

孟德尔随机化

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003397

强直性脊柱炎可能增加精神障碍的风险： 基于两样本孟德尔随机化方法

周星宇¹, 崔家禾², 张玉飞¹, 王新义¹, 田元生¹

(1. 河南省中西医结合医院疼痛风湿科, 郑州 450004; 2. 上海中医药大学针灸推拿学院, 上海 201203)

【摘要】目的:采用两样本孟德尔随机化(two-sample Mendelian randomization, TSMR)分析方法,探讨强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)与精神障碍之间潜在的因果关联,从遗传学角度为AS患者早期预防精神障碍的发生发展提供参考。**方法:**通过对非重叠全基因组关联研究公开数据进行筛选,以AS作为暴露数据,精神障碍(双相情感障碍和重度抑郁症、神经性厌食症、阿尔茨海默病、焦虑病)作为结局数据,采用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)作为该研究评估因果效应的主要分析方法,MR-Egger法、加权中位数法(weighted median)、加权模型(weighted mode)、简单模型(simple mode)等作为补充方法,并通过Cochran's Q、MR-Egger-intercept进行敏感性分析。**结果:**①IVW结果表明遗传预测的AS与双相情感障碍和重度抑郁症($OR=1.055$, $95\%CI=1.019\sim1.093$, $P=0.003$)、神经性厌食症($OR=1.370$, $95\%CI=1.068\sim1.759$, $P=0.013$)呈正向因果关系;与阿尔茨海默病($OR=0.976$, $95\%CI=0.955\sim0.997$, $P=0.029$)呈负向因果关系;与焦虑症($OR=1.034$, $95\%CI=0.906\sim1.179$, $P=0.620$)之间未发现因果关联。②敏感性分析未发现存在异质性以及水平多效性($P>0.05$),表明研究结果没有产生偏倚,留一法也提示结果稳健。**结论:**本研究提供了AS与精神障碍之间因果关系的新证据,AS可能与双相情感障碍和重度抑郁症及神经性厌食症风险增加有关,为精神障碍的遗传研究提供了新的见解,但未来仍需更大样本量的全基因组关联研究数据通过进一步的孟德尔随机化研究来验证这种关系。

【关键词】强直性脊柱炎;精神障碍;孟德尔随机化;全基因组关联研究

【中图分类号】R593.23

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-09-16

Ankylosing spondylitis may increase the risk of mental disorders: a two-sample Mendelian randomization study

Zhou Xingyu¹, Cui Jiahe², Zhang Yufei¹, Wang Xinyi¹, Tian Yuansheng¹

(1. Department of Pain and Rheumatology, Henan Integrative Medicine Hospital;

2. School of Acupuncture and Massage, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To investigate the possible causal link between ankylosing spondylitis (AS) and mental disorders through a two-sample Mendelian randomization (MR) analysis, and to offer genetic insights into the early prevention of the development and progression of mental disorders in patients with AS. **Methods:** Using the public data from non-overlapping genome-wide association studies, AS was considered as the exposure variable, and mental disorders (bipolar affective disorder and major depression, anorexia nervosa, Alzheimer's disease, and anxiety disorder) as the outcome variables. We used inverse variance weighting (IVW) as the main analysis to assess the causal effect, with the MR-Egger method, weighted median method, weighted mode, and simple mode for supplementary causal analyses. The Cochran's Q test and MR-Egger intercept test were used for sensitivity analysis. **Results:** The IVW results revealed that genetically predicted AS had positive causal associations with bipolar affective disorder and major depression (odds ratio [OR] = 1.055, $95\%CI=1.019\sim1.093$, $P=0.003$) and anorexia nervosa ($OR=1.370$, $95\%CI=1.068\sim1.759$, $P=0.013$) and a negative causal association with Alzheimer's disease ($OR=0.976$, $95\%CI=0.955\sim0.997$, $P=0.029$), but with no causal association with anxiety disorder ($OR=1.034$, $95\%CI=0.906\sim1.179$, $P=0.620$). The sensitivity analysis detected no heterogeneity or horizontal pleiotropy ($P>0.05$), which indicated no bias in the results. The leave-one-out analysis suggested that the results were robust. **Conclusion:** This study provides new evidence for causal relationships between AS and mental disorders. AS may increase the risk of bipolar affective disorder and major depression and anorexia nervosa. These findings offer new insights into the genetic research of mental disorders. However, the conclusions need further MR-based validation with larger-sample

作者介绍:周星宇, Email: hnzxy2580@163.com,

研究方向:强直性脊柱炎的研究和治疗。

通信作者:田元生, Email: 1619166115@qq.com。

基金项目:河南省科技攻关资助项目(编号:162102310371);2019年度河南省中医院科学研究专项课题资助项目(编号:2019ZYBJ27);2021年第二批国家中医临床研究基地科研专项资助项目(编号:2021JDZX2134);河南省中医药青苗人才培养资助项目(编号:豫卫中医函[2021]16号)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231227.1635.036>

(2023-12-29)

genome-wide association data.

[Key words] ankylosing spondylitis; mental disorder; Mendelian randomization; genome-wide association study

精神障碍是以个体认知、情感或行为的改变为主要临床特征的一种综合征,包括双相情感障碍、重度抑郁症、阿尔茨海默病等疾病^[1]。精神障碍对理解与交流、自我照护、与日常社会生活有关的各项活动等方面均会产生严重的影响,更甚者会导致精神残疾,对个人、家庭及社会造成严重负担^[2]。虽然精神障碍的死亡率极低,但据 1990 至 2019 年全球疾病负担研究 (Global Disease Burden) 报告可知,精神障碍是全球疾病十大负担之一,且自 1990 年以来,该数值逐年增加^[3]。此外,精神障碍会对人体健康产生负面影响,与各种疾病均产生一定关联,尤其是和自身免疫性疾病^[4-6]。因此,探讨精神障碍潜在致病因素对于预防该病未来发生发展至关重要,其中强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 就是需关注的热点之一^[7]。

AS 是一种呈慢性、炎症性的自身免疫性疾病,主要表现为骶髋关节或下腰部疼痛、僵硬,随着疾病的发展,可导致活动障碍、关节外炎症表现,甚至致残,严重影响生活质量^[8-9]。AS 常见并发症除虹膜炎、心血管疾病、内分泌障碍外,精神障碍也通常与本病相继出现。据报道,AS 患者的精神障碍与其疾病活动程度、年龄等存在显著关系^[10]。在瑞典的 1 项长期综合纵向队列研究中,与 RA 患者相比,精神障碍在 AS 患者中更常见^[11]。多项荟萃分析结果表明^[12-13],AS 与精神障碍发病概率呈正相关。已知 2 种疾病的病理过程具有相似的通路和炎症因子,提示 AS 可能是精神障碍的危险因素之一,二者之间可能存在相互关联^[14-15]。然而,当前亦存在少数研究得出相反结论,指出 AS 与精神障碍风险之间呈负相关^[16]。由于很难通过观察性试验来判断混杂因素 (如遗传、社会和行为因素等) 与反向因果关联是否对其研究结果产生影响^[17],AS 和精神障碍之间的因果关联至今尚未确定。因此,需要更高质量的证据来阐明这种关联。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 作为基于全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据来推断潜在因果关系的一种新型流行病学方法,该方法通过单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量来揭示暴露与结局之间因果关系^[18]。基于遗传变异在受孕时的平等、随机分配,MR 能够最大程度避免

混杂因素和反向因果关系的影响^[19]。因此通过 MR 推断暴露与结局的因果关联时独具的优势,使得关联结果论证强度高于随机对照试验^[20]。

鉴于 AS 对精神障碍影响的争议和不确定性,本研究利用公开的 GWAS 数据,采用两样本孟德尔随机化 (two-sample Mendelian randomization, TSMR) 方法以探索 AS 与精神障碍之间的因果关联,以期精神障碍的预防及治疗提供新线索。

1 资料与方法

1.1 设计

本研究使用 TSMR 方法分析了 AS 对精神障碍疾病之间风险的因果影响,包括双相情感障碍、重度抑郁症、阿尔茨海默病、神经性厌食症、焦虑症。对于 MR 分析,本研究主要运用了逆方差加权法对暴露与结局间的因果效应作出推断。在本文章的分析中,AS 被用作暴露因素,与 AS 显著相关的 SNPs 作为工具变量,精神障碍被用作结局变量。MR 研究必须建立在 3 个主要假设的基础上^[21-22]: ①相关性假设 (假设 1): 选定的 SNPs 应与暴露 (强直性脊柱炎) 显著相关。②独立性假设 (假设 2): SNPs 必须与暴露和结局 (精神障碍) 之间的潜在混杂因素无关。③排他性假设 (假设 3): 与暴露显著相关的 SNPs 与结局不存在直接关系,仅能通过暴露进行因果联系 (图 1)。

1.2 资料

AS 遗传关联数据来自国际强直性脊柱炎遗传学联盟 (International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium, IGAS), 该数据集包括 22 647 例欧洲受试者^[23]。精神障碍的遗传关联数据来自精神病基因组学联盟 (Psychiatric Genomics Consortium, PGC), 包括双相情感障碍与重度抑郁症 (CC-GWAS 整合数据)、阿尔茨海默病、神经性厌食症^[24-26], 焦虑症来自芬兰数据库 (FinnGen database)。以上所有数据均来自自己发表的公开 GWAS 数据, 其中提供了伦理批准和知情同意书 (表 1)。

1.3 方法

1.3.1 工具变量的选择 首先,为满足相关性假设,选择与 AS 具有全基因组显著性的遗传变异 SNP 位点进行汇集 ($P < 5 \times 10^{-8}$)。为避免发生偏倚,设置参数 ($r^2 = 0.001$, kb = 10 000) 消除连锁不平衡关系,从而确保筛选出的 SNP 之间相互独立^[27]。其次,为满足独立性与排他性假设,在 PhenoScanner V2 数据库 (<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/>) 中搜索这些与 AS 密切相关的 SNP,手动剔除了与混杂因素 (如饮酒、吸烟行为、社会经济地位和教育程度) 及结局变量 (精神障碍) 相关的 SNP,确保筛选出的 SNP 必须与暴露和结局之间的潜在混杂因素无关,且与结局不存在直接关系,仅

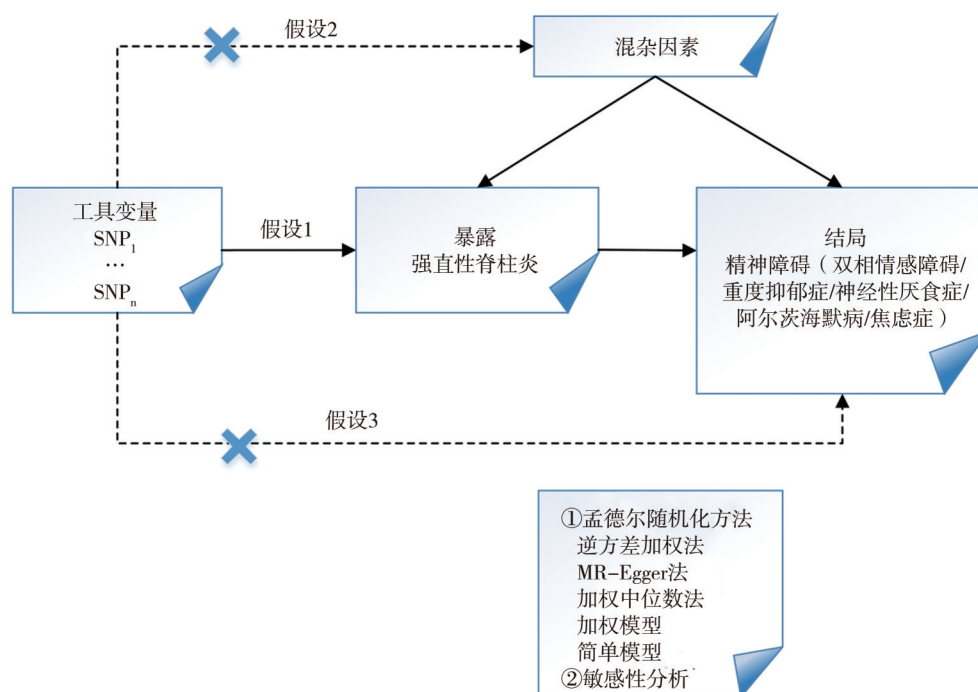


图1 两样本MR研究示意图

表1 本研究中的GWAS数据汇总信息

暴露/结局	总样本量(病例/对照)	样本种族来源	数据来源	SNP数量	PubMed ID
AS	22 647(9 069/13 578)	欧洲	IGAS	99 962	23749187
双相情感障碍	51 710(20 352/31 358)	欧洲	PGC	6 252 238	33686288
重度抑郁症	500 199(170 756/329 443)				
阿尔茨海默病	455 258(71 880/383 378)	欧洲	PGC	13 367 299	30617256
神经性厌食症	14 477(3 495/10 982)	欧洲	PGC	10 641 224	28494655
焦虑症	210 623(12 513/198 110)	欧洲	FinnGen	16 380 449	NA

能通过暴露进行因果联系^[28]。如果存在某个具有间接效应的SNP与混杂因素及结局变量相关($P < 0.001$),则会从筛选出的SNP即工具变量中将其剔除。最后,通过计算单个SNP的 F 值来评估工具变量强度,以排除工具变量与暴露之间可能存在的弱工具变量偏倚。 F 统计值大于10时,表明存在弱工具变量偏倚的可能性较小^[29]。计算公式如下: $F = (N - 2) \frac{R}{(1 - R^2)}$; $R^2 = 2 \times (1 - MAF) \times MAF \times (\frac{\beta}{SE \times \sqrt{N}})^2$ 。最

终,筛选出同时满足三大假设的SNP,从结局中获取满足三大假设SNP与结局的关系,将暴露与结局数据集合并,并对合并数据集中的回文SNP进行剔除,最后剩余SNP即为后续MR分析的工具变量。

1.3.2 孟德尔随机化分析 本研究采用TSMR方法,揭示了AS对精神障碍的因果效应估计。使用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)分析作为主要结果,由于该分析假设工具仅能通过暴露而不是其他替代途径来影响结果(截距限制为零),具有较强的因果关系检测效能^[30]。虽然本研究尽可能将已知的与混杂相关的SNP进行剔除,但仍有许多未知的混杂因素可能会对结果产生偏倚。因此还采用了其他分析方法,作为对IVW分析结果的补充^[31],即MR-

Egger法、加权中位数法(weighted median)、加权模型(weighted mode)、简单模型(simple mode)。尽管简单模型法检验效能低于IVW法,但是它具有抗多效性的稳健性^[32]。加权模型对模型估计带宽的选择比较敏感^[33]。MR-Egger法与加权中位数法能够在更广泛的场景中提供更稳健的估计,但效应值会偏低(更广泛的CI)^[31]。

1.3.3 敏感性分析 通过Cochran's Q 检验评估个体遗传变异估计值的异质性^[34],若Cochran's Q 检验的 $P > 0.05$,则表示SNP之间没有异质性。通过MR-Egger-intercept检验潜在的水平多效性^[30],若 $P > 0.05$ 则表示研究中未存在水平多效性。此外,还采用留一法进行敏感性分析,对最终纳入的SNPs进行逐一剔除后,观察单个SNP对因果关系的影响程度。本研究全程均通过R(版本4.3.1)中的TSMR软件包(版本0.5.7)进行数据分析并绘制统计图。分析结果以比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)表示。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

1.4 主要观察指标

AS与精神障碍的因果关系。通过敏感性分析,验证结果是否可靠。

2 结果

2.1 工具变量的结果

经过筛选与 AS 紧密相关的 SNP ($P < 5 \times 10^{-8}$)、去除连锁不平衡 ($r^2 = 0.001$, $kb = 10\ 000$) 以及通过 PhenoScanner V2 数据库排除与混杂因素或结局变量存在潜在关联的 SNP (未发现)。因 SNP 中 rs130075 的数值缺失, 将其剔除。最终筛选出同时满足三大假设的 25 个 SNP, 通过计算 F 值发现最大 F 值为 1 319.19, 最小为 29.83, 每个 SNP 的 F 值都大于 10, 表明 AS 和精神障碍相关表型受到弱工具变量偏倚影响可能性较小。然后通过提取结局 GWAS 数据进行合并暴露与结局数据集, 并删除回文序列。分析过程中未发现回文序列, 但在 AS 与双相情感障碍和重度抑郁症进行数据集合并时, rs1041926、rs2596501、rs2517655 未在结局数据中找到对应 SNP, 因此筛选出 22 个 SNP; 在 AS 与焦虑症进行数据集合并时, rs743479 未在结局数据中找到对应 SNP, 因此筛选出 24 个 SNP。最终用来评估 AS 与双相情感障碍和重度抑郁症、神经性厌食症、阿尔茨海默病、焦虑症之间的因果关联的工具变量分别为 22、25、25、24 个 SNP。

2.2 AS 与不同精神障碍的因果关联

通过 IVW 进行因果分析, 结果显示 AS 与 5 种精神障碍中的双相情感障碍和重度抑郁症 ($OR = 1.055$, 95%CI = 1.019~1.093, $P = 0.003$)、神经性厌食症 ($OR = 1.370$, 95%CI = 1.068~1.759, $P = 0.013$)、阿尔茨海默病 ($OR = 0.976$, 95%CI = 0.955~0.997, $P = 0.029$) 存在因果关联, 与焦虑症 ($OR = 1.034$, 95%CI = 0.906~1.179, $P = 0.620$) 之间不存在因果关联, 且从遗传学角度提示 AS 是双相情感障碍和重度抑郁症、神经性厌食症的危险因素, 是阿尔茨海默病发病的保护性因素 (表 2、图 2)。

2.3 敏感性分析结果

在异质性检测方面, 通过 Cochran's Q 检验结果显示 5 种结局的 SNP 之间均不存在潜在异质性 (重度抑郁症和双向

情感障碍: $P = 0.052$; 阿尔茨海默病: $P = 0.099$; 神经性厌食症: $P = 0.674$; 焦虑症: $P = 0.358$; 均 $P > 0.05$)。在多效性检测方面, 经过 MR-Egger-intercept 分析, 未检测到潜在的水平多效性 (重度抑郁症和双向情感障碍: $P = 0.153$; 阿尔茨海默病: $P = 0.671$; 神经性厌食症: $P = 0.952$; 焦虑症: $P = 0.360$; 均 $P > 0.05$), 该结果表明 AS 的 SNP 除了通过 AS 外, 不影响 5 种精神障碍结果, 不违背孟德尔随机化核心假设。留一法结果显示结果稳健, 不存在个别 SNP 对整体因果估计产生影响 (图 3、图 4)。

3 讨论

本文首次发现遗传学预测的 AS 与双相情感障碍和重度抑郁症、神经性厌食症呈正相关, 与阿尔茨海默病呈负相关, 与焦虑症之间风险无统计学关联。且经检验未发现异质性与多效性, 从而增加了文章结果的可靠性。

既往已有多项研究发现 AS 患者患双相情感障碍、重度抑郁症及神经性厌食症发病风险提高。1 项横断面研究结果显示, AS 患者的抑郁症患病率会明显增加^[35]。1 项荟萃分析结果显示, 无论男性还是女性, AS 患者患双相情感障碍的患病率明显高于对照组^[13]。而关于神经性厌食症, 暂未发现 AS 与其直接相关的研究, 但有研究发现近 3/4 的神经性厌食症患者患有精神障碍, 其中最常见的是重度抑郁症^[36], 因此本课题组大胆猜想重度抑郁症可能是 AS 与神经性厌食症之间的一个中介因素。虽然以上研究结果与本研究的 MR 分析结果类似, 但工具变量的生物学机制往往是复杂且未知的, 应进一步分

表 2 AS 对 4 种精神障碍的孟德尔随机化结果

暴露	结局	SNPs 个数	方法	β	OR(95%CI)	P
AS	重度抑郁症和双相情感障碍	22	IVW	0.054	1.055(1.019~1.093)	0.003
		22	MR-Egger	0.002	1.002(0.929~1.081)	0.951
		22	weighted median	0.027	1.027(0.985~1.070)	0.209
		22	weighted mode	0.024	1.025(0.983~1.068)	0.265
		22	simple mode	0.023	1.023(0.944~1.110)	0.585
	阿尔茨海默病	25	IVW	-0.024	0.976(0.955~0.997)	0.029
		25	MR-Egger	-0.018	0.982(0.946~1.020)	0.365
		25	weighted median	-0.016	0.984(0.959~1.009)	0.211
		25	weighted mode	-0.016	0.984(0.959~1.009)	0.210
		25	simple mode	-0.052	0.949(0.899~1.001)	0.069
	神经性厌食症	25	IVW	0.315	1.370(1.068~1.759)	0.013
		25	MR-Egger	0.305	1.356(0.889~2.068)	0.170
		25	weighted median	0.214	1.239(0.877~1.749)	0.224
		25	weighted mode	0.267	1.306(0.921~1.851)	0.147
		25	simple mode	0.696	2.006(1.006~3.999)	0.059
	焦虑症	24	IVW	0.033	1.034(0.906~1.179)	0.620
		24	MR-Egger	-0.055	0.946(0.754~1.188)	0.639
		24	weighted median	-0.081	0.922(0.771~1.103)	0.373
		24	weighted mode	-0.025	0.975(0.825~1.153)	0.773
		24	simple mode	0.023	1.023(0.738~1.419)	0.893

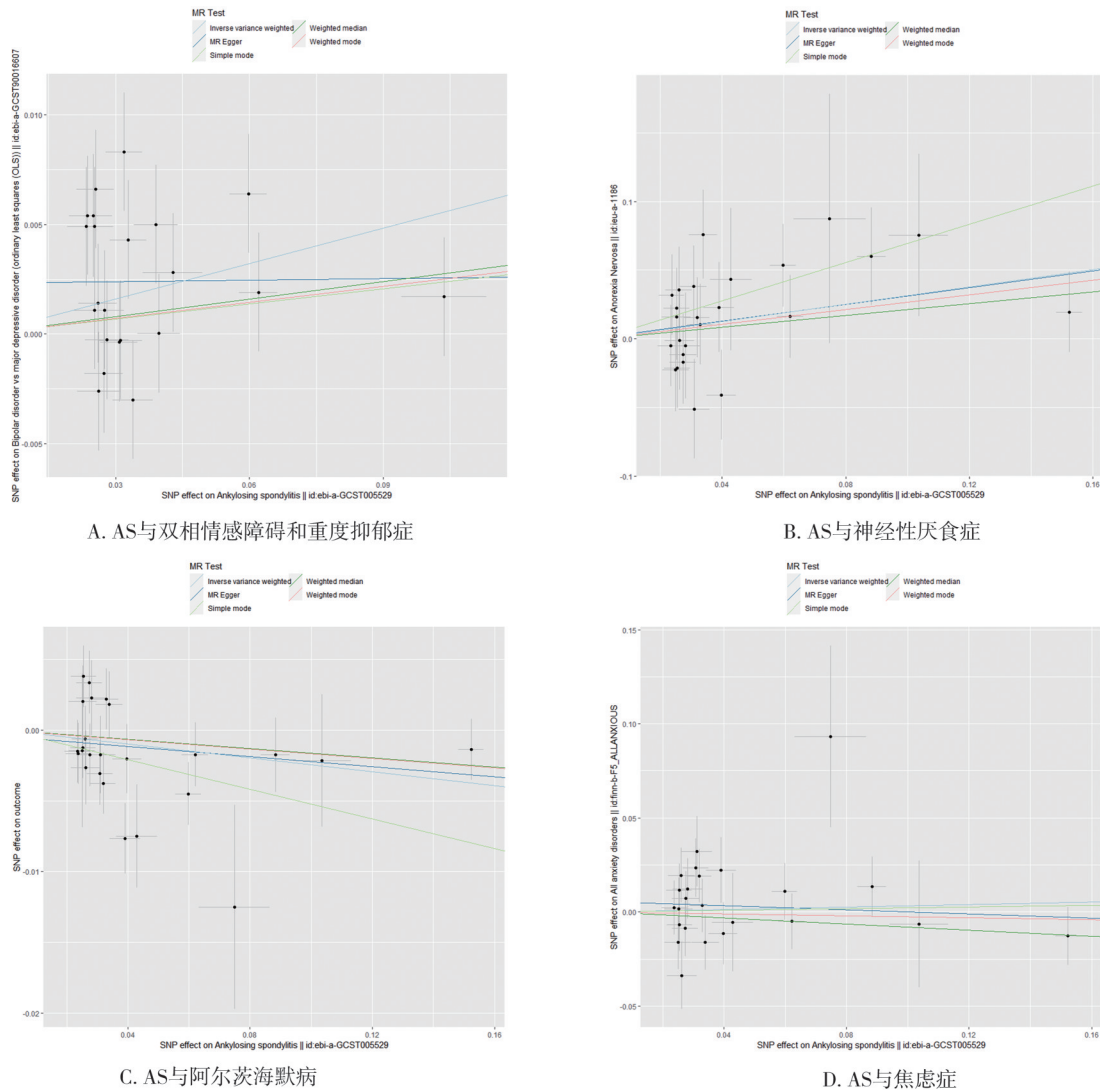


图2 因果关联的孟德尔随机化效应量散点图

析 AS 与精神障碍之间各种潜在的机制可能性。AS 群体易患精神障碍有以下几种相关解释,①可能与 AS 患者患病后疾病活动性增高导致心理压力关系密切,在 1 项对 200 名 AS 患者的研究中发现,AS 患者的疾病活动性与抑郁严重程度之间存在显著关联^[37],AS 患者疾病活动性或导致工作、生活等方面的限制,对患者的日常学习及生活、经济情况产生负面影响,形成严重心理压力,加之 AS 患者长期处于疼痛与疲劳状态^[38],最终诱发抑郁症或其他方面的精神障碍^[39]。②一些证据表明 AS 作为炎症性疾病,可能导致患精神障碍的风险相关因子表达增加,如,抑郁症患者的血浆 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 水平高于非抑郁症患者,这就产生了所谓的抑郁症炎症/细胞因子假说。并且有研究显示,AS 患者常用的肿瘤坏死因子抑制剂 (tumor necrosis

factor- α inhibitor, TNFi)——英夫利昔单抗能够改善 AS 症状及与 AS 相关的抑郁表现。AS 作为慢性、全身性炎症性疾病,作为病因参与双相情感障碍、抑郁症的病理过程,因此炎症理论可能是解释 AS 患者患精神障碍风险增加的生物学机制之一^[40-43]。③有研究发现睡眠障碍在 AS 患者中很常见^[44],患病率高达 50.0%~64.5%^[45],这主要归因于多数 AS 患者长期处于慢性疼痛状态。如果发生睡眠障碍,那么未来很有可能导致疼痛阈值降低,慢性疲劳、疾病活动度增加等^[46-47],而以上不良后果又会进一步加重睡眠障碍,形成恶性循环。关于精神障碍,抑郁与睡眠障碍关系密切,睡眠不佳者抑郁障碍发生率更高^[48]。与此同时,睡眠时间缩短会激活人体下丘脑-垂体-肾上腺轴并诱发应激反应,从而维持抑郁状态^[49]。以上发现与本次 MR 研究结果可互为佐证。

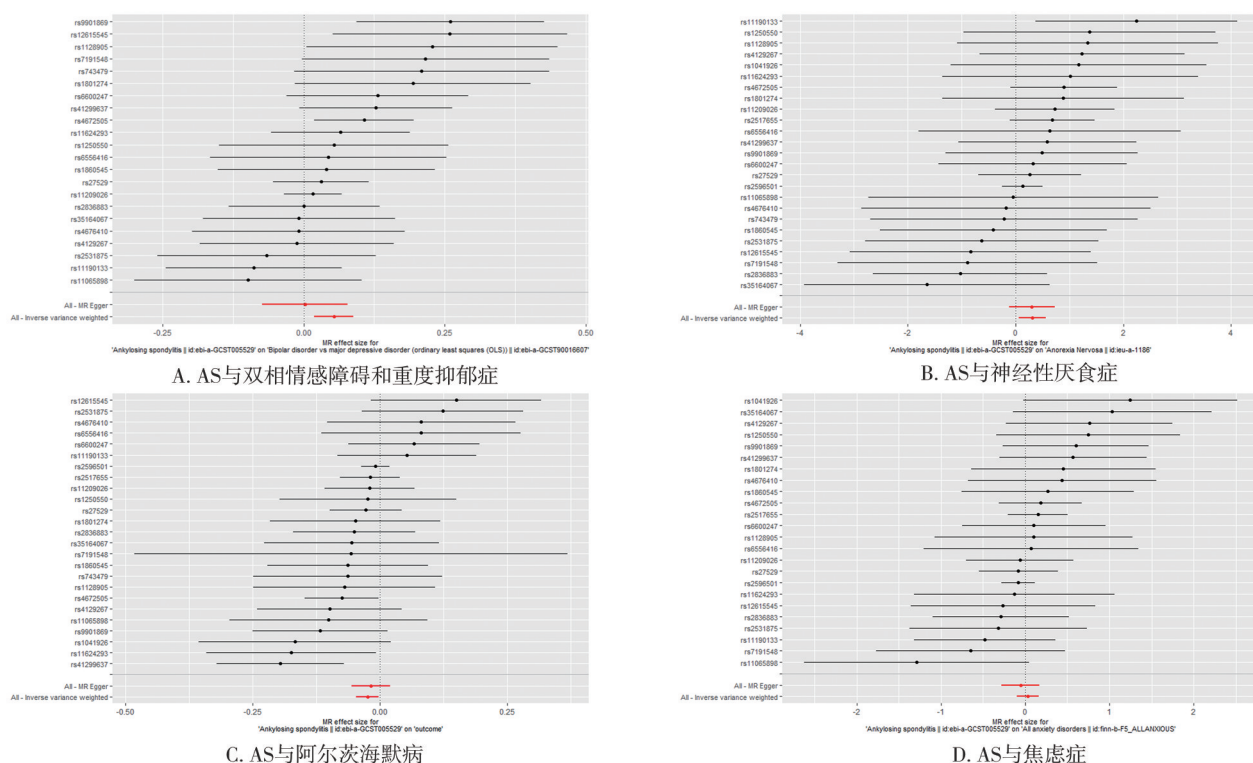


图3 因果关联的孟德尔随机化效应大小森林图

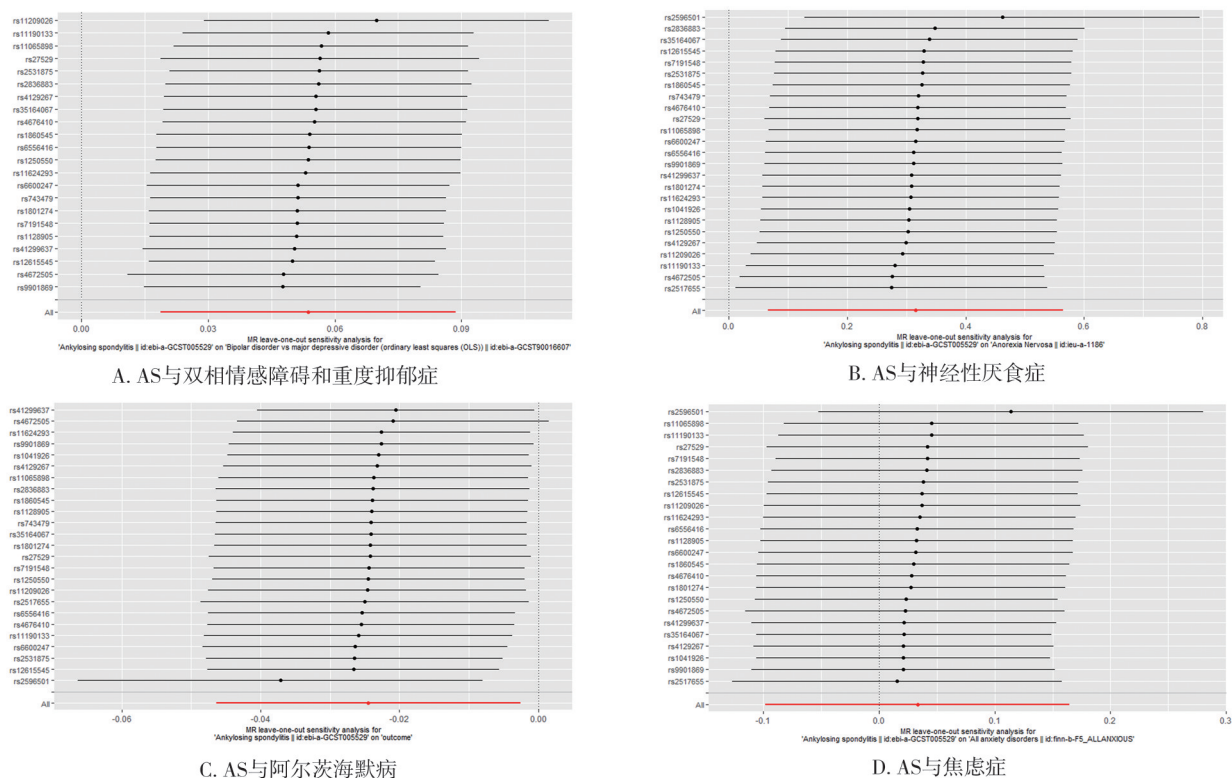


图4 “留一法”敏感性分析结果

本研究结果显示AS与阿尔茨海默病发病呈负相关,可能与2种疾病发病年龄存在显著差异有关。AS发病年龄集中在30岁之前,45岁以后发病者少

之又少^[50]。而阿尔茨海默病作为一种神经系统退行性疾病,发病年龄较晚,多见于65岁以上老年人^[51]。此外,AS还可通过其他途径降低阿尔茨海默病发病

率。在 AS 发病机制中起主要作用的 TNF- α 在临床和动物研究中亦被发现在阿尔茨海默病的发病机制中起核心作用,过高的 TNF- α 水平可能会增加 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)的产生,并降低其清除率,过多 A β 聚集会在脑组织中产生淀粉样斑块,导致神经元丢失和突触丢失,机体认知能力下降^[52-53]。TNFi 作为 AS 治疗常用药物,已经被证实可以降低阿尔茨海默病发病率,因此长期应用 TNFi 的 AS 患者发生阿尔茨海默病的风险更低^[54]。

总之,无论精神障碍疾病的起始因素是什么,如果不加以防治,AS 的生物学、功能和社会经济后果皆会使 AS 患者的精神障碍相关症状不断恶化。而探索 AS 与精神障碍之间的关系可以增强目前对精神疾病潜在发生机制的理解,这可能有助于为经历二者共病或随患 AS 后的精神疾病患者提供更全面的护理。

本研究优点有以下几点:①与随机对照试验相比,MR 分析过程中可以最大限度克服社会环境、生活方式等混杂因素的干扰和反向因果的影响,随后通过评估异质性与多效性,还可以进一步增加结果的可靠性与稳定性。②研究所用数据人种来源均为欧洲人群,异质性相对较小,并且暴露与结局的 GWAS 数据来源于不重叠的 2 个独立样本,具有相对更大的样本量,统计效能亦得到提高。

本研究的局限性有以下几点:①TSMR 方法仅能探索暴露与结局的线性关系,无法对暴露和结局进行非线性分析。②本研究样本来源仅为欧洲人群,人种较单一,是否能够将本文的发现推广到其他人群还需进一步验证。③本研究未按性别或年龄分层的 GWAS 数据进行分析,因此无法验证 AS 与精神障碍的关联是否在不同性别或年龄间是同质的。基于此,未来需要进行更大样本量的孟德尔随机化研究或干预性研究,以期获得更为精准的结果,从而对进一步阐明其内在的生物学机制提供参考。

参 考 文 献

- [1] Stein DJ, Phillips KA, Bolton D, et al. What is a mental/psychiatric disorder? From DSM-IV to DSM-V[J]. Psychol Med, 2010, 40(11): 1759-1765.
- [2] 彭 睿,刘肇瑞,黄悦勤,等. 精神残疾流行病学研究综述[J]. 中国心理卫生杂志, 2023, 37(9): 741-750.
- [3] Peng R, Liu ZR, Huang YQ, et al. A review of epidemiological study on mental disability[J]. Chin Ment Health J, 2023, 37(9): 741-750.
- [4] GBD Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Psychiatry, 2022, 9(2): 137-150.
- [5] Varan Ö, Babaoğlu H, Göker B. Associations between depressive disorders and inflammatory rheumatic diseases[J]. Curr Top Med Chem, 2018, 18(16): 1395-1401.
- [6] Pryce CR, Fontana A. Depression in autoimmune diseases[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2017, 31: 139-154.
- [7] Geenen R, Newman S, Bossema ER, et al. Psychological interventions for patients with rheumatic diseases and anxiety or depression[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012, 26(3): 305-319.
- [8] Garrido-Cumbrera M, Gálvez-Ruiz D, Delgado-Domínguez CJ, et al. Impact of axial spondyloarthritis on mental health in Europe: results from the EMAS study[J]. RMD Open, 2021, 7(3): e001769.
- [9] Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis[J]. Lancet, 2017, 390(10089): 73-84.
- [10] Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis[J]. Lancet, 2007, 369(9570): 1379-1390.
- [11] Durmus D, Sarisoğlu G, Alaylı G, et al. Psychiatric symptoms in ankylosing spondylitis: their relationship with disease activity, functional capacity, pain and fatigue[J]. Compr Psychiatry, 2015, 62: 170-177.
- [12] Sundquist K, Li XJ, Hemminki K, et al. Subsequent risk of hospitalization for neuropsychiatric disorders in patients with rheumatic diseases: a nationwide study from Sweden[J]. Arch Gen Psychiatry, 2008, 65(5): 501-507.
- [13] Zhao SZ, Thong D, Miller N, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 140.
- [14] Chen MY, Jiang Q, Zhang L. The prevalence of bipolar disorder in autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 350-361.
- [15] Zink A, Braun J, Listing J, et al. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers[J]. J Rheumatol, 2000, 27(3): 613-622.
- [16] Martindale J, Smith J, Sutton CJ, et al. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis[J]. Rheumatology, 2006, 45(10): 1288-1293.
- [17] Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, et al. Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis[J]. Biol Psychiatry, 2019, 85(1): 35-48.
- [18] Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, et al. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias[J]. J Psychiatr Res, 2016, 77: 42-51.
- [19] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenotype[J]. Elife, 2018, 7: e34408.
- [20] Pierce BL, Burgess S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators[J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(7): 1177-1184.
- [21] 王玉琢,沈洪兵. 孟德尔随机化研究应用于因果推断的影响因素及其结果解读面临的挑战[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(8): 1231-1236.
- [22] Wang YZ, Shen HB. Challenges and factors that influencing causal inference and interpretation, based on Mendelian randomization studies[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(8): 1231-1236.
- [23] Evans DM, Davey Smith G. Mendelian randomization: new applications in the coming age of hypothesis-free causality[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2015, 16: 327-350.

- [22] Didelez V, Sheehan N. Mendelian randomization as an instrumental variable approach to causal inference[J]. *Stat Methods Med Res*, 2007, 16(4):309–330.
- [23] International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(7):730–738.
- [24] Peyrot WJ, Price AL. Identifying loci with different allele frequencies among cases of eight psychiatric disorders using CC-GWAS[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(4):445–454.
- [25] Jansen IE, Savage JE, Watanabe K, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3):404–413.
- [26] Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(9):850–858.
- [27] Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing[J]. *Nature*, 2010, 467(7319):1061–1073.
- [28] Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations[J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(22):4851–4853.
- [29] Pierce BL, Ahsan H, Vanderweele TJ. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3):740–752.
- [30] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5):377–389.
- [31] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5):693–698.
- [32] Milne RL, Kuchenbaecker KB, Michailidou K, et al. Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(12):1767–1778.
- [33] Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6):1985–1998.
- [34] Bowden J, Del Greco M F, Minelli C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. *Stat Med*, 2017, 36(11):1783–1802.
- [35] Omar M, Ben-Shabat N, Tsur AM, et al. The association between ankylosing spondylitis and psychiatric disorders: insights from a population based cross-sectional database[J]. *J Affect Disord*, 2023, 323:788–792.
- [36] Fernandez-Aranda F, Pinheiro AP, Tozzi F, et al. Symptom profile of major depressive disorder in women with eating disorders[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2007, 41(1):24–31.
- [37] Godfrin-Valnet M, Prati C, Puyraveau M, et al. Evaluation of spondylarthritis activity by patients and physicians: ASDAS, BASDAI, PASS, and flares in 200 patients[J]. *Joint Bone Spine*, 2013, 80(4):393–398.
- [38] Zhang LJ, Wu YP, Liu SG, et al. Prevalence of depression in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychiatry Investig*, 2019, 16(8):565–574.
- [39] Frauendorf R, Pinheiro MDEM, Ciconelli RM. Variables related to work productivity loss in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2013, 53(3):303–309.
- [40] Ertenli I, Ozer S, Kiraz S, et al. Infliximab, a TNF- α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(2):323–330.
- [41] Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(1):75–83.
- [42] Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis[J]. *Psychosom Med*, 2009, 71(2):171–186.
- [43] Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 49:206–215.
- [44] Maatallah K, Makhoul Y, Ferjani H, et al. Factors associated with the inflammatory process in pain in ankylosing spondylitis[J]. *Pan Afr Med J*, 2022, 41:331.
- [45] Aydin E, Bayraktar K, Turan Y, et al. Sleep quality in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2015, 55(4):340–345.
- [46] Jiang YT, Yang MC, Lv Q, et al. Prevalence of psychological disorders, sleep disturbance and stressful life events and their relationships with disease parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(2):407–414.
- [47] Zou QH, Jiang Y, Mu FX, et al. Correlation of axial spondyloarthritis with anxiety and depression[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:3202–3208.
- [48] Li Y, Zhang SL, Zhu J, et al. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(5):R215.
- [49] Baysal O, Durmuş B, Ersoy Y, et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(6):795–800.
- [50] Booth MJ, Kobayashi LC, Janevic MR, et al. No increased risk of Alzheimer's disease among people with immune-mediated inflammatory diseases: findings from a longitudinal cohort study of U. S. older adults[J]. *BMC Rheumatol*, 2021, 5(1):48.
- [51] 陶锐, 陈志斌, 周育, 等. 阿尔茨海默病视网膜相关研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(6):375–379.
- Tao R, Chen ZB, Zhou Y, et al. Research progress of retina-related in Alzheimer disease[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2023, 49(6):375–379.
- [52] Chang R, Yee KL, Sumbria RK. Tumor necrosis factor α Inhibition for Alzheimer's Disease[J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2017, 9:1179573517709278.
- [53] Zhang DF, Xu M, Bi R, et al. Genetic analyses of Alzheimer's disease in China: achievements and perspectives[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2):890–901.
- [54] Watad A, McGonagle D, Anis S, et al. TNF inhibitors have a protective role in the risk of dementia in patients with ankylosing spondylitis: results from a nationwide study[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182:106325.