

19种凝血因子表型与神经退行性疾病关联的双向孟德尔随机化研究及表达数量性状位点(eQTL)共定位分析

孔涵¹, 姜含笑², 贾子璐², 程葆华¹, 孔令启^{3*}

¹济宁医学院基础医学院, 山东济宁 272067; ²济宁医学院临床医学院, 山东济宁 272067; ³济宁市第一人民医院小儿外科, 山东济宁 272001

[中图分类号] R741 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0608

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 孔涵,姜含笑,贾子璐等.19种凝血因子表型与神经退行性疾病关联的双向孟德尔随机化研究及表达数量性状位点(eQTL)共定位分析[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0608.

[收稿日期] 2025-09-29 [录用日期] 2026-01-08 [上线日期] 2026-06-08

[摘要] **目的** 采用双向两样本孟德尔随机化(MR)方法,探究19种凝血因子表型与3种常见神经退行性疾病(NDDs)可能的因果关系。**方法** 选取全基因组关联研究(GWAS) Catalog数据库中19种血浆凝血因子表型的GWAS数据,联合开放GWAS数据库(IEU Open GWAS)获取的阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)及肌萎缩侧索硬化症(ALS)相关遗传数据,采用逆方差加权法(IVW)进行因果推断,并通过Cochran Q检验评估单核苷酸多态性(SNP)的异质性。为排除水平多效性干扰,实施MR-Egger截距检验,结合留一法敏感性分析及反向MR验证,系统评估SNP位点的特异效应及因果方向稳定性,并采用共定位分析检验MR结果中的阳性SNP。**结果** 血浆凝血因子XIII(FXIII)水平($OR=0.951$, 95%CI 0.925~0.978, $P=0.0004$)、血浆凝血因子XI(FXI)水平($OR=0.972$, 95%CI 0.950~0.994, $P=0.016$)和血浆凝血因子VII(FVII)水平($OR=1.024$, 95%CI 1.001~1.048, $P=0.035$)与AD相关;血浆凝血因子V(FV)水平($OR=1.188$, 95%CI 1.013~1.393, $P=0.033$)与PD有关;血浆维生素K依赖性蛋白C水平($OR=1.108$, 95%CI 1.104~1.178, $P=0.00084$)和活化蛋白C水平($OR=1.149$, 95%CI 1.034~1.276, $P=0.009$)与ALS有关。以上阳性结果均未检测到水平多效性和异质性。本研究进行的共定位分析结果显示,2个SNP(rs11904888、rs8119351)存在中等水平证据,从遗传学角度证明其是相关凝血因子和NDDs的共同遗传因素。反向MR结果显示,三种NDDs与相应凝血因子无显著反向作用。**结论** FXIII、FXI是AD的保护性因素, FVII是AD发病的危险因素; FV是PD的危险因素; 血浆维生素K依赖性蛋白C和活化蛋白C是ALS的危险因素。®

[关键词] 凝血因子; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 孟德尔随机化; 因果关系

Mendelian randomization and colocalization analysis on the association between 19 coagulation factor phenotypes and neurodegenerative diseases

Kong Han¹, Jiang Han-Xiao², Jia Zi-Lu², Cheng Bao-Hua¹, Kong Ling-Qi^{3*}

¹School of Basic Medical Sciences, ²School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China

³Department of Pediatric Surgery, Jining No.1 People's Hospital, Jining, Shandong 272001, China

*Corresponding author, E-mail: konglingqi3766@126.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81671276), the Jining Key Research and Development Program (2024YXNS150), and the Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students of Jining Medical University (cx2024213z)

[Abstract] **Objective** To explore possible associations of 19 coagulation factor phenotypes and three common neurodegenerative diseases (NDDs) by a bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) data for 19 plasma coagulation factor phenotypes were obtained from the GWAS Catalog database,

[基金项目] 国家自然科学基金(81671276); 济宁市重点研发计划(2024YXNS150); 济宁医学院大学生创新创业训练计划(cx2024213z)

[作者简介] 孔涵, 硕士研究生, 主要从事神经退行性疾病机制方面的研究

[通信作者] 孔令启, E-mail: konglingqi3766@126.com

and genetic data for Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) were acquired from the IEU Open GWAS database. The inverse-variance weighted (IVW) method was used for causal inference, and the Cochran Q test was employed to assess single nucleotide polymorphism (SNP) heterogeneity. To exclude the interference of horizontal pleiotropy, the MR-Egger intercept test was conducted, combined with "leave-one-out" sensitivity analysis and reverse MR validation, to evaluate the specific effects of SNP loci and the stability of the causal direction. Colocalization analysis was also performed to validate the positive SNPs identified in the MR results. **Results** Plasma coagulation factor XIII (FXIII) level ($OR=0.951$, 95% CI 0.925~0.978, $P=0.0004$), plasma coagulation factor XI (FXI) level ($OR=0.972$, 95% CI 0.950~0.994, $P=0.016$), and plasma coagulation factor VII (FVII) level ($OR=1.024$, 95% CI 1.001~1.048, $P=0.035$) were associated with AD; plasma coagulation factor V (FV) level ($OR=1.188$, 95% CI 1.013~1.393, $P=0.033$) was related to PD; plasma vitamin K-dependent protein C level ($OR=1.108$, 95% CI 1.104~1.178, $P=0.00084$), and activated protein C level ($OR=1.149$, 95% CI 1.034~1.276, $P=0.009$) were associated with ALS. No horizontal pleiotropy or heterogeneity was detected in the above positive results. Colocalization analysis revealed two SNPs (rs11904888, rs8119351) with medium levels of evidence, indicating that they are common genetic factors for the relevant coagulation factors and NDDs. Reverse MR results showed no significant reverse effects of the three NDDs on the corresponding coagulation factors. **Conclusions** FXIII and FXI levels are protective factors for AD, while FVII is a risk factor for AD occurrence; FV is a risk factor for PD; plasma vitamin K-dependent protein C and activated protein C are risk factors for ALS.

[Keywords] plasma coagulation factors; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Mendelian randomization; causal relationship

神经退行性疾病(NDDs)是一组以特定脑区神经元进行性丧失为特征的神经系统疾病,主要累及老年人群,包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等^[1];目前临床尚缺少延缓、阻断或逆转其病理进程的干预措施。随着人口老龄化加剧,NDDs不仅使患者面临认知与运动功能衰退的痛苦,更对公共卫生资源分配和家庭照护体系构成挑战^[2]。

研究显示,具有调节作用或受凝血级联反应调节的凝血因子和其他蛋白质可能对中枢神经系统的病理生理产生影响^[11]。例如,血小板可释放凝血因子及炎症介质,介导神经炎症、血管功能障碍及凝血级联反应的三联病理机制,构成NDDs的共同病理基础^[12-13];这提示凝血因子与NDDs之间可能存在一定关联。本研究采用孟德尔随机化(MR)方法,探究多种血浆凝血因子表型与AD、PD、ALS之间可能的关联,以期NDDs的防治研究提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究设计 采用双样本MR模型评估多种血浆凝血因子对AD、PD、ALS的因果影响;并采用共定位分析进行验证。MR设计基于3个假设:(1)相关性假设,遗传变异与暴露因素(凝血因子)密切相关;(2)独立性假设,遗传变异与其他混杂因素无关;(3)排他性假设,遗传变异仅通过所研究的暴露因素与结局变量(NDDs)关联。共定位分析基于5个假设:(1)特定遗传位点与暴露因素及结局因素均无关联;(2)特定遗传位点仅与暴露因素有关联;(3)特定遗传位点仅与结局因素有关联;(4)特定遗传位点分别与

暴露因素及结局因素有关联,但两个因素的因果变异位点不同;(5)特定遗传位点分别与暴露因素及结局因素有关联,且两者共享相同的因果变异位点。共定位分析将报告上述5种假设的后验概率,其中第5种假设的后验概率(PP_{abf} for shared variant)为共有因果变异位点的后验概率,代表每次分析的最终结果。后验概率>80%提示强相关,50%~80%提示中度相关,<50%则提示弱相关或不相关。

1.2 数据来源 凝血因子的全基因组关联研究(GWAS)汇总数据(凝血因子的相关遗传数据)来源于GWAS Catalog数据库(<https://ebi.ac.uk/gwas/>),包括凝血因子VII(FVII)、凝血因子XIII(FXIII)、凝血因子XI(FXI)、维生素K依赖性蛋白S、纤维蛋白原、纤溶酶原激活物抑制剂1、维生素K依赖性蛋白C、凝血因子Xa(FXa)、纤溶酶原、凝血因子X(FX)、凝血因子V(FV)、D-二聚体、凝血因子IXab(FIXab)、活化蛋白C及组织因子通路抑制剂的相关数据。在这15类凝血因子中,根据GWAS Catalog数据库中编号的不同,共分为19种凝血因子表型,且均为样本量大和测序深度高的数据。三种NDDs的GWAS汇总数据均来源于开放GWAS数据库(IEU Open GWAS),暴露和所有结局数据均来自欧洲人群(附表1)。

1.3 方法

1.3.1 MR分析 (1)工具变量(IV)的选取。首先严格筛选与每个血浆凝血因子相关的单核苷酸多态性(SNP),将其显著性阈值设为 $P<5\times 10^{-8}$,排除具有弱暴露IV的SNP。此外, F 统计量表示IV与暴露因素(凝血因子)之间的关联强度,选取 $F>10$ 的SNP。 F 统计量可通过 $F=\beta^2/SE^2$ 公式来计算,根据遗传变异在

暴露因素中解释的方差越大，样本统计量越大，暴露因素对结局变量的因果推断就越精确的原则，认为 $F>10$ 的SNP与凝血因子存在明显的相关性^[17]。然后，需要排除连锁不平衡SNP，设置参数 $r^2<0.001$ 、 $kb=10\ 000\ kb$ ，以确保SNP是独立的^[18]。所谓的连锁不平衡，是指在不同的基因座中，等位基因之间存在非随机的联系，也就是说，只要这两个基因不是完全独立遗传的，它们就会在某种程度上产生连锁效应^[19]。(2)MR分析。本研究拟通过MR-Egger回归(MR-Egger)、加权中位数法(weighted median method, WME)、逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)、单纯模型和加权模型共5个回归模型进行凝血因子与三种NDDs的因果关系分析，将IVW作为主要分析方法，当IVW法分析结果与补充的MR分析方法结果不一致时，以IVW分析结果为主，或同时强相关的SNP不足时，以IVW分析结果为主^[20-21]。(3)异质性检测。使用Cochran's Q统计量评估每个SNP估计值之间的异质性^[22]；若 $P<0.05$ 则SNP间存在统计学异质性，采用随机效应模型，反之采用固定效应模型。(4)敏感性分析。采用MR-Egger截距法检测水平多效性(即水平方向上的不一致性)，若该截距项与0差异很大，则提示研究存在水平多效性^[23]。采用留一法进行敏感性分析，以评估MR分析结果的稳健性^[24]。(5)反向MR分析。将AD、PD、ALS作为暴露，8种阳性凝血因子表型作为结局，依

次进行单变量MR分析。
1.3.2 MR分析结果的共定位分析 为验证MR分析结果，进一步采用贝叶斯共定位分析。选择MR分析结果的阳性SNP作为目标基因，与NDDs进行共定位分析，评估脑组织特异性表达数量性状位点(eQTL)是否可能同时驱动暴露因素和结局因素^[25]。采用R软件(4.3.3版本)的“coloc”包进行共定位分析，以研究目标eQTL与NDDs之间的共享因果变异。

1.4 统计学处理 采用R 4.3.2软件中的“TwoSampleMR”包导入数据、筛选工具变量，进行MR分析、异质性检验和敏感性分析，并绘制散点图、森林图、留一法图和漏斗图以分析单个SNP对结果的影响。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 为结果有统计学意义。

2 结 果

2.1 凝血因子与3种NDDs MR分析结果

2.1.1 MR分析的阳性结果 本研究基于GWAS Catalog数据库资源，系统筛选了19种凝血因子相关表型，采用全基因组关联分析($P<5\times10^{-8}$)及连锁不平衡阈值等质控标准；MR分析结果显示，共有8种凝血因子表型与AD、PD或ALS存在明显的遗传关联(表1，附图1-3)。

表1 与3种神经退行性疾病呈明显相关的8种凝血因子表型的孟德尔随机化分析结果

Tab.1 Significant correlation of 8 coagulation factor phenotypes and three neurodegenerative diseases as the results of Mendelian randomization analysis

暴露	GWAS数据编号	结局	SNP(个)	分析方法	β	SE	P	OR(95%CI)
凝血因子XIII	ebi-a-GCST90019403	阿尔茨海默病	6	IVW	-0.049	0.014	0.0004	0.951(0.925~0.978)
凝血因子Xa	ebi-a-GCST90019430	阿尔茨海默病	5	IVW	0.059	0.030	0.047	1.061(1.000~1.126)
凝血因子XI	prot-c-2190_55_1	阿尔茨海默病	2	IVW	-0.027	0.011	0.016	0.972(0.950~0.994)
凝血因子VII	prot-c-3184_25_2	阿尔茨海默病	2	IVW	0.024	0.011	0.035	1.024(1.001~1.048)
凝血因子V	ebi-a-GCST90019453	帕金森病	6	IVW	0.172	0.081	0.033	1.188(1.013~1.393)
凝血因子XIII	ebi-a-GCST90019403	肌萎缩侧索硬化症	3	IVW	-0.048	0.020	0.018	0.952(0.915~0.991)
维生素K依赖性蛋白C	ebi-a-GCST90019423	肌萎缩侧索硬化症	3	IVW	0.103	0.030	0.00084	1.108(1.104~1.178)
活化蛋白C	prot-a-2380	肌萎缩侧索硬化症	2	IVW	0.139	0.053	0.009	1.149(1.034~1.276)

GWAS.全基因组关联研究；SNP.单核苷酸多态性；IVW.逆方差加权法

2.1.2 反向MR分析 反向MR分析结果显示，AD、PD、ALS与其对应的8种凝血因子表型之间未观察到明显的因果关联。敏感性分析结果显示，研究模型不存在明显的异质性($P>0.05$)或水平多效性($P>0.05$)，提示本研究结果稳健性和可信度较高(表2)。
2.1.3 各凝血因子与3种NDDs的MR结果 在GWAS Catalog数据库中的19种凝血因子表型与AD、PD、ALS的MR分析结果显示，4种血浆凝血因子表

型水平与AD相关：血浆FXIII水平($OR=0.951$ ， $95\%CI\ 0.925\sim0.978$ ， $P=0.0004$)和血浆FXI水平($OR=0.972$ ， $95\%CI\ 0.950\sim0.994$ ， $P=0.016$)与AD呈负相关；血浆FXa水平($OR=1.061$ ， $95\%CI\ 1.000\sim1.126$ ， $P=0.047$)和血浆FVII水平($OR=1.024$ ， $95\%CI\ 1.001\sim1.048$ ， $P=0.035$)与AD呈正相关。鉴于血浆FXa水平的 β 值在多模型分析中方向存在差异，为保证孟德尔作图结果的稳健性，下列图中暂未纳入该凝血因

表2 8种阳性凝血因子表型与3种神经退行性疾病的反向MR分析

Tab.2 Reverse MR Analysis of 8 positive coagulation factor phenotypes and three neurodegenerative diseases

暴露	结局	GWAS数据编号	SNP(个)	分析方法	β	SE	P	OR(95% CI)
阿尔茨海默病	凝血因子XIII	ebi-a-GCST90019403	57	IVW	-0.017	0.022	0.448	0.982(0.939~1.028)
	凝血因子Xa	ebi-a-GCST90019430	57	IVW	-0.037	0.023	0.104	0.962(0.919~1.007)
	凝血因子XI	prot-c-2190_55_1	13	IVW	0.293	0.205	0.153	1.341(0.896~2.006)
	凝血因子VII	prot-c-3184_25_2	13	IVW	0.318	0.211	0.131	1.375(0.909~2.079)
帕金森病	凝血因子V	ebi-a-GCST90019453	12	IVW	-0.008	0.024	0.722	0.991(0.944~1.040)
肌萎缩侧索硬化症	凝血因子XIII	ebi-a-GCST90019403	12	IVW	0.004	0.044	0.923	1.004(0.920~1.095)
	维生素K依赖性蛋白C	ebi-a-GCST90019423	12	IVW	0.033	0.044	0.458	1.033(0.947~1.127)
	活化蛋白C	prot-a-2380	12	IVW	0.123	0.082	0.133	1.131(0.962~1.330)

MR. 孟德尔随机化; GWAS. 全基因组关联研究; SNP. 单核苷酸多态性; IVW. 逆方差加权法

子表型。

血浆FV水平($OR=1.188$, 95% CI 1.013~1.393, $P=0.033$)与PD呈正相关。

3种血浆凝血因子与ALS有关: 血浆FXIII水平($OR=0.952$, 95% CI 0.915~0.991, $P=0.018$)与ALS呈负相关; 血浆维生素K依赖性蛋白C水平($OR=1.108$, 95% CI 1.104~1.178, $P=0.00084$)和活化蛋白C水平($OR=1.149$, 95% CI 1.034~1.276, $P=0.009$)与ALS呈正相关(图1-2)。鉴于血浆FXIII水平的 β 值在多模型分析中方向存在差异, 为保证孟德尔作图结果的稳健性, 下列图中暂未纳入该凝血因子表型。

2.2 凝血因子与3种NDDs MR分析的敏感性分析

2.2.1 异质性和水平多效性分析 通过Cochran's Q统计量进行异质性检验, 结果显示, 6种阳性凝血因子表型与各自对应结局疾病之间均为 $P>0.05$, 提示各合并的工具变量间无异质性, IVW均采用固定效应模型; 通过MR-Egger进行水平多效性检验, 结果显示均为6种阳性凝血因子表型与各自对应结局疾病之间不存在水平多效性($P>0.05$)。由于FXI、FVII与AD以及活化蛋白C与ALS之间强相关的SNP均只有2个, 强相关的SNP太少, 所以无法进行水平多效性检验, Egger-intercep值、SE值、P值显示结果为

无(表3)。

2.2.2 留一法敏感性分析结果 通过leave-one-out敏感性分析法对MR分析结果进行评估, 逐一剔除所选SNP, 并对其是否影响总体因果关系进行分析。留一法分析结果未出现影响总体因果关系显著变化的SNP位点(附图4)。由于FXI、FVII与AD, 以及活化蛋白C与ALS之间强相关的SNP很少, 无法进行留一法敏感性分析。从漏斗图的分析结果看, 本研究选取的工具变量在因果效应上呈现出基本的对称性, 未观察到明显偏倚(附图5)。由于FXI、FVII与AD, 以及活化蛋白C与ALS之间强相关的SNP很少, 不足以进行漏斗图分析。

2.3 凝血因子与3种NDDs MR分析结果的共定位分析 eQTL-NDDs共定位分析结果显示, rs11904888($PPH4=0.558$)和rs8119351($PPH4=0.566$)与NDDs具有中等证据水平的共定位; 提示它们可能是对应凝血因子与NDDs关联的共同遗传因素(表4)。FXI和FVII由于缺少效应等位基因频率(effect allele frequency, r_{eaf})值, 无法进行共定位分析。

3 讨论

AD是一种进行性、退行性的病理过程, 当前尚

表3 凝血因子与神经退行性疾病孟德尔随机化分析的异质性检验和水平多效性检验结果

Tab.3 Heterogeneity test and horizontal pleiotropy test on Mendelian randomization results of coagulation factors and neurodegenerative diseases

暴露	GWAS数据编号	结局	方法	异质性检验		多效性检验		
				Q	P	Egger截距值	SE	P
凝血因子XIII	ebi-a-GCST90019403	阿尔茨海默病	IVW	2.882	0.718	-0.004	0.009	0.615
凝血因子XI	prot-c-2190_55_1	阿尔茨海默病	IVW	0.017	0.894	-	-	-
凝血因子VII	prot-c-3184_25_2	阿尔茨海默病	IVW	0.020	0.887	-	-	-
凝血因子V	ebi-a-GCST90019453	帕金森	IVW	4.494	0.480	-0.003	0.031	0.913
维生素K依赖性蛋白C	ebi-a-GCST90019423	肌萎缩侧索硬化症	IVW	0.081	0.960	0.002	0.017	0.891
活化蛋白C	prot-a-2380	肌萎缩侧索硬化症	IVW	3.297	0.069	-	-	-

GWAS. 全基因组关联研究; IVW. 逆方差加权法; -. 无结果

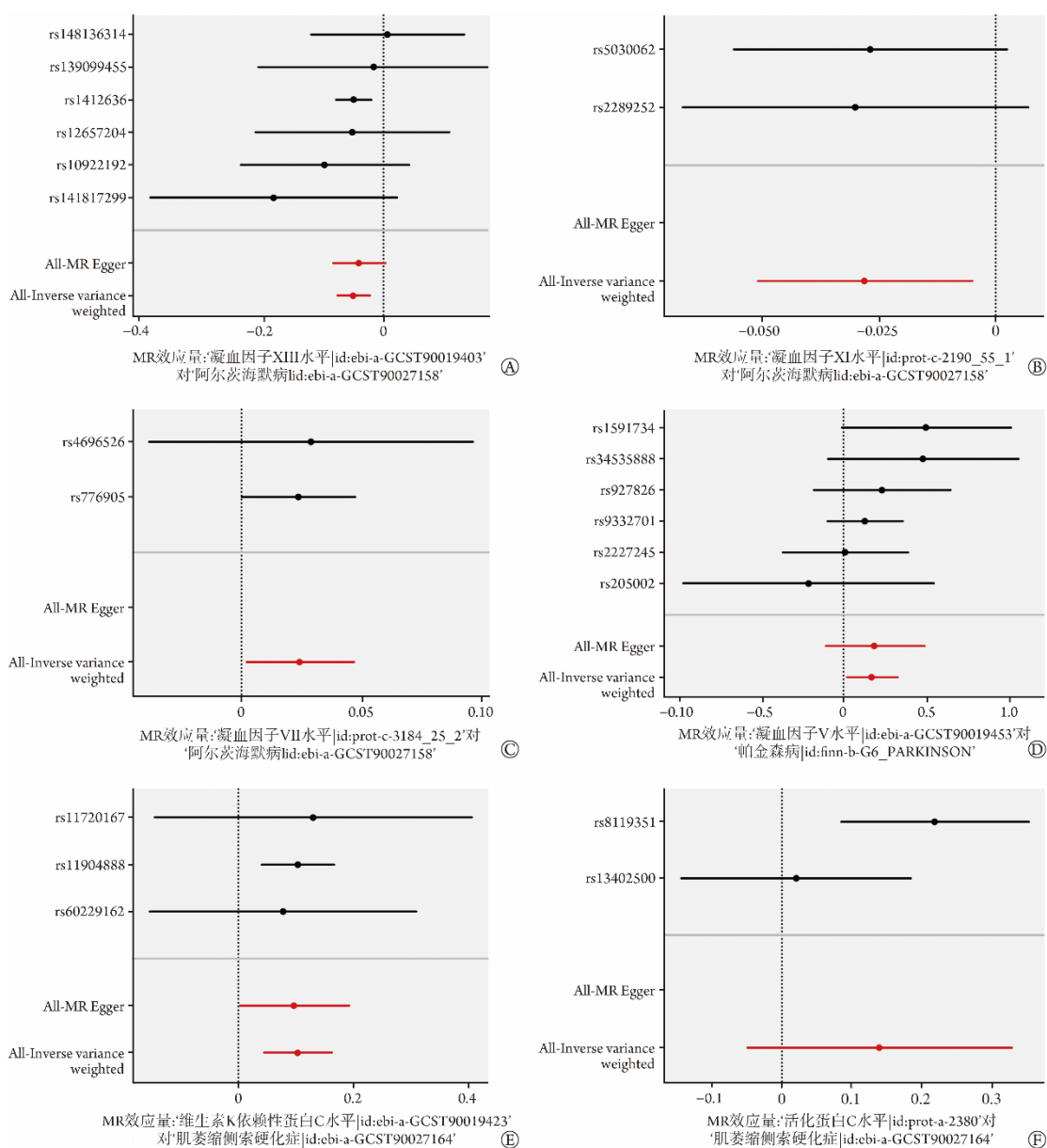


图1 6种凝血因子表型与三种神经退行性疾病强相关的森林图

Fig.1 Forest map showing strong correlation between 6 coagulation factor phenotypes and three neurodegenerative diseases

A. 血浆凝血因子XIII水平与阿尔茨海默病; B. 血浆凝血因子XI水平与阿尔茨海默病; C. 血浆凝血因子VII水平与阿尔茨海默病; D. 血浆凝血因子V水平与帕金森病; E. 血浆维生素K依赖性蛋白C水平与肌萎缩侧索硬化症; F. 血浆活化蛋白C水平与肌萎缩侧索硬化症。MR. 孟德尔随机化

难以逆转; 主要影响认知功能, 最终可导致痴呆^[3]。据2010年的统计数据, 全球约有3560万例痴呆患者, 其中AD占比达60%~80%^[4]。PD是第二大中枢神经系统NDD, 发病率呈逐年上升趋势^[5]; 全球范围约有850万例患病, 以>60岁的老年人为主, 且女性多于男性^[6-7]; 患者多出现肌肉僵直、运动迟缓、静止性震颤等运动障碍, 部分患者还伴有情绪障碍、睡眠障碍等非运动症状^[8]。ALS是一种罕见的累及上、下运动神经元的NDD, 临床表现为全身肌肉的进行性无力、萎缩, 患者最终多因吞咽、呼吸困难而死亡^[9]。目前业界认为, ALS发病机制可能包括神

经系统中蛋白质内稳态失衡、异常蛋白质的朊病毒样增殖和传播、线粒体功能障碍、谷氨酸介导的兴奋性神经毒性、神经元内物质运输障碍、核糖核酸代谢紊乱、神经元异常凋亡等^[10]。

MR分析筛选与暴露因素相关的遗传变异——SNP作为工具变量, 来评估暴露因素与结局的因果效应^[14]。由于等位基因是随机分配的, 不会因疾病的发生而改变, MR分析可减少混杂因素的影响, 避免反向因果偏差, 得出比观察性研究更可靠的因果效应^[15-16]; 故MR常用于验证暴露因素对疾病风险的影响。同时, 本研究采用贝叶斯共定位分析结合

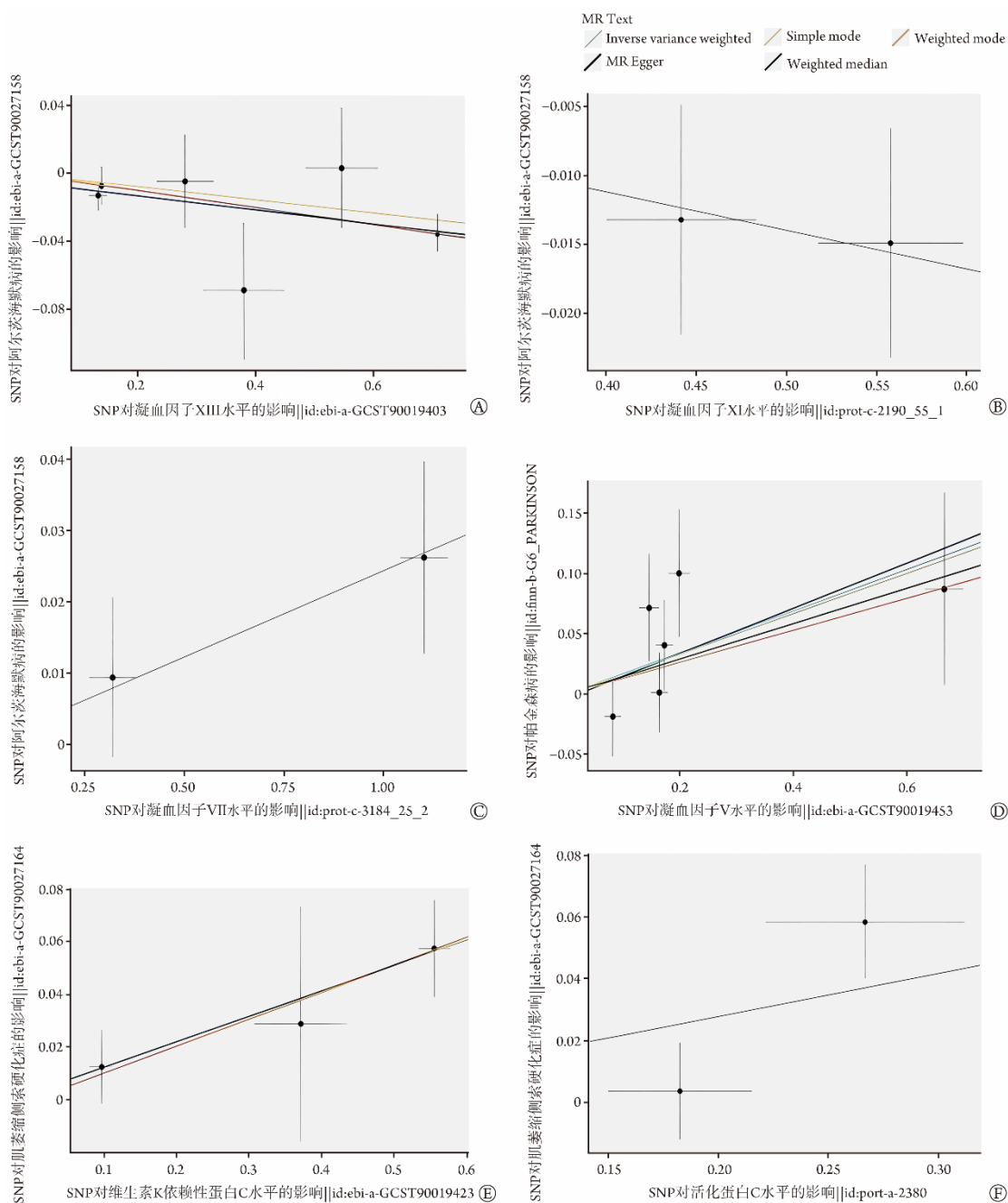


图2 6种凝血因子表型与三种神经退行性疾病强相关的散点图

Fig.2 Scatter plots showing strong correlation between 6 coagulation factor phenotypes and three neurodegenerative diseases

A. 血浆凝血因子XIII水平与阿尔茨海默病; B. 血浆凝血因子XI水平与阿尔茨海默病; C. 血浆凝血因子VII水平与阿尔茨海默病; D. 血浆凝血因子V水平与帕金森病; E. 血浆维生素K依赖性蛋白C水平与肌萎缩侧索硬化症; F. 血浆活化蛋白C水平与肌萎缩侧索硬化症。MR. 孟德尔随机化; SNP. 单核苷酸多态性

GWAS数据, 进一步分析MR分析所识别出的、与暴露因素及疾病结局均显著关联的eQTL, 以明确这些eQTL是否为导致暴露因素与疾病结局关联的共同因果变异。

遗传流行病学旨在阐明遗传决定因素在健康和疾病中的作用及其与环境因素的复杂相互作用; 它在个体水平上对具有大效应量的基因进行定位是非常有意义的; MR是遗传流行病学方法的重要组成部分

分^[26]。本研究从基因遗传学的角度, 采用双样本MR方法探究多种凝血因子与NDDs潜在的因果关联, 旨在为开发相关的靶向干预策略提供遗传学依据。

本研究的MR分析结果显示, FXIII、FXI水平是AD的保护性因素, FVII水平是AD发生的危险因素; FV水平是PD发生的危险因素; 血浆维生素K依赖性蛋白C和活化蛋白C是ALS的危险因素。

表 4 凝血因子与神经退行性疾病孟德尔随机化的共定位分析结果

Tab.4 Colocalization analysis on Mendelian randomization results of coagulation factors and neurodegenerative diseases

暴露	结局	SNP 位点标识符	暴露与结局共享同一因果变 异位点的假设	共有因果变异位点的后 验概率
凝血因子XIII	阿尔茨海默病	rs148136314	1.72×10^{-2}	1.72%
		rs139099455	1.72×10^{-2}	1.72%
		rs1412636	4.41×10^{-1}	44.1%
		rs12657204	6.78×10^{-3}	0.68%
		rs10922192	1.17×10^{-2}	1.17%
		rs141817299	7.15×10^{-2}	7.15%
凝血因子Xa		rs7073746	3.68×10^{-1}	36.8%
		rs547138	4.28×10^{-3}	0.43%
		rs12924212	6.40×10^{-3}	0.64%
凝血因子XI		rs4665972	1.21×10^{-1}	12.1%
		rs28601761	4.32×10^{-3}	0.43%
		rs5030062	—	—
		rs2289252	—	—
凝血因子VII		rs4696526	—	—
		rs776905	—	—
凝血因子V	帕金森病	rs1591734	1.22×10^{-1}	12.2%
		rs34535888	7.08×10^{-2}	7.08%
		rs927826	3.19×10^{-2}	3.19%
		rs9332701	5.87×10^{-2}	5.87%
		rs2227245	5.87×10^{-2}	5.87%
		rs205002	1.84×10^{-2}	1.84%
凝血因子XIII		rs1412636	2.63×10^{-1}	26.3%
		rs10922192	9.01×10^{-3}	0.90%
		rs148136314	2.97×10^{-2}	2.97%
维生素 K 依赖性蛋白 C	肌萎缩侧索硬化症	rs11720167	1.02×10^{-2}	1.02%
		rs11904888	5.58×10^{-1}	55.8%
		rs60229162	2.56×10^{-2}	2.56%
活化蛋白 C		rs8119351	5.66×10^{-1} ®	56.6%
		rs13402560	7.76×10^{-3}	0.78%
- 无结果				

凝血因子与AD临床病理特征之间的相关性一直受到关注。已有研究提示凝血状态与AD发生存在潜在关联，具有研究价值^[27]。在AD中，氧化应激产生的活性氧(ROS)和活性氮(RNS)能够损伤细胞内的蛋白质、脂质和DNA，导致神经元功能障碍和死亡，进而推动AD发病^[28]；感染、缺血和毒素积累等损伤也可诱导小胶质细胞激活而释放一系列炎症介质，加重中枢神经系统疾病^[29]。神经炎症可加剧β-淀粉样蛋白(Aβ)沉积和Tau蛋白的异常磷酸化，进一步加重神经炎症和错误折叠蛋白质的积累^[30]，从而推动AD的进展。

血小板活化过程中，FXIII作为谷氨酰胺转移酶，可共价修饰Aβ前体蛋白(APP)^[31]；先在其β分泌酶切割位点附近引入交联，直接改变APP构象，

降低β分泌酶(BACE1)对APP的切割效率，减少Aβ前体片段C99生成，同时不影响α分泌酶(ADAM10)介导的神经保护性sAPPα产生。此外，FXIII可交联纤维蛋白原形成致密纤维蛋白网络；该网络不仅作为物理屏障限制Aβ扩散，其表面整合的α2抗纤溶酶等分子还可通过空间位阻效应阻碍Aβ纤维延伸^[32]。进一步的机制研究提示，FXIII通过调节免疫微环境，可抑制小胶质细胞M1型极化，降低白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等促炎因子分泌，同时诱导小胶质细胞表达CD36受体，增强Aβ吞噬清除能力^[33]。FXIII可能通过化学修饰作用改变Aβ单体构象，破坏其形成β折叠结构的关键步骤，从而阻断寡聚体及纤维化核心的形成。基于上述证据推测，FXIII可通过双重路径对AD发挥抑制

作用：一方面，调控APP加工和构建物理屏障，减少A β 生成与扩散的诱因；另一方面，调节神经炎症及直接干预A β 聚集的分子基础，抑制AD病理进程。

脑血管功能损伤会损害血脑屏障(BBB)的功能，导致A β 清除障碍^[34]。FXI的还原形式(rFXI)具有更高的活性，能够加速内源性凝血级联反应的激活^[35]。推测内源性凝血级联反应有助于脑血管功能的恢复，减少A β 沉积，降低AD发病风险。

FVII在外源性凝血途径中发挥核心作用。当组织损伤发生时，FVII与组织因子(TF)结合，激活凝血因子X(FX)，进而促进凝血酶的生成。凝血酶作为重要的炎症信号分子，不仅启动凝血反应，还可激活小胶质细胞和星形胶质细胞，触发炎症反应，导致炎症因子的释放增多^[36]。在慢性炎症期间，持续激活的炎症反应会导致氧化剂的持续产生，从而加剧氧化应激^[37]。这一过程可能通过促进A β 沉积和Tau蛋白异常磷酸化，进一步推动AD的病理进程；据此推测，FVII可能通过激活外源性凝血途径，引发炎症反应和氧化应激，进而促进AD发生和发展。

PD是一种复杂的NDD，其病因涉及多种病理机制，如黑质多巴胺能神经元退化、 α -突触核蛋白和tau蛋白异常积累、线粒体功能障碍等^[38]。FV可能通过多种机制促进PD的病理进展。首先，FV功能异常导致微血栓形成，使黑质区域的血流供应减少，引发神经元缺血和能量代谢障碍；其次，FV可能通过影响细胞内信号通路，与 α -突触核蛋白纤维入侵神经元的关键受体FAM171A2相互作用，促进 α -突触核蛋白的异常聚集^[39]。据此推测，FV异常增多可通过凝血-炎症轴激活小胶质细胞，释放ROS和促炎因子，破坏线粒体功能，影响神经元的能量代谢，这些机制相互作用共同推动PD的病理进程。

ALS的发病机制涉及免疫系统失调(T细胞介导的神经元损伤)、皮质萎缩和中枢神经系统代谢异常的多重作用^[40]；这些因素共同导致运动神经元的退行性变和死亡，最终引发ALS的临床症状^[41]。

维生素K依赖性蛋白C增多，可能过度抑制凝血与炎症反应^[42]，致使免疫系统调节出现异常，进而抑制T细胞正常功能，使异常的自身免疫反应(如对运动神经元的攻击)无法得到有效遏制；还可能通过过度抑制炎症介质释放，或调节钙离子稳态与细胞凋亡信号通路^[43]，对中枢神经元的代谢和存活产生影响，削弱神经系统的免疫防御能力，使神经元更易受损。

活化蛋白C对ALS的危险作用机制较为复杂。有文献表明，APC能够修复受损的血脊髓屏障，减少脊髓中神经毒性血红蛋白和铁的异常积累，进而延缓运动神经元的退化进程^[44]；另有研究指出，

APC可通过特定受体转录下调与ALS密切相关的超氧化物歧化酶1(SOD1)，同时抑制小胶质细胞的激活，以此减缓疾病发展^[45]。然而，本研究结果显示，活化蛋白C是ALS的危险性因素，可加速ALS的发生。未来需结合不同条件进一步探讨活化蛋白C对ALS的作用边界及潜在争议点。

共定位分析能弥补MR分析的几个缺陷：MR分析仅能推断暴露与疾病间的因果关联，但无法判定该关联是否由同一遗传变异同时驱动，也无法排除连锁不平衡假关联；共定位分析可从遗传学层面直接验证两者是否共享同一因果变异位点，为MR结果提供独立佐证。

在本研究的共定位分析中，观察到维生素K依赖性蛋白C的rs11904888位点以及活化蛋白C(APC)的rs8119351位点，均与肌萎缩侧索硬化症(ALS)表现出中等证据水平的共定位(分别为55.8%和56.6%)。这一结果提示，凝血蛋白C通路可能与ALS共享了同一个遗传始动因子；变体查询的结果显示，两个位点均位于EDEM2和MMP24-AS1基因区域，可能通过调控内质网蛋白质降解及肌肉相关生理过程参与ALS发病。因此，这一共定位证据不仅提示外周蛋白C谱可作为ALS遗传易感性评估的潜在生物标志物，更在分子层面揭示了EDEM2介导的蛋白质质量控制异常及MMP24-AS1调控的肌肉功能紊乱，导致运动神经元内稳态失衡并最终介导ALS发生发展的生物学本源，从而提供了相应凝血因子与ALS因果关联的遗传学证据。

研究显示，EDEM2可参与内质网相关降解(ERAD)过程，在治疗精神分裂症方面发挥关键作用；它能有效识别并靶向错误折叠蛋白质，促进其转运与降解，促进细胞内稳态的维持^[46-47]。鉴于ALS与精神分裂症在错误折叠蛋白质积累导致神经细胞受损这一机理上存在相似性，推测EDEM2可借助类似机制治疗ALS，即通过ERAD通路加速错误折叠蛋白降解，从而保护运动神经元。同时，糖蛋白正确折叠对细胞功能至关重要，有研究表明，EDEM1、EDEM2和EDEM3在识别和降解折叠缺陷糖蛋白方面至关重要；它们能标记错误折叠糖蛋白并引导其进入ERAD通路降解，以此维持内质网正常功能与细胞稳态^[48]。在ALS中，糖蛋白折叠易受干扰，错误折叠蛋白积累会触发细胞应激反应甚至凋亡，EDEM2及相关蛋白或可通过ERAD通路减轻此类损伤。

此外，rs11904888和rs8119351除影响EDEM2基因外，还与MMP24-AS1相关联。Lei等^[49]关于肌少症的MR研究，通过对脑成像数据结构(BIDs)等相关数据的分析显示，杏仁核区域的MMP24-AS1对肌少症

相关表型存在不良影响,其特定变异可能干扰与肌肉结构或功能相关的生理过程,进而促进肌少症的发生发展。鉴于ALS与肌少症在症状和病理上具有相似性,故推测rs11904888和rs8119351可能通过调控EDEM2和MMP24-AS1的表达或功能,影响ERAD通路效率及肌肉相关生理过程,进而参与ALS的发病过程。

本研究存在一定的局限性。(1)本研究MR分析采用严格的全基因组显著性阈值($P < 5 \times 10^{-8}$),较部分研究的标准($P < 5 \times 10^{-5/6}$)更严,致纳入SNP数量较少;加之凝血因子属于指标型暴露,在IEU数据库中的总遗传变异数据较常规疾病暴露更有限,导致其SNP数量较少。(2)共定位证据整体偏弱,仅少数SNP位点达到中等证据水平,主要受限于统计效力不足与性状遗传架构的复杂性。一方面,纳入共定位分析的有效SNP数量较少,削弱了区分共享因果变异与连锁不平衡假关联的能力;另一方面,凝血因子与ALS均为多微效变异共同调控的复杂性状,此类遗传背景下共定位分析的后验概率天然偏低,故仅少数位点可达到中等共定位证据。(3)MR假设遗传变异与混杂因素无关,但这一假设可能并非总是成立;残留混杂或多效性可能导致因果效应估计的偏差。(4)本研究的MR分析基于欧洲人群,可能存在一定的种族偏倚。(5)虽然本研究聚焦于一系列凝血功能指标,但其他未测量的变量或相互作用也可能影响NDDs的病因。

综上所述,本研究显示,多种凝血因子与AD、PD、ALS存在因果关系;可为AD、PD、AL的遗传机制提供新视角,并对凝血与NDD的因果关联机制做出合理推测,为精准防治策略的开发提供重要线索。在临床实践中,可通过动态监测凝血因子活性及血浆蛋白表达谱,构建凝血功能异常的多维度评估体系。该策略不仅有助于精准识别NDDs患者凝血稳态失衡特征,更能为病程中免疫炎症级联反应强度及细胞凋亡程序的活化状态提供新型液体活检预测指标,从而为神经发育障碍的病理生理机制解析及个体化干预策略制定提供重要依据。

【附加材料】

附表1及附图1-5见<https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2056.2026.0609FJ>。
请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Pan MT, Zhang H, Li XJ, *et al*. Genetically modified non-human primate models for research on neurodegenerative diseases[J]. Zool Res, 2024, 45(2): 263-274.
- [2] Rai M, Curley M, Coleman Z, *et al*. Contribution of proteases to the

hallmarks of aging and to age-related neurodegeneration[J]. Aging Cell, 2022, 21(5): e13603.

- [3] Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(8): a006239.
- [4] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(3): 137-152.
- [5] Hayes MT. Parkinson's disease and Parkinsonism[J]. Am J Med, 2019, 132(7): 802-807.
- [6] Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, *et al*. The pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Lancet, 2024, 403(10423): 293-304.
- [7] Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease[J]. J Neurochem, 2016, 139 Suppl 1: 318-324.
- [8] Chandra R, Sokratian A, Chavez KR, *et al*. Gut mucosal cells transfer α -synuclein to the vagus nerve[J]. JCI Insight, 2023, 8(23): e172192.
- [9] Polymenidou M, Cleveland DW. Biological spectrum of amyotrophic lateral sclerosis prions[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017, 7(11): a024133.
- [10] Taylor JP, Brown RH Jr, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism[J]. Nature, 2016, 539(7628): 197-206.
- [11] De Luca C, Virtuoso A, Maggio N, *et al*. Neuro-coagulopathy: blood coagulation factors in central nervous system diseases[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2128.
- [12] Rosenbaum H, Aharon-Peretz J, Brenner B. Hypercoagulability, parkinsonism, and Gaucher disease[J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39(8): 928-934.
- [13] Page MJ, Pretorius E. Platelet behavior contributes to neuropathologies: a focus on Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. Semin Thromb Hemost, 2022, 48(3): 382-404.
- [14] Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Bidel Z, *et al*. A Mendelian randomization study of plasma lipids and risk of aortic stenosis[J]. Eur Heart J, 2020, 41(40): 3913-3920.
- [15] Clayton GL, Gonçalves A, Soares. A framework for assessing selection and misclassification bias in Mendel's randomized study: an example of the relationship between body mass index and COVID-19[J]. Br Med J, 2023, 381: e072148.
- [16] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, *et al*. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization (STROBE-MR): explanation and elaboration[J]. Br Med J, 2021, 375: n2233.
- [17] Feng R, Lu M, Xu J, *et al*. Pulmonary embolism and 529 human blood metabolites: genetic correlation and twosample Mendelian randomization study[J]. BMC Genom Data, 2022, 23(1): 69.
- [18] Nguyen K, Mitchell BD. A guide to understanding mendelian randomization studies[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2024, 76(11): 1451-1460.
- [19] Xu R, Liu S, Li LY, *et al*. Causal effects of gut microbiota on the risk of erectile dysfunction: a Mendelian randomization study[J]. Int J Impot Res, 2024, 36: 858-863.
- [20] Zhang Y, Chen Y, Mei Y, *et al*. Causal effects of gut microbiota on erectile dysfunction: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1257114.
- [21] Liu X, Qi X, Han R, *et al*. Gut microbiota causally affects cholelithiasis: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1253447.
- [22] Mazidi M, Shekoohi N, Katsiki N, *et al*. The effect of lifelong mannose concentration on renal function: insights from Mendelian

- randomization[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(S2): ehac544.2612.
- [23] Zhou F, Li S, Xu H. Insomnia, sleep duration, and risk of anxiety: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 155: 219-225.
- [24] Gronau QF, Wagenmakers EJ. Limitations of Bayesian leave-one-out cross-validation for model selection[J]. *Comput Brain Behav*, 2019, 2(1): 1-11.
- [25] Giambartolomei C, Vukcevic D, Schadt EE, *et al*. Bayesian test for colocalisation between pairs of genetic association studies using summary statistics[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(5): e1004383.
- [26] Panoutsopoulou K, Wheeler E. Key concepts in genetic epidemiology[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1793: 7-24.
- [27] Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's disease and vascular aging: JACC focus seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(8): 942-951.
- [28] Perluigi M, Di Domenico F, Butterfield DA. Oxidative damage in neurodegeneration: roles in the pathogenesis and progression of Alzheimer disease[J]. *Physiol Rev*, 2024, 104(1): 103-197.
- [29] 郝晋萍, 胡朝英, 郜丹, 等. 免疫炎症反应在阿尔茨海默病中研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(3): 739-744.
- [30] Halle A, Hornung V, Petzold GC, *et al*. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(8): 857-65.
- [31] Al-Kuraishy HM, Sulaiman GM, Mohammed HA. Alterations in the processing of platelet APP (amyloid beta precursor protein) in Alzheimer disease: the possible nexus[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2025, 45(1): e12525.
- [32] Hur WS, Juang LJ, Mazinani N, *et al*. Post-translational modifications of platelet-derived amyloid precursor protein by coagulation factor XIII-A[J]. *Biochemistry*, 2020, 59(46): 4449-4455.
- [33] Chen ZL, Revenko AS, Singh P, *et al*. Depletion of coagulation factor XII ameliorates brain pathology and cognitive impairment in Alzheimer disease mice[J]. *Blood*, 2017, 129(18): 2547-2556.
- [34] Mor-Cohen R, Zucker M, Grissom C, *et al*. The reduced form of coagulation factor XI is associated with illness severity and coagulopathy in critically-ill septic patients[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 47(2): 186-191.
- [35] Cai Z, Qiao PF, Wan CQ, *et al*. Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63 (4): 1223-1234.
- [36] Gorbacheva LR, Kiseleva EV, Savinkova IG, *et al*. A new concept of action of hemostatic proteases on inflammation, neurotoxicity, and tissue regeneration[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2017, 82(7): 778-790.
- [37] Jørgensen SM, Lorentzen LG, Hammer A, *et al*. The inflammatory oxidant peroxynitrous acid modulates the structure and function of the recombinant human V3 isoform of the extracellular matrix proteoglycan versican[J]. *Redox Biol*, 2023, 64: 102794.
- [38] Chu Y, Hirst WD, Federoff HJ, *et al*. Nigrostriatal tau pathology in parkinsonism and Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2024, 147(2): 444-457.
- [39] Wu KM, Xu QH, Liu YQ, *et al*. Neuronal FAM171A2 mediates α -synuclein fibril uptake and drives Parkinson's disease[J]. *Science*, 2025, 387(6736): 892-900.
- [40] Ramachandran S, Grozdanov V, Leins B, *et al*. Low T-cell reactivity to TDP-43 peptides in ALS[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1193507.
- [41] Wen X, Westergard T, Pasinelli P, *et al*. Pathogenic determinants and mechanisms of ALS/FTD linked to hexanucleotide repeat expansions in the C9orf72 gene[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 636: 16-26.
- [42] Freson K. Genetic modifiers of antithrombin, protein C, and protein S plasma levels[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(7): 1322-1323.
- [43] Hao Z, Jin DY, Chen X, *et al*. γ -Glutamyl carboxylase mutations differentially affect the biological function of vitamin K-dependent proteins[J]. *Blood*, 2021, 137(4): 533-543.
- [44] Winkler EA, Sengillo JD, Sagare AP, *et al*. Blood-spinal cord barrier disruption contributes to early motor-neuron degeneration in ALS-model mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(11): E1035-E1042.
- [45] Zhong Z, Ilieva H, Hallagan L, *et al*. Activated protein C therapy slows ALS-like disease in mice by transcriptionally inhibiting SOD1 in motor neurons and microglia cells[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(11): 3437-3449.
- [46] Kim P, Scott MR, Meador-Woodruff JH. Abnormal expression of ER quality control and ER associated degradation proteins in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2018, 197: 484-491.
- [47] Lian K, Yang W, Yang R, *et al*. Novel insights into schizophrenia treatment: comprehensive analysis unveiling FGFR1 as a promising druggable gene[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(12): 15550-15563.
- [48] Olivari S, Molinari M. Glycoprotein folding and the role of EDEM1, EDEM2 and EDEM3 in degradation of folding-defective glycoproteins[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(19): 3658-64.
- [49] Lei T, Jiang Z, Wang J, *et al*. Genetic influence of the brain on muscle structure: a Mendelian randomization study of sarcopenia[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(1): e13647.

(责任编辑: 蒋铭敏)