环境相互作用的最终结果^[4]。由于代谢物具有可以穿过血脑屏障以及可以通过血液检查检测到的特性,它们通常在机制研究中被作为潜在的候选物^[5]。在以往的研究中,血浆 GlycA 和高密度脂蛋白等这类脂质代谢标志物得到了广泛的研究,并被认为是与正常衰老过程中的认知表现下降有关^[6-7],然而在这个过程中胆固醇等脂类代谢也会反过来受到影响^[8]。酮体作为肝脏脂肪酸氧化分解的中间代谢物,在运动或长时间禁食时被用作能量载体^[9]。酮体与认知表现的研究比较匮乏,目前研究主要针对已诊断的 AD、帕金森病等精神疾病,并表明酮体可明显改善 MCI 患者的记忆表现^[10],而对正常衰老过程中两者相关性的研究较少。尽管也有利用生酮饮食对个体进行干预的相关研究^[11-12],但认知表现是否会影响到体内酮体含量仍不清楚,因此对于两者的关联仍有待进一步探索。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是将单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量(Instrumental variable, IV)来代表环境暴露,在此基础上评估暴露与结果之间因果关系的一种流行病学方法^[13]。由于遗传变异可以随机分配给后代,因此它可以被理解成一种遗传随机对照试验^[14],这克服了传统流行病学研究中无法测量的混杂因素和反向因果关联对因果推断的影响。在本研究中,我们分别在暴露对结局以及结局对暴露两个方向,使用两样本 MR 来研究三种酮体(乙酰乙酸、 β -羟基丁酸和丙酮)与认知表现之间的潜在因果关系。

1 材料与方法

1.1 研究设计 MR 分析通过使用与暴露相关的遗传变异来估计其对结果的因果效应。由于 SNPs 是随机分配给个体的遗传变异,类似于随机对照试验中随机分配个体,因此在 MR 分析中 SNPs 通常用作 IV^[15]。合格的 IV 必须满足 MR 分析的三个假设。(1) IV 应与暴露因素强相关。(2) IV 应独立于暴露-结果关联的混杂因素。(3) IV 应只通过暴露影响结果而不能通过其他途径^[16]。

在两样本 MR 中,满足以上要求的暴露和结局 IV

需要分别来自两个不同的独立样本,以便于探究酮体与认知表现之间的因果关系。在反向 MR 分析中,认知表现作为暴露,将三种酮体看作是结局,以评估反向因果关系的可能性。

1.2 数据来源 在本 MR 分析中,我们使用来自欧洲的两个独立的全基因组关联研究(GWAS)汇总数据来探究酮体与认知表现之间的因果关系,且所有研究的个体都是欧洲血统。对于暴露数据集,我们使用南丁格尔健康 2020 测量的英国生物银行代谢生物标志物的汇总暴露数据(<https://www.ukbiobank.ac.uk/>),本研究中的三个酮体数据集涵盖了 115 075 个个体的 12 321 875 个 SNPs。对于结局数据,我们汇总了来自认知基因组学联盟(COGENT)的 meta 分析结果,包括 257 841 个个体的 10 066 414 个与认知相关 SNPs^[17-18]。

1.3 IV 的筛选 正向分析中,分别从 GWAS 数据集中选择具有全基因组意义($P < 5 \times 10^{-8}$)的三种酮体代谢物的独立 SNPs 作为 IV,并删除了存在连锁不平衡(Linkage disequilibrium, LD)的 SNPs($R^2 > 0.001$)以及接近的 SNPs(物理距离 $< 10\ 000$ kb)。在整合暴露和结局数据的过程中,去除与认知表现显著相关的 SNPs,并依次去除不兼容的以及不能判断方向的回文 SNPs。其次,为避免暴露的 SNPs 中潜在的弱工具偏倚,使用 F 统计量来估计暴露 IV 的强度; F 统计量越高,发生弱工具偏倚的可能性越小, $F < 10$ 表示 IV 强度较弱^[19]。最后,由于 APOE 基因是目前公认的与 AD 相关的影响因素,因此 APOE 基因组区域(19 号染色体,碱基对在 4 500 000 至 4 580 000 之间)的 SNPs 也被排除。在相反的方向上,从认知表现的 GWAS 中识别出独立的 SNPs 作为 IV ($P < 5 \times 10^{-10}$),其他筛选标准与正向 MR 一致。

1.4 统计分析 MR 分析是利用 R 软件(4.2.1)的 TwoSampleMR 包和 MRPRESSO 包进行。所有 MR 分析都使用逆方差加权(Inverse-variance weighted, IVW)法作为主要因果估计方法^[16]。采用 MR-Egger 回归、加权中位数法(Weight median estimator, WME)、加权众数法(Weighted mode)和简单众数法(Simple mode)等方法进行敏感性分析,以提高 IVW 因果推理的稳健性。其次,采用 Bonferroni 校正法(校正后 $P = 0.05/N$, N 表示暴露数)对结果进行多重比较校正。对于数据之间的异质性(每个 SNP 获得的因果效应的可变性),通过 Cochran Q 检验来评估是否存在可能违反假设的 IV。采用 MR-Egger 截距检验、MR 多效性残差和异常值检验(MR-PRESSO)来判断是否存在水平多效性以及识别异常值^[20-21]。计算 I_{CX}^2 统计量以评估是否违反“无测量误差”假设,即

统计量小于 90% 表明因果关系可能受到潜在偏差的影响^[22]。最后,采用 Leave - one - out 检验来判断因果效应是否受到个别强 IV 的影响。

1.5 功能注释 本研究使用 FUMA 分析 (<https://fuma.ctglab.nl/>) 对所纳入的 SNPs 进行功能注释,从而更好地了解酮体背后的遗传机制。在 SNP2GENE 函数中使用三种不同的基因定位策略将功能注释的 SNPs ($P < 5 \times 10^{-8}$, $r^2 \geq 0.6$) 映射到基因上。

1.6 通路和功能富集分析 使用在线功能注释工具 DAVID 将筛选出的差异表达基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。其中 GO 功能富集分析可以从生物过程 (BP)、细胞成分 (CC) 和分子功能 (MF) 三个方面进行分析。KEGG 通路富集分析包括代谢、遗传信息和细胞过程等。

2 结果

2.1 筛选出的 SNPs 结果 在去除连锁不平衡以及弱相关 SNPs 后,乙酰乙酸、 β -羟基丁酸和丙酮分别有 7 个、17 个和 12 个 SNPs 被纳入。在整合数据集的过程中,去除 1 个不匹配的 SNP (rs1984769)、1 个未找到合适替代的回文 SNP (rs2954029) 以及 1 个不匹配的 SNP (rs1169297)。同时,有三个回文 SNPs 被替换为合适的代理 SNPs。MR - PRESSO 异常值测试发现一个可能干扰 β -羟基丁酸结果的异常值,因此将其排除在外。最终确定乙酰乙酸的 7 个 SNPs、 β -羟基丁酸的 15 个 SNPs 以及丙酮的 10 个 SNPs 作为 IV 进行下一步的 MR 分析和敏感性分析。所有 SNPs 的 F 统计量均大于 10,故不存在弱工具偏倚。在反向 MR 分析中,在去除 6 个没有找到合适替代 SNPs 的回文 SNPs 后,共有 62 个 SNPs 作为 IV 用于接下来的 MR 分析。其中,在认知表现与 β -羟基丁酸的因果分析中,通过 MR - PRESSO 离群检验发现一个离群值,并在后续分析中进行排除。

2.2 MR 分析 酮体和认知能力的 MR 分析结果见表 1。IVW 方法的总体因果估计表明,乙酰乙酸与认知能力之间存在正向因果关系,与加权中位数法的因果估计结果一致。IVW 分析结果表明, β -羟基丁酸与认知能力之间存在因果关系,与加权中位数法和加权众数法的因果关系估计结果一致。此外,IVW 方法未发现丙酮与认知表现之间存在因果关系,上述结果与其他四种方法 (MR - Egger 回归、加权中位数法、加权众数法和简单众数法) 的结果一致 (图 1)。在反向 MR 分析中,IVW 分析未发现认知表现与乙酰乙酸、 β -羟基丁酸和丙酮之间存在因果关系 (表 2 和图 2)。

2.3 敏感性分析 Cochran Q 检验在 IVW 和 MR - Egger 中的结果如表 3 所示,结果表明 IV 中不存在

表 1 酮体对认知表现影响的孟德尔随机化分析

Table 1 Mendelian randomization analysis of the effect of ketone bodies on cognitive performance

暴露	β 值(95% CI)	P 值
乙酰乙酸		
MR - Egger	-0.060 (-0.249 ~ 0.129)	0.561
IVW	0.075 (0.002 ~ 0.148)	0.045 ^a
Weighted median	0.089 (0.002 ~ 0.175)	0.044 ^a
Weighted mode	0.110 (-0.009 ~ 0.229)	0.120
Simple mode	0.146 (-0.002 ~ 0.294)	0.102
β -羟基丁酸		
MR - Egger	0.020 (-0.093 ~ 0.133)	0.739
IVW	0.082 (0.039 ~ 0.126)	2.36×10^{-4b}
Weighted median	0.102 (0.041 ~ 0.163)	0.001 ^b
Weighted mode	0.146 (0.020 ~ 0.271)	0.039 ^a
Simple mode	0.005 (-0.121 ~ 0.131)	0.940
丙酮		
MR - Egger	-0.055 (-0.164 ~ 0.055)	0.354
IVW	0.041 (-0.018 ~ 0.099)	0.175
Weighted median	0.068 (-0.005 ~ 0.141)	0.067
Weighted mode	0.062 (-0.029 ~ 0.153)	0.214
Simple mode	0.066 (-0.071 ~ 0.204)	0.368

注: CI,置信区间; IVW,逆方差加权法; MR,孟德尔随机化; a 表示因果效应显著 ($P < 0.05$); b 表示 P 值校正后因果效应显著 ($P < 0.05/3$)。

表 2 认知表现对酮体影响的孟德尔随机化分析

Table 2 Mendelian randomization analysis of the effect of cognitive performance on ketone bodies

结局	β 值(95% CI)	P 值
乙酰乙酸		
MR - Egger	0.097 (-0.185 ~ 0.379)	0.501
IVW	-0.042 (-0.105 ~ 0.021)	0.187
Weighted median	-0.017 (-0.091 ~ 0.057)	0.652
Weighted mode	0.019 (-0.140 ~ 0.178)	0.819
Simple mode	0.025 (-0.161 ~ 0.211)	0.792
β -羟基丁酸		
MR - Egger	-0.157 (-0.412 ~ 0.098)	0.234
IVW	-0.050 (-0.105 ~ 0.005)	0.079
Weighted median	-0.067 (-0.140 ~ 0.006)	0.068
Weighted mode	0.051 (-0.167 ~ 0.269)	0.648
Simple mode	0.004 (-0.208 ~ 0.216)	0.968
丙酮		
MR - Egger	0.159 (-0.121 ~ 0.439)	0.270
IVW	-0.006 (-0.067 ~ 0.055)	0.845
Weighted median	-0.008 (-0.084 ~ 0.068)	0.842
Weighted mode	-0.020 (-0.191 ~ 0.151)	0.823
Simple mode	-0.037 (-0.229 ~ 0.155)	0.711

注: CI,置信区间; IVW,逆方差加权法; MR,孟德尔随机化。

异质性,是正确的因果关系估计的结果。MR - Egger 截距检验在三种酮体中未发现水平多效性,MR - PRESSO global 检验的结果也提示未发现水平多效性。对于乙酰乙酸、 β -羟基丁酸和丙酮, I_{GX}^2 统计量分别为 0.983、0.984 和 0.969,结果表明因果关系受潜在偏倚影响的可能性较小。Leave - one - out 法分

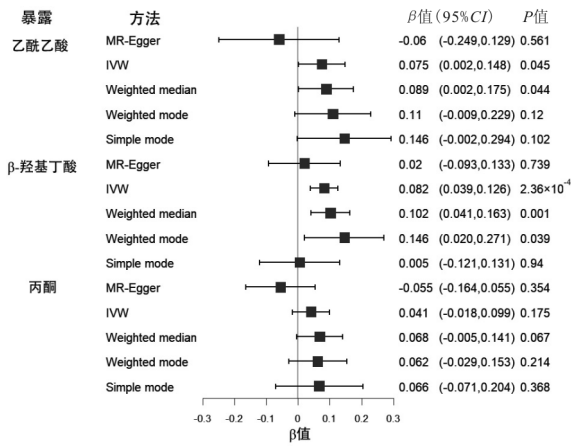


图 1 酮体对认知能力影响的孟德尔随机化森林图分析

Fig. 1 Forest plot of Mendelian randomization analysis of the effect of ketone bodies on cognitive performance

析显示,酮体与认知能力之间的关联不受个别强 SNPs 所影响。在反向 MR 分析中,敏感性分析发现认知表现分别与乙酰乙酸和丙酮的 IV 之间存在异质

性。此外,MR - PRESSO global 检验表明,在对乙酰乙酸和丙酮的认知表现的因果推断中,可能存在水平多效性,见表 4。

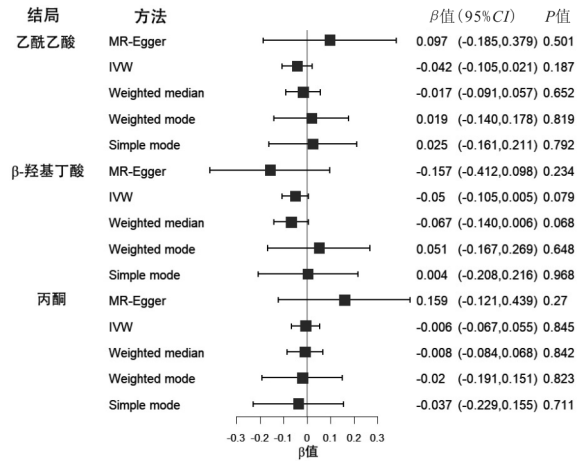


图 2 认知表现对酮体影响的孟德尔随机化森林图分析

Fig. 2 Forest plot of Mendelian randomization analysis of the effect of cognitive performance on ketone bodies

表 3 酮体对认知表现影响的敏感性分析

Table 3 Sensitivity analysis of the effect of ketone bodies on cognitive performance

暴露	水平多效性				异质性	
	MR - Egger 截距检验	P 值	MR - PRESSO global 检验	P 值	Cochran Q 异质性检验	P 值
乙酰乙酸	0.007	0.196	11.418	0.419	8.385	0.211
β - 羟基丁酸	0.003	0.257	15.229	0.527	12.903	0.534
丙酮	0.005	0.087	13.872	0.301	11.189	0.263

注:Cochran Q 异质性检验以 IVW 法的结果表示。

表 4 认知表现对酮体影响的敏感性分析

Table 4 Sensitivity analysis of the effect of cognitive performance on ketone bodies

结局	水平多效性				异质性	
	MR - Egger 截距检验	P 值	MR - PRESSO global 检验	P 值	Cochran Q 异质性检验	P 值
乙酰乙酸	-0.003	0.326	102.719	0.002	99.529	0.001
β - 羟基丁酸	0.002	0.404	81.575	0.059	78.781	0.051
丙酮	-0.004	0.241	101.597	0.003	98.393	0.002

注:Cochran Q 异质性检验以 IVW 法的结果表示。

2.4 功能注释 在 FUMA 中,针对上述 MR 结果中 β - 羟基丁酸与认知功能存在因果关联的 SNPs 进行分析。共发现 15 个具有意义的独立 SNPs 和 15 个先导 SNPs,以及 12 个基因组风险位点(图 3)。此外, FUMA 还发现了 33 个可能参与 β - 羟基丁酸影响认知功能机制的基因。其中,有 8 个基因涉及 MR 分析,包括 ABCA1、BCL7A、GALNT2、GPAM、LIPC、PPP4R4、SERPINA1 和 SLC2A4。

2.5 通路和功能富集分析 GO 功能富集分析结果表明,在细胞成分方面,基因主要集中在细胞膜和内

质网等。在分子功能方面,这些基因主要与载脂蛋白结合、类固醇结合和丝氨酸蛋白酶抑制性活性等有关。在生物过程方面,基因主要与胆固醇代谢、二次酒精代谢和类固醇代谢等有关(图 4)。KEGG 通路富集分析表明,这些基因在胆固醇代谢、甘油酯类代谢和胰岛素抵抗等方面具有显著富集作用(图 5)。

3 讨论

既往关于三种酮体与认知表现因果关系的研究大多采用传统流行病学方法中的观察性研究,也有少

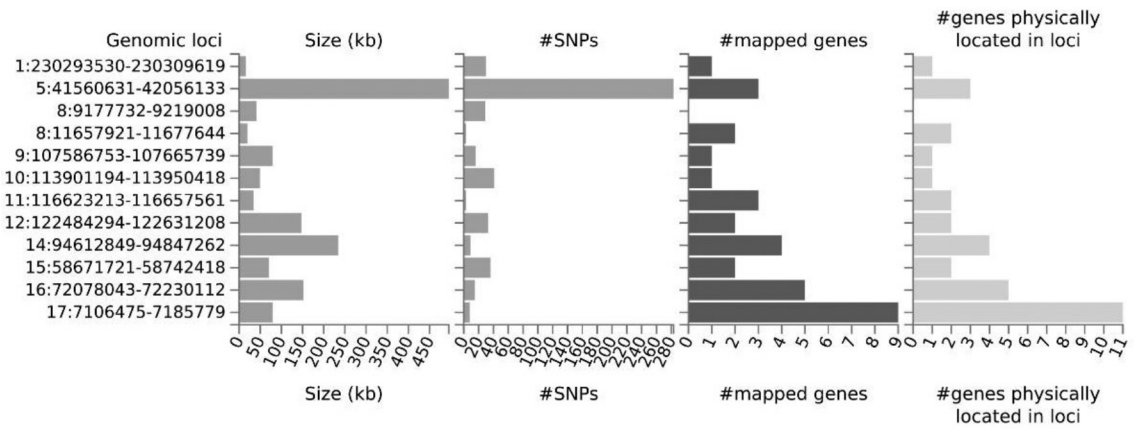


图 3 使用 FUMA 分析识别 β -羟基丁酸的遗传风险位点

Fig. 3 Genetic risk loci identified by FUMA analysis on β -Hydroxybutyrate

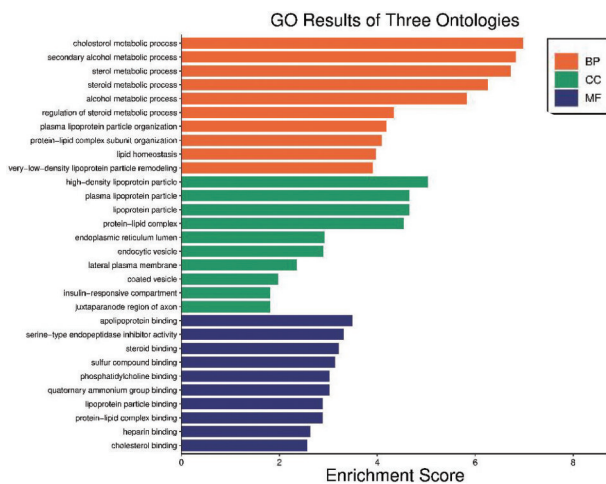


图 4 GO 功能富集分析直方图

Fig. 4 GO functional enrichment analysis histogram

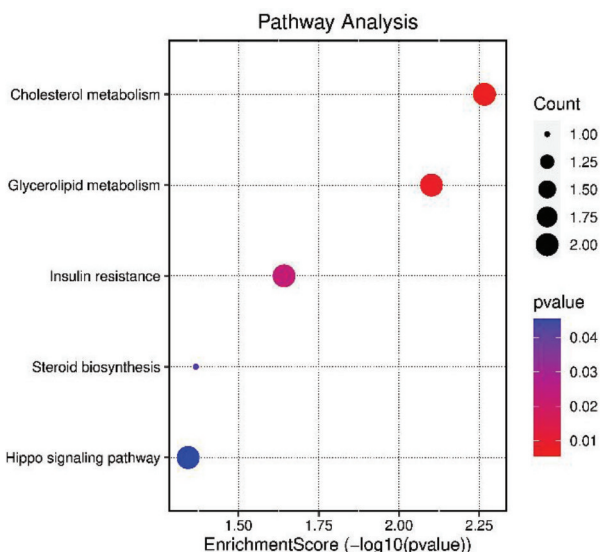


图 5 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis dot bubble plot

数采取干预试验,本研究使用欧洲的 GWAS 汇总数据,采用双向两样本 MR 方法来探究酮体与认知表现之间的因果关系。研究表明, β -羟基丁酸与更好的认知表现存在因果关系,没有发现乙酰乙酸和丙酮与认知表现之间存在因果关系的证据。后续一系列敏感性分析均表明本研究结果稳健。

近年来,关于乙酰乙酸与认知关联的研究结论并不一致。E. Croteau 等人的一项横断面研究发现,MCI 和 AD 患者存在乙酰乙酸水平降低和脑结构萎缩的证据^[23]。然而,一项纵向随访研究发现,在健康个体正常衰老过程中,大脑中乙酰乙酸的水平与认知之间没有关联^[24]。本研究在 P 值调整后,没有发现乙酰乙酸与认知能力之间因果证据,这与之前的流行病学观察结果一致^[24]。

β -羟基丁酸作为机体循环中含量最多的酮体^[25],其与认知功能关系的机制已经得到广泛研究,研究表明 β -羟基丁酸可减少活性氧^[23]、作为信号分子参与某些信号通路^[26]、增加组蛋白乙酰化^[27]、加速 A β 肽去除^[26,28]、减少内质网应激和炎症^[29] 以及调节肠道微生物^[30] 等多种途径改善认知表现。我们在进一步对 β -羟基丁酸相关 SNPs 进行 FUMA 分析中证实 β -羟基丁酸作为信号因子改善认知表现的证据,并发现其参与其他细胞信号通路。本研究在既往流行病学研究和生物学机制研究的基础上,进一步验证 β -羟基丁酸与认知功能二者之间的因果关系,提示其具有潜在的认知保护作用。MR-Egger 回归和 IVW 方法方向的一致性以及多种 MR 方法的显著因果效应表明, β -羟基丁酸对认知表现存在正向因果效应。

目前几乎没有研究探讨关于内源性丙酮与认知表现之间关联。其中仅有一项有前瞻性研究表明,在 12 周的随访期内未发现精神分裂症患者血清丙酮水

平的显著变化,这提示血清丙酮与认知表现之间可能不存在相关性^[31]。

本研究的优势在于暴露和结局来自两个独立 GWAS 数据集,足够大的样本量可以最大限度地减少确定因果效应的偏差和混杂因素。其次,所有 IV 经过严格筛选,不存在弱工具偏倚,也排除了水平多效性和异质性的可能。第三,多种 MR 方法进行敏感性分析,降低了假阳性率,增强了研究结果的稳健性。本研究也存在一些局限性。首先,所有 GWAS 数据集都来自欧洲人群,无法确定本研究的结论是否适用于其他种族群体。其次,水平多效性是 MR 分析中关注的一个重要问题,特别是在反向 MR 分析中认知表现与乙酰乙酸和丙酮之间关系的多效性结果表明暴露和结局可能存在共同的危险因素。

综上所述,MR 分析结果表明,个体 β -羟基丁酸水平与认知表现之间存在正向因果关系,而乙酰乙酸和丙酮与认知表现之间不存在因果关系。双向 MR 分析表明,酮体对认知表现没有显著的影响。本研究验证了传统流行病学研究的证据,同时,候选标志物的发现可以为未来认知表现的改善提供思路。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Deary IJ, Weiss A, Batty GD. Intelligence and personality as predictors of illness and death: how researchers in differential psychology and chronic disease epidemiology are collaborating to understand and address health inequalities [J]. *Psychological Science in the Public Interest: a Journal of the American Psychological Society*, 2010, 11(2): 53–79.
- [2] Anderson ND. State of the science on mild cognitive impairment (MCI)[J]. *CNS Spectrums*, 2019, 24(1): 78–87.
- [3] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC. Alzheimer disease[J]. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2021, 7(1): 33.
- [4] Enche ady CNA, Lim SM, Teh LK, et al. Metabolomic – guided discovery of Alzheimer’s disease biomarkers from body fluid[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2017, 95(10): 2005–2024.
- [5] Snowden S, Dahlén SE, Wheelock CE, et al. Application of metabolomics approaches to the study of respiratory diseases[J]. *Bioanalysis*, 2012, 4(18): 2265–2290.
- [6] Van der lee SJ, Teunissen CE, Pool R, et al. Circulating metabolites and general cognitive ability and dementia: Evidence from 11 cohort studies[J]. *Alzheimer’s & Dementia: the Journal of the Alzheimer’s Association*, 2018, 14(6): 707–722.
- [7] Lord J, Jermy B, Green R, et al. Mendelian randomization identifies blood metabolites previously linked to midlife cognition as causal candidates in Alzheimer’s disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(16): e2009808118.
- [8] Morgan AE, Mooney KM, Wilkinson SJ, et al. Cholesterol metabolism: A review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation[J]. *Ageing Research Reviews*, 2016, 27: 108–124.
- [9] Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2014, 25(1): 42–52.
- [10] Pavón S, Lúzaró E, Martínez O, et al. Ketogenic diet and cognition in neurological diseases: a systematic review [J]. *Nutrition Reviews*, 2021, 79(7): 802–813.
- [11] Taylor MK, Sullivan DK, Mahnken JD, et al. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer’s disease[J]. *Alzheimer’s Dementia*, 2017, 4: 28–36.
- [12] Paoli A, Bianco A, Damiani E, et al. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases [J]. *BioMed Research International*, 2014, 2014: 474296.
- [13] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. *Statistics in Medicine*, 2008, 27(8): 1133–1163.
- [14] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925–1926.
- [15] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR – Base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J]. *eLife*, 2018, 7: e34408.
- [16] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. *Genetic Epidemiology*, 2013, 37(7): 658–665.
- [17] Lee JJ, Wedow R, Okbay A, et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome – wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals[J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(8): 1112–1121.
- [18] Trampush JW, Yang ML, Yu J, et al. GWAS meta – analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium [J]. *Molecular Psychiatry*, 2017, 22(3): 336–345.
- [19] Pierce BL, Ahsan H, Vanderweele TJ. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2011, 40(3): 740–752.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Bowden J, Del greco m F, Minelli C, et al. Assessing the suitability of summary data for two – sample Mendelian randomization analyses using MR – Egger regression: the role of the I2 statistic [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2016, 45(6): 1961–1974.
- [23] Croteau E, Castellano CA, Fortier M, et al. A cross – sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer’s disease [J]. *Experimental Gerontology*, 2018, 107: 18–26.

- Hepatology Commission [J]. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology, 2019, 4(2): 135–184.
- [4] Liu J, Liang WN, Jing WZ, et al. Countdown to 2030; eliminating hepatitis B disease, China [J]. Bulletin of the World Health Organization, 2019, 97(3): 230–238.
- [5] 陈小妃. 2005—2021 年吉林省丙型肝炎时空聚集性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- Chen XF. A study on spatial and temporal aggregation of hepatitis C in Jilin Province from 2005 to 2021 [D]. Changchun: Jilin University, 2023.
- [6] 中国疾病预防控制中心. 公共卫生科学数据中心[EB/OL]. [2024-01-02]. <https://www.phsciencedata.cn/Share/>. Chinese Centre for Disease Control and Prevention. Public health science data centre [EB/OL]. [2023-01-02]. <https://www.phsciencedata.cn/Share/>.
- [7] 国家统计局城市社会经济调查司. 中国城市统计年鉴—2019 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2020.
- The Urban Social and Economic Survey Department of the National Bureau of Statistics. China city statistical yearbook: 2019 [M]. Beijing: China Statistics Press, 2020.
- [8] 国家基础地理信息中心. 天地图[EB/OL]. [2024-01-02]. <https://www.tianditu.gov.cn/>. National Geomatics Center of China. Map World[EB/OL]. [2024-01-02]. <https://www.tianditu.gov.cn/>.
- [9] Shi Y, Shen WQ, Liu WD, et al. Analysis of the spatial-temporal distribution characteristics of hepatitis E in Jiangsu province from 2005 to 2020 [J]. Front Public Health, 2023, 11: 1225261.
- [10] Zhu XX, Zhu ZX, Gu LF, et al. Spatio-temporal variation on syphilis from 2005 to 2018 in Zhejiang Province, China [J]. Front Public Health, 2022, 10: 873754.
- [11] Su X, Zheng L, Zhang HM, et al. Secular trends of acute viral hepatitis incidence and mortality in China, 1990 to 2019 and its prediction to 2030; the global burden of disease study 2019 [J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 842088.
- [12] Zhao ZY, Chu MJ, Guo YC, et al. Feasibility of hepatitis C elimination in China: from epidemiology, natural history, and intervention perspectives [J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 884598.
- [13] 周紫微. 中国省域居民甲肝发病率的时空演变及影响因素分析 [D]. 乌鲁木齐: 新疆财经大学, 2021.
- Zhou ZW. Spatial and temporal evolution of hepatitis A incidence rates and factors affecting the incidence of hepatitis A in Chinese provincial residents [D]. Urumqi: Xinjiang University of Finance and Economics, 2021.
- [14] Ren X, Wu P, Wang LP, et al. Changing epidemiology of hepatitis a and hepatitis E viruses in China, 1990–2014 [J]. Emerging Infectious Diseases, 2017, 23(2): 276–279.
- [15] 叶珍珍, 成慧, 刘家虹, 等. 2016–2021 年江西省丙型肝炎流行特征和时空聚集性分析 [J]. 疾病监测, 2023, 38(3): 294–298.
- Ye ZZ, Cheng H, Liu JH, et al. Epidemiological characteristics and spatiotemporal distribution of hepatitis C in Jiangxi, 2016–2021 [J]. Disease Surveillance, 2023, 38(3): 294–298.
- [16] 中华预防医学会医院感染控制分会, 中华医学会感染病学分会, 中华预防医学会感染性疾病防控分会. 中国丙型肝炎医院感染防控指南 (2021 年版) [J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(6): 487–493.
- Healthcare-associated Infection Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association, Infectious Disease Branch of Chinese Preventive Medicine Association, Infectious Disease, Prevention and Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association. Guidelines for the prevention and control of hospital-acquired infections of viral hepatitis C in China (2021 edition) [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(6): 487–493.
- [17] 肖正斌, 陈恺韵, 任宏, 等. 2005—2019 年戊型肝炎季节性流行特征及时间序列分析 [J]. 上海预防医学, 2021, 33(10): 923–928.
- Xiao ZB, Chen KY, Ren H, et al. Seasonal characteristics and time series analysis of hepatitis E in Shanghai from 2005 to 2019 [J]. Shanghai Journal of Preventive Medicine, 2021, 33(10): 923–928.
- [18] Wang FZ, Sun XJ, Wang F, et al. Changing epidemiology of hepatitis a in China: evidence from three national serological surveys and the national notifiable disease reporting system [J]. Hepatology, 2021, 73(4): 1251–1260.
- [19] Zhu B, Fu Y, Liu JL, et al. Spatial distribution of 12 class B notifiable infectious diseases in China: A retrospective study [J]. PLOS One, 2018, 13(4): e0195568.
- [20] Yu SS, Rui J, Cheng XQ, et al. Hepatitis E in 24 Chinese cities, 2008–2018: A new analysis method for the disease's occupational characteristics [J]. Front Public Health, 2021, 9: 720953.

收稿日期: 2023-11-14

(上接第 582 页)

- [24] Castellano CA, Hudon C, Croteau E, et al. Links between metabolic and structural changes in the brain of cognitively normal older adults: a 4-year longitudinal follow-up [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2019, 11: 15.
- [25] Achanta LB, Rae CD. β -Hydroxybutyrate in the brain: one molecule, multiple mechanisms [J]. Neurochemical Research, 2017, 42(1): 35–49.
- [26] Wang JH, Guo L, Wang S, et al. The potential pharmacological mechanisms of β -hydroxybutyrate for improving cognitive functions [J]. Current Opinion in Pharmacology, 2022, 62: 15–22.
- [27] Wang R, Holsinger RMD. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia [J]. Ageing Research Reviews, 2018, 48: 109–121.
- [28] Yin J, Nielsen M, Li S, et al. Ketones improves apolipoprotein E4-related memory deficiency via sirtuin 3 [J]. Aging, 2019, 11(13): 4579–4586.
- [29] Bae HR, Kim DH, Park MH, et al. β -Hydroxybutyrate suppresses inflammasome formation by ameliorating endoplasmic reticulum stress via AMPK activation [J]. Oncotarget, 2016, 7(41): 66444–66454.
- [30] Seo DO, Holtzman DM. Gut microbiota: from the forgotten organ to a potential key player in the pathology of alzheimer's disease [J]. The Journals of Gerontology. Series a, Biological Sciences and Medical Sciences, 2020, 75(7): 1232–1241.
- [31] Huang YC, Lin PY, Lee Y, et al. Serum levels of β -hydroxybutyrate and pyruvate, metabolic changes and cognitive function in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment: a preliminary study [J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2018, 14: 799–808.

收稿日期: 2023-11-06