

淀粉样前体蛋白及其血浆多肽与脑小血管病神经影像标志物的因果关联

——一项孟德尔随机化研究

彭艺文^{1*}, 贾龙滨¹, 秦扬帆²

¹长沙理工大学数学与统计学院, 湖南 长沙

²南华大学衡阳医学院, 附属妇幼保健院, 麻醉与危重医学科, 湖南 衡阳

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月21日

摘要

目的: 为明确血浆淀粉样蛋白标志物与脑小血管病(CSVD)的遗传因果关联, 本研究整合孟德尔随机化(MR)与贝叶斯共定位分析开展系统探究。方法: 基于大规模全基因组关联研究(GWAS)汇总统计数据, 以血浆淀粉样前体蛋白(APP)、 β -淀粉样蛋白40 ($A\beta$ 40)、 β -淀粉样蛋白42 ($A\beta$ 42)及 $A\beta$ 40/ $A\beta$ 42比值为暴露因素, CSVD全谱系神经影像学亚型为结局指标, 通过MR分析筛查因果关联, 贝叶斯共定位分析验证可靠性。结果: 经双重验证, $A\beta$ 40/ $A\beta$ 42比值及 $A\beta$ 42水平升高与脑白质高信号体积(WMHV)扩大、严格脑叶脑微出血(CMB)风险增加存在显著因果关联(均 $P < 0.05$), 且在APOE基因rs429358位点存在极强共定位证据(PP.H4均 > 0.99); MR分析显示APP水平升高与WMHV增加相关, $A\beta$ 42及 $A\beta$ 40/ $A\beta$ 42比值与各向异性分数(FA)降低以及平均弥散率(MD)升高相关, 但未获共定位支持。反向MR分析未发现CSVD对血浆淀粉样蛋白标志物的反向因果效应。结论: 血浆 $A\beta$ 42水平升高及 $A\beta$ 40/ $A\beta$ 42比值失衡是CSVD脑白质损伤与脑叶CMB的独立因果风险因素, 且受APOE基因调控; APP与CSVD的关联需进一步验证。本研究为CSVD早期标志物筛选与病因机制研究提供了遗传学证据。

关键词

淀粉样前体蛋白, β -淀粉样蛋白, 脑小血管病, 孟德尔随机化, 共定位分析

Causal Associations between Amyloid Precursor Protein, Its Plasma Peptides, and Neuroimaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease

—A Mendelian Randomization Study

*通讯作者。

文章引用: 彭艺文, 贾龙滨, 秦扬帆. 淀粉样前体蛋白及其血浆多肽与脑小血管病神经影像标志物的因果关联[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1764-1773. DOI: 10.12677/acm.2026.1651980

Yiwen Peng^{1*}, Longbin Jia¹, Yangfan Qin²¹School of Mathematics and Statistics, Changsha University of Science & Technology, Changsha Hunan²Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, The Affiliated Maternity and Child Health Care Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang Hunan

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 21, 2026

Abstract

Objective: To elucidate the genetic causal associations between plasma amyloid biomarkers and cerebral small vessel disease (CSVD), we performed a systematic investigation by integrating Mendelian randomization (MR) and Bayesian colocalization analysis. **Methods:** Based on the summary statistics from large-scale genome-wide association studies (GWAS), we selected plasma amyloid precursor protein (APP), amyloid- β 40 ($A\beta$ 40), amyloid- β 42 ($A\beta$ 42), and the $A\beta$ 40/ $A\beta$ 42 ratio as exposures, and the full spectrum of neuroimaging subtypes of CSVD as outcomes. MR analysis was performed to screen for potential causal associations, and Bayesian colocalization analysis was applied to validate the reliability of the identified associations. **Results:** Dual validation from both analyses confirmed that elevated $A\beta$ 40/ $A\beta$ 42 ratio and $A\beta$ 42 levels were significantly causally associated with enlarged white matter hyperintensity volume (WMHV) and increased risk of strictly lobar cerebral microbleeds (all $P < 0.05$), with strong colocalization evidence at the rs429358 locus of the apolipoprotein E (APOE) gene (all posterior probability for hypothesis 4, $PP.H4 > 0.99$). MR analysis alone revealed that elevated APP levels were associated with increased WMHV, and elevated $A\beta$ 42 levels and $A\beta$ 40/ $A\beta$ 42 ratio were associated with decreased fractional anisotropy (FA) and increased mean diffusivity (MD), while these associations were not supported by colocalization analysis. No reverse causal effect of CSVD on plasma amyloid biomarkers was detected in reverse MR analysis. **Conclusion:** Elevated plasma $A\beta$ 42 levels and imbalance of the $A\beta$ 40/ $A\beta$ 42 ratio are independent causal risk factors for white matter injury and strictly lobar cerebral microbleeds in CSVD, and this effect is modulated by the APOE gene locus. The association between APP and CSVD requires further validation. This study provides genetic evidence for the identification of early biomarkers and the exploration of etiological mechanisms of CSVD.

Keywords**Amyloid Precursor Protein, Amyloid- β , Cerebral Small Vessel Disease, Mendelian Randomization, Colocalization Analysis**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)是导致老年人认知功能下降、痴呆以及缺血性和出血性卒中的主要病因之一[1]。在神经影像学上, CSVD 表现为一系列高度相关的病理形态学改变, 核心亚型包括脑白质高信号体积(White Matter Hyperintensity Volume, WMHV)、腔隙性脑梗死(Lacunar Infarcts, LI)、脑微出血(Cerebral Microbleeds, CMB)以及扩大的血管周围间隙(Enlarged Perivascular Spaces, EPVS) [2]。

此外,基于扩散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)的白质微观结构指标——各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)降低和平均弥散率(Mean Diffusivity, MD)升高,还能在宏观病灶出现前,敏锐地反映出白质纤维束的早期损伤[3]。尽管 CSVD 带来了沉重的临床与社会负担,但其潜在的病理生理机制具有高度异质性,至今尚未完全阐明。

近年来, β -淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)稳态失衡在 CSVD 发病机制中的核心作用,受到了领域内的广泛关注[4]。研究表明,淀粉样前体蛋白(Amyloid Precursor Protein, APP)的异常代谢与裂解,不仅是阿尔茨海默病神经退行性病变的核心驱动因素,其在脑微小血管壁的异常沉积,更会直接造成血脑屏障破坏、微循环障碍及血管内皮损伤[5]。作为 APP 异常裂解的直接下游代谢产物,外周血浆中的 A β 多肽(尤其是 A β 40、A β 42,以及二者的比值 A β 40/A β 42),能直观反映 APP 的代谢失衡状态[6]。这些外周血液指标也被广泛视为评估中枢神经系统淀粉样蛋白负荷、血管壁沉积情况及类淋巴系统清除效率的可靠生物标志物,为研究 CSVD 全谱系的病理进展提供了关键切入点。

既往多项基于社区人群与临床队列的观察性研究,已对血浆 A β 水平与 CSVD 的关联展开了初步探索。基于鹿特丹研究的大样本横断面分析显示,血浆 A β 38、A β 40、A β 42 水平升高,与 LI、CMB、WMHV 等 CSVD 核心影像标志物的负荷增加显著相关,其中 A β 38、A β 40 还与 CSVD 相关的记忆领域认知损伤存在独立关联[7];长达 9 年的 RUN DMC 前瞻性队列进一步发现,基线血浆 A β 水平不仅能反映 CSVD 的严重程度,还可预测 CSVD 的长期进展,且不同 A β 亚型呈现出病理特异性——A β 38、A β 40 主要关联白质高信号进展与新发腔隙性脑梗死,A β 42 则特异性预测新发脑微出血[8];后续基于 SPRINT 试验的研究也证实,反映脑淀粉样蛋白负荷的血浆 A β 40/A β 42 比值,与白质高信号对认知障碍的风险存在加性叠加效应[9]。但上述研究均为观察性设计,既无法排除潜在混杂因素的干扰,也难以明确 A β 异常与 CSVD 之间是否存在反向因果关联,二者是否存在独立的因果关系至今尚未阐明。

孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)以与暴露因素强相关的遗传变异为工具变量(Instrumental Variable, IV),能有效克服观察性研究中常见的混杂偏倚与反向因果局限,但该方法易受水平多效性干扰,进而影响因果推断的可靠性[10]。而贝叶斯共定位分析,可通过评估暴露与结局是否共享同一因果遗传变异[11],验证 MR 分析的核心假设,二者相辅相成,能为因果关联提供更严谨的遗传学证据。因此,本研究基于大规模全基因组关联研究汇总统计数据,整合两样本 MR 与贝叶斯共定位分析方法,系统探究血浆淀粉样蛋白核心标志物与 CSVD 神经影像学亚型的遗传因果关联,旨在明确淀粉样蛋白沉积在 CSVD 发生中的致病作用,为该病的早期标志物筛选与病因机制研究提供科学依据。

2. 材料和方法

2.1. 研究设计

为明确淀粉样蛋白核心标志物与 CSVD 全谱系神经影像学亚型间的遗传因果关联,厘清淀粉样蛋白沉积在 CSVD 发生发展中的致病作用,同时解决既往研究因果推断不足、假阳性结果难以排除的局限,本研究整合双向两样本 MR 与位点特异性贝叶斯共定位分析开展系统研究(图 1)。其中,MR 分析用于全面筛查二者间的潜在因果关联,并验证双向因果效应;共定位分析则用于严格区分真正共享的因果变异与连锁不平衡(Linkage Disequilibrium, LD)带来的混杂因素,验证 MR 核心假设、排除水平多效性导致的假阳性,为因果推断提供更稳健的遗传学证据。

MR 分析的有效性,依赖于工具变量需满足的三个核心假设:1)相关性:候选工具变量与淀粉样蛋白标志物暴露需存在强遗传关联;2)独立性:工具变量需独立于研究的潜在混杂因素;3)排他性:工具变量仅能通过暴露因素对 CSVD 结局产生效应,不存在水平多效性。

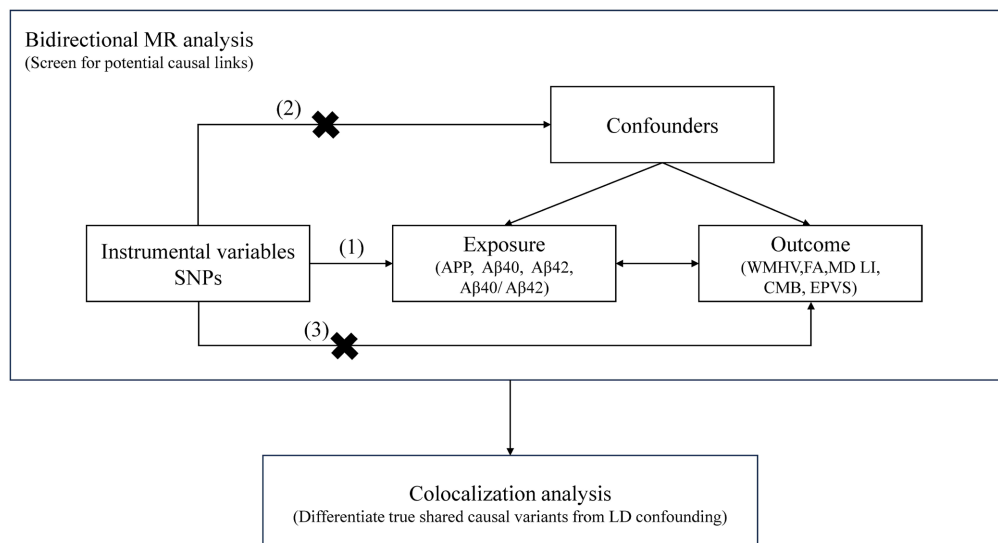


Figure 1. Study flow chart

图 1. 研究流程图

2.2. 数据来源

本研究采用双向两样本孟德尔随机化设计开展分析，所有暴露因素与结局指标的数据，均来源于已公开发表的大规模全基因组关联研究汇总统计数据。纳入的原始研究均已通过所属机构伦理委员会审批，所有受试者均签署书面知情同意书，本研究基于公开的汇总级数据开展，无需额外伦理审批。

本研究所使用的暴露数据中，APP (prot-a-139)来源于英国生物样本库 IEU OpenGWAS Project 数据库 (<https://opengwas.io/>)；Aβ40/Aβ42 比值(GCST011943)、Aβ40 (GCST011942)、Aβ42 (GCST011941)均来源于 GWAS Catalog 数据库(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/downloads/summary-statistics>)。

本研究所使用的结局数据中，CMB (混合型 CMB 与严格脑叶型 CMB)以及 EPVS 的 GWAS 数据来源于 GWAS Catalog 数据库；WMHV、FA、MD、LI 的 GWAS 数据来源于 Cerebrovascular Disease Knowledge Portal 数据库(<https://cd.hugeamp.org/>)。

2.3. 工具变量筛选

本研究针对不同血浆淀粉样蛋白相关标志物，采用差异化的显著性阈值完成工具变量筛选：针对血浆 Aβ40、Aβ42 水平及 Aβ40/Aβ42 比值 3 项标志物，均以全基因组显著性水平 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为固定筛选阈值，纳入达到该显著性标准的单核苷酸多态性(Single-Nucleotide Polymorphism, SNP)作为候选工具变量；针对 APP，因全基因组显著性阈值下符合要求的有效 SNP 数量不足，为保障后续 CSVD 各表型因果推断分析的顺利开展与结果可靠性，将筛选阈值放宽至 $P < 5 \times 10^{-6}$ 。

随后通过 PLINK 2.0 软件进行 LD clumping 分析，以 1000 基因组计划欧洲人群第 3 版数据为参考面板，设置 clumping 窗口大小为 10,000 kb、步长为 1 kb、连锁不平衡阈值 $r^2 < 0.001$ ，每个独立连锁不平衡区域内仅保留关联 P 值最低的 SNP。最终通过 F 统计量评估候选工具变量的强度，仅保留 F 统计量 > 10 的工具变量纳入后续孟德尔随机化分析，以规避弱工具变量倚倚对因果效应估计的干扰，F 统计量计算公式为 $F = R^2(N-K-1)/[K(1-R^2)]$ 。

2.4. 孟德尔随机化分析

本研究通过 R 软件(4.4.3 版本)，利用 TwoSampleMR 包(0.6.14 版本)完成 MR 分析。主要分析方法采用

逆方差加权法(Inverse Variance Weighting, IVW)和沃尔德比值法(Wald Ratio): 当暴露因素存在多个有效工具变量时, 采用 IVW 法进行因果效应估计; 当暴露因素仅存在单个有效工具变量时, 采用 Wald Ratio 法进行因果效应估计。同时, 采用 MR-Egger 回归、加权中位数法、简单模式法和加权模式法作为补充验证方法。

此外, 为避免严格全基因组显著性阈值下筛选出的可用工具变量过少(如仅有单一 SNP)、导致常规敏感性分析无法开展的局限, 本研究进一步引入了 MR-APSS (Mendelian Randomization Accounting for Pleiotropy and Sample Structure)方法进行补充分析[12]。该方法允许适当放宽工具变量的纳入阈值以整合更多多基因信号, 并在高斯混合模型框架下利用全基因组汇总数据, 有效校正潜在的水平多效性和样本重叠带来的偏差, 能在工具变量有限的情况下, 提供更具统计效能且更稳健的因果效应估计。

本研究通过一系列严格的敏感性分析, 验证结果的可靠性: 采用 Cochran's Q 检验评估各工具变量间的异质性; 为检测潜在的水平多效性, 联合运用 MR-Egger 截距检验与孟德尔随机化多效性残差和异常值检验(Mendelian Randomization Pleiotropy RESidual Sum and Outlier, MR-PRESSO)的全局检验进行综合判断; 同时采用留一法(Leave-One-Out)分析验证结果稳定性, 通过逐次剔除单个 SNP, 观察每次剔除后因果效应估计值的变化, 以此识别可能影响结果的异常值。

2.5. 贝叶斯共定位分析

为严格区分标准 MR 分析中发现的显著关联, 是由真实共享的因果遗传变异驱动, 还是仅受局部 LD 混杂影响, 本研究通过 coloc R 包(5.2.3 版本)进行位点特异性贝叶斯共定位分析。针对工具变量筛选后保留的每个显著 SNP, 从暴露因素和结局指标的 GWAS 数据集中, 提取以核心 SNP 为中心、200 kb 窗口内所有 SNP 的汇总统计量。

共定位算法会估算五种互斥假设的后验概率(Posterior Probability, PP), 其中假设 3 (H3)提示该基因组区域内, 两种性状由不同的因果变异关联(存在 LD 混杂); 假设 4 (H4)则表明两种性状共享单一因果变异。本研究将 H4 的后验概率(PP.H4) > 0.80 定义为强共定位证据, 提示二者存在遗传学层面验证的共同病因。

3. 结果

3.1. MR 分析结果

本研究的孟德尔随机化主分析结果显示, 外周血浆淀粉样蛋白相关标志物与 CSVD 的多项神经影像学及微观结构亚型之间, 存在显著的因果关联(图 2)。

针对 APP, 本研究共筛选出 14 个独立且有效的 SNP 作为工具变量。作为主要评价标准的 IVW 分析显示, 遗传预测的血浆 APP 水平升高, 与 WMHV 负荷的增加呈显著正向因果关联(OR = 1.063, 95% CI: 1.019~1.109, P = 0.005), 这一结果也得到了 MR-APSS 等其他补充方法点估计方向的一致支持。

对于仅能筛选到单个有效 SNP、因此采用 Wald ratio 法作为主分析方法的 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 比值与 $A\beta_{42}$, 结果显示二者对 CSVD 的宏观病灶与微观结构损伤均存在广泛影响。在宏观病灶方面, 较高的血浆 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 比值与 WMHV 扩大(OR = 1.368, 95% CI: 1.208~1.549, P < 0.001)、CMB 发生风险增加(OR = 2.897, 95% CI: 1.568~5.351, P < 0.001)以及严格脑叶 CMB 风险增加(OR = 3.348, 95% CI: 2.078~5.394, P < 0.001)均存在显著因果关系; 同时, 血浆 $A\beta_{42}$ 浓度的升高, 也显著增加了 WMHV 负荷(OR = 1.490, 95% CI: 1.272~1.745, P < 0.001)、CMB 风险(OR = 3.867, 95% CI: 1.772~8.438, P < 0.001)及严格脑叶 CMB 风险(OR = 4.649, 95% CI: 2.535~8.524, P < 0.001)。

在白质微观结构损伤的评估中, Wald ratio 分析表明, 血浆 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 比值升高, 会导致 FA 显著降低(OR = 0.520, 95% CI: 0.301~0.897, P = 0.019)以及 MD 显著升高(OR = 2.624, 95% CI: 1.503~4.581, P < 0.001); 类似地, 血浆 $A\beta_{42}$ 水平上升, 也与白质微观完整性破坏存在明确因果关联, 表现为 FA 降低(OR

= 0.435, 95% CI: 0.218~0.870, P = 0.019)和 MD 升高(OR =3.410, 95% CI: 1.679~6.925, P < 0.001)。上述基于单一工具变量的 Wald ratio 显著结果, 大部分也在纳入多效性校正的 MR-APSS 分析中得到了显著印证。

为确保因果推断的稳健性, 本研究针对存在多个可用工具变量的 APP 与 WMHV 的关联, 进行了严格的敏感性分析。Cochran's Q 检验结果显示, 所纳入的 SNP 之间不存在显著异质性(IVW 法: Q = 6.488, P = 0.927; MR-Egger 法: Q = 6.010, P = 0.916); MR-Egger 截距检验未发现显著的方向性水平多效性(Intercept = 0.007, P = 0.502); MR-PRESSO 全局检验进一步证实无显著多效性干扰(P = 0.935), 且未检测到需要剔除的离群变异。最后的留一法检验显示, 逐一剔除单个 SNP 后重新计算的因果效应估计值依然稳定(图 3), 说明 APP 与 WMHV 之间的显著关联, 并非由单一的异常强效位点驱动。

3.2. 贝叶斯共定位分析结果

为进一步验证 MR 分析发现的因果关联, 是由共享的遗传变异信号驱动, 而非 LD 产生的假阳性结果, 本研究对所有 MR 分析显著的结果, 均进行了贝叶斯共定位分析(图 4)。

在设定的后验概率阈值(PP.H4 > 0.8)下, 分析结果显示, 血浆淀粉样蛋白标志物与 CSVD 影像亚型, 在 19 号染色体的 rs429358 基因座(基因名: APOE)处存在极强的共定位证据。具体而言, 血浆 Aβ40/Aβ42 比值与 WMHV、严格脑叶 CMB 均表现出高度的共定位信号, 二者共享同一因果变异的后验概率均大于 0.99; 与此同时, 血浆 Aβ42 水平与 WMHV、严格脑叶 CMB, 在同一基因座上也展现了极高的遗传重叠, PP.H4 也均大于 0.99。

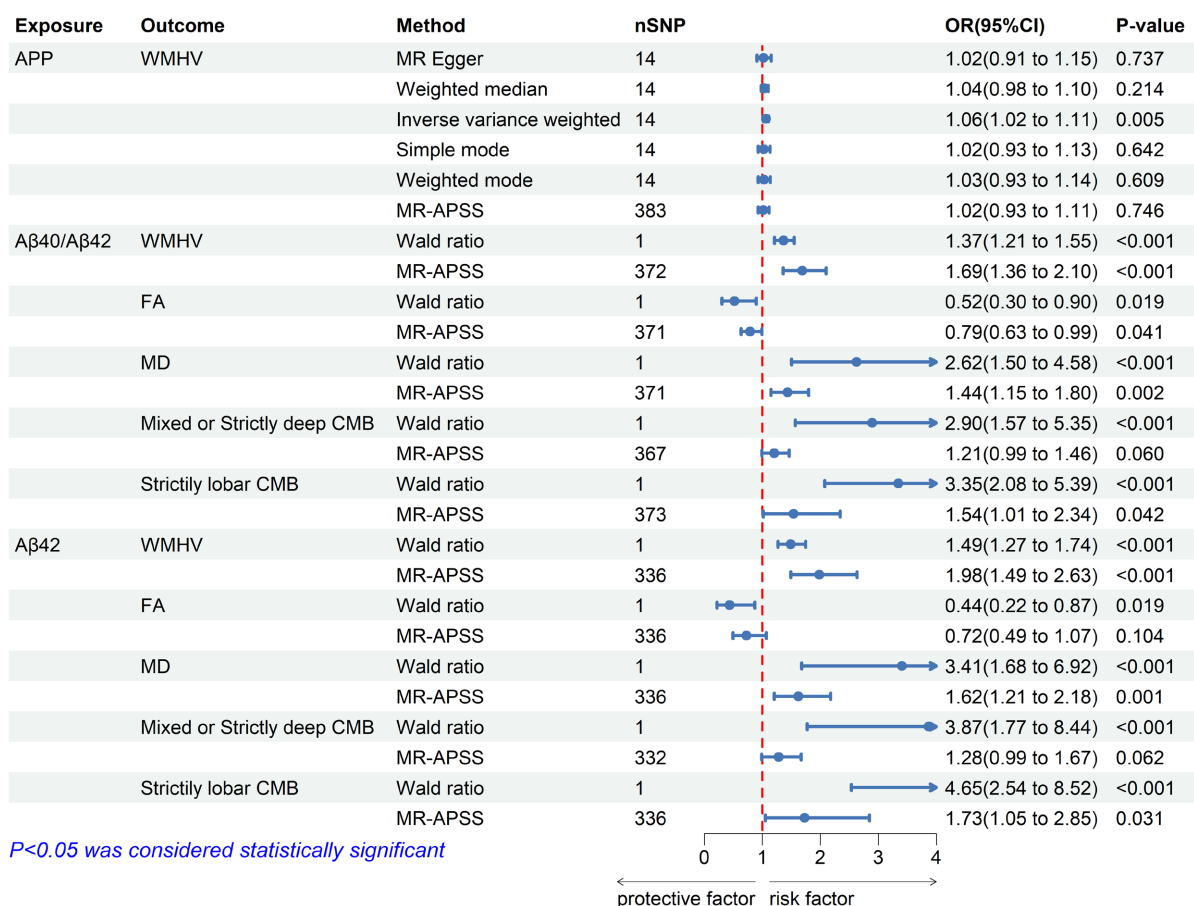


Figure 2. MR analysis of significant results forest plot
图 2. MR 分析显著结果森林图

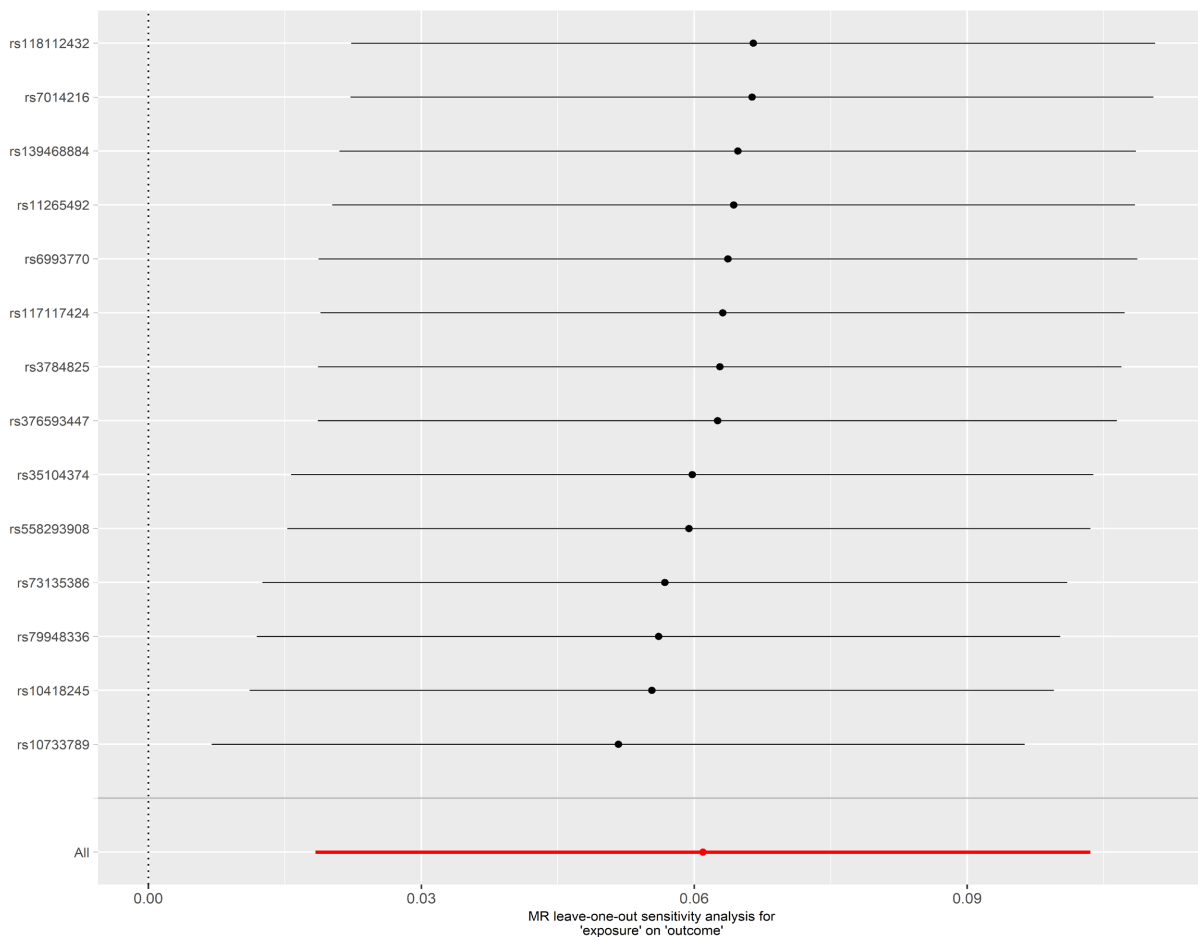
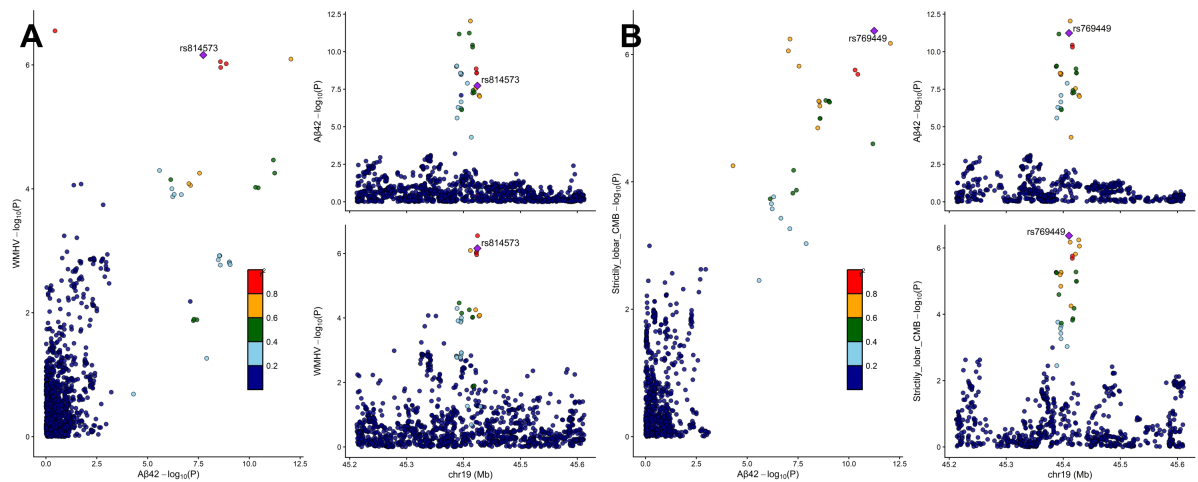


Figure 3. Results of leave-one-out analysis for the association between APP and WMHV

图 3. APP 与 WMHV 关联的留一法分析结果

这些共定位结果，强有力地支持了前期 MR 分析的稳健性。 >0.99 的后验概率提示，外周血浆 $A\beta_{42}$ 水平及 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 比值的改变，与 CSVD 影像学损伤(尤其是白质损伤与严格脑叶 CMB)在遗传学上具有共同的生物学路径。这不仅排除了不同致病变异处于同一连锁不平衡块带来的偏倚，更从遗传机制层面，深度证实了血浆淀粉样蛋白代谢异常在 CSVD 病理演变中的直接参与作用。



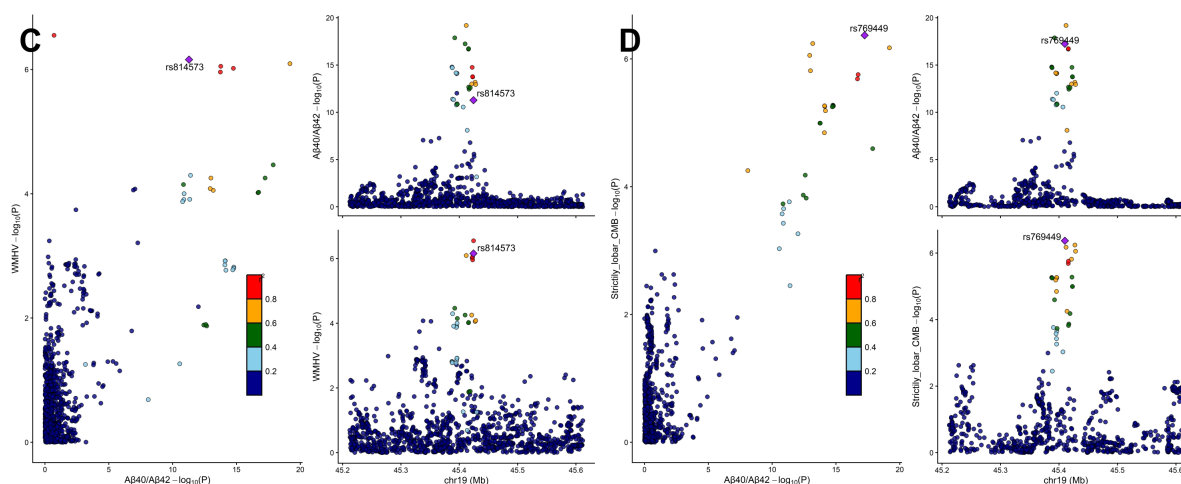


Figure 4. Results of Bayesian colocalization analysis

图 4. 贝叶斯共定位分析结果

4. 讨论

本研究基于大规模全基因组汇总数据，整合 MR 与贝叶斯共定位分析，系统探究了血浆淀粉样蛋白与 CSVD 多维神经影像学亚型之间的因果关联。研究的核心发现是：经 MR 与共定位分析双重验证，外周血浆 $A\beta_{42}$ 水平升高及 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 比值失衡，是 WMHV 扩大和严格脑叶 CMB 风险增加的可靠因果风险因素；更为重要的是，上述因果关联在 19 号染色体 rs429358 基因座处，展现出了极强的遗传信号共享证据 ($PP.H4 > 0.99$)。反向 MR 分析未发现 CSVD 表型对血浆淀粉样蛋白标志物存在反向因果效应，进一步支持了淀粉样蛋白代谢异常是 CSVD 病因而非继发结果的核心推论。

本研究结果，与脑淀粉样血管病 (Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA) 进行性恶化的病理生理级联反应高度吻合。当以 $A\beta_{42}$ 为代表的高致病性淀粉样多肽，在皮层及软脑膜的微小血管壁持续沉积时，会引发两种截然不同但又相互交织的血管损伤模式。一方面，淀粉样物质逐步取代正常的血管平滑肌细胞，导致微血管壁僵硬、变脆且内皮细胞受损，这种结构完整性的丧失极易诱发微血管自发性破裂，也是影像学上脑叶区域微出血的直接驱动力 [13]；另一方面，血管壁的淀粉样变性增厚，会严重削弱脑微循环的自我调节能力，导致管腔狭窄、长期脑血流低灌注以及脑屏障破坏，而脑实质深部白质对缺血缺氧环境极为敏感，上述慢性微循环障碍会直接引发弥漫性髓鞘脱失与轴突变性，最终表现为宏观影像学上 WMHV 负荷的显著增加 [14] [15]。简单来说， $A\beta_{42}$ 及其比值的失衡，实际上是触发 CSVD 缺血与出血双重病理打击的关键上游因素。

更为重要的是，本研究通过共定位分析发现，上述涉及 WMHV 与脑叶 CMB 的因果关联，在 rs429358 基因座上展现出了极强的遗传信号共享 ($PP.H4 > 0.99$)，而该位点正是 APOE $\epsilon 4$ 等位基因的核心标签变异。既往分子病理学证据表明，APOE $\epsilon 4$ 不仅会阻碍 $A\beta$ 经由血管周围间隙向外周血的有效引流，也是加速淀粉样蛋白在微血管壁毒性沉积的关键遗传易感因子 [16]。近期一项同领域的孟德尔随机化研究，也观察到了 $A\beta_{42}$ 升高与脑叶型 CMB 的遗传联系 [17]，但相较于该研究，本研究不仅将致病表型扩展至缺血性脑白质损伤 (WMHV)，更通过共定位分析在很大程度上排除了相邻区域连锁不平衡的干扰，在遗传学层面提供了一条连贯的证据链，有力支持了这一理论假说：由 APOE 多态性介导的淀粉样蛋白清除受阻，可能是促发血管壁“毒性沉积 - 微循环低灌注 (WMHV) - 微血管破裂 (CMB)”这一复杂病理网络的重要遗传基础之一。

值得注意的是，本研究部分关联仅在 MR 分析中呈阳性却未获得共定位分析支持，需审慎解读：APP

与 WMHV 之间存在多个可用 SNP，且只有 IVW 方法结果显著，提示该关联更可能源于水平多效性，即存在 SNP 通过其它途径而非 APP 影响 WMHV； $A\beta_{42}$ 及 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 比值与 FA 和 MD 之间的阳性关联仅基于单个可用 SNP，可能是由 19 号染色体区域连锁不平衡所致，而非 $A\beta$ 基因本身的因果变异驱动，因此不能反映白质微观结构损伤与 $A\beta$ 代谢的真实因果关系； $A\beta_{42}$ 与 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 比值与严格脑叶 CMB 的 MR 关联通过共定位验证，而与混合型或深部 CMB 的 MR 关联并未提供共定位分析检验，这一差异的核心原因可能在于 CSVD 亚型的病理机制异质性：严格脑叶 CMB 的主要病理基础是 CAA，APOE $\epsilon 4$ 等位基因可通过阻碍 $A\beta$ 血管周围引流、加速微血管壁 $A\beta$ 沉积直接驱动其发生，故能检测到共享因果遗传信号；而混合型或深部 CMB 多与高血压性小血管病相关，其病理核心是脑深部小动脉玻璃样变，与外周 $A\beta$ 代谢的遗传调控通路无直接关联，因此未获得共定位支持。

此外，本研究的双向 MR 分析均未发现外周血浆淀粉样蛋白标志物与 EPVS 之间存在显著因果关联。这一发现具有重要的病理生理学启示。首先，这表明外周血 $A\beta$ 水平的异常与局部脑血管周围间隙的形态学扩张，在遗传通路上是相互独立的。其次，这也提示 EPVS 的扩大可能并非由淀粉样蛋白异常直接诱发，而是更多地受局部血管的机械性与血流动力学因素驱动，例如长期高血压引起的穿支动脉血管壁增厚、血管顺应性下降以及异常动脉搏动传导等[18]，另一方面，反向 MR 结果的阴性进一步证实，即使 EPVS 扩大代表了中枢局部类淋巴系统引流通道的解剖学受损，也无法在遗传水平上反向引起外周血浆 $A\beta$ 浓度的显著变化。这提示在 CSVD 的发生发展中，外周 $A\beta$ 代谢失衡与局部 EPVS 扩张可能代表了两条平行的病理路径，同时也提醒我们在利用外周血标志物评估中枢局部清除功能时需持谨慎态度。

本研究具有以下优势：一是整合双向两样本 MR 与贝叶斯共定位分析，既克服了传统观察性研究的混杂偏倚与反向因果局限，又可区分真实共享因果变异与连锁不平衡导致的假阳性关联，为血浆淀粉样蛋白标志物与 CSVD 的因果关联提供了双重遗传学验证；二是引入 MR-APSS 方法，弥补了经典 Wald ratio 法的固有分析局限。本研究观察到 Wald ratio 法所得效应量显著高于 MR-APSS 法，印证了单 SNP 分析易放大核心位点因果效应、无法校正潜在偏倚的不足；而 MR-APSS 法通过纳入更多遗传位点，系统校正了水平多效性与样本结构偏差，有效弥补了 Wald ratio 法的短板，获得了更接近真实因果水平的效应估计，进一步提升了本研究因果推断的稳健性。三是本研究覆盖 CSVD 全谱系神经影像标志物，系统解析了血浆淀粉样蛋白与 CSVD 不同亚型的因果关联。

本研究仍存在一定局限性。第一，本研究纳入的 GWAS 汇总数据均基于欧洲人群，受人群遗传背景、连锁不平衡结构差异的影响，研究结论向亚洲人群等其他种族外推时需谨慎；第二，本研究仅纳入外周血浆中的淀粉样蛋白标志物，未结合脑脊液 $A\beta$ 水平、脑内淀粉样蛋白 PET 显像等中枢指标，无法进一步解析外周与中枢 $A\beta$ 代谢的差异对 CSVD 病理进程的不同影响。第三，本研究基于汇总级 GWAS 数据开展分析，无法进行个体水平的分层分析，难以进一步挖掘不同人群中淀粉样蛋白标志物与 CSVD 关联的异质性。

综上，本研究通过 MR 结合共定位分析的严谨设计，确证了血浆 $A\beta_{42}$ 浓度及 $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ 比值异常，在驱动 CSVD 宏观病灶(严格脑叶 CMB 与 WMHV)中的核心致病角色，且该病理过程深受 APOE 基因座的调控；同时明确了血浆 APP 与 WMHV 之间以及 $A\beta$ 标志物与白质微观结构损伤、混合型或深部 CMB 和 EPVS 之间无可靠因果关联。这一发现不仅深化了对 CSVD 异质性发病机制的理解，也为未来开发基于血液靶点的 CSVD 早期预警与精准干预策略，提供了可靠的遗传学依据。

基金项目

2025 年长沙理工大学研究生“实践创新与创业能力提升计划”校级一般项目，项目立项编码 CLSJCX25075。

参考文献

- [1] Pasi, M. and Cordonnier, C. (2020) Clinical Relevance of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*, **51**, 47-53. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.024148>
- [2] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., *et al.* (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, **12**, 822-838. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70124-8)
- [3] Persyn, E., Hanscombe, K.B., Howson, J.M.M., Lewis, C.M., Traylor, M. and Markus, H.S. (2020) Genome-Wide Association Study of MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease in 42,310 Participants. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2175. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15932-3>
- [4] Wu, L., Chai, Y.L., Cheah, I.K., Chia, R.S.L., Hilal, S., Arumugam, T.V., *et al.* (2024) Blood-Based Biomarkers of Cerebral Small Vessel Disease. *Ageing Research Reviews*, **95**, Article 102247. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102247>
- [5] Gireud-Goss, M., Mack, A.F., McCullough, L.D. and Urayama, A. (2021) Cerebral Amyloid Angiopathy and Blood-Brain Barrier Dysfunction. *The Neuroscientist*, **27**, 668-684. <https://doi.org/10.1177/1073858420954811>
- [6] Chong, J.R., Ashton, N.J., Karikari, T.K., Tanaka, T., Schöll, M., Zetterberg, H., *et al.* (2021) Blood-Based High Sensitivity Measurements of Beta-Amyloid and Phosphorylated Tau as Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Focused Review on Recent Advances. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **92**, 1231-1241. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327370>
- [7] Hilal, S., Akoudad, S., van Duijn, C.M., Niessen, W.J., Verbeek, M.M., Vanderstichele, H., *et al.* (2017) Plasma Amyloid-*B* Levels, Cerebral Small Vessel Disease, and Cognition: The Rotterdam Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **60**, 977-987. <https://doi.org/10.3233/jad-170458>
- [8] van Leijssen, E.M.C., Kuiperij, H.B., Kersten, I., Bergkamp, M.I., van Uden, I.W.M., Vanderstichele, H., *et al.* (2018) Plasma A β (Amyloid- β) Levels and Severity and Progression of Small Vessel Disease. *Stroke*, **49**, 884-890. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.019810>
- [9] de Havenon, A., Gottesman, R.F., Williamson, J.D., Rost, N., Sharma, R., Li, V., *et al.* (2024) White Matter Hyperintensity on MRI and Plasma A β 42/40 Ratio Additively Increase the Risk of Cognitive Impairment in Hypertensive Adults. *Alzheimer's & Dementia*, **20**, 6810-6819. <https://doi.org/10.1002/alz.14126>
- [10] Davies, N.M., Holmes, M.V. and Davey Smith, G. (2018) Reading Mendelian Randomisation Studies: A Guide, Glossary, and Checklist for Clinicians. *BMJ*, **362**, k601. <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>
- [11] Giambartolomei, C., Vukcevic, D., Schadt, E.E., Franke, L., Hingorani, A.D., Wallace, C., *et al.* (2014) Bayesian Test for Colocalisation between Pairs of Genetic Association Studies Using Summary Statistics. *PLOS Genetics*, **10**, e1004383. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004383>
- [12] Hu, X., Zhao, J., Lin, Z., Wang, Y., Peng, H., Zhao, H., *et al.* (2022) Mendelian Randomization for Causal Inference Accounting for Pleiotropy and Sample Structure Using Genome-Wide Summary Statistics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **119**, e2106858119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2106858119>
- [13] Apátiga-Pérez, R., Soto-Rojas, L.O., Campa-Córdoba, B.B., Luna-Viramontes, N.I., Cuevas, E., Villanueva-Fierro, I., *et al.* (2021) Neurovascular Dysfunction and Vascular Amyloid Accumulation as Early Events in Alzheimer's Disease. *Metabolic Brain Disease*, **37**, 39-50. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00814-4>
- [14] Makkinejad, N., Zanon Zotin, M.C., van den Brink, H., Auger, C.A., vom Eigen, K.A., Iglesias, J.E., *et al.* (2024) Neuropathological Correlates of White Matter Hyperintensities in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Journal of the American Heart Association*, **13**, e035744. <https://doi.org/10.1161/jaha.124.035744>
- [15] Nasrabad, S.E., Rizvi, B., Goldman, J.E. and Brickman, A.M. (2018) White Matter Changes in Alzheimer's Disease: A Focus on Myelin and Oligodendrocytes. *Acta Neuropathologica Communications*, **6**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0515-3>
- [16] Greenberg, S.M., Bacskai, B.J., Hernandez-Guillamon, M., Pruzin, J., Sperling, R. and van Veluw, S.J. (2019) Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer Disease—One Peptide, Two Pathways. *Nature Reviews Neurology*, **16**, 30-42. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0281-2>
- [17] Wang, Z., Xia, K., Huang, X., Fan, D. and Yang, Q. (2025) Amyloid Marker Levels and the Risk of Developing Cerebral Small Vessel Disease: A Mendelian Randomization Study. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, **9**, 1-13.
- [18] Mestre, H., Tithof, J., Du, T., Song, W., Peng, W., Sweeney, A.M., *et al.* (2018) Flow of Cerebrospinal Fluid Is Driven by Arterial Pulsations and Is Reduced in Hypertension. *Nature Communications*, **9**, Article No. 4878. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07318-3>