信息化技术视角下阿尔茨海默病家族史与帕金森病关联研究

何海宇 陈阳 李瑾[通讯作者]
1. 天津医科大学朱宪彝纪念医院 天津 300134；
2. 天津市内分泌研究所 天津 300134；
3. 国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室 天津 300134；
4. 天津市代谢性疾病重点实验室 天津 300134

摘 要 目的：使用两样本孟德尔随机化的方法探究阿尔茨海默病（AD）家族史与帕金森病发病风险之间的因果关联。方法：基于全基因组关联研究（GWAS）大数据资源，以AD家族史为暴露因素，PD为结局因素，运用智能化统计软件进行两样本MR分析。主要分析方法为逆方差加权法（IVW），并结合大数据技术计算F值统计量检验工具变量的稳定性，采用Cochran's Q统计量检验工具变量间的异质性。同时，利用智能化算法进行MR-Egger回归、加权中位数法（WME）等敏感性分析。结果：共纳入35个SNPs位点作为工具变量，IVW法结果显示OR=1.138，95% CI=1.003～1.292，*P*=0.044，表明AD家族史和PD之间存在正向因果关系，且结果无异质性和多效性。结论：结合信息化、大数据及智能化分析技术，证实AD家族史和PD之间存在正向的因果关系。

关键词 阿尔茨海默病家族史；帕金森病；孟德尔随机化；全基因组关联分析；因果关联

Research on the Association Between Alzheimer's Disease Family History and Parkinson's Disease from the Perspective of Information Technology

He Hai-yu, Chen Yang, Li Jin[Corresponding Author]
1. Zhu Xianyi Memorial Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China;
2. Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin 300134, China;
3. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin 300134, China;
4. Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin 300134, China

Abstract Objective: To explore the causal association between family history of Alzheimer's disease (AD) and the risk of developing Parkinson's disease using two-sample Mendelian randomization (MR). Methods: Based on big data resources from genome-wide association studies (GWAS), this research used family history of Alzheimer's disease (AD) as an exposure factor and Parkinson's disease (PD) as an outcome factor. A two-sample meta-analysis was conducted using intelligent statistical software. The primary method employed was inverse variance weighting (IVW), combined with big data technology to calculate F-values for statistical testing of instrumental variable stability, and Cochran's Q statistic to assess heterogeneity among instrumental variables. Additionally, sensitivity analyses such as MR-Egger regression and weighted median method (WME) were performed using intelligent algorithms. Results: A total of 35 SNP loci were included as instrumental variables. The IVW method yielded an odds ratio (OR) of 1.138,95% confidence interval (CI) of 1.003–1.292, and *P* = 0.044, indicating a positive causal relationship between family history of AD and PD, with no heterogeneity or polygeny observed.Conclusion: By integrating information technology, big data, and intelligent analytical techniques, this study confirms the positive causal relationship between family history of AD and PD.

Key words Alzheimer's Disease Family History; Parkinson's Disease; Mendelian Randomization; Genome-Wide Association Analysis; Causal Association

本研究旨在运用孟德尔随机化（Mendelian Randomization，MR）方法，系统探讨阿尔茨海默病（Alzheimer's Disease，AD）家族史与帕金森病（Parkinson's Disease，PD）发病风险之间可能存在的因果关联，以期为理解两类神经退行性疾

病的共同病理机制及制订相关防控策略提供科学依据。

PD是一种以静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓及姿势平衡障碍为主要运动症状的进行性神经退行性疾病。作为全球患病率第二高的神经退行性疾病，PD已影响全球数百万人群，并给患者家庭与社会医疗系统带来沉重负担[1]。近三十年来，随着人口老龄化进程的加速，中国帕金森病的疾病负担持续加重。流行病学调查显示，至2021年中国PD的年龄标准化患病率已达到45.7/10万，显著高于全球平均水平，凸显其在我国公共卫生领域的重要性[2]。

AD与PD均为与衰老密切相关的神经退行性疾病，前者主要损害认知功能，后者则以运动功能障碍为核心表现。尽管二者在临床症状上各有侧重，但近年来部分观察性研究表明，AD与PD在家族层面可能存在共聚集现象，即具有AD家族史的个体罹患PD的风险可能相应升高[3-4]。然而，传统观察性研究易受到混杂因素、回忆偏倚及反向因果关系等局限性的影响，难以明确二者之间的因果方向。

孟德尔随机化是一种基于遗传变异作为工具变量的因果推断方法，能够在一定程度上克服观察性研究中的混杂与偏倚问题，为探索表型间的潜在因果关系提供更为稳健的证据。因此，本研究拟通过MR分析，深入探讨AD家族史与PD发病之间的遗传关联，从而为两类疾病的早期预警与干预提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 研究设计与数据来源

本研究所采用的暴露和结局数据均来自IEU Open GWAS Project 数据库。AD家族史的数据来源于英国生物银行在2021年发表的大规模meta分析（GWAS ID：ebi-a-GCST90012878），其公开的数据资源包括53 042名诊断患有AD或报告父母或兄弟姐妹患有痴呆症的个体，以及超过35万名对照。

1.2 统计方法

1.MR分析。本项研究采用逆方差加权法（Inverse variance weighted，IVW）作为主要手段，以估计AD家族史与PD之间的因果效应。该方法依据效应估计的方差赋予权重，有效降低变异性较大的SNPs对整体估计的潜在影响，确保了因果效应估计的有效性和偏差的最小化[5]。为验证MR分析结果的稳健性，本研究亦采用MR-Egger回归、加权中位数法（WME）、基于众数的简单估计以及基于众数的加权估计作为辅助分析手段。

2.敏感性分析。本研究采用Cochran's Q统计量评估工具变量间的异质性。若$P<0.05$，提示显著异质性，选用随机效应模型；若$P\geq0.05$，则表明异质性不显著，采用固定效应模型。针对工具变量的多效性，执行MR-Egger回归截距项检验。截距项若显著偏离零（$P<0.05$），则表明可能存在水平多效性。

2 结果

2.1 工具变量

所有SNPs对应的F统计量均＞10（范围为30.01～1 266.65），未受到弱工具变量偏倚的影响，见表1。

表1 AD家族史相关的35个SNPs

SNP	效应等位基因	其他等位基因	β	SE	P
rs10437655	A	G	0.063	0.010	6.91×10^{-11}
rs10792832	G	A	0.103	0.010	5.21×10^{-26}
rs10933431	C	G	0.077	0.012	1.41×10^{-10}
rs111243475	T	C	0.200	0.028	1.90×10^{-12}
rs11218343	C	T	-0.186	0.025	5.59×10^{-14}
rs114812713	C	G	0.208	0.029	1.05×10^{-12}
rs1171814	T	G	-0.052	0.010	3.80×10^{-8}
rs117783785	G	A	0.316	0.043	1.69×10^{-13}
rs12151021	G	A	-0.077	0.011	2.41×10^{-13}
rs12590654	A	G	-0.076	0.010	7.45×10^{-14}
rs12703526	T	G	0.065	0.010	9.63×10^{-12}
rs141622900	A	G	-0.437	0.024	7.45×10^{-77}
rs157580	A	G	0.353	0.010	1.00×10^{-200}
rs17125924	G	A	0.102	0.016	3.69×10^{-10}
rs1859788	G	A	0.090	0.010	3.28×10^{-18}
rs1878036	G	T	0.070	0.012	2.74×10^{-9}
rs268134	G	A	-0.062	0.011	1.54×10^{-8}
rs2830489	T	C	-0.059	0.011	3.09×10^{-8}
rs28615360	A	G	0.576	0.043	5.37×10^{-41}
rs2884738	A	C	-0.062	0.011	4.47×10^{-9}
rs2927437	G	A	-0.212	0.012	1.48×10^{-69}
rs36096565	G	A	-0.104	0.013	2.88×10^{-15}
rs4311	C	T	0.054	0.010	1.21×10^{-8}
rs4351014	C	T	-0.071	0.011	2.59×10^{-11}
rs442495	C	T	-0.068	0.010	2.67×10^{-11}
rs4575098	A	G	0.061	0.011	4.30×10^{-8}
rs6014724	G	A	-0.109	0.017	1.07×10^{-10}
rs61182333	C	T	-0.085	0.014	1.35×10^{-9}
rs6733839	T	C	0.156	0.010	1.10×10^{-54}
rs679515	C	T	-0.123	0.012	1.40×10^{-23}
rs72924626	C	T	-0.089	0.010	9.33×10^{-20}
rs73223431	T	C	0.079	0.010	2.03×10^{-15}
rs78789557	G	C	-0.072	0.012	1.64×10^{-9}
rs7920721	G	A	0.067	0.010	1.08×10^{-11}
rs867230	A	C	0.105	0.010	7.71×10^{-26}

2.2 AD家族史与PD的因果关联

根据IVW法，AD家族史与PD之间存在正向因果关联（OR=1.138，95% CI=1.003～1.292，P=0.044），见表2。森林

图显示，IVW法证明AD家族史与PD存在因果效应（见图1）。

表2 AD家族史与PD的因果关联

MR方法	OR（95% CI）	*P*
IVW法	1.138（1.003～1.292）	0.044
MR-Egger法	1.127（0.902～1.407）	0.300
加权中位数法	1.172（1.001～1.374）	0.049
基于众数的简单估计	0.996（0.738～1.344）	0.979
基于众数的加权估计	1.128（0.965～1.319）	0.141

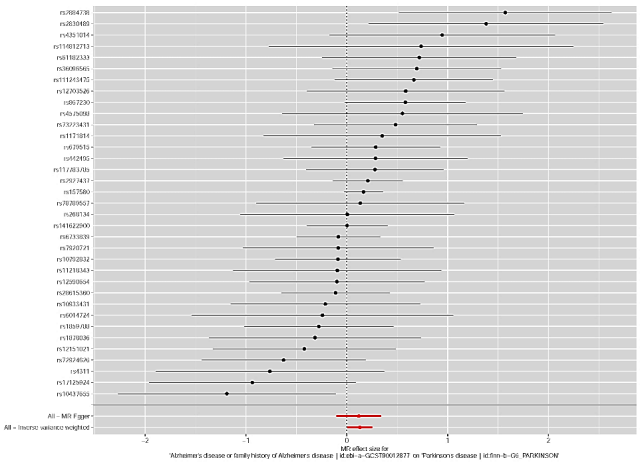

图1 两样本MR森林图

3 讨论

本研究采用孟德尔随机化方法探究了AD家族史与PD之间的潜在因果关系。IVW方法表明AD家族史与PD发病风险之间存在正相关，并通过多种敏感性分析证实了研究结果的相对稳定性和可靠性。

AD与PD均为衰老过程中伴发的神经退行性疾病。越来越多的证据表明，AD患者在进展过程中会出现PD的各种症状，如运动功能障碍[6]。此外，AD的发病具有家族聚集性，有家族史的人AD的发病风险要显著高于没有家族史的人。越来越多的证据表明，AD和PD存在病理重叠，但是关于AD和PD之间的遗传重叠存在不一致的结果，因此二者之间的因果关联尚不清楚。观察性研究的结果表明，AD家族史可能与PD的发病存在关联。

随着信息化和智能化技术的快速发展，医学研究的手段与方法也逐渐发生了深刻的变革。在探究阿尔茨海默病家族史与帕金森病的因果关系时，利用大数据分析和人工智能算法，可以有效提升研究的准确性与效率。通过构建庞大的数据库，整合来自不同来源的基因组信息、临床数据和生活方式因素，研究者能够更全面地了解疾病的遗传机制。在数据处理方面，机器学习算法（如深度学习和随机森林），可以用于挖掘复杂的非线性关系，从而识别出潜在的风险因素。例如，通过分析家族史数据与基因变异的关联，智能算法能够帮助确定与帕金森病发病相关的特定基因。此外，利用自然语言处理技术，可以从医学文献和临床记录中提取有价值的信息，进一步丰富研究的背景。

本文采用双样本MR分析证实了AD家族史与PD之间的正向因果关系。然而，尽管本研究提供了AD家族史与PD关联的初步证据，但二者共同的生物学机制仍需通过进一步的基础实验来阐明和确认。

4 结论

本研究通过整合基因组大数据与智能化孟德尔随机化分析方法，首次系统验证了阿尔茨海默病家族史与帕金森病发病风险之间存在显著正向因果关联。研究结果为理解神经退行性疾病间的共同遗传机制提供了重要证据，也为疾病早期风险预警与跨病种防控策略的制订提供了数据驱动的理论依据。未来可进一步结合多组学与临床信息，推动精准神经疾病预防体系的发展。

参考文献

[1]刘秋皖,张康睿,谈政,等.阿尔茨海默病和帕金森病与肌少症的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2025,24(2):157-160.

[2]王洪海,古联,周德生,等.基于“脑为髓海”与“神经可塑性”辨证论治阿尔茨海默病、帕金森病认知障碍[J].中国医药导报,2025,22(22):119-123.

[3]栾同晓,胡松,刘佳,等.海洋糖类化合物与阿尔茨海默病以及帕金森病研究进展[J].中华老年医学杂志,2024,43(12):1657-1660.

[4]白一涵,陈军磊,马扬,等.阿尔茨海默病和帕金森病的相关性:孟德尔随机化研究[J].现代医学,2024,52(7):985-991.

[5]刘醒然,张蒙,寇现娟.Hippo信号通路及其相关miRNA在阿尔茨海默病与帕金森病中的潜在作用机制[J].生物化学与生物物理进展,2024,51(7):1485-1509.

[6]王晓良.阿茨海默病研究新思路[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(6):404.

（本文编辑 王 冬）