

帕金森病与精神疾病发生风险的因果关系: 一项双样本孟德尔随机化研究

王思羽¹, 林毅², 刘艳平¹, 王青松¹

摘要: **目的** 观察性研究表明帕金森病(PD)与精神疾病之间存在相关性,然而它们之间的因果关联仍需进一步探讨。本研究旨在采用双样本孟德尔随机化(MR)分析其因果关联。**方法** 数据来源于全基因组关联分析(GWAS),提取与帕金森、抑郁症、睡眠障碍和焦虑表型-变异相关的汇总统计量数据。首先,通过选取帕金森的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量,并采用MR-PRESSO排除离群值。使用逆方差加权(IVW)作为主要方法评估上述两者的因果效应估计值。采用MR Egger、加权中位数(Weighted median)、简单模式(Simple mode)和加权模式(Weighted mode)验证研究结果的稳健性。最后,采用敏感性分析以验证结果的可靠性,包含Cochran Q检验、MR-Egger截距检验、漏斗图和留一法。**结果** 本研究发现了21个与帕金森病相关的单核苷酸多态性(SNPs)。MR分析揭示了PD与抑郁症($OR=0.974, 95\%CI 0.934-1.015, P=0.210$)、睡眠障碍($OR=1.056, 95\%CI 0.970-1.149, P=0.211$)和焦虑($OR=0.998, 95\%CI 0.996-1.001, P=0.118$)之间缺乏统计学意义上的因果联系。不同的MR分析方法和敏感性分析结果一致表明PD不会直接导致精神疾病的发生。**结论** PD与抑郁、睡眠障碍或焦虑之间不存在直接因果关系。在临床实践中,医务人员应注意PD患者的精神健康。未来应采用随机对照研究以进一步验证本研究的结果。

关键词: 孟德尔随机化; 帕金森病; 抑郁; 睡眠障碍; 焦虑

中图分类号:R742.5 **文献标识码:**A

Causal relationship between Parkinson disease and the risk of mental illness: A two-sample Mendelian randomization study WANG Siyu¹, LIN Yi², LIU Yanping¹, WANG Qingsong¹. (1. Department of Rehabilitation Medicine, Xiangyang First People's Hospital, Hubei Medical College, Xiangyang 441000, China; 2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

Abstract: **Objective** Observational studies have shown an association between Parkinson disease (PD) and mental illness, but further studies are needed to explore the causal relationship between them. This study aims to investigate such causal relationship using the method of two-sample Mendelian randomization (MR). **Methods** Related data were extracted from GWAS, and summary statistics associated with PD, depression, sleep disorders, and anxiety phenotype-variants were obtained. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) for PD were selected as instrumental variables, and MR-PRESSO was used to exclude outliers. Inverse variance weighting was used as the main method to assess causal effect estimates, and MR Egger, weighted median, simple mode, and weighted mode were used to verify the robustness of the findings. A sensitivity analysis was used to validate the reliability of the results, including the Cochran Q test, the MR-Egger intercept test, funnel plots, and the leave-one-out method. **Results** A total of 21 SNPs associated with PD were identified. The MR analysis showed that PD had a causal relationship with depression ($OR=0.974, 95\%CI 0.934-1.015, P=0.210$), sleep disorders ($OR=1.056, 95\%CI 0.970-1.149, P=0.211$), and anxiety ($OR=0.998, 95\%CI 0.996-1.001, P=0.118$), with no statistical significance. Different MR analyses and sensitivity analyses showed that PD did not directly contribute to the development of mental illness. **Conclusion** There is no direct causal relationship between PD and depression/sleep disorders/anxiety. In clinical practice, healthcare professionals should pay attention to the mental health of patients with PD. Randomized controlled studies should be conducted in the future to further validate the results of this study.

Key words: Mendelian randomization; Parkinson disease; Depression; Sleep disorders; Anxiety

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种神经系
统变性疾病,每1 000人中有1~2人患病,且随着年龄
增长,发病率逐渐增加,60岁以上的人群中患病率达
1%^[1,2]。临床症状主要表现为肌肉僵硬、震颤和运动迟
缓^[3]。PD患者常伴有精神健康问题^[4,5],如抑郁、睡眠
障碍和焦虑,严重影响患者生活质量。尽管PD患者在
临床实践中的精神健康问题发病率较高^[6],但对PD与
抑郁或焦虑之间的因果关系的研究仍较为局限。传统
的观察性研究在探讨PD与心理健康结果之间的潜在
关联时,容易受到混杂因素和反向因果的影响^[7]。

收稿日期:2025-08-15;修订日期:2025-12-03

基金项目:湖北省卫生健康委员会指导性项目(WJ2023F077);襄阳市
第一人民医院科技创新项目面上项目(XYY2023MS05);襄阳市第一人民
医院科技创新项目重点项目(XYY2023QT08);襄阳市第一人民医院科技
创新项目中医药项目(XYY2023ZY03)

作者单位:(1. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院康复医学科,
湖北 襄阳 441000;2. 福建医科大学附属第一医院神经内科,福建
福州 350005)

通信作者:王青松,E-mail:wangqingsong.1981@163.com

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)于1986年由Katan提出^[8,9],能克服观察性流行病学研究的局限性。通过与暴露密切相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量,MR可以推断暴露与结局之间的因果关系。由于亲代等位基因的分配是在配子发生时随机发生的,因此不受环境因素的影响,MR有助于减少混杂因素,加强暴露与结果之间的关联^[10],是暴露与结局之间因果效应的不二之选^[11]。目前,该方法已被用于讨论肥胖与脑血管疾病^[12]、白细胞与血压^[13]等因果关系。本研究旨在利用MR分析揭示PD与抑郁、睡眠障碍和焦虑等精神疾病之间的因果

关系,从而为临床实践提供新思路,提高PD患者的整体生活质量。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究中,与PD、抑郁症、睡眠障碍和焦虑症表型相关的全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS)数据来源于网上公开数据库(<https://gwasc.mrcieu.ac.uk/>)。PD的样本数量为482 730例;抑郁症样本量为215 644;睡眠障碍GWAS数据涉及216 454例;焦虑数据包括460 702个样本。以上数据均来自欧洲人群,具体信息如表1所示。

表1 GWAS数据库中相关的信息汇总

疾病	ID	样本量	SNP数量	人群	年份
帕金森病	ieu-b-7	482 730	17 891 936	欧洲	2019
抑郁症	finn-b-F5_DEPRESSIO	215 644	16 380 457	欧洲	2021
睡眠障碍	finn-b-F5_SLEEP	216 454	16 380 458	欧洲	2021
焦虑	ukb-b-18336	460 702	9 851 867	欧洲	2018

1.2 研究设计 在本研究中,暴露变量为PD,而结局变量包括抑郁症、睡眠障碍和焦虑。首先,利用MR多变量残差和离群值检测方法(MR-PRESSO)排除异常值,然后进行双样本MR分析,最后进行敏感性分析以验证结果的稳健性。仅当SNPs符合特定标准时,才被视为PD的工具变量(instrumental variable, IV)。在进行MR分析时,需要满足3个假设:(1)IVs与混杂因素(既与暴露又与结果相关)之间无关联;(2)IVs与暴露变量密切相关;(3)IV与结局变量无关联。

本研究根据以下标准提取IVs,即SNPs。标准为: $P < 5 \times 10^{-9}$; kb=1 000 and $r^2 < 0.01$ ^[14],且F统计量 > 10 。F统计量的计算公式为 $F = \frac{N - K - 1}{K} \times \frac{R^2}{1 - R^2}$,其中N是暴露的样本量,K是SNPs的数量, R^2 是SNPs解释的暴露变异比例。 R^2 的计算公式为: $R^2 = 2 \times (1 - MAF) \times MAF \times \frac{\beta}{SD}$,其中MAF等于效应等位基因频率, β 等位基因效应因子,SD为标准差。最后,本研究获得了与PD密切相关的21个SNPs。

1.3 统计学方法 在进行MR分析之前,首先使用R软件中的“MRPRESSO”包进行MR-PRESSO分析,以排除异常值。随后,采用逆方差加权方法(inverse variance weighting, IVW)作为本研究的主要MR分析方法,以MR-Egger、加权中位数、简单模式和加权模型作为辅助分析方法。

MR分析采用的主要方法为IVW方法利用随机效应逆方差法对SNPs特异性Wald比值(即 $\beta_{\text{结局}}/\beta_{\text{PD}}$)进行荟萃分析,考虑到可能存在的计量指标异质性,每个比值都按照其标准误差进行加权^[15]。MR Egger方法与IVW方

法最大的区别在于在回归过程中考虑了截距的影响,同时使用了终点变异的倒数作为权重^[16]。加权中位数是通过估算加权经验密度函数的中位数得出的。当分析中至少有50%的数据来自有效工具时,可以评估因果关系^[17]。简单模式和加权模式假设适用工具的效应大小代表所有工具效应大小的模式,从而可以估计暴露的因果效应^[18]。当 $P < 0.05$ 时,表示暴露与结局之间的因果关联具有统计学意义。

本研究使用Cochran's Q检验检测异质性,显著性表示分析结果异质性明显。此外,还用MR-Egger截距检验、留一法和漏斗图验证MR结果可靠性。多效性检验主要检验多个IVs是否具有水平多效性,通常用MR-Egger的截距项表示,截距远离0表明存在水平多效性。留一法用于探讨某些SNPs是否会对结果产生独立影响。漏斗图则用于反映明显的异常结果。所有分析均使用R软件(4.2.0)中的“TwoSampleMR”软件包进行, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

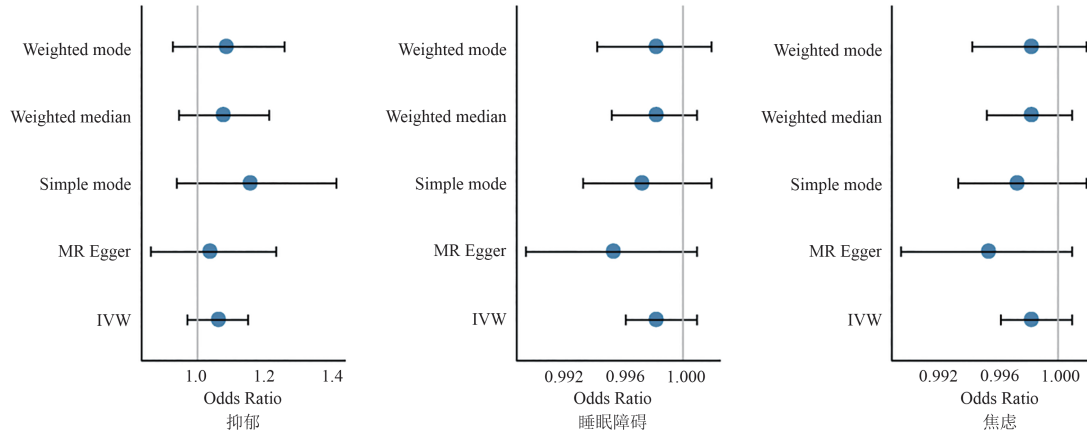
2 结果

2.1 帕金森病和精神疾病的基因组学分析 在进行严格筛选的基础上,本研究共确定了21个与PD有显著关联的SNPs,并将其作为IVs纳入MR分析。这些SNPs的F值均 > 10 ,表明它们与帕金森病的关系稳健而紧密。因此,在随后的MR分析中,所有21个选定的SNPs都被用作IVs,用于研究与抑郁症、睡眠障碍和焦虑症的潜在因果关系。

2.2 孟德尔随机分析 表2和图1呈现了PD对抑郁、睡眠障碍和焦虑的因果效应估计,而图2则展示了暴露变量与结局变量SNP之间关联的散点图,直观呈现了每个SNP对抑郁、睡眠障碍和焦虑的因果效应估计。

表2 帕金森病对精神障碍的MR分析结果

表型	MR Egger		Weighted median		IVW		Simple mode		Weighted mode	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
抑郁症	0.937 (0.828~1.061)	0.318	0.982 (0.929~1.038)	0.520	0.974 (0.934~1.015)	0.210	1.001 (0.913~1.097)	0.989	0.984 (0.915~1.058)	0.662
睡眠障碍	1.031 (0.863~1.231)	0.744	1.070 (0.946~1.210)	0.280	1.056 (0.970~1.149)	0.211	1.149 (0.939~1.407)	0.192	1.079 (0.928~1.255)	0.334
焦虑	0.995 (0.989~1.001)	0.152	0.998 (0.995~1.001)	0.218	0.998 (0.996~1.001)	0.118	0.997 (0.993~1.002)	0.297	0.998 (0.994~1.002)	0.337



注:点,OR;竖线在无效果点处绘制,即比值比的值为1;CI的下限和上限显示为从图中点(OR)估计延伸的水平线。

图1 与帕金森病相关的单核苷酸多态性对精神疾病的因果效应森林图

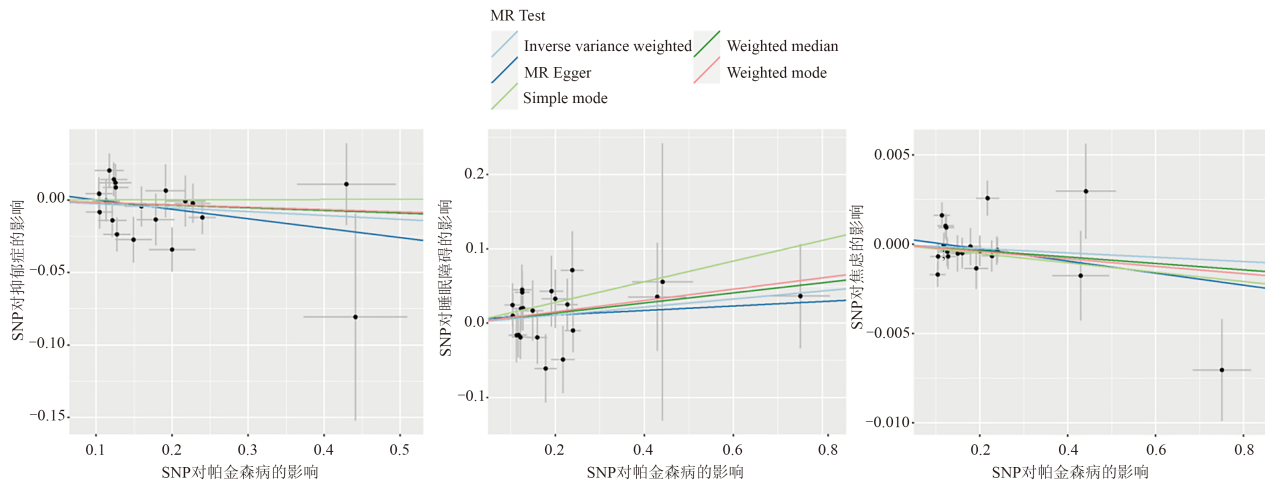


图2 孟德尔随机化对帕金森病和精神疾病的MR散点图

在研究帕金森病对抑郁症的影响时,MR IVW显示PD与精神疾病结局的因果效应估计值不显著($OR=0.974, 95\%CI 0.934\sim1.015, P=0.210$),MR-Egger、加权中位数、简单模式和加权模式也展示出一致的结果,效应估计分别为0.937($95\%CI 0.828\sim1.061, P=0.318$)、0.982($95\%CI 0.929\sim1.038, P=0.520$)、1.001($95\%CI 0.913\sim1.097, P=0.989$)和0.984($95\%CI, 0.915\sim1.058, P=0.662$)。

对于睡眠障碍而言,IVW MR分析得出的效应估计值为1.056($95\%CI 0.970\sim1.149, P=0.211$),MR-Egger、加权中位数、简单模式和加权模式的结果与其一致且相似(1.031, $95\%CI 0.863\sim1.231, P=0.744$; 1.070, $95\%CI 0.946\sim1.210, P=0.280$; 1.149, $95\%CI, 0.939\sim1.407, P=0.192$; 1.079, $95\%CI 0.928\sim1.255, P=0.334$)。至于焦虑症,MR IVW分析亦未显示出显著的因果关系,得出的效应估计值为

0.998 (95%CI 0.996~1.001, $P=0.118$)。同样, MR-Egger (0.995, 95%CI 0.989~1.001)、加权中位数 (0.998, 95%CI 0.995~1.001)、简单模式 (0.997, 95%CI 0.993~1.002) 和加权模式 (0.998, 95%CI 0.994~1.002) 分析的效应估计值差异均无统计学意义。

2.3 敏感性分析 为了评估 MR 结果的稳健性, 我们进行了敏感性分析, 包括 Cochran Q 检验 (表 3)、MR-Egger 截距检验 (见表 3)、留一法 (见图 3) 和漏斗图 (见图 4)。

针对抑郁症, Cochran Q 检验表明不存在异质性 ($P=0.85$)。MR-Egger 截距检验的截距为 0.005 ($P=0.77$), 说明不存在显著的水平多效性。针对睡眠障碍, Cochran Q 检验未显示出异质性 ($P=0.20$), 表明所选 SNPs 之间的因果效应不存在差异。同样地,

MR-Egger 截距检验显示截距为 0.007 ($P=0.53$), 表明没有明显的水平多效性。针对焦虑, Cochran Q 检验亦未显示出异质性 ($P=0.14$)。MR-Egger 截距检验显示截距 <0.001 ($P=0.33$), 进一步支持水平多效性不显著。

此外, 留一法和漏斗图均证实了研究结果的稳健性, 表明没有单个 SNP 对观察结果产生显著影响, 从而支持 MR 结果的整体可靠性。

表 3 异质性 & 水平多效性检验

表型	异质性检验	水平多效性检验
	$Q(P$ 值)	Intercept (P 值)
睡眠障碍	12.87(0.85)	0.005(0.77)
抑郁症	21.50(0.20)	0.007(0.53)
焦虑	24.35(0.14)	<0.001 (0.33)

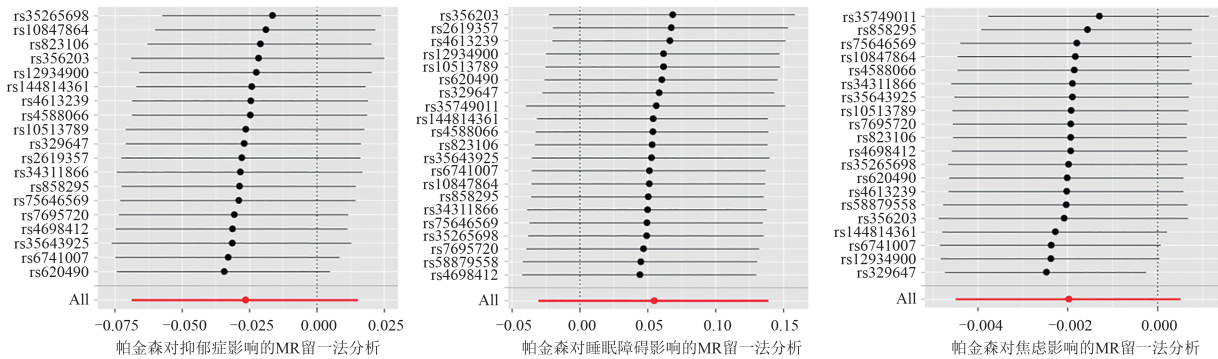


图 3 帕金森病和精神疾病的孟德尔随机化的留一法结果

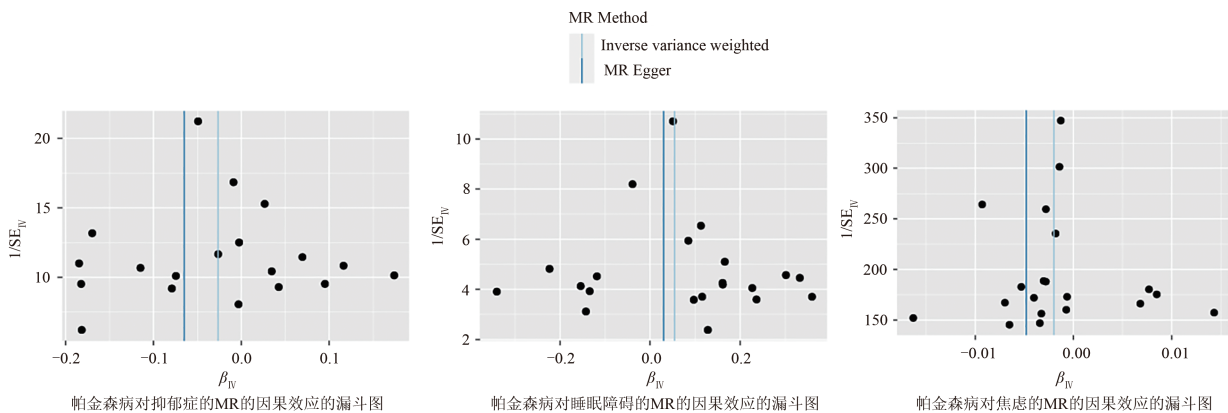


图 4 帕金森病和精神疾病的孟德尔随机化的因果效应的漏斗图

3 讨论

本研究首次利用了大规模的 GWAS 数据进行双样本 MR 分析, 分别探讨了 PD 对抑郁症、睡眠障碍和焦虑的因果关联。研究证实: 从遗传学角度, PD 不会导致这些疾病的发生。MR 是一种有效的统计方法, 可以避免未知混杂因素和反向因果关系造成

的偏差, 为推断暴露与结局之间的因果关系提供确凿证据^[19]。此外, MR Egger、加权中位数、简单模式和加权模式等方法均证实了研究结果的可靠性。值得一提的是, MR-Egger 截距检验显示, 遗传变异并不存在水平多效性, 从而强有力地支持 PD 可能不是这些心理健康结局发生的直接因果因素。

PD和这些精神疾病之间存在共同的潜在生物学机制和遗传因素。神经炎症、神经递质失衡以及多种遗传和环境因素可能会介导或影响PD和精神疾病的发展^[19,20]。以往研究中观察到的PD与特定精神疾病的共病现象可能与这些共同因素有关^[21,22]。此外,与PD患者生活挑战相关的心理和社会因素也可能间接影响患者的精神健康。运动障碍、疼痛和日常生活中的困难可能会导致PD患者产生心理困扰,从而增加其罹患精神疾病的风险。了解这些共同因素和潜在机制对于理解PD与精神障碍之间的复杂关系至关重要。

未来的研究应持续探索潜在的生物学机制,并解决这些疾病之间的交互作用对临床工作带来的挑战。通过探索疾病之间的关联,可以调整医疗保健实践,为患者提供最佳护理和支持。尽管本研究未能确定PD与精神障碍之间的直接因果关系,但PD患者的精神健康状况仍为临床、护理工作不可或缺的一部分。分子生物学、遗传学和神经影像学方面的深入研究可以揭示共同的生物学机制和潜在的因果关系。此外,大型队列研究和纵向随访的前瞻性研究可能会更全面地揭示这两种健康状况之间的复杂关系。

本研究具有一定优势。(1)MR是在配子形成过程中将等位基因随机分配给后代配子,类似于随机对照研究,证据等级高。(2)MR不受伦理限制,同时节约了研究成本和时间。(3)本研究的暴露和结局GWAS数据均来自欧洲人群,具有代表性。(4)相较于单个SNP,数十个SNPs作为IVs更有助于从遗传病因学角度更可靠地解释这3种精神疾病是否由帕金森病引起。(5)本研究加深了我们对这些疾病之间潜在关联的理解,并为未来的研究调查奠定了基础。

本文也存在一些局限性。首先,MR无法从生物学机制上解释帕金森病与3种精神疾病之间的非因果关联。其次,虽然本研究涉及大规模的欧洲人群,但未进行亚组分析,也未能深入探讨不同年龄、性别以及不同表型和严重程度的帕金森病之间的差异,也未采用其他种族数据加以验证本研究的结论。最后,MR假设暴露与结局之间存在线性关系。如果PD与3种精神疾病之间存在非线性关系,那么MR可能不适用于因果推断。虽然MR可以帮助减少一些偏差,但它无法完全解释未测量的混杂因素或反向因果关系。因此,在解释研究结果时应谨慎。

总体而言,本研究采用双样本MR分析探讨PD与抑郁、睡眠障碍或焦虑之间的关联,并未发现PD与这些结局之间存在直接因果关系的遗传证据。未来应采用随机对照研究来证实这一结论。

伦理学声明: 本研究的数据来源于公开可及的数据库(GWAS)。所有数据均已进行匿名化处理,无法识别个体身份。且研究方案已通过湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院伦理委员会审核并豁免知情同意。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 王思羽、林毅负责论文设计、收集数据、数据分析并撰写论文;刘艳平负责数据检查校对

及绘制图表;林毅负责论文修改;王青松负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm*, 2017, 124(8): 901-905.
- [2] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [3] Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: Advances and challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(1): 89-102.
- [4] Angelopoulou E, Bougea A, Paudel YN, et al. Genetic insights into the molecular pathophysiology of depression in Parkinson's disease[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(6): 1138.
- [5] 李杨丹钰, 李富佳, 刘旭, 等. 血清NFL、GFAP水平与帕金森病患者焦虑抑郁的相关性研究[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2024, 41(11): 982-987.
- [6] Alamri YA. Mental health and Parkinson's disease: From the cradle to the grave[J]. *Br J Gen Pract*, 2015, 65(634): 258-259.
- [7] Jacobs BM, Belete D, Bestwick J, et al. Parkinson's disease determinants, prediction and gene-environment interactions in the UK Biobank[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(10): 1046-1054.
- [8] 吴奇特, 蔡而玮. 肥胖与痔病因果关系的孟德尔随机化研究[J]. *中医药临床杂志*, 2025, 37(4): 751-760.
- [9] Yuan S, Larsson SC. Coffee and caffeine consumption and risk of kidney stones: A Mendelian randomization study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(1): 9-14.
- [10] 李星珠, 金天宇, 张泽延, 等. 免疫表型与缺血性卒中风险的因果关联: 孟德尔随机化研究[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2025, 42(2): 147-154.
- [11] Moodie EEM, le Cessie S. Commentary: Mendelian randomization for causal inference[J]. *J Infect Dis*, 2025, 231(3): e591-e593.
- [12] Marini S, Merino J, Montgomery BE, et al. Mendelian randomization study of obesity and cerebrovascular disease[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(4): 516-524.
- [13] Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, et al. White blood cells and blood pressure: A Mendelian randomization study[J]. *Circulation*, 2020, 141(16): 1307-1317.
- [14] Peng H, Wu X, Xiong S, et al. Gout and susceptibility and severity of COVID-19: A bidirectional Mendelian randomization analysis[J]. *J Infect*, 2022, 85(3): e59-e61.
- [15] Zheng J, Baird D, Borges MC, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4(4): 330-345.
- [16] 郁璐, 董敏, 杨奎亮, 等. 不同类型糖尿病与青光眼发病风险的相关性: 基于双向孟德尔随机化研究[J]. *眼科新进展*, 2025, 45(5): 382-386.
- [17] Bowden J, Davey Smith G, 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.
- [18] 郭芯吟, 喻明兰, 王婷婷, 等. 吸烟行为与肠道微生物之间的因果关系研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2025, 35(2): 116-119.
- [19] Wang C, Wu W, Yang H, et al. Mendelian randomization analyses for PCOS: Evidence, opportunities, and challenges[J]. *Trends Genet*, 2022, 38(5): 468-482.
- [20] Najjar S, Pearlman DM, Alper K, et al. Neuroinflammation and psychiatric illness[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 43.
- [21] Montanaro E, Artusi CA, Rosano C, et al. Anxiety, depression, and worries in advanced Parkinson disease during COVID-19 pandemic[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(1): 341-348.
- [22] 唐文艳, 杜培培, 戴太铨. 不同剂量米氮平对帕金森病伴抑郁患者情绪、临床症状的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2025, 52(2): 547-550.

引证本文:王思羽,林毅,刘艳平,等. 帕金森病与精神疾病发生风险的因果关系:一项双样本孟德尔随机化研究[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2026, 43(2): 145-149.