

虚弱与胸痛不适的因果关系：一项双向孟德尔随机化研究

王先艳^{1a}, 张哲^{1b}, 任继刚², 郭金莲², 雷泉^{1b}

1. 川北医学院附属医院 a. 疼痛科, b. 中医科, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院中西医临床医学系, 四川 南充 637000

【摘要】 目的 利用大规模全基因组关联研究的汇总数据,通过孟德尔随机化分析探究虚弱和胸痛不适之间的因果关系。**方法** 使用双向孟德尔随机研究虚弱与胸痛不适的因果关系,并采用 Weighted-median、MR-Egger 和 IVW 方法估计因果关系及其稳健性。此外进行包括 Cochran's Q 检验、MR-PRESSO、MR-Egger 截距检验和 leave-one-out 分析在内的敏感性分析,以提高研究结果的可靠性。**结果** 基因预测的虚弱和胸痛不适之间存在双向因果关系。以虚弱为暴露,胸痛不适为结局,虚弱与胸痛不适之间呈负性因果关系 ($OR=0.89, 95\% CI 0.88 \sim 0.90, P<0.05$),以胸痛不适为暴露,虚弱为结局,胸痛不适与虚弱之间也呈负性因果关系 ($OR=0.21, 95\% CI 0.12 \sim 0.35, P<0.05$)。**结论** 虚弱与胸痛不适之间存在双向因果关系,随着虚弱的增加,产生胸痛不适的风险降低。反之,随着胸痛不适的增加,产生虚弱的风险降低。

【关键词】 虚弱;胸痛不适;孟德尔随机化;因果关系

【中图分类号】 R339.38;R54

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)05-0088-05

The causal relationship between frailty and chest pain discomfort: a two-way Mendelian randomization study

WANG Xian-yan^{1a}, ZHANG Zhe^{1b}, REN Ji-gang², GUO Jin-lian², LEI Xiao^{1b} 1a. Department of Pain, 1b. Department of Traditional Chinese Medicine, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Department of Chinese and Western Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

【Corresponding author】 LEI Xiao

【Abstract】 Objective To explore the causal relationship between frailty and chest pain discomfort by Mendelian randomization analysis using pooled data from a large-scale genome-wide association study. **Methods** A two-way Mendelian randomization study was used to investigate the causal relationship between frailty and chest pain discomfort. Weighted-median, MR-Egger, and IVW methods were used to estimate the causal relationship and assess its robustness. In addition, sensitivity analyses such as Cochran's Q test, MR-PRESSO, MR-Egger intercept test, and leave-one-out analyses were performed to improve the reliability of the findings. **Results** There was a bidirectional causal relationship between genetically predicted frailty and chest pain discomfort. Taking frailty as the exposure and chest pain discomfort as the outcome, there was a negative causal relationship between frailty and chest pain discomfort ($OR=0.89, 95\% CI=0.88 \sim 0.90, P<0.05$). Taking chest pain discomfort as the exposure and frailty as the outcome, there was also a negative causal relationship between chest pain discomfort and frailty ($OR=0.21, 95\% CI=0.12 \sim 0.35, P<0.05$). **Conclusions** This study confirms a bidirectional causal relationship between frailty and chest pain discomfort. As frailty increases, the risk of developing chest pain discomfort decreases. Conversely, as chest pain discomfort increases, the risk of developing frailty decreases.

【Key words】 Frailty; Chest pain discomfort; Mendelian randomization; Causal relationship

胸痛主要是指胸前区的疼痛和不适感,患者常主诉闷痛、紧缩感、烧灼感、针刺样痛、压榨感、撕裂样痛、刀割样痛等,以及一些难以描述的症状。其原因以分为心源性胸痛(心肌梗死、心绞痛、扩心病、心肌炎、主动脉夹层)与非心源性胸痛(呼吸系统疾病、消化系统疾病、神经系统疾病、骨骼肌肉系统疾病)^[1],来自英国的一项全面医疗研究数据库指出^[2],大约每 1000 人年中有 15.5 例出现胸痛,且随年龄增长其发生率上升,尤其在男性中更为常

见。虚弱是指由于机体生理系统功能的逐渐衰退,导致在应激事件发生后,机体虚弱性增加,内环境稳态失衡的一种医学状态^[3]。常表现为步行速度减慢、疲惫、握力降低、运动量减少以及体重减轻,虚弱通常伴随一系列不良后果,包括残疾、住院、生活质量下降、医源性并发症以及过早死亡^[4]。其发病原因与疾病、厌食、营养不良、抑郁、社会因素等相关^[5,6],可导致不良结局包括跌倒、骨折、痴呆、残疾、认知能力下降、住院、住院和死亡率增加,且导致医疗成本和使用增加^[5]。尽管目前的观察性研究表明虚弱与心血管疾病发生的风险有关^[7]。但考虑到这些研究结果中的反向因果关系和混杂因素可能导致的偏差也很重要^[8]。因此,确定虚弱与胸痛不适之间的因果关系至关重要。孟德尔随机法(Mendelian randomization, MR)是推断风险因素与

【基金项目】 四川省科技计划重点研发项目(编号: 2021YFS0058);南充市科技局市校企合作重大项目(编号: 19SXHZ0439);南充市名老中医青年项目(编号: YAZX22-QN-01);川北医学院校级科研发展基金项目(编号: CBY21-QA21)

【通讯作者】 雷泉

疾病结果之间因果关系的可靠方法^[9]。这种方法利用遗传变异作为工具变量(IV)来估计因果效应,最大限度减少了混杂因素和反向因果关系造成的偏差^[10]。为了研究虚弱对胸痛不适的因果效应,我们进行了双向孟德尔随机化分析,以期临床提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究数据为公开数据,研究不需要单独的伦理批准。为了避免样本量的重叠,胸痛不适与虚弱的全基因组关联研究(GWAS)汇总统计量分别来源于 Gwas ieu (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/>)和 Gwas Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits>)数据库。其中,Atkins 等^[11]在 2021 年的一项大型 GWAS 荟萃分析提供了与虚弱相关的 SNP,该分析来自英国生物样本库 [$n=164610$, 年龄 (64.1 ± 2.8) 岁,女性 51.3%,男性 48.7%] 和 TwinGene [$n=10,616$, 年龄 (58.3 ± 7.9) 岁,女性 52.5%] 的欧洲参与者。胸痛与不适的 GWAS 数据发布于 2017 年, GWASID 是 ukb-a-295, 包含 334053 个欧洲人群样本量(实验组 vs 对照组: 51,937 vs 282,116), SNP 数量为 10894596 个。

1.2 方法 孟德尔随机化要求工具变量满足三个假设^[12]:假设一:工具变量必须与暴露显著相关。假设二:工具变量必须独立于与暴露-结果相关的任何混杂因素。假设三:工具变量只能通过与暴露相关来影响结果。为了满足这些假设,我们建立了以下参数:①按照显著性水平为 $P < 5 \times 10^{-7}$ 筛选独立且重要的 SNPs。②为确保 SNP 的独立性,在 10,000kb 的距离内,将连锁不平衡 r^2 阈值设为 ≥ 0.001 ,其中 r^2 根据 1000 基因组计划参考面板^[13]计算。③评估工具强度的 F 值设定为 >10 ^[14]。采用三种方法进行两样本双向孟德尔随机(MR)分析,以计算估计值:逆方差加权(IVW)法、MR-Egger 法和加权中位数(WM)法,其中 IVW 法得出的结果作为主要分析指标^[15]。采用 MR-PRESSO 方法,通过剔除离群变量来检测和校正水平多向性^[16]。

1.3 统计学方法 应用 R (4.3.1 版) 和 “MR-PRESSO” 和 “Two-Sample-MR” 统计学软件包进行分析处理数据。在敏感性分析中使用 Cochran 的 Q 统计量^[17]来评估工具间的异质性。 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义,则采用随机效应模型进行后续分析,否则采用固定效应模型^[18]。为了检测和解释水平多效性,首先进行 MR-Egger 截距检验,评估截距与零之间差异的显著性,该检验有助于确定遗传工具变量中是否存在水平多向性^[19]。还采用撇除敏感性检验来评估单个单核苷酸多态性(SNPs)对总

体结果的影响,如果单个 SNP 对总体结果有重大影响^[20],则将其排除在分析之外,并使用其余工具计算 MR 结果。

2 结果

2.1 虚弱对胸痛不适的因果影响 根据条件筛选出与虚弱相关的 43 个有效 SNP 进行计算,单个 SNP 的 F 统计量值均大于 10。在计算时有 2 个 SNP (rs555911977, rs374943348) 在胸痛不适的结局变量中未能发现,同时 MR-PRESSO 检验发现离群 SNP (rs12131852, rs17379561), 删除以上 4 个 SNP 后,最终纳入 39 个 SNP 进行计算。Cochran's Q_{test} 检验表明,虚弱与胸痛不适之间异质性较小 ($Q_{test-ivw}=42.97, P=0.27$), 见表 1 与图 1。因此采用固定效应模型。IVW 估计结果表明,虚弱与胸痛或不适之间呈负性因果关系 ($OR=0.89, 95\% CI: 0.88 \sim 0.90, P=1.23 \times 10^{-52}$), Weighted-median 计算结果同样支持两者之间呈负性关系 ($OR=0.89, 95\% CI: 0.87 \sim 0.91, P=1.12 \times 10^{-19}$), 虽然 MR-Egger 计算结果 ($OR=0.93, 95\% CI: 0.86 \sim 1.00, P=5.83 \times 10^{-2}$) 不支持两者之间关系,但方向与 IVW 和 Weighted-median 保持一致性(图 2)。使用 MR-Egger 截距检验进行的敏感性分析表明不存在水平多向性 (MR-Egger 截距 $= -9.10 \times 10^{-4}, P=0.26$), 见图 3。剔除分析没有发现对总体结果有显著影响的单个 SNP, 表明结果稳健(见图 4)。

2.2 胸痛不适对虚弱的因果影响 根据筛选条件筛选出与胸痛不适相关的 15 个有效 SNP 进行计算,单个 SNP 的 F 统计量值均大于 10。MR-PRESSO 检验发现离群 SNP (rs2031477, rs34763586), 最终纳入 13 个 SNP 进行计算。Cochran's Q_{test} 检验表明,胸痛不适与虚弱之间存在异质性 ($Q_{test-ivw}=21.19, P=0.05$), 见表 2 与图 5。因此采用随机效应模型。IVW 估计结果表明,胸痛不适与虚弱之间呈负性因果关系 ($OR=0.21, 95\% CI: 0.12 \sim 0.35, P=1.67 \times 10^{-9}$), Weighted-median 计算结果同样支持两者之间呈负性关系 ($OR=0.22, 95\% CI: 0.12 \sim 0.40, P=8.29 \times 10^{-7}$), 虽然 MR-Egger 计算结果 ($OR=0.39, 95\% CI: 0.07 \sim 2.07, P=2.93 \times 10^{-1}$) 不支持两者之间关系,但方向与 IVW 和 Weighted-median 保持一致性(图 6)。使用 MR-Egger 截距检验进行的敏感性分析表明不存在水平多向性 (MR-Egger 截距 $= -3.84 \times 10^{-3}, P=0.45$), 见图 7。剔除分析没有发现对总体结果有显著影响的单个 SNP, 表明结果稳健(见图 8)。

表 1 虚弱对胸痛不适的因果影响计算结果

暴露	结局	SNP	计算方法	OR	95% CI	P	Q 值	QP	MR_egger_截距	P-截距
虚弱	胸痛不适	39	IVW	0.89	0.88 ~ 0.90	1.23×10^{-52}	42.97	0.27	—	—
			MR_Egger	0.93	0.86 ~ 1.00	5.83×10^{-2}	41.50	0.28	-9.10×10^{-4}	0.26
			Weighted-median	0.89	0.87 ~ 0.91	1.12×10^{-19}	—	—	—	—

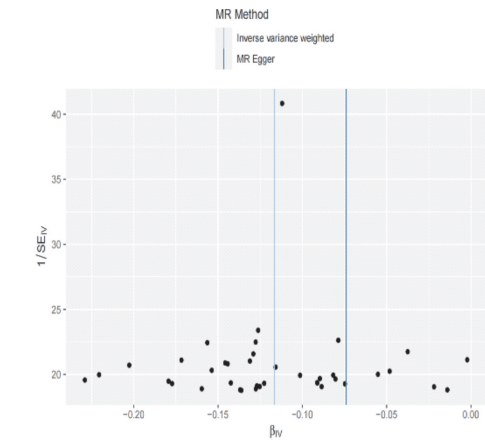


图 1 虚弱对胸痛不适的因果关系漏斗图

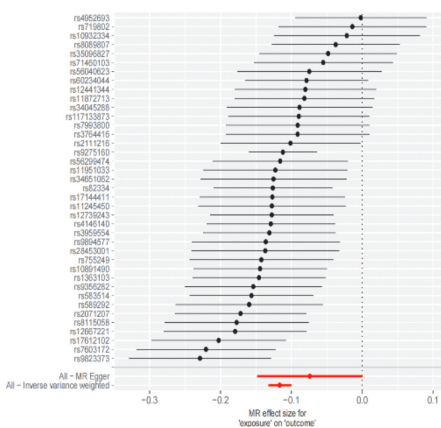


图 2 虚弱对胸痛不适的因果关系的森林图

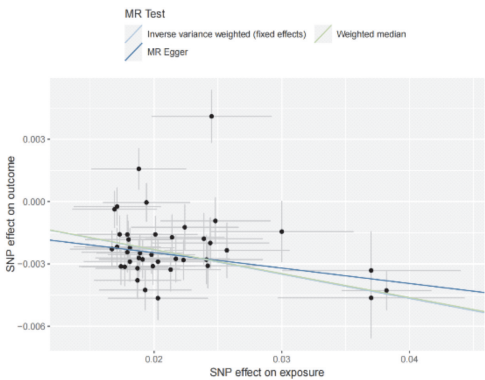


图 3 虚弱对胸痛不适的因果关系的散点图

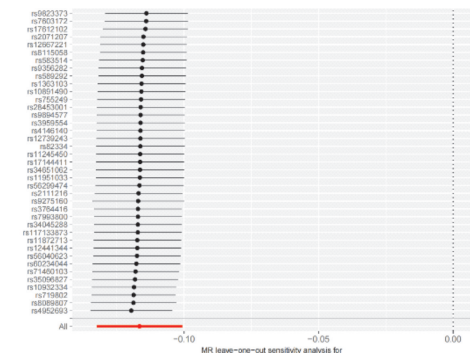


图 4 虚弱对胸痛不适的因果关系的留一法图

表 2 胸痛不适对虚弱的因果影响计算结果

暴露	结局	SNP	计算方法	OR	95% CI	P	Q 值	Q_P	MR_egger_截距	P-截距
胸痛不适	虚弱	13	IVW	0.21	0.12 ~ 0.35	1.67×10^{-9}	20.08	0.04	—	—
			MR_Egger	0.39	0.07 ~ 2.07	2.93×10^{-1}	21.19	0.05	-3.84×10^{-3}	0.45
			Weighted-median	0.22	0.12 ~ 0.40	8.29×10^{-7}	—	—	—	—

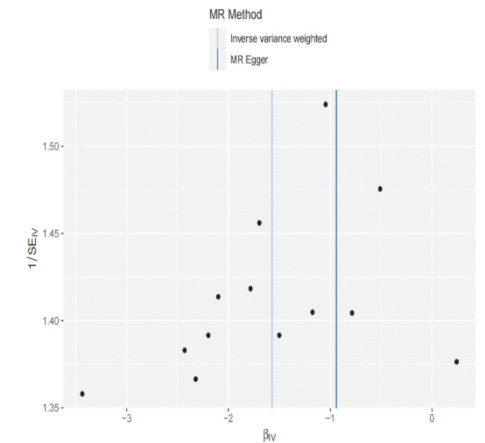


图 5 胸痛不适对虚弱的因果关系漏斗图

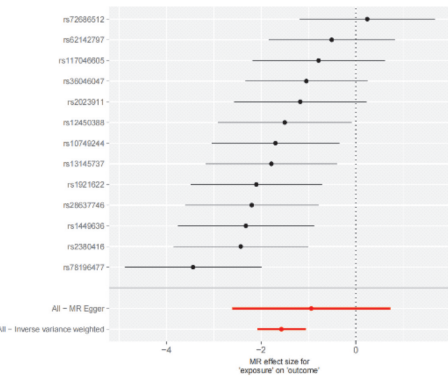


图 6 胸痛不适对虚弱的因果关系的森林图

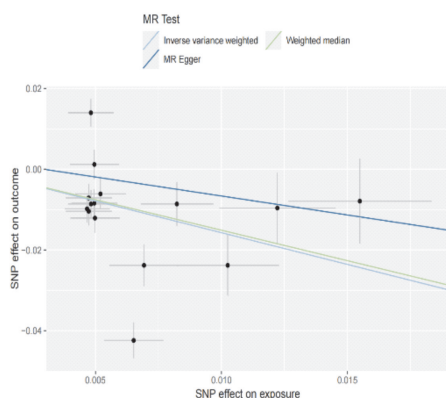


图7 胸痛不适对虚弱的因果关系的散点图

3 讨论

在这项双向 MR 研究中,我们观察到遗传预测的虚弱与胸痛不适之间有显著的负性相关因果关系,反向分析提供了证据,表明胸痛不适与虚弱显著负性相关。我们的研究强调了虚弱与胸痛不适之间的双向因果关系。

既往报道指出冠状动脉粥样硬化性心脏病患者发生胸痛的风险最高^[2],而动脉粥样硬化性心血管疾病是导致我国城乡居民死亡原因的第一位,占死因构成的 40% 以上^[21]。研究指出,中国居民的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯水平从 2002 ~ 2012 年有明显升高,高密度脂蛋白胆固醇明显降低,≥18 岁人群血脂异常患病率明显升高^[22],这些因素共同导致我国心血管疾病防控的负担持续增加,形势严峻^[23]。虚弱在所有成年人年龄段均可见,且与衰老密切相关,虚弱的患病率可能随着人口年龄的增长而增加,一项纳入 12 万老年人的荟萃分析表,虚弱和虚弱前期的发生率估计分别为每 1000 人年 43.4 例和 150.6 例新发病例^[24],在所有老年医院住院患者中,约有 47.4% 身体虚弱;另有 25.8% 为虚弱前期^[25];有规律的身体活动和锻炼已被证明可以在一定程度上防止男女、疾病的所有阶段和生命周期的所有阶段的多种虚弱成分^[26]。

本研究发现虚弱与胸痛不适之间呈现负性因果关系,分析原因可能与营养不良有重要的关系,营养不良是导致虚弱的重要原因之一^[27],虚弱的患者为保证机体的正常代谢,消耗机体脂肪等能量物质,常常伴随着体重的减轻^[28],还会导致肌肉、骨骼的损失^[29]。研究指出,冠状动脉粥样硬化是由于血液中总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白的异常升高而导致^[30, 31],然而,观察性研究表明虚弱患者体内的上臂围、小腿围、胆固醇和低密度脂蛋白低于非虚弱患者^[32],因此,虚弱的患者冠状动脉粥样硬化的风险较低,发生胸痛不适的情况减少,二者呈负性的因果关系。反向的孟德尔随机化研究二者

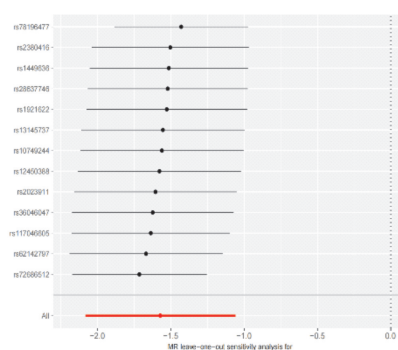


图8 胸痛不适对虚弱的因果关系的留一法图

之间呈负性的因果关系,表明胸痛越剧烈患者虚弱状态更少,分析原因可能是胸痛患者冠心病更严重,体内脂类等危险因素更高,营养充实,虚弱状态更少,进一步验证正向的推理。因此,对于体质虚弱患者,应当少摄入高脂肪、高胆固醇饮食,避免导致冠脉病变而引发胸痛不适。

本研究的优势在于利用大型 GWAS 数据集来分析虚弱与胸痛或不适之间的因果关系,较大的数据集通常能更准确地反映因果关系,并得出更接近事实的估计值。我们采用了双向孟德尔随机化方法相结合的方法来控制混杂因素并进一步验证因果关系。本研究的结果为虚弱与胸痛不适之间因果关系的认识提供了见解和健康指导。此外,还采用了三种不同的分析方法,都得出了一致的肯定结果,从而表明本研究结果的可靠性。我们还进行了敏感性分析,包括 MR-Egger、MR-PRESSO 和 leave-one-out 敏感性分析,以识别和解决异常值的存在,从而确保我们的结果和结论的准确性和可靠性。

此外,本研究也存在一些局限性:首先,尽管利用了一个大型的 GWAS 数据集,但胸痛的原因尚多,主要围绕冠心病进行分析,对其他原因导致的胸痛需要进一步分析,在其影响方面并没有区分开来,缺乏区分可能会影响结论。其次,本研究只关注遗传因素的因果关系,没有考虑环境影响和其他影响暴露和结果的关键因素。再次,本研究主要考察了欧洲人群,这限制了我们的研究结果在其他人群中的推广性。而且我们的结论是基于对现有数据的分析得出的,随着未来的研究纳入更广泛、更大规模的样本,目前的结论可能会有所改变。最后,目前还缺乏虚弱患者发生胸痛或不适的临床多中心、大样本、随机对照的观察性研究,来进一步验证该结果。

【参考文献】

[1] 宋田佳. 急诊科急性胸痛病人病因临床分析[J]. 中西医结合

心脑血管病杂志, 2020,18(10):1659-1660.

- [2] Ruigomez A, Rodriguez LA, Wallander MA, et al. Chest pain in general practice; incidence, comorbidity and mortality [J]. *Fam Pract*, 2006,23(2):167-174.
- [3] Feenstra M, Oud F, Jansen CJ, et al. Reproducibility and responsiveness of the Frailty Index and Frailty Phenotype in older hospitalized patients[J]. *BMC Geriatr*, 2021,21(1):499.
- [4] Jiang R, Noble S, Sui J, et al. Associations of physical frailty with health outcomes and brain structure in 483 033 middle-aged and older adults; a population-based study from the UK Biobank[J]. *Lancet Digit Health*, 2023,5(6):e350-e359.
- [5] Doody P, Lord JM, Greig CA, et al. Frailty: Pathophysiology, Theoretical and Operational Definition (s), Impact, Prevalence, Management and Prevention, in an Increasingly Economically Developed and Ageing World [J]. *Gerontology*, 2023,69(8):927-945.
- [6] Takeuchi H, Uchida HA, Kakio Y, et al. The Prevalence of Frailty and its Associated Factors in Japanese Hemodialysis Patients[J]. *Aging Dis*, 2018,9(2):192-207.
- [7] Chen L, Li X, Lv Y, et al. Physical frailty, adherence to ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study[J]. *Age Ageing*, 2023,52(1):311.
- [8] Sekula P, Del GMF, Pattaro C, et al. Mendelian Randomization as an Approach to Assess Causality Using Observational Data [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016,27(11):3253-3265.
- [9] Chen X, Hong X, Gao W, et al. Causal relationship between physical activity, leisure sedentary behaviors and COVID-19 risk; a Mendelian randomization study [J]. *J Transl Med*, 2022,20(1):216.
- [10] Zhou W, Liu G, Hung RJ, et al. Causal relationships between body mass index, smoking and lung cancer: Univariable and multivariable Mendelian randomization[J]. *Int J Cancer*, 2021,148(5):1077-1086.
- [11] Atkins JL, Jylhava 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.
- [12] Zhang Y, Wang R, Tang X, et al. A Mendelian Randomization Study of the Effect of Tea Intake on Type 2 Diabetes [J]. *Front Genet*, 2022,13:835917.
- [13] Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A global reference for human genetic variation[J]. *Nature*, 2015,526(7571):68-74.
- [14] Huang D, Lin S, He J, et al. Association between COVID-19 and telomere length: A bidirectional Mendelian randomization study[J]. *J Med Virol*, 2022,94(11):5345-5353.
- [15] Chen J, Yuan S, Fu T, et al. Gastrointestinal Consequences of Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glycemic Homeostasis: A Mendelian Randomization Study[J]. *Diabetes Care*, 2023,46(4):828-835.
- [16] 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]. *Nat Genet*, 2018,50(5):693-698.
- [17] Georgakis MK, Malik R, Anderson CD, et al. Genetic determinants of blood lipids and cerebral small vessel disease; role of high-density lipoprotein cholesterol [J]. *Brain*, 2020,143(2):597-610.
- [18] Bowden J, Hemani G, Davey SG. Invited Commentary: Detecting Individual and Global Horizontal Pleiotropy in Mendelian Randomization-A Job for the Humble Heterogeneity Statistic [J]. *Am J Epidemiol*, 2018,187(12):2681-2685.
- [19] Bowden J, Davey SG, Haycock PC, et al. Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016,40(4):304-314.
- [20] Hemani G, Bowden J, Davey SG. Evaluating the potential role of pleiotropy in Mendelian randomization studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2018,27(R2):R195-R208.
- [21] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告-2021, 2021 [M]. 北京:科学出版社, 2023.
- [22] 国家卫生计生委. 中国居民营养与慢性病状况报告-2015 年 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [23] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019,16(4):203-212.
- [24] Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, et al. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2019,2(8):e198398.
- [25] He B, Ma Y, Wang C, et al. Prevalence and Risk Factors for Frailty among Community-Dwelling Older People in China: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Nutr Health Aging*, 2019,23(5):442-450.
- [26] Landi F, Abbatecola AM, Provinciali M, et al. Moving against frailty: does physical activity matter[J]. *Biogerontology*, 2010,11(5):537-545.
- [27] 王涛涛, 李园园, 石小天, 等. 营养对衰弱影响的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2021,24(6):673-677.
- [28] Li CY, Al SS, Karmarkar A, et al. Early frailty transition predicts 15-year mortality among nondisabled older Mexican Americans[J]. *Ann Epidemiol*, 2018,28(6):362-367.
- [29] Fougere B, Morley JE. Editorial: Weight Loss is a Major Cause of Frailty[J]. *J Nutr Health Aging*, 2017,21(9):933-935.
- [30] 李聪, 高永红. 非高密度脂蛋白胆固醇水平与老年冠心病患者冠脉病变程度的相关性分析[J]. *中国医药导报*, 2023,20(8):66-69.
- [31] Budoff M. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease[J]. *Am J Cardiol*, 2016,118(1):138-145.
- [32] Liang H, Li X, Lin X, et al. The correlation between nutrition and frailty and the receiver operating characteristic curve of different nutritional indexes for frailty[J]. *BMC Geriatr*, 2021,21(1):619.

(收稿日期:2024-03-20;修回日期:2024-07-02)

(本文编辑:彭 羽)