

基于耳鸣与阿尔茨海默病发病风险因果关系的孟德尔 随机化分析

孙行云¹, 李傅尧², 李可心¹, 时 晶¹

(1. 北京中医药大学东直门医院脑病三科, 北京 100700; 2. 北京中医药大学中医药研究院, 北京 100029)

[摘 要] **目的:** 采用两样本孟德尔随机化 (MR) 方法评估耳鸣与阿尔茨海默病 (AD) 发病风险之间的潜在因果关系, 并阐明其作用机制, 为 AD 早期预警提供新思路。**方法:** 利用全基因组关联研究 (GWAS) 数据库, 搜索关键词 “tinnitus” 和 “Alzheimer”, 获取暴露因素耳鸣和结局 AD 的相关数据集, 其中耳鸣数据集包括 ukb-d-4803_11、ukb-d-4803_12、ukb-d-4803_13、ukb-b-14254 和 ukb-a-384, AD 数据集包括 ieu-b-5067、ieu-b-2、ieu-a-297、ebi-a-GCST90027158 和 ebi-a-GCST002245。筛选与耳鸣密切相关且独立的单核苷酸多态性 (SNPs) 作为工具变量 (IVs), 与 AD 相关的 SNPs 作为结局。采用逆方差加权法 (IVW) 进行 MR 分析, 评估其比值比 (OR) 值、95% 置信区间 (CI) 及 P 值, 当 $P < 0.05$ 时提示存在显著因果关系。敏感性检测使用 Cochran's Q 检验 IVs 的异质性, 评估其 Q 值、 df 值和 P 值, 当 IVW 分析法的 $P > 0.05$ 时, 提示无显著异质性; 采用 MR-Egger 截距检测水平多效性, 当截距为 0 或接近 0, 且 $P > 0.05$ 时, 提示无显著水平多效性; 采用留一法进行敏感性分析, 通过森林图、散点图、漏斗图和留一图进行结果可视化。**结果:** 共筛选出 286 个 SNPs 作为 IVs。所有的 IVs 满足 $F > 10$, 提示不存在弱 IVs, 经过 PhenoScanner 网页工具筛选, 所有 SNPs 与混杂因素无关。当耳鸣和 AD 数据集分别为 ukb-d-4803 和 ebi-a-GCST90027158 时, 耳鸣与 AD 发病风险之间呈显著正相关关系 ($OR = 1.842$, $95\%CI = 1.065 \sim 3.188$, $P = 0.029$); Cochran's Q 检验提示 IVs 不存在显著异质性 ($Q = 9.788$, $df = 10.000$, $P = 0.459$); MR-Egger 截距表明无水平多效性 (Egger intercept = -0.006 , $P = 0.147$); 留一法显示结果稳定, 未检测出对结果影响大的 SNPs。**结论:** 耳鸣与 AD 的发病风险之间存在正向因果关系。神经炎症伴随不同程度的小胶质细胞持续激活, 可能是耳鸣与 AD 的共同发病机制。抑郁症也可能作为上游因素, 过度激活了下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴, 从而导致耳鸣与 AD 关系的进阶。

[关键词] 耳鸣; 阿尔茨海默病; 孟德尔随机化; 全基因组关联研究; 逆方差加权法

[中图分类号] R749.16 **[文献标志码]** A

[收稿日期] 2025-02-25 **[录用日期]** 2025-04-06

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82405347); 北京中医药大学新教师基金项目 (2024-JYB-XJSJJ-008); 北京中医药大学 “解码中医” 协同攻关项目 (BZY-JMZ-2022-002)

[作者简介] 孙行云 (1994—), 女, 北京市人, 在读博士研究生, 主要从事神经变性病方面的研究。

[通信作者] 时 晶, 教授, 主任医师, 博士研究生导师 (E-mail: sshijing87@163.com)

© 《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

Causal relationship between tinnitus and risk of Alzheimer's disease analyzed by Mendelian randomization

SUN Xingyun¹, LI Fuyao², LI Kexin¹, SHI Jing¹

(1. Department of Neurology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Beijing Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the potential causal relationship between tinnitus and the risk of Alzheimer's disease (AD) onset using the two-sample Mendelian randomization (MR) method and to clarify its mechanism of action, so as to provide new ideas for early warning of AD. **Methods:** Genome-wide association study (GWAS) database was used to search the keywords "tinnitus" and "Alzheimer" to obtain the related datasets of exposure factor tinnitus and outcome AD; the tinnitus datasets included ukb-d-4803_11, ukb-d-4803_12, ukb-d-4803_13, ukb-b-14254 and ukb-a-384; the AD datasets included ieu-b-5067, ieu-b-2, ieu-a-297, ebi-a-GCST90027158 and ebi-a-GCST002245. The single nucleotide polymorphisms (SNPs) closely and independently associated with tinnitus were screened as instrumental variables (IVs), and the SNPs associated with AD were used as outcomes. Inverse variance weighted (IVW) method was used to conduct MR analysis to evaluate its odds ratio (OR) value, 95% confidence interval (CI) and *P* value; $P < 0.05$ indicated significant causal relationship. Sensitivity detection used Cochran's *Q* test to detect the heterogeneity of IVs to evaluate its *Q* value, *df* value and *P* value; when IVW method $P > 0.05$, it indicated no significant heterogeneity; MR-Egger intercept was used to detect horizontal pleiotropy; when the intercept was 0 or close to 0 and $P > 0.05$, it indicated no significant horizontal pleiotropy; meanwhile, leave-one-out method was used for sensitivity analysis. Finally, visualization results were performed using forest plot, scatter plot, funnel plot and leave-one-out plot. **Results:** A total of 286 SNPs were screened as IVs. All instrumental variables satisfied $F > 10$, suggesting no weak instrumental variable; after screening by PhenoScanner web tool, all SNPs were unrelated to confounding factors. When the tinnitus and AD datasets were ukb-d-4803 and ebi-a-GCST90027158 respectively, there was a significant positive correlation between tinnitus and the risk of AD onset (IVW: OR=1.842, 95%CI:1.065–3.188, $P=0.029$); Cochran's *Q* test suggested no significant heterogeneity of IVs ($Q=9.788$, $df=10.000$, $P=0.459$); MR-Egger intercept indicated no horizontal pleiotropy (Egger intercept=-0.006, $P=0.147$); leave-one-out method showed stable results, and no SNP with significant influence on the results was detected. **Conclusion:** There is a positive causal relationship between tinnitus and the risk of AD onset. Neuroinflammation accompanied by persistent microglial activation to varying degrees may be the common pathogenesis of tinnitus and AD; in addition, depression may also act as an upstream factor to hyperactivate the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, leading to the progression of relationship between tinnitus and AD.

KEYWORDS Tinnitus; Alzheimer disease; Mendelian randomization; Genome-wide association study; Inverse variance weighted method

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进展性神经退行性疾病, 其特点是记忆丧失和认知功能下降。AD 的患病率随着年龄增长而增加^[1], 2024 年美国 65 岁及以上人群中, 有 690 万 AD 患者, 且在 2060 年将增长到 1 380 万^[2]。截至

2023 年 12 月, 我国 65 岁及以上人口已达 21 676 万人, 占全国人口的 15.4%, 预测到 2030 年我国将有 2 160 万 AD 患者^[3]。AD 发病的风险因素包括高龄、携带载脂蛋白 E $\epsilon 4$ 型 (Apolipoprotein E $\epsilon 4$, APOE $\epsilon 4$) 等位基因^[4]、AD 家族史、低教育水

平^[5]、社交缺乏^[6]、吸烟^[7]和不良饮食习惯^[8]等。AD 的治疗药物多为改善认知症状，如多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏和美金刚。AD 患者主要由家庭照料，给家庭带来了巨大的经济压力和人员负担。更严峻的是人口老龄化加剧了上述挑战，而解决问题的关键在于 AD 的早期识别与尽早干预。

耳鸣是指在无外界来源的情况下感知到声音的症状，临床上以主观感受为主^[9]。耳鸣的成人患病率为 10%~15%，发病高峰在 60~69 岁^[10]。约 98% 的耳鸣为原发性耳鸣^[11]，其病因尚不明确，但多与听力下降有关^[12-13]。耳鸣被认为是神经退行性疾病的“软”标志。研究^[14]显示：耳鸣患者发生 AD 的可能性是对照者的 1.54 倍。但目前尚无关于耳鸣与 AD 明确因果关系的研究，且耳鸣与 AD 的因果关系受到环境、情绪和压力水平等多种混杂因素的影响。孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）是一种利用单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms, SNPs）实现的以遗传变异作为工具变量（instrumental variables, IVs）的流行病学研究方法，用于评估暴露因素与结局之间的因果关系^[15]。通过借助遗传变异的随机分配特性来模拟随机对照试验^[16-17]。由于选择的

特定 SNPs 只能通过暴露因素对结局产生影响，而不能通过其他混杂因素干预结局，故能有效减少混杂因素的干扰。目前，MR 已被广泛用于探讨暴露因素与结局之间潜在的因果关联。

本研究利用大规模全基因组关联研究（Genome-Wide Association Study, GWAS）汇总数据，开展耳鸣与 AD 的 MR 分析，探讨耳鸣与 AD 发病风险间是否存在因果关联，为探讨 AD 的发病机制和预防及治疗措施提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源 在 GWAS 数据库中以“tinnitus”和“Alzheimer”为关键词检索数据集。最终纳入 5 项来自英国生物银行（UK Biobank, UKB）公开发布数据集，包括 ukb-d-4803_11、ukb-d-4803_12、ukb-d-4803_13、ukb-b-14254 和 ukb-a-384。纳入 5 项来自开放基金基因组关联研究项目（Integrative Epidemiology Unit OpenGWAS project, IEU）和欧洲生物信息学研究所（European Bioinformatics Institute, EBI）的公开数据集，包括 ieu-b-5067、ieu-b-2、ieu-a-297、ebi-a-GCST90027158 和 ebi-a-GCST002245。各数据集信息见表 1。

表 1 数据集来源信息
Tab. 1 Source informations of datasets

ID	Year	Trait	Sample Size	Number of SNPs	Population	Gender
ukb-d-4803_11	2018	Tinnitus: Yes, now most or all of the time	117 882	12 817 923	European	Males and females
ukb-d-4803_12	2018	Tinnitus: Yes, now a lot of the time	117 882	11 127 194	European	Males and females
ukb-d-4803_13	2018	Tinnitus: Yes, now some of the time	117 882	11 127 194	European	Males and females
ukb-b-14254	2018	Tinnitus severity/nuisance	43 349	9 851 867	European	Males and females
ukb-a-384	2017	Tinnitus: Yes now some of the time	109 411	10 894 596	European	Males and females
ieu-b-5067	2022	AD	488 285	12 321 875	European	Males and females
ieu-b-2	2019	AD	63 926	10 528 610	European	Males and females
ieu-a-297	2013	AD	54 162	7 055 882	European	Males and females
ebi-a-GCST90027158	2022	AD	487 511	20 921 626	European	Males and females
ebi-a-GCST002245	2013	AD	55 134	7 022 150	European	Males and females

1.2 IVs 的筛选 作为 IVs 的 SNPs，必须满足 MR 分析的 3 个关键假设：①关联性假设：SNP 与暴露因素之间是强相关的；②独立性假设：SNP 与混杂因素之间是独立的；③排他性假设：SNP 只能通过暴露因素对结局产生影响，而不能通过其他因素干预结局。

暴露因素耳鸣与结局 AD 的 IVs SNPs 筛选采

取以下标准：①当严格按照 $P<5\times10^{-8}$ 的阈值纳入强关联 SNPs 时，每个数据集纳入的 SNPs 数量过少。为了纳入合适数量的 IVs，在参考了其他文献^[18]后，选择 $P<5\times10^{-6}$ 作为筛选条件，以平衡 SNPs 与暴露因素的关联性和水平多效性，并采用效应量（effect size, β ）和标准误（standard error, se ）按照公式 $F=\beta^2/se^2$ 计算 F 值，以排除弱工具变

量 ($F < 10$); ②采用千人基因组计划的欧洲样本数据^[19]计算SNPs之间的连锁不平衡, 保留 $R^2 < 0.001$ (clumping window size=10 000 kb)的SNPs; ③采用等位基因频率信息推断出回文SNPs的正向链等位基因; ④采用PhenoScanner网页工具筛选SNPs, 确保所选SNPs与混杂因素无关。

在进行耳鸣数据集 ukb-d-4803_11、ukb-d-4803_12 和 ukb-d-4803_13 的处理时, 由于3个数据集同属一项研究但按照耳鸣不同频率进行了分类, 故合并了3个数据集进行处理, 以纳入更多的IVs。

1.3 统计学分析 采用R软件 (4.3.3版本) 和R studio软件 (2024.09.1版本) 进行统计学分析, 采用ggplot2软件包和forestploter软件包进行可视化绘图。采用逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 法的随机效应模型作为主要分析方法, 进行双样本单变量MR分析, 评估暴露因素耳鸣对结局AD的因果效应。当IVW分析法的 $P < 0.05$ 时, 判定为存在统计学上的显著因果效应。当比值比 (odds ratio, OR) > 1 时, 判定为危险因素; 当OR=1时, 判定为无因果关联; 当OR < 1 时, 判定为保护因素。

在敏感性方面, 采用Cochran's Q检验评估SNPs之间的异质性, 当IVW法Cochran's Q检验的 $P > 0.05$ 时, 表明IVs之间的无显著异质性。水平多效性方面, 通过MR Egger回归的截距 (Egger intercept) 来评估, 以确保IVs仅通过暴露因素影响结局而不存在其他混杂途径。MR Egger回归法通过回归分析, 评估IVs的效应估计值与IVs强度之间的关系。当Egger回归的截距为0或接近0, 且 $P > 0.05$ 时, 提示不存在水平多效性。采用留一法逐个剔除每个SNP, 使用剩余SNPs以IVW法重新进行分析, 判断每个SNP对MR分析结果的影响, 如有离群值, 则需要将其剔除后进行重新分析, 从而保证结果的稳健性。通过森林图、散点图、漏斗图和留一图进行结果的可视化。

2 结果

2.1 SNPs筛选结果 根据IVs的筛选标准, 共计286个SNPs作为探索耳鸣与AD因果关联的IVs。所有的IVs满足 $F > 10$, 提示不存在弱IVs, 经过PhenoScanner网页工具筛选, 所有SNPs与混杂因素无关。暴露因素耳鸣与结局AD因果关联的MR分析流程图见图1。

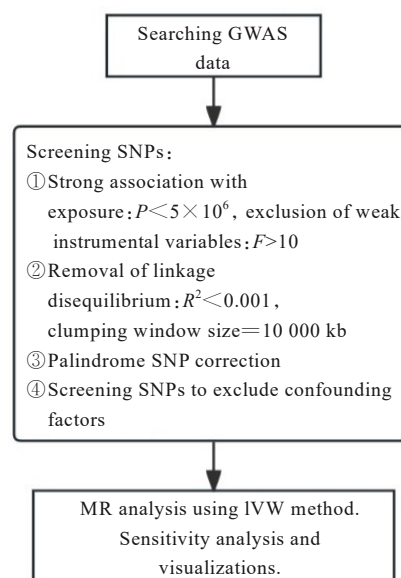


图1 耳鸣与AD因果关系MR分析的流程图

Fig. 1 Flow chart of MR analysis on causal relationship between tinnitus and AD

2.2 耳鸣与AD发病风险之间因果关系的MR结果

MR分析结果显示: 暴露因素耳鸣与AD发病风险之间存在显著的因果关系。森林图总结了不同暴露数据集与结局数据集之间应用IVW法得到的MR分析效应估计值, 包括SNPs个数、OR值、95%置信区间 (confidence interval, CI) 和P值。当耳鸣数据集为ukb-d-4803的合并数据集和AD数据集为ebi-a-GCST90027158时, IVW法MR分析结果显示: OR=1.842, 95%CI=1.065~3.188, $P=0.029$, 提示暴露因素耳鸣与结局AD的发病风险之间具有显著相关性, 且耳鸣是AD的危险暴露因素。不同数据集呈现出相似结果, 耳鸣数据集ukb-a-384和结局数据集ieu-b-5067的IVW分析法MR分析结果: OR=1.012, 95%CI=1.001~1.023, $P=0.034$, 提示暴露因素耳鸣与AD发病风险的升高具有相关性, 但由于工具SNPs过少, 可能影响了结果的可靠性, 且OR值接近1, 故无临床意义。见图2。

散点图呈现耳鸣数据集ukb-d-4803与AD数据集ebi-a-GCST90027158的MR分析可视化结果。每个散点代表一个暴露因素的SNP IVs, 横纵坐标分别显示该SNP对暴露因素和结局的效应值, 误差线表示95%CI。暴露因素耳鸣与AD关系的散点图结果显示: 多数散点分布于IVW算法的拟合趋势线上方, 拟合线呈现显著正向斜率, 提示暴露因素耳鸣与AD的发病风险升高之间存在正向因果关

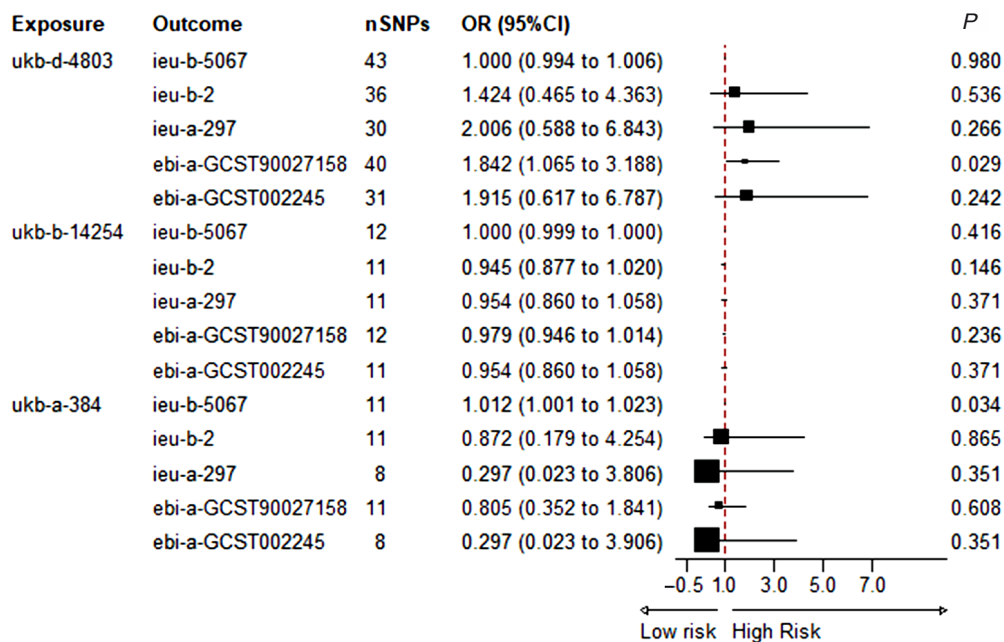


图 2 耳鸣数据集与 AD 数据集 MR 法分析森林图
Fig. 2 Forest plot of tinnitus datasets and AD datasets analyzed by MR method

联，且不同 SNPs 的效应方向与强度具有较高一致性，支持结果的效应稳健性。见图 3。

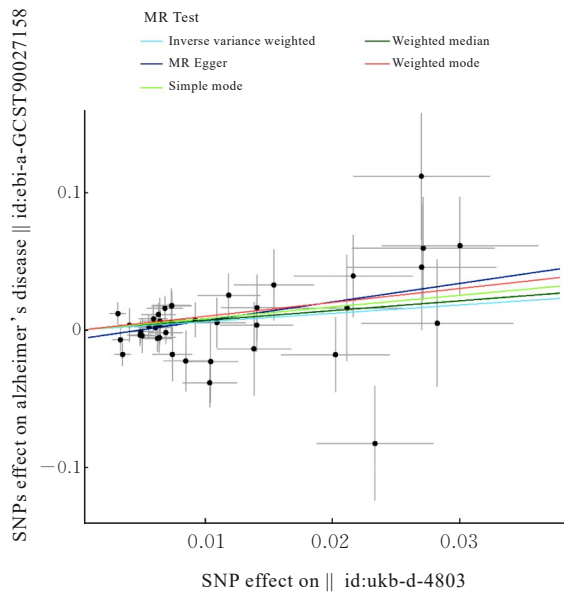


图 3 耳鸣数据集 ukb-d-4803 及 AD 数据集 ebi-a-GCST90027158 的散点图
Fig. 3 Scatter plot of tinnitus dataset ukb-d-4803 and AD dataset ebi-a-GCST90027158

2.3 敏感性分析 Cochran’s Q 检验评估 SNPs 之间的异质性，耳鸣数据集 ukb-d-4803 与 AD 数据集 ebi-a-GCST90027158 的 IVW 法 Cochran’s Q 检验

结果显示： $Q=9.788$ ， $df=10.000$ ， $P=0.459$ ，提示 SNPs 之间不存在显著异质性。采用 MR-Egger 回归截距法检测水平多效性，结果显示：Egger intercept= -0.006 ， $P=0.147$ ，MR-Egger 回归截距接近于 0，且 $P>0.05$ ，未发现 SNPs 对多个结局产生效应，只通过暴露因素耳鸣影响结局。各数据集之间 Cochran’s Q 检验和 MR-Egger 回归截距结果见表 2。

暴露因素耳鸣数据 ukb-d-4803 和 AD 数据集 ebi-a-GCST90027158 的漏斗图见图 4。可以观察到图中各点对称分布于 IVW 线的两侧，提示 SNPs 的异质性较小。

暴露因素耳鸣数据 ukb-d-4803 和 AD 数据集 ebi-a-GCST90027158 的留一图见图 5。在留一图中，每个条目表示剔除该 SNP 后的 SNPs 子集进行 MR 分析的结果，对应横坐标为其效应量估计值。几乎所有的误差线均在 0 右侧，总体误差线变化不大，提示结果稳健。

3 讨论

本研究通过 MR 分析，揭示了耳鸣与 AD 发病风险之间存在显著的正向因果关联。该发现不仅证实了耳鸣与 AD 之间的密切联系，还为 AD 的早期预警提供了新的线索。深入探讨耳鸣与 AD 发病风险之间因果关联的生物学机制，有助于加深对这 2

表2 暴露因素耳鸣与结局AD的敏感性分析

Tab. 2 Sensitivity analysis results of exposure factor tinnitus and outcome AD

Tinnitus	AD	Cochran's Q (IVW)			MR-Egger	
		Q	df	P	Intercept	P
pukb-d-4803	ieu-b-5067	46.299	42.000	0.299	<0.05	0.723
	ieu-b-2	46.299	42.000	0.299	0.007	0.403
	ieu-a-297	28.813	29.000	0.475	0.011	0.272
	ebi-a-GCST90027158	44.990	39.000	0.235	-0.006	0.147
	ebi-a-GCST002245	28.835	30.000	0.526	0.011	0.268
ukb-b-14254	ieu-b-5067	12.810	11.000	0.306	<0.05	0.625
	ieu-b-2	11.515	10.000	0.319	-0.012	0.482
	ieu-a-297	16.463	10.000	0.087	-0.007	0.777
	ebi-a-GCST90027158	6.037	11.000	0.871	-0.011	0.196
	ebi-a-GCST002245	16.463	10.000	0.087	-0.007	0.777
ukb-a-384	ieu-b-5067	13.529	10.000	0.196	<0.05	0.585
	ieu-b-2	7.187	10.000	0.708	-0.035	0.192
	ieu-a-297	10.420	7.000	0.166	-0.046	0.274
	ebi-a-GCST90027158	9.788	10.000	0.459	-0.026	0.079
	ebi-a-GCST002245	10.420	7.000	0.166	-0.046	0.274

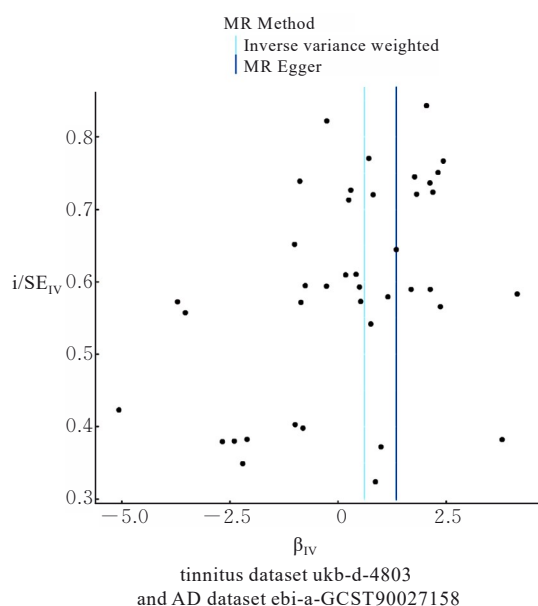


图4 耳鸣数据集 ukb-d-4803 及 AD 数据集 ebi-a-GCST90027158 的漏斗图

Fig. 4 Funnel plot of tinnitus dataset ukb-d-4803 and AD dataset ebi-a-GCST90027158

种疾病的病理生理学理解, 并为未来的治疗策略提供新的方向。

耳鸣作为神经退行性疾病的“软”指标, 与AD及其他神经退行性疾病[帕金森病(Parkinson's disease, PD)]都存在密切联系。一项回顾性队列研究^[14]显示: 耳鸣患者发生AD的

可能性是对照者的1.54倍, 发生PD的可能性是对照者的1.56倍。目前被广泛认可的AD病理机制: A β 淀粉样蛋白沉积^[20-21]导致神经元损伤, 激活小胶质细胞吞噬和炎症反应; Tau蛋白过度磷酸化导致神经纤维缠结产生^[22], 纤维缠结干扰神经元运输系统, 导致细胞内的物质运输受阻, 从而引起神经元死亡; 由于各种原因, 小胶质细胞的神经炎症反应被过度激活, 导致促炎细胞因子过度释放, 对神经元造成毒性损伤^[23]等。上述机制并非孤立存在而是相互影响, A β 淀粉样蛋白沉积可激活小胶质细胞释放炎症因子, 进而促进Tau蛋白磷酸化, 而Tau病理又会加重神经炎症, 形成恶性循环。神经炎症也参与了耳鸣的发生^[24], 研究^[25]显示: 口服具有抗炎/抗氧化作用药物可改善耳鸣的严重程度。研究^[24]显示: 耳鸣模型小鼠脑组织中促炎细胞因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 升高, 并伴随小胶质细胞和星形胶质细胞激活。耳鸣和AD都存在神经炎症与小胶质细胞激活现象, 长期的耳鸣使神经炎症持续存在, 伴随小胶质细胞的持续激活。

耳鸣^[26]和AD^[27-28]与重度抑郁症之间存在复杂的因果关系, 这种关系不仅是表面的相互影响, 更可能涉及基因与转录的联系, 耳鸣可能作为中介暴露因素对AD产生了因果影响。重度抑郁症、耳

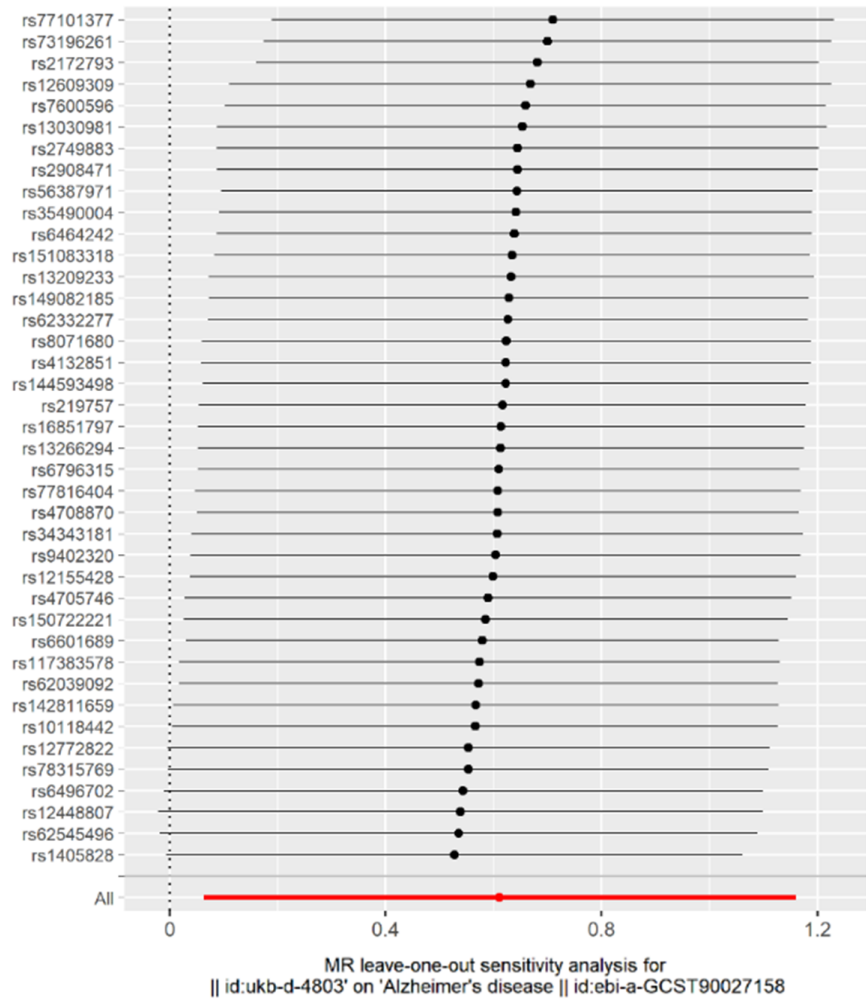


图 5 耳鸣数据集 ukb-d-4803 与 AD 数据集 ebi-a-GCST90027158 的留一图

Fig. 5 Leave-one-out plot of tinnitus dataset ukb-d-4803 and AD dataset ebi-a-GCST90027158

鸣与 AD 之间的复杂关联可能与共享的分子网络失调有关。研究^[29-31]表明：重症抑郁患者中可观察到下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA）轴的过度激活，导致以皮质醇为代表的糖皮质激素过度释放，而皮质醇的过度释放可能诱导耳鸣产生，从而使耳鸣成为一项新的压力来源，加重抑郁症状。海马体中有丰富的盐皮质激素受体，对皮质醇的亲合力强，当糖皮质激素水平升高时，海马体上的受体被激活，并发出负反馈信号，抑制下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin-releasing hormone, CRH）和垂体释放促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone, ACTH），从而减少肾上腺皮质激素的分泌，故海马对 HPA 轴有抑制作用。HPA 轴的过度激活会导致糖皮质激素持续释放，进而对海马体造成损伤，包括海马细胞萎缩、海马突触数量减少

以及改变海马突触效能^[32]。这种结构和功能的改变不仅削弱了海马体对 HPA 轴的负反馈调节能力，还可能导致抑郁和认知功能障碍，从而形成恶性循环。

本研究存在一定的局限性：①未对暴露因素耳鸣的来源进行分类，可能导致原因分析偏差；②研究基于的数据集来源于欧洲人群，以单一欧洲血统样本为主，可能导致结果偏倚；③未按照最严格纳入标准 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的阈值纳入强关联 SNPs，可能因弱 IVs 而导致统计效能降低，低估关联强度。

综上所述，基于大样本量的 GWAS 数据，MR 分析能提供较强的临床证据等级，同时规避随机对照试验可能造成的伦理缺陷，为临床决策提供系统的循证医学证据。由于耳鸣是 AD 发病的危险因素，具有预警作用。对于长期耳鸣的老年患者，建议进行无创的头部海马核磁共振成像及认知功能检查，以实现早期识别和早期干预 AD。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

孙行云参与研究设计、论文撰写和修改, 李傅尧和李可心参与实验数据的获取及分析, 时晶参与论文审阅。

[参考文献]

- [1] RAJAN K B, WEUVE J, BARNES L L, et al. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060)[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(12): 1966-1975.
- [2] National Institute on Aging Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(5): 3708-3821.
- [3] 张志英, 尹 榕. 血清淀粉样蛋白P与阿尔兹海默病和血管性痴呆的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(2): 182-183.
- [4] RABIPOUR S, RAJAGOPAL S, YU E, et al. APOE4 status is related to differences in memory-related brain function in asymptomatic older adults with family history of Alzheimer's disease: baseline analysis of the PREVENT-AD task functional MRI dataset[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76(1): 97-119.
- [5] XU W, TAN L, WANG H F, et al. Education and risk of dementia: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 3113-3123.
- [6] WANG Z D, MARSEGLIA A, SHANG Y, et al. Leisure activity and social integration mitigate the risk of dementia related to cardiometabolic diseases: a population-based longitudinal study [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(2): 316-325.
- [7] WADHWA R, PAUDEL K R, MEHTA M, et al. Beyond the obvious: smoking and respiratory infection implications on Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 19(9): 698-708.
- [8] ROMÁN G C, JACKSON R E, REIS J, et al. Extra-virgin olive oil for potential prevention of Alzheimer disease[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(10): 705-723.
- [9] TUNKEL D E, BAUER C A, SUN G H, et al. Clinical practice guideline: tinnitus [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(2 Suppl): S1-S40.
- [10] OOSTERLOO B C, CROLL P H, BAATENBURG DE JONG R J, et al. Prevalence of tinnitus in an aging population and its relation to age and hearing loss [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 164(4): 859-868.
- [11] ESMAILI A A, RENTON J. A review of tinnitus[J]. *Aust J Gen Pract*, 2018, 47(4): 205-208.
- [12] HESSE G, MAZUREK B. Chronic tinnitus- Therapeutic aspects, based on the new German guideline[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2022, 147(11): 682-687.
- [13] MAZUREK B, HESSE G, SATTEL H, et al. S3 guideline: chronic tinnitus: German society for otorhinolaryngology, head and neck surgery e. V. (DGHNO-KHC)[J]. *HNO*, 2022, 70(11): 795-827.
- [14] CHU H T, LIANG C S, YE H T C, et al. Tinnitus and risk of Alzheimer's and Parkinson's disease: a retrospective nationwide population-based cohort study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12134.
- [15] RICHMOND R C, DAVEY SMITH G. Mendelian randomization: concepts and scope [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(1): a040501.
- [16] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [17] BOWDEN J, HOLMES M V. Meta-analysis and mendelian randomization: a review [J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4): 486-496.
- [18] WOOTTON R E, LAWN R B, MILLARD L A C, et al. Evaluation of the causal effects between subjective wellbeing and cardiometabolic health: mendelian randomisation study[J]. *BMJ*, 2018, 362: k3788.
- [19] BIRNEY E, SORANZO N. Human genomics: The end of the start for population sequencing[J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 52-53.
- [20] ZHOU B, FUKUSHIMA M. Clinical utility of the pathogenesis-related proteins in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8661.
- [21] XIE K P, WANG H, YAO X, et al. Hederagenin reduces A β -induced oxidative damage, decreases A β deposition, and promotes cell survival by the P13K/Akt signaling pathway[J]. *J Leukoc Biol*, 2025, 117(2): qiae124.
- [22] GONZALEZ-ORTIZ F, KIRSEBOM B E, CONTADOR J, et al. Plasma brain-derived tau is an amyloid-associated neurodegeneration biomarker in Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2908.
- [23] RUSEK M, SMITH J, EL-KHATIB K, et al. The role of the JAK/STAT signaling pathway in the pathogenesis of Alzheimer's disease: new potential treatment target[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(1): 864.
- [24] MENNINK L M, AALBERS M W, VAN DIJK P,

- et al. The role of inflammation in tinnitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4): 1000.
- [25] CHEN J J, CHEN Y W, ZENG B Y, et al. Efficacy of pharmacologic treatment in tinnitus patients without specific or treatable origin: a network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 39: 101080.
- [26] CRESSWELL M, CASANOVA F, BEAUMONT R N, et al. Understanding factors that cause tinnitus: a mendelian randomization study in the UK biobank[J]. *Ear Hear*, 2022, 43(1): 70-80.
- [27] HARERIMANA N V, LIU Y, GERASIMOV E S, et al. Genetic evidence supporting a causal role of depression in Alzheimer's disease[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 92(1): 25-33.
- [28] LIU Y L, XIAO X W, YANG Y, et al. The risk of Alzheimer's disease and cognitive impairment characteristics in eight mental disorders: a UK Biobank observational study and Mendelian randomization analysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(7): 4841-4853.
- [29] WANG R, KOGLER L, DERNTL B. Sex differences in Cortisol levels in depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2024, 72: 101118.
- [30] SZCZEPEK A J, MAZUREK B. Neurobiology of stress-induced tinnitus [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2021, 51: 327-347.
- [31] SPENCER R L, DEAK T. A users guide to HPA axis research[J]. *Physiol Behav*, 2017, 178: 43-65.
- [32] SHARAN P, VELLAPANDIAN C. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: unveiling the potential mechanisms involved in stress-induced Alzheimer's disease and depression[J]. *Cureus*, 2024, 16(8): e67595.