

乳腺癌与阿尔茨海默症的孟德尔随机化研究

张义炫^{1*}, 夏 蕾^{1*}, 彭 佳^{1*}, 张艺潇¹, 胡明光², 程向前¹, 苏立宁^{3#}

¹河北北方学院第一临床医学院, 河北 张家口

²河北大学公共卫生学院, 河北 保定

³河北北方学院基础医学院, 河北 张家口

收稿日期: 2025年6月28日; 录用日期: 2025年7月18日; 发布日期: 2025年7月29日

摘 要

目的: 通过两样本孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)分析探究其中乳腺癌(breast cancer, BC)和阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)的因果关系。方法: 纳入阿尔茨海默症与乳腺癌作为暴露与结局变量, 进行双向孟德尔随机化分析。通过R语言筛选与暴露因素(BC/AD)强关联的单核苷酸多态性(SNP), 排除连锁不平衡(LD, $r^2 > 0.001$ 且距离 $> 10,000$ kb)的SNP, 合并暴露与结局数据后剔除效应方向矛盾的SNP。采用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger回归等进行因果效应估计, 并通过异质性检验(Cochran's Q)、水平多效性检验(MR-Egger截距)及留一法(leave-one-out analysis)评估结果稳健性。结果: 从IEU (<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)数据库选择出了经过全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)处理的乳腺癌与阿尔茨海默症的SNP数据集, 再通过孟德尔随机分析去除连锁不平衡且满足 $P_{val} < 5E-08$ 的强相关SNP, 整合暴露与结局数据后获得的SNP数据作为最终的有效工具变量。IVW法显示乳腺癌是阿尔茨海默症的风险因素, MR-Egger回归结果支持乳腺癌和阿尔茨海默症存在负相关联; 根据IVW结果、MR-Egger回归截距、mr pleiotropy test函数和留一法分析法, 进行异质性分析、多效性分析以及敏感性分析, 进一步证明乳腺癌的发生与阿尔茨海默症存在因果关系, 而阿尔茨海默症与乳腺癌没有因果关系。结论: 乳腺癌是阿尔茨海默症的危险因素, 乳腺癌的发生与阿尔茨海默症存在因果关系, 为正向相关, 而阿尔茨海默症的发生与乳腺癌不存在因果关系。

关键词

乳腺癌, 阿尔茨海默症, 孟德尔随机化

The Gregor Mendel Randomized Study of Breast Cancer and Alzheimer's Disease

Yixuan Zhang^{1*}, Lei Xia^{1*}, Jia Peng^{1*}, Yixiao Zhang¹, Mingguang Hu², Xiangqian Cheng¹,

*共一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张义炫, 夏蕾, 彭佳, 张艺潇, 胡明光, 程向前, 苏立宁. 乳腺癌与阿尔茨海默症的孟德尔随机化研究[J]. 世界肿瘤研究, 2025, 15(3): 151-161. DOI: 10.12677/wjcr.2025.153019

Lining Su^{3#}¹The First Clinical Medical College, Hebei North University, Zhangjiakou Hebei²School of Public Health, Hebei University, Baoding Hebei³School of Basic Medical Sciences, Hebei North University, Zhangjiakou HebeiReceived: Jun. 28th, 2025; accepted: Jul. 18th, 2025; published: Jul. 29th, 2025**Abstract**

Objective: The objective of this study is to explore the causal relationship between breast cancer (BC) and Alzheimer's disease (AD) through two-sample mendelian randomization (MR) analysis. **Methods:** Incorporate Alzheimer's disease and breast cancer as exposure and outcome variables for bidirectional Mendelian randomization analysis. Using R programming, select single nucleotide polymorphisms (SNPs) that are strongly associated with the exposure factors (BC/AD), excluding SNPs exhibiting linkage disequilibrium (LD, $r^2 > 0.001$ and distance $> 10,000$ kb). After merging the exposure and outcome data, eliminate SNPs with conflicting effect directions. Employ inverse variance weighting (IVW), MR-Egger regression, and others to estimate causal effects, and assess the robustness of the results through heterogeneity testing (Cochran's Q), horizontal pleiotropy testing (MR-Egger intercept), and leave-one-out analysis. **Result:** SNP datasets of breast cancer and Alzheimer's disease processed by Genome-wide Association Studies (GWAS) were selected from the IEU (<https://gwas.mrcieu.ac.uk>) database, and then the linkage imbalance was removed by Mendelian random analysis and PVal was satisfied $< 5E-08$, the SNP data obtained after integrating exposure and outcome data were used as the final effective instrumental variables. IVW showed that breast cancer was a risk factor for Alzheimer's disease, and MR-Egger regression results supported a negative association between breast cancer and Alzheimer's disease. According to the IVW results, MR-Egger regression intercept, mr pleiotropy test function and retention method analysis, heterogeneity analysis, pleiotropy analysis and sensitivity analysis were carried out to further prove that there was a causal relationship between the occurrence of breast cancer and Alzheimer's disease, while there was no causal relationship between Alzheimer's disease and breast cancer. **Conclusion:** Breast cancer is a risk factor for Alzheimer's disease, and there is a causal relationship between the occurrence of breast cancer and Alzheimer's disease, which is positively correlated, while there is no causal relationship between the occurrence of Alzheimer's disease and breast cancer.

Keywords**Breast Cancer, Alzheimer's Disease, Mendelian Randomization**

Copyright © 2025 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**

阿尔茨海默症是一种临床常见的中枢神经系统变性病，其特征为认知能力降低、小胶质细胞的病变等。阿尔茨海默症作为中枢神经系统性疾病，是最为常见的痴呆类型。据估计全世界有 5000 万人患有痴呆症，阿尔茨海默症占病例的 60%~80%，预计到 2050 年患病人数将增加到 1.52 亿[1]。但市面上已经用

于治疗阿尔茨海默症的药物只能改善相关症状、延缓病情发展,并不能实现完全治愈的效果[2]。近年来,关于阿尔茨海默症的相关研究层出不穷,是当下的热门研究方向。阿尔茨海默症是一种以大脑中异常蛋白质聚集体的累计为特征的进行性神经退行性疾病,其中异常蛋白质聚集体包括 β 淀粉样蛋白斑块和 tau 蛋白缠结[3],主要诱发和驱动疾病进展的原因尚不清楚。目前研究表明,癌症、胃肠道微生物群、全身炎症调节因子、糖尿病、高血压、COVID-19、肥胖、疱疹病毒、癫痫、失眠、抑郁、自身免疫性疾病、血浆咖啡因水平、甲状腺功能会使人患阿尔茨海默症风险增加。随着时间的推移,患者会出现整体认知障碍、各种心理和行为症状以及功能障碍,并且大多数人会出现运动症状和自主神经功能障碍。与同龄人相比,他们的预期寿命有明显的缩短[4]。

目前,乳腺癌已成为威胁女性健康的主要恶性肿瘤之一,世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 2020 年全球最新癌症数据显示,全球乳腺癌新发病例数占新增癌症病例数的 11.7%,死亡病例数占所有癌症死亡病例数的 6.9% [5]。乳腺癌大多是腺癌,其中起源于乳腺导管的腺癌病例占 85%,起源于小叶上皮的占 15%。导管病理学范围从导管原位癌到已经扩散到基底膜以外的浸润性癌,再到邻近的乳腺实质。其他形式的乳腺癌包括乳腺癌佩吉特病、炎症性乳腺癌和状癌;肉瘤如恶性叶状瘤和血管肉瘤等很少见 [6]。乳腺癌可能表现为:乳房和/或腋窝肿块,可能具有坚硬、不活动、不规则或固定的特征;乳房肿胀或形状和大小改变;皮肤变化,包括红斑、凹陷、溃疡和橘皮样变,如发生内翻、皮肤变化或分泌物产生[6]。

孟德尔随机化是一种利用遗传变异作为工具变量进行因果推断的分析方法[7],用于评估观察到的可改变的暴露或危险因素与临床表现之间相关的因果关系。它是当随机对照试验不可行时用于推测因果关系的有效工具。此外,观察性研究由于混杂或反向因果关系,常常会观测出有偏倚的关联,这些问题可以由孟德尔随机化中的工具变量来解决:这种暴露相关遗传变异的等位基因是随机分配的,不受反向因果关系的影响[7]。因此,本研究利用双样本孟德尔随机化分析的方法探讨乳腺癌与阿尔茨海默症之间存在的因果关系。

2. 方法与分析结果

2.1. 数据转化

下载并转化基础数据从 IEU (<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)数据库中下载经过全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)处理的乳腺癌与阿尔茨海默症的 SNP 数据集,并从 R studio 及 GitHub 网站(<https://github.com>)中下载转化格式所需的 R package: devtools package, gwasvcf package, gwasglue package, VariantAnnotation package 等,将 VCF 格式的文件转化为 CSV,为后续分析做准备。

2.2. 处理暴露因素

1) 相关性设置:将 2.1 中转化完成的暴露因素即乳腺癌 SNP 以 PVal 为标准筛选出在乳腺癌中特异表达的 SNP,通过控制 α 值来控制一类错误。

2) 独立性设置:使用 dplyr package, TwoSampleMR package, ieugwasr package 等 R package 对特异表达的 SNP 进行 Clumping,即去除连锁不平衡的 SNP。基因组位置相近的遗传变异倾向于共同遗传,这种现象被称为连锁不平衡。如果连锁不平衡存在,则可能违背 MR 核心假设从而得出暴露因素 M 导致结局发生的错误结论。连锁不平衡主要是使用两个参数 r^2 和 kb 来衡量,本研究选用的 r^2 与 kb 界值为 $r^2 = 0.001$, kb = 10,000,表示去掉在 10,000 kb 范围内与最显著 SNP 的 r^2 大于 0.001 的 SNP。

3) 剔除弱工具变量:将 Outcome 数据导出,在 Excel 表格中计算出每个 SNP 的 F-statistics,以 F 为弱工具变量标准剔除 SNP。F 值用于判断两个样本之间的差异是否显著,从而拒绝关于这些样本来自同

一总体的假设, 认为其对结果的偏移影响小, 提高检验效能。

$$F = \frac{R^2(N-2)}{1-R^2}$$

$$R^2 = \frac{2EAF(1-EAF)\beta^2}{2EAF(1-EAF)\beta^2 + 2EAF(1-EAF)Nse(\beta^2)}$$

若 SNP 数据中无 *EAF* 值, 则也可使用以下公式:

$$F = \frac{\beta^2}{se^2}$$

2.3. 导入结局数据

使用 R studio 读取结局因素即阿尔茨海默症的 SNP 数据, 使用 Merge 函数, 取两者交集, 提取 Outcome 数据, 去除 PVal 的 SNP, 保证结局因素与暴露因素无关。

2.4. 数据协调(Harmonize Data)

- 1) 将 Exposure-SNP 与 Outcome-SNP 等位基因进行方向协同, 将呈现结果方向不一致的 SNP 转化方向, effect_allele 统一, 所对应的 beta 值转换正负号。
- 2) 剔除不能判断方向的 SNP (Palindrome SNP)与不兼容 SNP (Incompatible SNP)。
- 3) Harmonization 后将数据保存至本地留用, 观察 pval. outcome 列是否有 SNP 与 outcome 强相关。

2.5. 开展孟德尔随机化

- 1) 在 R studio 中运行 “mr ()”, 所用的分析方法为 “Inverse variance weighted”, “MR Egger”, “Weighted median”, “Simple mode” 和 “Weighted mode”, 主要的分析方法为 IVW (Inverse variance weighted), 默认为随机效应模型。
- 2) 由于是否患阿尔茨海默症是 “全或无”, 所以需对 beta 值进行转化。运行 “generate odds ratios”。
- 3) 绘制散点图, 将 MR 结果可视化。

2.6. 异质性分析、多效性分析以及敏感性分析

乳腺癌为暴露因素, 阿尔茨海默症为结局因素的 MR 分析。

Cochran Q 检验中 $P < 0.05$, 进一步采用逆方差加权方法(IVW)进行 MR 分析后, 运行 “mr_pleiotropy_test”, MR Egger 回归截距结果接近 0、mr pleiotropy test 函数 $P > 0.05$ 。结果提示本研究存在异质性, 但漏斗图(图 1)在大体上呈现对称的分布形式, 说明研究没有发表偏倚或其他偏倚, 受混杂因素影响相对较小, 且本研究不具有水平多效性, 即排除其他混杂因素对此结论的干扰。此外, 我们利用散点图(图 2)展示了 SNP 与暴露因素和结局的关系, 结果提示暴露因素(乳腺癌)与结局(阿尔茨海默症)具有较高的关联。在以上结果的基础上, 采用留一法分析法进行分析并绘制森林图(图 3), 图中分别去除单个 SNP 后均对结局没有影响, 表明乳腺癌的发生与阿尔茨海默症有因果关系。

阿尔茨海默症为暴露因素, 乳腺癌为结局因素的 MR 分析(图 4~6)。

其中 Cochran Q 检验 $P < 0.05$, MR-Egger 截距法提示结果无水平多效性, 漏斗图左右两边的点并不对称, 并且森林图中剔除每个 SNP 后, 总体的误差线变化不大。综上所述, 说明阿尔茨海默症的发生与乳腺癌不存在因果关系。

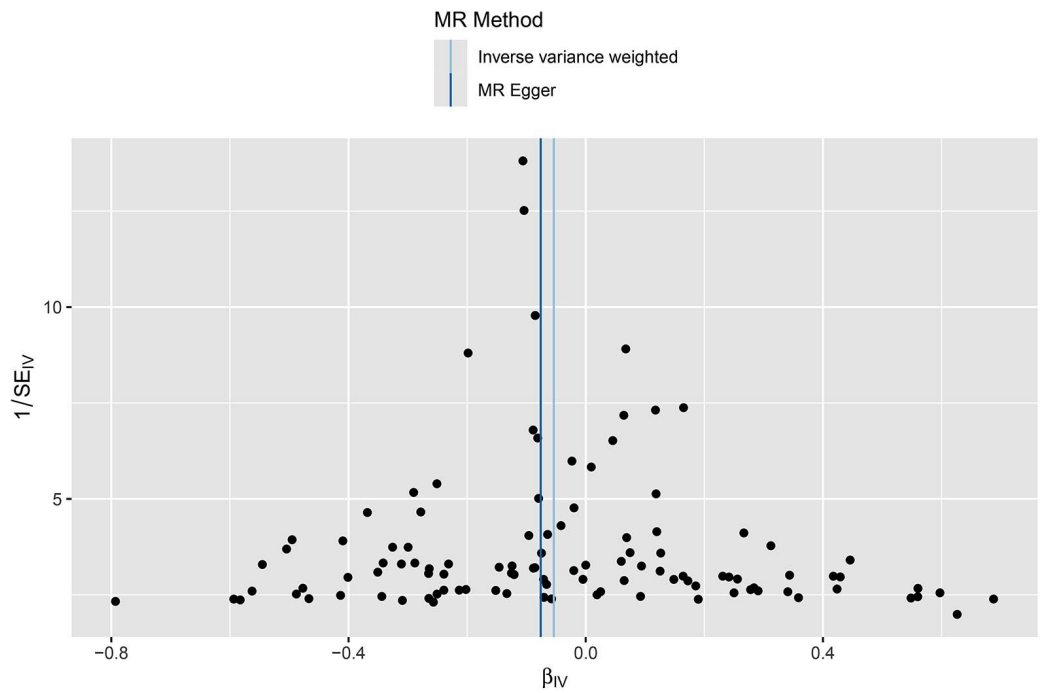


Figure 1. Funnel plot of MR analysis of breast cancer and Alzheimer's disease
图 1. 乳腺癌与阿尔茨海默症 MR 分析漏斗图

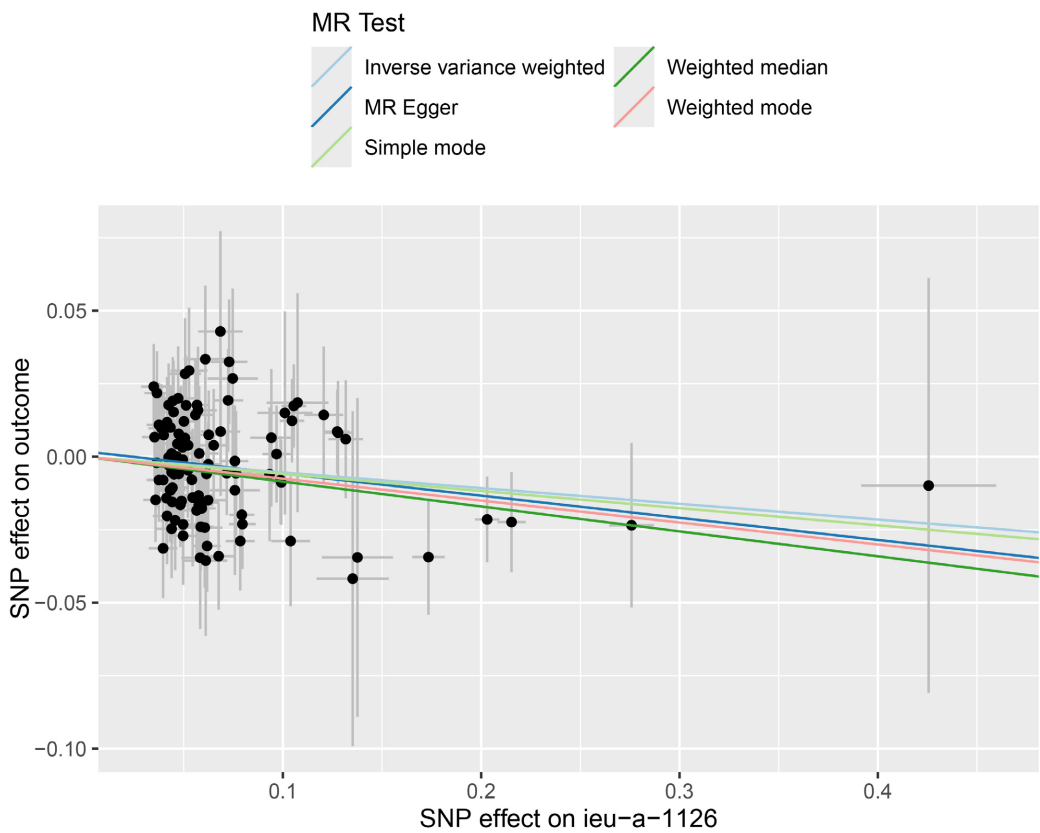


Figure 2. Scatter plot of MR analysis of breast cancer and Alzheimer's disease
图 2. 乳腺癌与阿尔茨海默症 MR 分析散点图

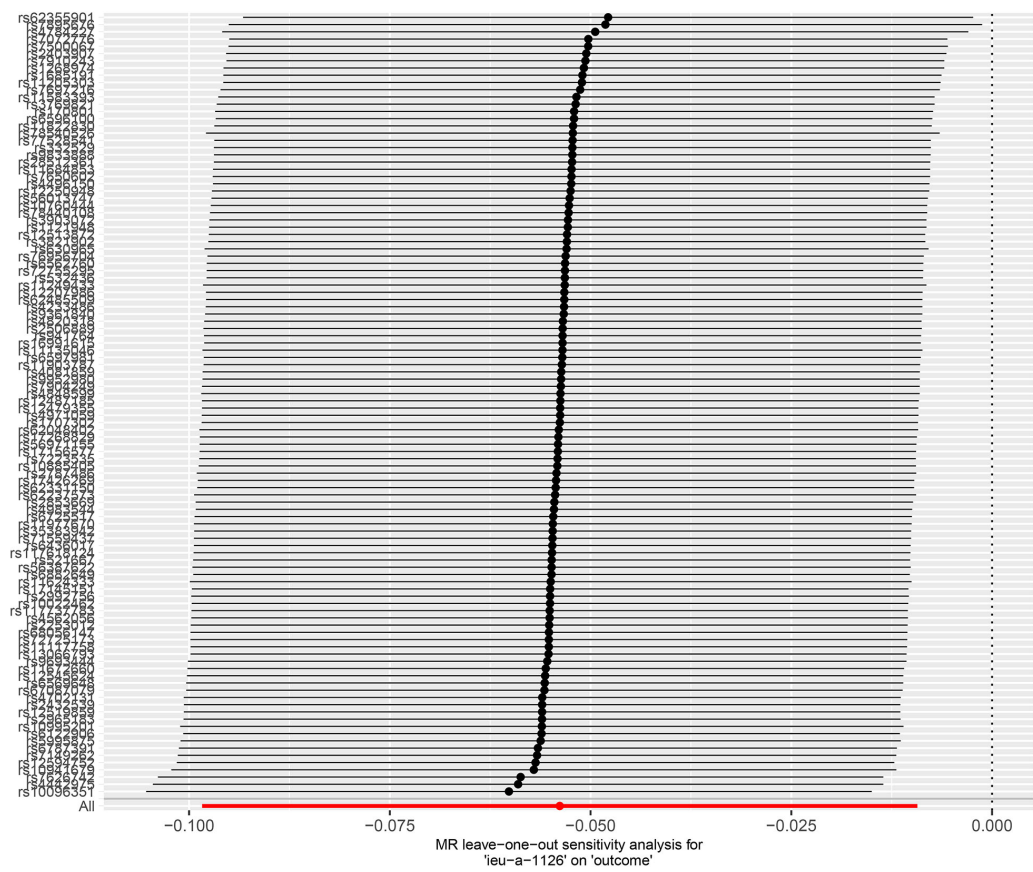


Figure 3. Forest plot of sensitivity analysis of breast cancer and Alzheimer's disease
图 3. 乳腺癌与阿尔茨海默症的敏感性分析森林图

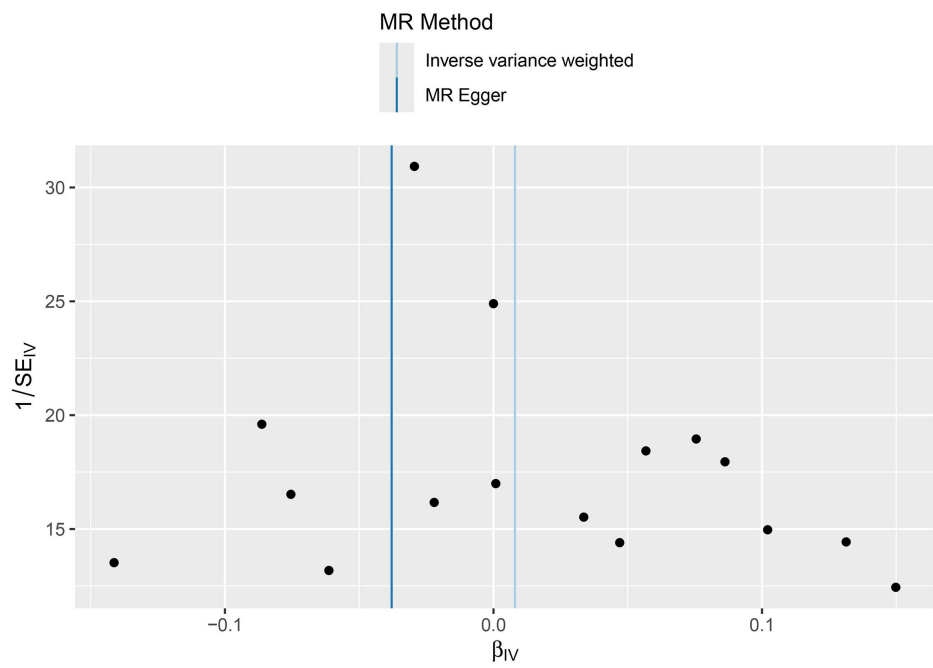


Figure 4. Funnel plot of MR analysis of Alzheimer's disease and breast cancer
图 4. 阿尔茨海默症与乳腺癌 MR 分析漏斗图

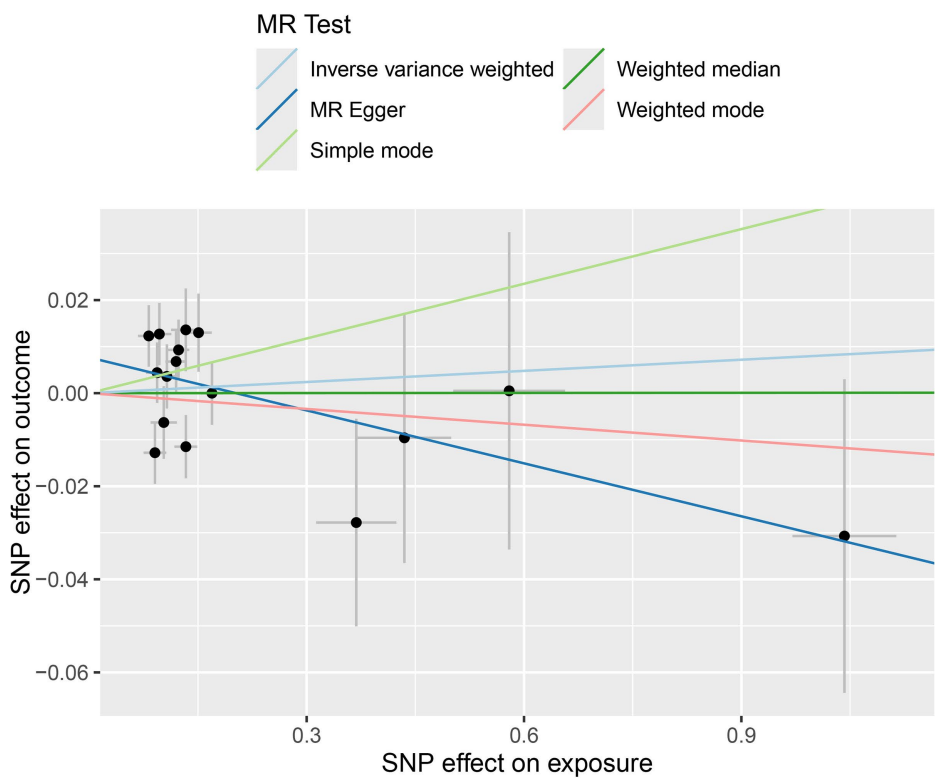


Figure 5. Scatter plot of MR analysis of Alzheimer's disease and breast cancer
图 5. 阿尔茨海默症与乳腺癌 MR 分析散点图

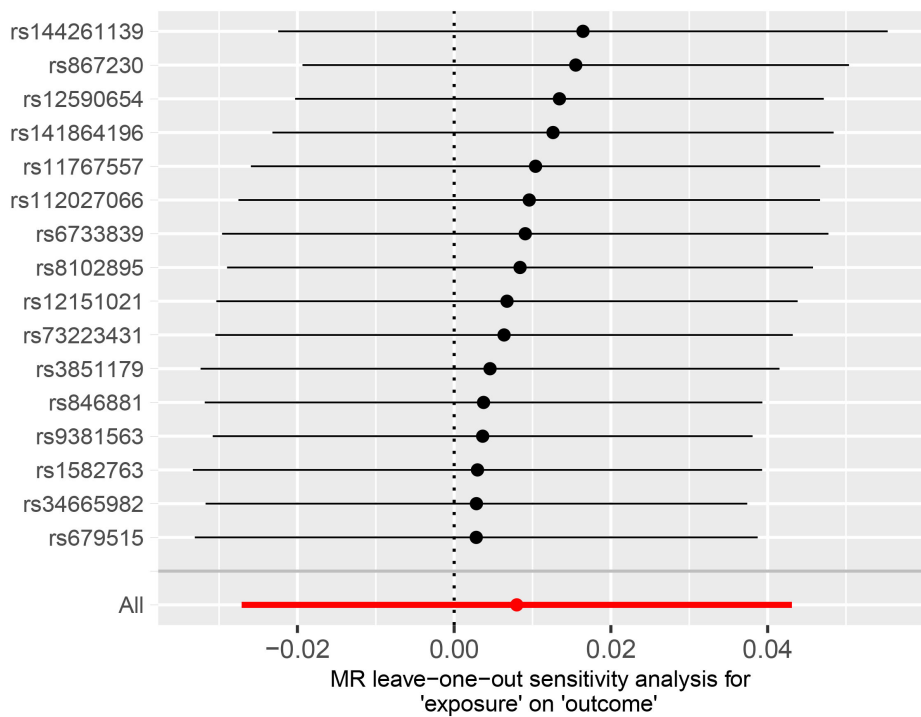


Figure 6. Forest plot of sensitivity analysis of Alzheimer's disease and breast cancer
图 6. 阿尔茨海默症与乳腺癌的敏感性分析森林图

3. 结论

乳腺癌为暴露因素,阿尔茨海默症为结局因素时 MR 分析存在异质性,但无水平多效性,留一法分析未发现明显异常影响结局的 SNP,漏斗图对称性良好,证明乳腺癌为暴露因素时与阿尔茨海默症有因果关系。

阿尔茨海默症为暴露因素,乳腺癌为结局因素的 MR 分析存在异质性与水平多效性,漏斗图不对称,且森林图说明结果可靠,证明阿尔茨海默症为暴露因素时与乳腺癌不具有因果关系。

4. 讨论

痴呆是全球第五大死因,阿尔茨海默症是最常见的形式。到目前为止,阿尔茨海默症仍然是一种无法治愈的疾病。癌症是全球第二大死因,其中乳腺癌在女性荷尔蒙敏感肿瘤中占主导地位,是女性最常见的恶性肿瘤之一,尽管近几十年来已达到平台水平,但它在欧盟的患病率和发病率方面存在巨大负担[8]-[11]。二者均为与年龄有一定相关性的疾病。探究暴露因素与阿尔茨海默症之间的因果关系是疾病预防和早期诊断的关键[12]。本研究选定乳腺癌与阿尔茨海默症分别为暴露因素与结局因素,对其进行两样本双向的孟德尔随机化分析,为未来乳腺癌与阿尔茨海默症之间的相关性研究提供帮助,对已确诊的乳腺癌患者进行阿尔茨海默症干预性预防具有重要意义。

本实验通过获得 GWAS 处理的乳腺癌与阿尔茨海默症的 SNP 数据集来进行孟德尔随机化分析。全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)是指在全基因组层面上,开展多中心、大样本、反复验证的基因与疾病的关联研究,是通过对大规模的群体 DNA 样本进行全基因组高密度遗传标记(如 SNP)分型,从而寻找与复杂疾病相关的遗传因素的研究方法,全面揭示疾病发生、发展与治疗相关的遗传基因,在阐明各种性状和疾病的遗传结构方面发挥了重要作用[13]。有研究表明,随着分子生物学技术的飞速发展,尤其是高通量 SNP 基因分型芯片和多种表达芯片、甲基化分析芯片等的相继问世,目前已发现与乳腺癌发病相关 SNP 位点已经有上百个,涉及到 30 多个基因,发现了大量有价值的肿瘤易感位点和区域[14]。GWAS 中转化完成的暴露因素,即筛选出的在乳腺癌中特异表达的 SNP,通过控制 α 值来控制一类错误,进一步去除连锁不平衡的 SNP。基因组位置相近的遗传变异倾向于共同遗传,这种现象被称为连锁不平衡[15]。如果连锁不平衡存在,则可能违背 MR 核心假设从而得出暴露因素 M 导致结局发生的错误结论。进一步提高检验效能后,开展孟德尔随机化研究。孟德尔随机化通过利用与暴露因素强关联的遗传变异(如 SNP)作为工具变量,基于“等位基因随机分配”的特性,规避传统观察性研究中的混杂偏倚和反向因果干扰[16]。该方法在随机对照试验(RCT)难以实施的场景下,为因果推断提供了可靠的替代方案,尤其适用于评估长期暴露(如疾病史)与结局的关联。本研究为双向 MR [17]研究,通过将 SNP 匹配相同的效应等位基因来匹配暴露和结局的数据后,应用逆方差加权法(Inverse variance weighted, IVW)开展 MR 分析,而后进行五项 MR 分析,包括“Inverse variance weighted”,“MR Egger”,“Weighted median”,“Simple mode”和“Weighted mode”,对结果进行敏感性分析、异质性分析以及水平多效性分析,用以判断乳腺癌与阿尔茨海默症之间是否具有因果关系[18]-[21]。

尽管癌症与阿尔茨海默症均为与衰老有相关性的重大疾病,但其流行病学关联呈现独特的双向异质性。本研究发现的“乳腺癌→AD”单向因果关系,与既往报道的“AD 对癌症的保护性效应”[22]-[26]共同提示:两者的互动可能由免疫调控网络与遗传背景共同驱动。

(1) 免疫机制的双向调控:

AD 中过度激活的神经炎症(如小胶质细胞介导的 β 淀粉样蛋白清除)与癌症中免疫逃逸形成鲜明对比[25]。例如,AD 中促凋亡通路(如 Bax/Bcl-2 失衡)的激活可抑制细胞异常增殖,而癌症细胞通过上调抗凋亡蛋白(如 Bcl-2)规避免疫监视[24]。这种“细胞凋亡-增殖平衡”的失调可能解释为何乳腺癌患者的 AD

风险升高——肿瘤微环境中富集的抗炎细胞因子(如 IL-10)可能削弱中枢神经系统的免疫监视,加速 AD 病理进程。

(2) 遗传多态性的交叉影响:

载脂蛋白 E (APOE)基因是连接两者的关键遗传枢纽:其 $\epsilon 4$ 等位基因虽显著增加 AD 风险[26],却与乳腺癌预后改善相关[27]。这种“风险 - 保护”的双向效应可能源于 APOE 对脂质代谢的差异化调控——在大脑中, APOE $\epsilon 4$ 通过促进 β 淀粉样蛋白沉积驱动神经退行性变;而在乳腺组织中,其通过调节脂肪酸转运抑制肿瘤细胞增殖。

此外,也有研究报告表明,乳腺癌可能对阿尔茨海默症的发生有一定影响。例如部分接受了特定脑灰质结构化疗的乳腺癌患者发生阿尔茨海默症的几率可能会增加,并且在乳腺癌患者中,BC-AD 合并症的发生率会随着年龄的增长而上升。同时,因为阿尔茨海默症和乳腺癌生物信号通路的共享,有研究发现可以治疗早期阿尔茨海默症的 miRNA 中,靶向 miR-107、miR-146a、miR-124-3p、miR-335-5p 和 miR-17 可能具有同时治疗乳腺癌和阿尔茨海默症的作用[27]。上述研究结果表明,乳腺癌和阿尔茨海默症对彼此发病的影响方向并不一致,探究和发掘乳腺癌和阿尔茨海默症之间的具体关联成为当下研究的重点内容。

因此,本研究通过筛选出的 SNP 进行工具变量的选择,筛选条件为选取与乳腺癌强相关的 SNP 以满足 MR 关联性假设。同时去除连锁不平衡的 SNP,满足 MR 独立性假设,并且消除弱工具变量对结果的影响,满足排他性假设,在最大程度上减少混杂因素的影响,使 MR 假设具有合理性。之后采取 IVW 法、MR Egger 回归法、Weighted Median, WME 法、Simple Mode 法和 Weighted Mode 法进行 MR 分析,评估乳腺癌与阿尔茨海默症之间是否有双向因果关系。最后,根据 IVW 结果、MR Egger 回归截距、mr pleiotropy test 函数和留一法分析法,进行异质性分析、多效性分析以及敏感性分析,从而进一步证明乳腺癌与阿尔茨海默症之间的因果关系。

本研究通过双向孟德尔随机化分析发现,乳腺癌的发生与阿尔茨海默症存在正向因果关系,即乳腺癌可能增加阿尔茨海默症发病风险,而反向因果关系未得到证据支持。这一结果与部分观察性研究中乳腺癌患者认知功能衰退风险升高的现象一致,提示乳腺癌可能通过炎症反应、代谢异常或治疗相关神经毒性等路径影响神经系统。此外,尽管我们的研究通过严格遗传工具变量筛选降低了混杂偏倚,但仍存在一定局限性,例如:数据主要基于欧洲人群 GWAS 结果,外推至其他种族人群时需谨慎;仅分析种系遗传变异,未纳入乳腺癌体细胞突变对阿尔茨海默症的潜在影响;机制层面尚未明确具体中介因子(如外泌体成分、特定信号通路)等。未来,本研究可聚焦于跨种族数据验证、多组学整合分析(如结合外泌体测序与神经影像)及细胞模型机制验证,以进一步解析两者关联的生物学基础。在临床实践中,密切关注乳腺癌患者的长期认知功能监测,探索针对高风险人群的早期干预策略。

综上所述,本研究通过两样本双向 MR 分析,表明了乳腺癌的发生与阿尔茨海默症有因果关系,而阿尔茨海默症的发生与乳腺癌没有明显的因果关系,对乳腺癌患者发生阿尔茨海默症的风险预测有较高的价值,但影响二者因果关系的具体因素还需要进一步的探究。

基金项目

河北省大学生创新创业训练项目(NO.202410092006)。

参考文献

- [1] 蔡蒙蒙, 法焕超, 李思琦, 等. LncRNA 参与阿尔兹海默症发病机制的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2023, 44(5): 136-139.
- [2] 袁行勇, 姚春, 陈炜, 等. 阿尔茨海默病不同治疗方式研究新进展[J]. 广州医药, 2024, 55(3): 236-244.

- [3] Jesudason, C.D., *et al.* (2023) SHIP1 Therapeutic Target Enablement: Identification and Evaluation of Inhibitors for the Treatment of Late-Onset Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia (New York, N.Y.)*, **9**, e12429.
- [4] Strand, B.H., Knapskog, A., Persson, K., Edwin, T.H., Amlund, R., Mjørud, M., *et al.* (2018) Survival and Years of Life Lost in Various Aetiologies of Dementia, Mild Cognitive Impairment (MCI) and Subjective Cognitive Decline (SCD) in Norway. *PLOS ONE*, **13**, e0204436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204436>
- [5] 张彦收, 韩磊, 刘学良, 等. 基于生物信息学分析乳腺癌中 UFC1 表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(13): 3093-3097.
- [6] Katsura, C., Ogunmwonyi, I., Kankam, H.K. and Saha, S. (2022) Breast Cancer: Presentation, Investigation and Management. *British Journal of Hospital Medicine*, **83**, 1-7. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0459>
- [7] 梁明昊, 任秀红, 靳敏燕, 等. 肥胖与急性呼吸窘迫综合征的孟德尔随机化研究[J]. 中国急救医学, 2024, 44(07): 586-592.
- [8] Pistollato, F., Bernasconi, C., McCarthy, J., Campia, I., Desaintes, C., Wittwehr, C., *et al.* (2020) Alzheimer's Disease, and Breast and Prostate Cancer Research: Translational Failures and the Importance to Monitor Outputs and Impact of Funded Research. *Animals*, **10**, Article No. 1194. <https://doi.org/10.3390/ani10071194>
- [9] 祝合朋, 陈瑞晗, 邬钰, 等. 阿魏酸对阿尔兹海默症模型小鼠骨骼的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(9): 1275-1280.
- [10] Miller, K.D., Nogueira, L., Devasia, T., Mariotto, A.B., Yabroff, K.R., Jemal, A., *et al.* (2022) Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 409-436. <https://doi.org/10.3322/caac.21731>
- [11] Jakovljevic, M., Deceuninck, P., Pistollato, F., Daskalopoulos, E., Bernasconi, C., Carausu, F., *et al.* (2024) Return on Investment in Science: Twenty Years of European Commission Funded Research in Alzheimer's Dementia, Breast Cancer and Prostate Cancer. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, **22**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12962-024-00540-5>
- [12] 王维, 时晶, 李可心. 血清辅酶 Q10 对阿尔茨海默病、帕金森病的因果关系两样本孟德尔随机化研究[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2023, 15(4): 7-13.
- [13] Omidiran, O., Patel, A., Usman, S., Mhatre, I., Abdelhalim, H., DeGroat, W., *et al.* (2024) GWAS Advancements to Investigate Disease Associations and Biological Mechanisms. *Clinical and Translational Discovery*, **4**, e296. <https://doi.org/10.1002/ctd2.296>
- [14] 吴桐, 刘吉成. 乳腺癌易感基因研究现状[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(7): 579-582.
- [15] 申成凯, 刘坤, 刘伟良, 等. 白细胞介素 1B 基因连锁不平衡与原发冻结肩的易感性[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(27): 4367-4372.
- [16] 贺守炎, 潘燎, 陈瑶, 等. 基于孟德尔随机化探究银屑病与炎症性肠病的因果关系[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2024, 38(9): 982-988.
- [17] 夏露, 谢治年, 廖芯艺, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停与高血压: 一项双向孟德尔随机化研究[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(6): 636-642.
- [18] Lawlor, D.A., Harbord, R.M., Sterne, J.A.C., Timpson, N. and Davey Smith, G. (2008) Mendelian Randomization: Using Genes as Instruments for Making Causal Inferences in Epidemiology. *Statistics in Medicine*, **27**, 1133-1163. <https://doi.org/10.1002/sim.3034>
- [19] Luo, S.L., Li, W.R., Li, Q.Q., *et al.* (2023) Causal Effects of Gut Microbiota on the Risk of Periodontitis: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article ID: 1160993.
- [20] Georgakis, M.K. and Gill, D. (2021) Mendelian Randomization Studies in Stroke: Exploration of Risk Factors and Drug Targets with Human Genetic Data. *Stroke*, **52**, 2992-3003. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.032617>
- [21] Zheng, J., *et al.* (2021) Trans-Ethnic Mendelian-Randomization Study Reveals Causal Relationships between Cardiometabolic Factors and Chronic Kidney Disease. *International Journal of Epidemiology*, **50**, 1995-2010.
- [22] Dong, Z., Xu, M., Sun, X. and Wang, X. (2023) Mendelian Randomization and Transcriptomic Analysis Reveal an Inverse Causal Relationship between Alzheimer's Disease and Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 527. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04357-3>
- [23] Low, Z.Y., Yip, A.J.W., Chan, A.M.L. and Choo, W.S. (2024) 14-3-3 Family of Proteins: Biological Implications, Molecular Interactions, and Potential Intervention in Cancer, Virus and Neurodegeneration Disorders. *Journal of Cellular Biochemistry*, **125**, e30624. <https://doi.org/10.1002/jcb.30624>
- [24] 夏文祯, 李海鹏, 许顺江. 阿尔茨海默病与癌症发病负相关的表观遗传学机制研究进展[J]. 生理学报, 2020, 72(4): 506-512.
- [25] Bhardwaj, A., Liyanage, S.I. and Weaver, D.F. (2023) Cancer and Alzheimer's Inverse Correlation: An Immunogenetic

-
- Analysis. *Molecular Neurobiology*, **60**, 3086-3099. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03260-8>
- [26] Karanth, S.D., Katsumata, Y., Nelson, P.T., Fardo, D.W., McDowell, J.K., Schmitt, F.A., *et al.* (2022) Cancer Diagnosis Is Associated with a Lower Burden of Dementia and Less Alzheimer's-Type Neuropathology. *Brain*, **145**, 2518-2527. <https://doi.org/10.1093/brain/awac035>
- [27] Nina, P., Magbubah, E., Ahmad, Š., *et al.* (2023) MicroRNA Networks Linked with BRCA1/2, PTEN, and Common Genes for Alzheimer's Disease and Breast Cancer Share Highly Enriched Pathways That May Unravel Targets for the AD/BC Comorbidity Treatment. *Computational Biology and Chemistry*, **106**, Article ID: 107925.