



论文

整合型孟德尔随机化分析阐明炎症发展与阿尔茨海默病发病的因果关系

陈红安, 张慧琼, 江南*

武汉工程大学环境生态与生物工程学院绿色化学过程教育部重点实验室, 武汉 430205

* 联系人, E-mail: 19099101@wit.edu.cn

收稿日期: 2024-12-27; 接受日期: 2025-02-07; 网络版发表日期: 2025-02-20

国家自然科学基金青年项目(22207091)和武汉市知识创新专项-曙光计划项目(2022020801020358)资助

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)在我国的发病率和死亡率逐年上升, 严重阻碍了社会的可持续化发展. 炎症发展被认为是AD发病的关键因素, 但向AD转变的分子机制不清晰, 故现有研究未能完全阐明两者的因果关系. 为此, 本文对其开展了整合型孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析. 双向MR发现慢性炎症可单向转化为AD, 而多变量MR进一步证明了慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是AD的特定危险因素. 共定位及蛋白相互作用研究筛选出了转变的关键中介——内质网氨基肽酶1, 并进一步筛选出了能用于临床检测的5种金属相关炎症因子. 基于这些炎症因子的两步MR进一步证实了COPD向AD转变的高风险, 并显示了这些炎症因子可作评估COPD患者是否罹患AD的重要参考, 为AD的诊疗提供了潜在的标志物及治疗靶点.

关键词 孟德尔随机化, 阿尔兹海默病, 炎症, 金属相关炎症因子, 干扰素- γ

作为一类神经退行性疾病, 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的特点是导致患者认知能力下降、记忆丧失、行为和人格改变. 伴随中国人口的老龄化趋势, 接近千万国人罹患AD, 给社会的持续发展带来了严峻挑战^[1,2].

AD发病机制不清晰, 而炎症发展作为AD发病的潜在因素受到了广泛关注. 不仅AD与神经炎症之间的关系已被广泛研究, 而且越来越多的文献支持AD可能起源于神经炎症以外的多种炎症^[3]. 其中, 牙周炎(periodontal disease, PD)的主要致病菌及其分泌蛋白可通过血脑屏障进入病人脑部, 继而诱发AD^[4]. 同样, 以胃

肠道慢性炎症为特征的克罗恩病(Crohn's disease, CD)^[5], 常见呼吸道炎症慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)^[6]以及我国高发的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)^[7]感染均被认为可能会导致AD发病. 但是, 传统观察性研究的随访时间短且样本量小^[8], 很难确定炎症与AD转变的因果关系, 更缺乏对转变关键蛋白的挖掘.

相较于观察性研究, 孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析在近三年来被广泛用于AD相关研究. 通过MR分析, PD的遗传易感性被认为与大脑多个皮质区域的表面积和厚度增加有关, 这表明PD对大

引用格式: 陈红安, 张慧琼, 江南. 整合型孟德尔随机化分析阐明炎症发展与阿尔茨海默病发病的因果关系. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 819–828
Chen H A, Zhang H Q, Jiang N. Unveiling the causal link between inflammation and Alzheimer's disease via integrated Mendelian randomization analysis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 819–828, doi: 10.1360/SSV-2024-0369

脑皮质结构有潜在的影响^[9]。而一项使用全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据集的MR分析显示, 严重的新型冠状病毒感染会增加AD的风险, 但轻度的感染却不会显著增加这种风险^[10]。将多种MR分析与共定位(colocalization)研究及蛋白-蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)研究整合到一起的整合型MR分析不仅能更加精准地判别疾病因果关系, 更加有利于筛选疾病转变的关键蛋白。这种整合型MR研究方法证明了极低密度脂蛋白是AD与癌症关联的关键蛋白, AD发展可能通过影响免疫系统来降低AD病人罹患癌症的风险^[11]。

本课题组和合作者长期聚焦于疾病相关金属蛋白的筛选及功能验证^[12-14]。本研究通过整合型MR分析去判别除神经炎症外的常见炎症发展与AD发病的因果关系, 以筛选与AD因果关系最显著的炎症, 继而得到该炎症向AD转变的关键蛋白以及与关键蛋白密切相关的金属相关炎症因子。本工作将为AD的诊疗提供潜在的生物标志物和治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 实验设计

如图1所示, 本研究首先选择了常见的4种急性炎症及其对应的4种慢性炎症用于双向MR分析, 以探究其发展与AD发病的因果关系。根据已有报道, 这些常见的非神经性炎症虽然与AD发病有潜在联系^[4-7], 但因果关系及关联机制却依旧不清晰。此外, 所选急性

炎症及其对应的慢性炎症的发病部位和发病机制基本类似, 但发展时间有显著性差异, 从而通过相互对比来说明短时间感染发炎与长时间感染发炎对于AD发病的影响。4种急性炎症包含急性牙周炎(acute periodontitis, AP)、甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)感染、细菌性肺炎(bacterial pneumonia, BP)和细菌性肠炎(bacterial enteritis, BE)。4种相应的慢性炎症包括慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)、HBV感染、COPD和CD。随后, 多变量MR(multivariate MR, MVMR)分析被用于排除重复SNP, 从而降低双向MR分析中由于炎症相似性和相关性产生的混淆效应。双向MR以及MVMR分析共同确认COPD是AD的特定危险因素, 继而通过共定位及PPI分析筛选出了两者转变的关键蛋白。最后, 与所筛蛋白密切相关的临床可检测生物标志物被用为两步MR分析的中介。这5种生物标志物是炎症因子也是金属相关蛋白, 包括载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)、干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)、白细胞介素-1 α (interleukin-1alpha, IL-1 α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和C反应蛋白(C reactive protein, CRP)。

上述MR分析利用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)作为工具变量(instrumental variables, IVs)。为了确保有效的因果推断, 所选的IVs必须满足3个假设: (1) IVs独立于混杂因素, (2) IVs与暴露强相关, (3) IVs仅通过暴露影响结局^[15]。所有MR分析通过使用R软件4.3.1版本的“TwoSampleMR”, “MVMR”和“Mendelian randomization”三种R包实现。

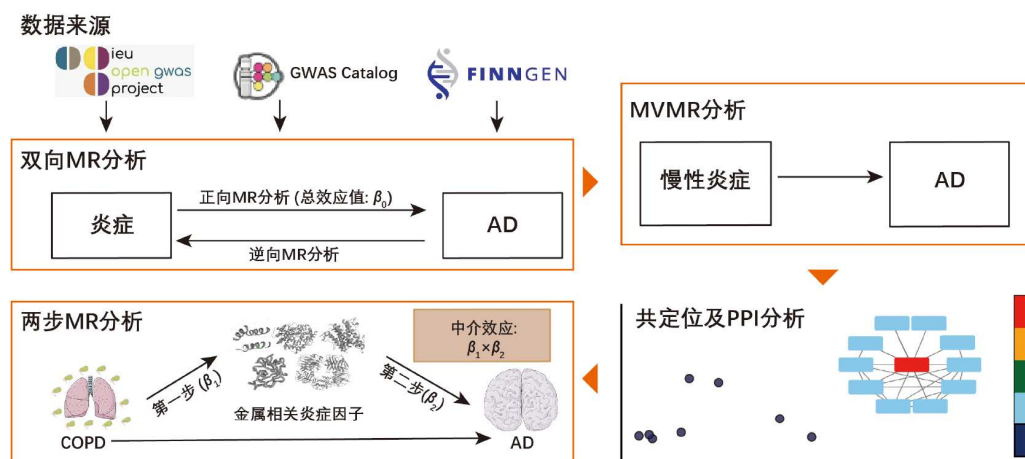


图1 整合型MR分析探究炎症与AD间因果关系的工作流程示意图

Figure 1 Workflow of integrated MR analyses investigating the causal relationship between inflammation and AD

1.2 数据来源

所研究AD、炎症和中介变量相关的GWAS数据下载于FinnGen Biobank数据库(<https://www.finnngen.fi/en>)、GWAS Catalog数据库(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)及IEU OpenGWAS项目数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)^[16~18]。所选数据细节列于网络版附表1。用于同AD的GWAS数据进行共定位分析的肺部数据来自eqtlGen数据库(<https://www.eqtlgen.org/phase1.html>)。

1.3 IVs选择

在选择有效的IVs时, 3种方法被用来满足1.1节所列的三个假设。首先, 本研究确定了与暴露密切相关的SNP($P < 1 \times 10^{-5}$)。其次, 考虑在欧洲人群中观察到的连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD), 仅独立SNP(kb=10000, $r^2 < 0.001$)被用作为IVs。最后, F 统计量被用来评估IVs的统计强度($F = \beta^2 / \text{se}^2$), 并根据相关文献报道^[19], $F > 10$ 的案例被定义为IVs与暴露因素间有强相关性。

1.4 双向MR分析及MVMR分析

本研究的双向MR分析及MVMR分析使用了3种主流MR分析方法共同来评估了所选炎症与AD间的因果关系。这3种方法包括逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、加权中位数法(weighted median)及MR-Egger法。同时, 该部分通过使用MR多效性残差和异常值(MR pleiotropy RESidual sum and outlier, MR-PRESSO)来识别水平多效性异常值并纠正可能存在的失真, 并使用比值比(odds ratios, OR)及95%置信区间(confidence interval, CI)来评估与疾病发生的相对风险。其中, OR值大于1时的暴露因素(疾病发展或蛋白表达量变化)被视为是结局(疾病发展或蛋白表达量变化)的危险因素, 即暴露因素会导致结局发生。OR值小于1时的暴露因素被视为是结局的保护因素, 即暴露因素会避免结局发生^[10,11,20]。

当慢性炎症被认作为暴露时, 不同类型的炎症之间可能存在相互作用。为此, MVMR分析被用于去除重复的SNP, 以消除以上混淆情况^[21]。MVMR分析以慢性炎症为暴露, AD为结局。

1.5 共定位及PPI分析

该部分首先通过用“coloc”R包进行共定位分析, 评

估了5个假设: H0, SNP与任何性状均无关联; H1, SNP仅与一个性状相关; H2, SNP仅与其他性状相关; H3, SNP与两种性状相关, 但有不同的因果变异; H4, SNP与这两个性状和相同的因果变异相关。H4假设的后验概率(posterior probability of hypothesis 4, PPH4)大于或等于0.90的蛋白被筛选为炎症与AD间转变的关键蛋白^[22,23]。本研究利用共定位分析鉴定编号为rs2927608的SNP确定了关键蛋白, 内质网氨基肽酶1(endoplasmic reticulum aminopeptidase 1, ERAP1), 继而通过STRING数据库(<https://cn.string-db.org>)构建出PPI网络, 以筛选与ERAP1显著相关的临床可检测蛋白。

1.6 两步MR分析

两步MR分析被用来评估所选生物标志物作为中介变量在所选炎症与AD间的中介效应。第一步计算特定炎症疾病对中介变量的因果效应值(β_1), 第二步则计算中介变量对AD的因果效应值(β_2)。此外, 双向MR分析中的正向分析基于IVW法提供了总效应值(β_0)。根据相关文献^[24], 中介效应= $\beta_1 \times \beta_2$, 中介效应占比= $100\% \times (\beta_1 \times \beta_2) / \beta_0$ 。

2 结果

2.1 慢性炎症发展向AD发病的单向转化

经过筛选, 本研究得到了足够的SNP作为暴露IVs。各IVs的 F 统计量均大于10, 说明本研究不存在弱IVs偏倚。

双向MR分析结果表明, 相较于急性炎症, 慢性炎症的发展存在单方向转变为AD的可能。如图2A及网络版附图1所示, 4种慢性炎症都是罹患AD的高风险因素(CP对AD, OR=1.067, 95% CI: 1.016~1.119, $P=0.013$; HBV对AD, OR=1.036, 95% CI: 1.015~1.057, $P=0.001$; COPD对AD, OR=1.175, 95% CI: 1.134~1.216, $P=1.015 \times 10^{-14}$; CD对AD, OR=1.041, 95% CI: 1.016~1.065, $P=0.002$)。相较下, 急性炎症中的AP和BE发展与AD发病仅有轻微的相关性(AP对AD, OR=1.031, 95% CI: 1.031~1.006, $P=0.017$; BE对AD, OR=1.030, 95% CI: 1.005~1.055, $P=0.017$)。而HAV和BP的发展与AD没有显著因果关系(HAV对AD, OR=1.009, 95% CI: 0.991~1.058, $P=0.328$; BP对AD, OR=1.120, 95% CI: 0.999~1.240, $P=0.067$)(网络版附图

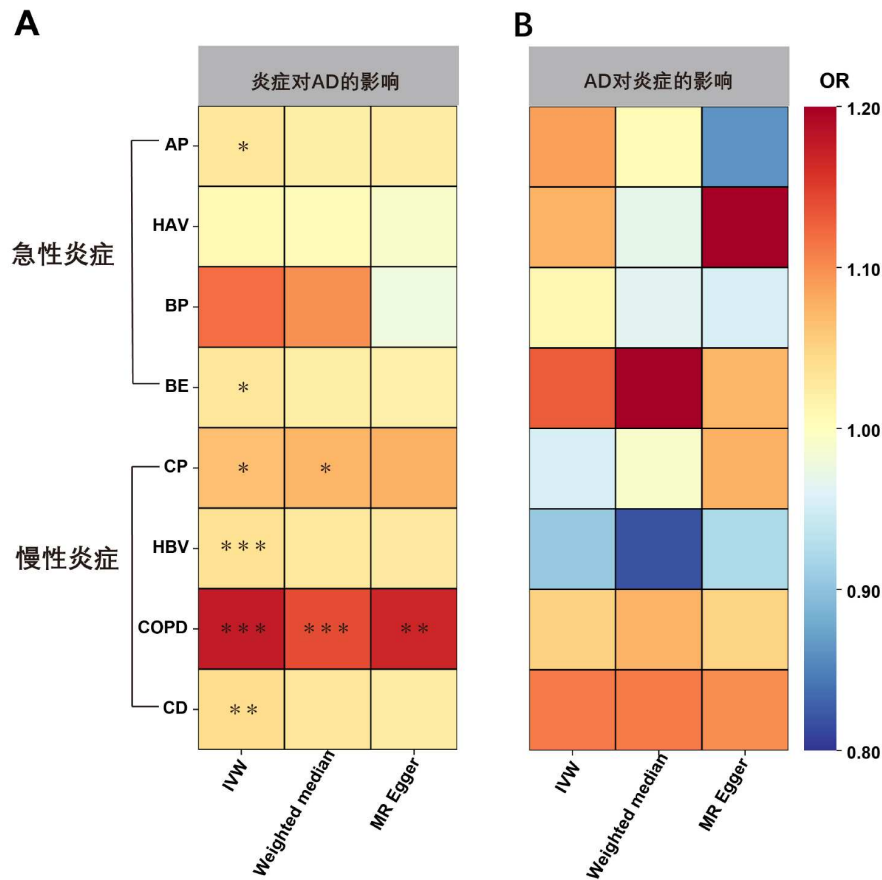


图2 所选炎症与AD间的双向MR分析热谱。A: 炎症作为暴露, AD作为结局。B: AD作为暴露, 炎症作为结局。*, $P<0.05$; **, $P<0.01$; ***, $P<0.001$

Figure 2 Heat map of bidirectional MR analysis depicting the causal relationship between selected inflammatory factors and AD. A, Inflammations as exposures and AD as the outcome. B, AD as the exposure and inflammations as outcomes. *, $P<0.05$; **, $P<0.01$; ***, $P<0.001$

2). 在4种慢性炎症当中, COPD发展是罹患AD最显著的危险因素。这一结论也得到了其他两种MR分析结果的支持(weighted median, $OR=1.140$, 95% CI: $1.081\sim1.199$, $P=1.248\times10^{-5}$; MR Egger, $OR=1.168$, 95% CI: $1.066\sim1.270$, $P=0.004$) (网络版附图1)。与之相反, 逆向MR分析则表明AD的发病不太可能加剧炎症的进展。当以AD为暴露, 以炎症为结局时, 所得统计结果的P值均大于0.05, 这表明两者无显著性关系(图2B及网络版附图2)。

2.2 COPD是AD的特定危险因素

MVMR分析被用于去除重复的SNP^[21], 从而进一步验证慢性炎症发展向AD发病的单向转变。如图3所示, MVMR结果中的OR值均大于1, 与双向MR分析中的正向MR分析结果保持一致; 但仅有以COPD为AD

危险因素时, IVW法分析结果中的 $P<0.05$, 具备统计显著性。这表明所选炎症中, COPD发展是AD发病的特定危险因素。

2.3 共定位及PPI分析筛得的关键蛋白

基于COPD发展是AD发病的显著危险因素, 本研究对AD的GWAS数据与来自eqtlGen数据库的肺部数据开展了共定位分析。如图4所示, 编号为rs2927608的SNP是所选区域(± 1 Mb)内的共同致病变异位点(PPH4=1), 其对应的蛋白为ERAP1。随即展开的PPI分析以ERAP1为中心, 发现易于临床检测的IFN- γ 与ERAP1密切相关(网络版附图3)。

2.4 基于关键蛋白的两步MR分析

以所选关键蛋白为中介变量的两步MR分析进一

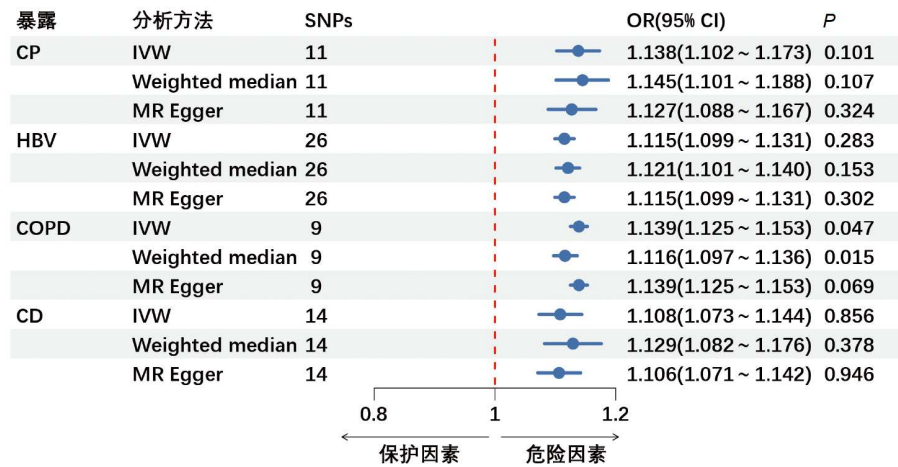


图 3 验证慢性炎症与AD间因果关系的MVMR分析森林图

Figure 3 Forest plot of MVMR analysis illustrating the causal relationship between chronic inflammation and AD

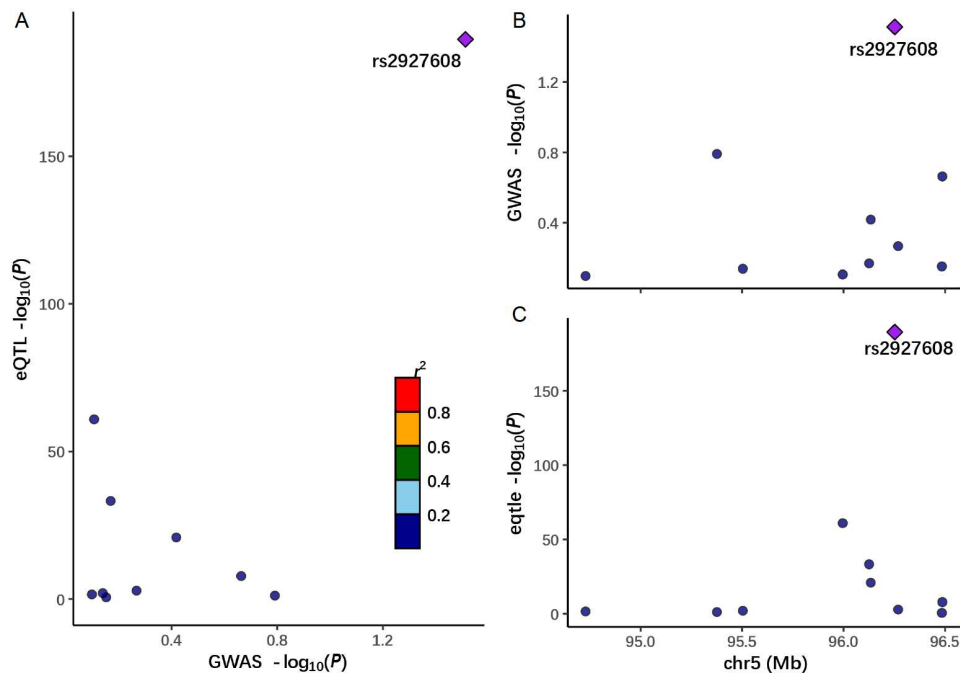


图 4 ERAP1变异位点的SNP的共定位分析结果. 图中每个点代表一个SNP, 相关关系以 $-\log_{10}(P)$ 值表示. 紫色菱形点(rs2927608)是在AD的GWAS数据中以LD(r^2)值评估的先导变异, 即ERAP1的变异位点. A: 先导变异与GWAS及eQTL相关关系的对比图. B: 先导变异与GWAS的相关关系图. C: 先导变异与eQTL的相关关系图

Figure 4 Colocalization analysis of SNPs at the ERAP1 variant locus. Each point in the figure represents a single SNP, with the association represented by the $-\log_{10}(P)$ value. The purple diamond (rs2927608) denotes the lead variant of ERAP1, as identified through LD (r^2) in GWAS data for AD. A, Comparative plot illustrating the associations of the lead variant with both GWAS and eQTL data. B, Plot showing the association of the lead variant with GWAS data. C, Plot showing the association of the lead variant with eQTL data

步验证了COPD发展是AD发病的高风险因素. 本研究选择IFN- γ 和其他金属相关4种炎症因子(APOE, IL-1 α , IL-6和CRP)作为中介进行两步MR. 两步MR的第一步

分析结果显示, COPD对所选关键蛋白均呈现显著正向关联. 基于IVW法计算所得OR值为1.059~1.340, P 值为 $7.177 \times 10^{-25} \sim 1.138 \times 10^{-7}$ (网络版附图4). 第二步所

得结果与第一步结果保持一致, 所选关键蛋白与AD发病间也均都有显著性正向关联。基于IVW法计算所得OR值为1.076~1.333, P 值为 $1.178 \times 10^{-5} \sim 9 \times 10^{-3}$ (网络版附图5)。

2.5 所选关键蛋白的中介效应分析

我们通过计算中介效应来探究所选关键蛋白在介导COPD发展向AD发病转变过程中贡献的比例。本研究最开始的双向MR分析给出了总效应值 $\beta_0=0.139$ 。两步MR分析则分别得到了COPD对所选蛋白的效应值 $\beta_1=0.057 \sim 0.293$, 以及所选蛋白对AD的效应值 $\beta_2=0.092 \sim 0.287$ 。以此计算出的5种蛋白的中介效应比例为12.6%~23.9%(表1)。

2.6 敏感性分析

为保证整合型MR分析结果的正确, 本研究完成了系统的敏感性分析, 包括科克伦 Q 检验(Cochran's Q test)、MR-Egger截距检验、MR-PRESSO全局检验及 F 统计量计算。其中, Cochran's Q 检验的 P 值均大于0.05, 表明所有MR分析均无异质性。与之类似, MR-Egger截距检验显示, MR分析基本不存在水平多效性(网络版附图1, 2, 4和5)。所有MR-PRESSO全局检验均未发现任何显著的异常值, IVs的 F 统计量均大于10。

3 讨论

炎症发展被认为可能是AD发病的重要因素。考虑炎症的异质性, 本研究选择了除神经炎症以外的4种常见急性炎症及4种对应的慢性炎症。这些炎症被认为与AD发病有潜在关联^[4~7], 但因果关系及关联机制不清晰。本研究由此开展了整合型MR分析, 逐步证明了COPD发展是AD发病的特定危险因素, 并对介

导它们转变的关键蛋白进行了筛选和验证, 从而为诊疗炎症发展向AD发病提供了潜在的标志物及治疗靶点。

双向MR分析结果(图2)首先表明了慢性炎症才是AD发展的危险因素, 而急性炎症发展与AD发病没有显著关联。以AD作为结局的正向MR分析结果显示, 当4种慢性炎症被视为暴露, OR值范围为1.036~1.175。而当4种急性炎症作为暴露时, OR值接近或小于1(网络版附图1)。我们将此归纳为慢性炎症发展向AD发病的单向转变。现有报道普遍认为急性神经炎症在发展为慢性炎症后, 会持续释放各种炎症因子, 从而加剧炎症, 损害神经元并在体内引起各种病理变化, 并最终导致包括AD发病在内的多种慢性损伤^[25]。以上实验结果显示非神经炎症类的慢性炎症发展对AD发病起到了类似效果。伴随炎症的发作, 病患体内的长期细菌感染可能通过诱导 β 淀粉样蛋白($\text{amyloid } \beta, \text{A}\beta$)蛋白积累和tau蛋白磷酸化, 持续激活脑内巨噬细胞, 加剧A β 和tau的病理化特征, 从而诱发AD^[26,27]。这可能是AD发病机制的一种。但是, 炎症的繁多种类及异质性迫使本研究在所选4种非神经炎症类慢性炎症中找到与AD发病联系最为显著的疾病用于进一步研究。

双向MR分析及后续MVMR分析则进一步表明4种慢性炎症中的COPD才是AD的特定危险因素。在正向MR分析中, COPD与AD之间的因果关系最为显著(COPD对AD, OR=1.175, 95% CI: 1.134~1.216, $P=1.015 \times 10^{-14}$)。随后, MVMR被用于排除重叠的SNPs^[21]。其结果用于矫正之前的双向MR分析, 进而表明只有COPD对应的 P 值小于0.05(图3)。因此, 所选炎症中COPD的发展最具转变为AD发病的可能。临床数据和MR分析均表明, COPD可能是AD患者早期发展为执行功能障碍综合征的独立危险因素^[28,29]。当COPD作暴露, AD作结局时, OR值范围被报道为

表1 5种中介在COPD与AD因果通路中的中介效应比例

Table 1 Mediating proportion of five mediators in the causal pathway from COPD on AD

中介	β_0 (95% CI)	β_1 (95% CI)	β_2 (95% CI)	中介效应占比(95% CI)
APOE	0.139(0.123~0.137)	0.293(0.190~0.395)	0.106(0.058~0.154)	23.9%(20.8%~27.0%)
IFN- γ	0.139(0.123~0.137)	0.172(0.108~0.235)	0.102(0.026~0.179)	13.5%(12.2%~14.8%)
IL-1 α	0.139(0.123~0.137)	0.186(0.127~0.245)	0.103(0.020~0.186)	14.7%(13.4%~16.0%)
IL-6	0.139(0.123~0.137)	0.205(0.149~0.260)	0.092(0.020~0.163)	14.5%(13.2%~15.8%)
CRP	0.139(0.123~0.137)	0.057(0.046~0.068)	0.287(0.159~0.416)	12.6%(12.0%~13.3%)

1.01~1.05^[29]. 以上所得OR值范围高于报道值, 进一步证实了COPD发展与AD发病间十分显著的单向转变可能. 对于年长者, AD的致死率远高于COPD^[30,31]. 因此, 为临床诊疗找到介导COPD发展向AD发病转变的关键物质至为重要.

为了找到COPD发展向AD发病转变当中的关键蛋白, 本研究开展了共定位分析. 结果显示ERAP1是COPD和AD之间的关键蛋白(图4). ERAP1作用于加压素和催产素等神经肽, 继而可能影响神经退行性疾病的发展^[32]. 基于我们对相关文献的检索, ERAP1为首次被认为是介导COPD发展向AD发病的关键蛋白. 但是, ERAP1属于细胞内蛋白^[33], 无法作为临床可检测的生物标志物. 本研究随即以ERAP1为中心, 通过PPI分析筛选出了可作为临床生物标志物的IFN- γ (网络版附图3)^[34]. 为了能给COPD向AD转变提供更多的潜在标志物及治疗靶点, 本研究还根据IFN- γ 的蛋白功能及临床可检性, 筛选了其他4种蛋白用于整合型MR分析中的两步MR分析. 一方面, IFN- γ 是临床检测中常见的炎症因子^[35]. 另一方面, IFN- γ 可以调节人体铁(Fe)稳态平衡^[36]. 而越来越多的文献表明, 铜(Cu)、Fe及锌(Zn)稳态的失调与AD发病密不可分, 相应金属蛋白是研究AD发展的关键^[37,38]. 因此, 本研究还筛选了其他4种同样参与金属稳态调节且临床可检的炎症因子, 即APOE, IL-1 α , IL-6和CRP. 其中, APOE异构体通过半胱氨酸残基与Zn和Cu相互作用, 可调节Cu在大脑中的积累^[39,40]. IL-1 α 是一种Cu结合蛋白, Cu暴露可显著上调其表达量^[41]. IL-6被报道可调节肝细胞中的Zn代谢^[42], 而血浆中的Cu浓度将影响CRP的表达情况^[43].

基于所选关键蛋白为中介变量的两步MR分析进一步验证了COPD病患罹患AD的可能. COPD对所选关键蛋白呈现显著正向关联, 继而关键蛋白对AD均呈显著正向关联. 这一结果与之前的双向MR及MV MR分析结果保持一致. 基于双向MR分析提供的总效应 β_0 以及两步MR分析提供的 β_1 与 β_2 , 我们计算并得到IFN- γ 的中介效应占比13.5%, APOE, IL-1 α , IL-6和CRP的

中介效应高于或与IFN- γ 相当(表1). 这显示所选5种蛋白均能成为有效的临床可检测标志物, 其表达水平应被视为评估COPD患者是否具备罹患AD风险的关键指标. 这一建议与以往MR分析的结论不同^[29], 但与大规模回顾性病例研究的结果一致^[44].

本研究通过设计和调整所使用的整合型MR分析方法, 开展系统的敏感性分析, 以减少相关方法的局限性, 从而提升实验结果的可靠性. 首先, 由于APOE基因亚型和CRP表达水平具有种族差异性^[45], 本研究所用数据均使用欧洲人群数据. 其次, 考虑到满足全基因组显著性阈值($P < 5 \times 10^{-8}$)的SNP的数量过少^[46], 本研究放宽了炎症和5种选定中介的IVs选择阈值($P < 1 \times 10^{-5}$). 为此, 我们使用了MR-PRESSO来降低该阈值所导致的偏倚^[47], 并进一步通过计算F统计量来保证IVs的统计强度^[48]. 以上结果中各IVs的F统计量均大于10, 说明本研究没有弱IVs偏倚. 再次, PPH4 ≥ 0.90 的蛋白才被筛选为炎症与AD间转变的关键蛋白. 此处PPH4的阈值高于文献报道值^[23], 从而进一步提高了所筛选关键蛋白的可靠性. 最后, 本研究中所有MR分析均无异质性, 基本不存在水平多效性, 从而保障了本项目对疾病因果关系的判定^[49].

4 结论

本研究通过整合型MR分析阐明了炎症发展与AD发病的因果关系. 双向MR分析首先确定了慢性炎症向AD的单向转变, 继而结合MV MR分析证明了慢性炎症中的COPD才是AD的特定危险因素. 随后的共定位分析进一步确定了ERAP1是COPD和AD之间的关键蛋白. 为方便临床检测, 本研究筛选并得到了与ERAP1关联密切的IFN- γ 以及其他4种蛋白(APOE, IL-1 α , IL-6和CRP). 基于所选蛋白的两步MR及中介分析进一步证明了COPD病患罹患AD的可能, 并指出所选蛋白表达量变化可被视为疾病转化的关键指标. 这项研究促进了对炎症与AD联系的理解, 并提供所筛选的关键蛋白作为疾病转化的潜在标志物及治疗靶点.

参考文献

- 1 Mo W. Epigenetic dysregulation in Alzheimer's disease based on single-cell multi-omics (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2024, 54: 1307–1309 [莫玮. 阿尔茨海默病发病的遗传基础研究取得新突破——基于单细胞多组学的阿尔茨海默病表观遗传学机制解析. *中国科学: 生命科学*, 2024,

- 54: 1307–1309]
- 2 Better M A. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2023, 19: 1598–1695
 - 3 Botella Lucena P, Heneka M T. Inflammatory aspects of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2024, 148: 31
 - 4 Dominy S S, Lynch C, Ermini F, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*, 2019, 5: eaau3333
 - 5 Kamer A R. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 2010, 74: 1157–1158
 - 6 Lange P. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of infection. *Pneumonol Alergol Pol*, 2009, 77: 284–288
 - 7 Tan C H, Chang M C, Tsai W F, et al. Different profiles of neurocognitive impairment in patients with hepatitis B and C virus infections. *Sci Rep*, 2022, 12: 10625
 - 8 Beca J M, Chan K K W, Naimark D M J, et al. Impact of limited sample size and follow-up on single event survival extrapolation for health technology assessment: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*, 2021, 21: 282
 - 9 Wang M, Wang Z, Zhao D, et al. Periodontitis causally affects the brain cortical structure: a Mendelian randomization study. *J Periodontal Res*, 2024, 59: 381–386
 - 10 Baranova A, Cao H, Zhang F. Causal effect of COVID-19 on Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study. *J Med Virol*, 2023, 95: e28107
 - 11 Dong Z, Xu M, Sun X, et al. Mendelian randomization and transcriptomic analysis reveal an inverse causal relationship between Alzheimer's disease and cancer. *J Transl Med*, 2023, 21: 527
 - 12 Jiang N, Li H, Sun H. Recognition of proteins by metal chelation-based fluorescent probes in cells. *Front Chem*, 2019, 7: 560
 - 13 Jiang N, Zhao S, Wang S, et al. Proteomics of *Streptococcus mutans* to reveal the antibiofilm formation mechanism of Ag/ZnO nanocomposites with light-emitting diode radiation. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 7741–7757
 - 14 Lu J, Liu X, Li X, et al. Copper regulates the host innate immune response against bacterial infection via activation of ALPK1 kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121: e2311630121
 - 15 Emdin C A, Khera A V, Kathiresan S. Mendelian randomization. *JAMA*, 2017, 318: 1925
 - 16 Bellenguez C, Küçükali F, Jansen I E, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet*, 2022, 54: 412–436
 - 17 Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson G T, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nat Commun*, 2022, 13: 480
 - 18 Sun B B, Maranville J C, Peters J E, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature*, 2018, 558: 73–79
 - 19 Luo J, Xu Z, Noordam R, et al. Depression and inflammatory bowel disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *J Crohns Colitis*, 2022, 16: 633–642
 - 20 Hancock M, Kent P. Interpretation of dichotomous outcomes: risk, odds, risk ratios, odds ratios and number needed to treat. *J Physiother*, 2016, 62: 172–174
 - 21 Chan L S, Malakhov M M, Pan W. A novel multivariable Mendelian randomization framework to disentangle highly correlated exposures with application to metabolomics. *Am J Hum Genet*, 2024, 111: 1834–1847
 - 22 Ouyang Y, Chen Y, Chen K, et al. Mendelian randomization and colocalization analysis reveal novel drug targets for myasthenia gravis. *Hum Genomics*, 2024, 18: 43
 - 23 Zhang C, Qin F, Li X, et al. Identification of novel proteins for lacunar stroke by integrating genome-wide association data and human brain proteomes. *BMC Med*, 2022, 20: 211
 - 24 Zhang F, Xian D, Feng J, et al. Causal relationship between Alzheimer's disease and cardiovascular disease: A bidirectional Mendelian randomization analysis. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15: 9022–9040
 - 25 Wang C, Zong S, Cui X, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Front Immunol*, 2023, 14: 1117172
 - 26 Bibi F, Yasir M, Sohrab S, et al. Link between chronic bacterial inflammation and alzheimer disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13: 1140–1147
 - 27 Kinney J W, Bemiller S M, Murtishaw A S, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2018, 4: 575–590
 - 28 Tondo G, De Marchi F, Terazzi E, et al. Chronic obstructive pulmonary disease may complicate Alzheimer's disease: a comorbidity problem.

- Neurol Sci*, 2018, 39: 1585–1589
- 29 Higbee D, Granell R, Walton E, et al. Examining the possible causal relationship between lung function, COPD and Alzheimer's disease: a Mendelian randomisation study. *BMJ Open Respir Res*, 2021, 8: e000759
 - 30 Lancôt K L, Hahn-Pedersen J H, Eichinger C S, et al. Burden of illness in people with Alzheimer's disease: a systematic review of epidemiology, comorbidities and mortality. *J Prevention Alzheimers Dis*, 2024, 11: 97–107
 - 31 Park S C, Kim D W, Park E C, et al. Mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide populationbased cohort study. *Korean J Intern Med*, 2019, 34: 1272–1278
 - 32 Țiburcă L, Zaha D C, Jurca M C, et al. The role of aminopeptidase ERAP1 in human pathology—A review. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46: 1651–1667
 - 33 Marusina A I, Ji-Xu A, Le S T, et al. Cell-specific and variant-linked alterations in expression of ERAP1, ERAP2, and LNPEP aminopeptidases in psoriasis. *J Investig Dermatol*, 2023, 143: 1157–1167.e10
 - 34 Saric T, Chang S C, Hattori A, et al. An IFN- γ -induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides. *Nat Immunol*, 2002, 3: 1169–1176
 - 35 Sun X, Luo G, Li X, et al. The relationship between inflammatory markers, clinical characteristics, and cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2024, 274: 1365–1374
 - 36 Nairz M, Fritsche G, Brunner P, et al. Interferon- γ limits the availability of iron for intramacrophage *Salmonella typhimurium*. *Eur J Immunol*, 2008, 38: 1923–1936
 - 37 Squitti R, Ventriglia M, Simonelli I, et al. Copper imbalance in Alzheimer's disease: meta-analysis of serum, plasma, and brain specimens, and replication study evaluating *ATP7B* gene variants. *Biomolecules*, 2021, 11: 960
 - 38 Chaudhari V, Bagwe-Parab S, Buttar H S, et al. Challenges and opportunities of metal chelation therapy in trace metals overload-induced Alzheimer's disease. *Neurotox Res*, 2023, 41: 270–287
 - 39 Kanninen K M, White A R. Chapter 21—Abnormal function of metalloproteins underlies most neurodegenerative diseases, in Biometals in neurodegenerative diseases. In: White A R, Aschner M, Costa L G, et al, Ed. Biometals in Neurodegenerative Diseases. Academic Press, 2017. 415–438
 - 40 Chen Y, Wang L, Geng J, et al. Apolipoprotein E deletion has no effect on copper-induced oxidative stress in the mice brain. *Biosci Rep*, 2018, 38: BSR20180719
 - 41 Fiskerstrand C E, Roy D J, Green I, et al. Cloning, expression and characterization of ovine interleukins 1 α and β . *Cytokine*, 1992, 4: 418–428
 - 42 Liuzzi J P, Lichten L A, Rivera S, et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 6843–6848
 - 43 Yuan Y, Long P, Liu K, et al. Multiple plasma metals, genetic risk and serum C-reactive protein: A metal-metal and gene-metal interaction study. *Redox Biol*, 2020, 29: 101404
 - 44 Ferguson A C, Tank R, Lyall L M, et al. Alzheimer's disease susceptibility gene apolipoprotein E (*APOE*) and Blood Biomarkers in UK Biobank (N=395,769). *J Alzheimer Dis*, 2020, 76: 1541–1551
 - 45 Belloy M E, Andrews S J, Le Guen Y, et al. *APOE* genotype and Alzheimer disease risk across age, sex, and population ancestry. *JAMA Neurol*, 2023, 80: 1284
 - 46 Mavromatis L A, Rosoff D B, Cupertino R B, et al. Association between brain structure and alcohol use behaviors in adults. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79: 869
 - 47 Li J, Wang J, Yang M, et al. The relationship between major depression and delirium: A two-sample Mendelian randomization analysis. *J Affective Disord*, 2023, 338: 69–73
 - 48 Gan T, Hu J, Liu W, et al. Causal association between anemia and cardiovascular disease: a 2-sample bidirectional Mendelian randomization study. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12: e029689
 - 49 Dong R, Zhang Q, Peng H. Gastroesophageal reflux disease and the risk of respiratory diseases: a Mendelian randomization study. *J Transl Med*, 2024, 22: 60

Unveiling the causal link between inflammation and Alzheimer's disease via integrated Mendelian randomization analysis

CHEN HongAn, ZHANG HuiQiong & JIANG Nan*

*Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, School of Environmental Ecology and Biological Engineering,
Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China*

** Corresponding author; E-mail: 19099101@wit.edu.cn*

With the increasing incidence and mortality rates in China, Alzheimer's disease (AD) poses a significant challenge to sustainable societal development. Inflammatory progression has been recognized as a pivotal factor in AD pathogenesis; however, the molecular mechanisms driving the transition to AD remain unveiled, leaving the causal relationship between inflammation and AD inadequately elucidated. To address this, this manuscript conducted an integrated Mendelian randomization (MR) analysis. Bidirectional MR analysis revealed that chronic inflammation can unilaterally progress to AD, while multivariable MR further identified chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a specific risk factor for AD. Colocalization and protein-protein interaction studies pinpointed endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 as a critical mediator between COPD and AD, leading to the identification of five metal-associated inflammatory factors suitable for clinical detection. Two-step MR analysis based on these inflammatory factors corroborated the high risk of COPD transitioning to AD and highlighted their potential as key markers for evaluating AD susceptibility in COPD patients. These findings offer potential biomarkers and therapeutic targets for the diagnosis and treatment of AD.

Mendelian randomization, Alzheimer's disease, inflammation, metal-associated cytokines, interferon-gamma

doi: [10.1360/SSV-2024-0369](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0369)