DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0102
文章编号 1671-8852(2025)03-0357-08

孟德尔随机化分析生活习惯与骨关节炎发病风险的因果关联

赵丹阳 刘思怡 陈海涛 陈廖斌
武汉大学中南医院关节与运动医学科 湖北 武汉 430071

摘要 目的：通过孟德尔随机化分析来探究吸烟、饮酒和喝咖啡与骨关节炎之间的因果关联。方法：从已发表的全基因组关联研究（GWAS）中选择并提取吸烟、饮酒和喝咖啡这3个生活习惯相关特征的工具变量，手骨关节炎、膝骨关节炎和髋骨关节炎的工具变量也来自公开的全基因组关联研究。采用逆方差加权法（IVW）作为主要分析方法，同时采用孟德尔随机化-Egger回归、加权中位数法、MR-PRESSO等方法检测和校正结果。结果：逆方差加权法结果表明，吸烟与骨关节炎之间存在因果关联（膝骨关节炎：$P<0.05$，膝和/或髋骨关节炎：$P<0.05$），喝咖啡与骨关节炎之间存在因果关联（膝骨关节炎：$P=0.01$，膝和/或髋骨关节炎：$P=0.03$），饮酒与骨关节炎之间没有因果关联（$P>0.05$）。结论：吸烟和喝咖啡与骨关节炎之间存在因果关联，而没有足够的证据表明饮酒和骨关节炎之间存在因果关联。

关键词 孟德尔随机化；骨关节炎；生活习惯相关的风险因素；因果关联
中图分类号 R684.3
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Mendelian randomization analysis of the relationship between lifestyle and the risk of osteoarthritis

ZHAO Danyang, LIU Siyi, CHEN Haitao, CHEN Liaobin
Division of Joint Surgery and Sports Medicine, Dept. of Orthopedic Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the association between smoking, drinking, coffee consumption, and the risk of osteoarthritis through Mendelian randomization analysis. **Methods:** Instrumental variables for smoking, alcohol consumption, and coffee consumption were selected and extracted from published genome-wide association studies (GWAS), and instrumental variables for hand osteoarthritis, knee osteoarthritis, and hip osteoarthritis were also derived from publicly available genome-wide association studies. The inverse variance weighting (IVW) method was used as the main analysis method, and MR-Egger regression, weighted median method, MR-PRESSO, and other methods were used to detect and correct the results. **Results:** The results of the inverse variance weighting method showed that smoking was positively causal with the risk of osteoarthritis (knee osteoarthritis: $P<0.05$; knee and/or hip osteoarthritis: $P<0.05$), coffee consumption was positively causal with the

课题来源：湖北省自然科学基金资助项目（编号：2023AFB598）
作者简介：赵丹阳，男，1996—，医学硕士生，主要从事骨关节炎疾病研究，E-mail:danyangzhao16@163.com；刘思怡，男，1992—，医学博士生，主要从事骨关节炎疾病研究，E-mail:lsy__0123@163.com。赵丹阳、刘思怡为本文共同第一作者
通信作者：陈廖斌，男，1963—，医学博士，主任医师，教授，主要从事骨关节疾病研究，E-mail:lbchen@whu.edu.cn

risk of osteoarthritis (knee osteoarthritis: $P=0.01$; knee and/or hip osteoarthritis: $P=0.03$), and there was no causal association between drinking and osteoarthritis ($P>0.05$). **Conclusion:** There is a genetic causal association between smoking and coffee consumption and osteoarthritis, whereas there is insufficient evidence for a genetic causal association between drinking and osteoarthritis.

Key Words Mendelian Randomization; Osteoarthritis; Risk Factors Related to Lifestyle; Causal Association

骨关节炎是世界上最常见的关节疾病,在全球所有残疾原因中排名第五[1],主要发生在髋关节和膝关节,是一种以软骨缺失为特征的慢性退行性疾病,包括关节软骨退变、慢性疼痛、关节畸形,最终形成残疾[2]。流行病学研究[3]表明,在60岁以上的人群中,大约有10%的男性和18%的女性患有骨关节炎;从1990年到2019年,骨关节炎的患病人数增加了大约48%[4]。目前,骨关节炎的病理机制尚不明确,其发病与遗传、环境、性别、年龄等因素密切相关,其治疗仍然具有挑战性[5]。因此,探究骨关节炎的发病机制有助于促进骨关节炎的防治。

长期的生活习惯对骨关节炎的发生和进展具有很大的影响,既往有观察性研究[6-8]表明,骨关节炎与三种常见的长期生活习惯之间存在相关性,即吸烟、饮酒和喝咖啡。因此,通过研究这些易引起骨关节炎的生活习惯因素,能为骨关节炎的初级预防提供有效的措施[9]。在传统观察性研究中,想要探究不同的生活习惯在骨关节炎的发生和进展中的作用,需要耗费大量的资源。因为骨关节炎的危险因素通常是在长时间的过程中发挥作用,通过病例对照试验或前瞻性纵向研究的形式进行的观察性研究并不总是行得通。其次,出于研究伦理方面的考虑,想要进行高质量的随机对照试验也会受到限制,例如,将患者长期暴露于吸烟和饮酒等风险因素中,有可能会导致其他形式的身体危害,这就违反了研究伦理道德。

近年来,随着基因遗传学领域的飞速发展,孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)在医学研究中的应用变得越来越广泛[9-11]。孟德尔第二定律:不同基因型决定不同的中间表型,若该表型代表个体的某暴露特征,用基因型和疾病的关联效应能够代表暴露因素对疾病的作用,由于等位基因遵循随机分配原则,该作用不受传统流行病学研究中的混杂因素和反向因果关联所影响。类似于随机对照试验中的随机分配,DNA在配子形成时从亲代传递给子代,同时遗传等位基因随机分离,可以有效减少遗传关联的混淆。孟德尔随机化使用与风险因素相关的遗传变异作为工具变量,来评估是否与结局之间存在因果效应,改进了来自观察性研究数据的因果推论,避免了反向因果偏差,能得出比传统观察性研究更可靠的因果效应[12-13]。孟德尔随机化先做出一组支持有效结果的假设,如果这些假设对于作为工具变量的遗传变异来说是合理的,那么该研究就可以告知一个假定的风险因素是否可能对疾病具有因果影响。

目前,孟德尔随机化分析已经被广泛用于研究暴露因素与骨骼疾病之间的因果关联[14-16]。在骨组织工程领域中,孟德尔随机化分析可以深入研究暴露因素与骨关节炎发生及发展之间的复杂关系,从而为临床提供防治依据。

1 资料与方法

1.1 设计 如图1所示,进行了双样本多变量MR分析,在这项双样本的MR研究中,以全基因组关联分析(genome-wide association study,GWAS)数据库提供网址公布的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)位点作为工具变量来确定3种长期生活习惯与骨关节炎之间的关联。

对于MR分析,主要运用逆方差加权法(inverse variance weighted,IVW)对暴露与结局之间的因果效应作出推断。

进行此项MR分析所需满足以下3个关键性假设,(1)释放假设:选定的单核苷酸多态性与暴露(3种长期生活习惯)显著相关;(2)独立性假设:单核苷酸多态性必须与暴露和结局之间的潜在混杂因素无关;(3)排除限制假设:单核苷酸多态性与结局(骨关节炎)之间没有直接关系,只能通过生活习惯进行因果联系[17]。

1.2 资料

1.2.1 *暴露数据* 从WOOTTON等[18]的MR研究中获得了关于吸烟的GWAS数据集(包含462 690人和7 684 459个SNPs)。同时,使用IEU Open GWAS项目(gwas.mrcieu.ac),从英国生物银

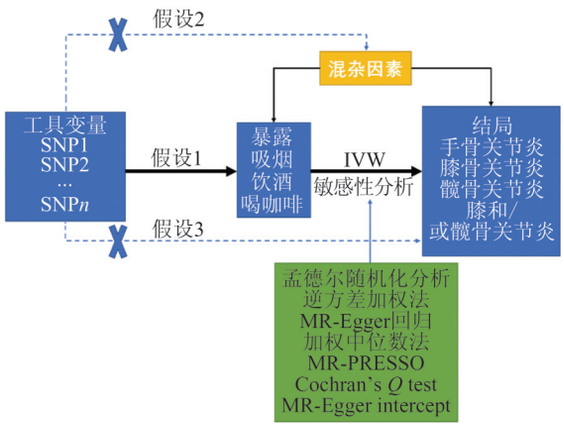


图 1　孟德尔随机化研究设计图

SNPs 为单核苷酸多态性，IVW 为逆方差加权法

行获得了关于饮酒（包含 941 280 人和 11 916 706 个 SNPs）和喝咖啡（包含 375 833 人和 7 875 318 个 SNPs）的 GWAS 数据集[19, 20]。

1.2.2　结局数据　骨关节炎的数据是从 BOER 等[21]发表的 GWAS 研究中获得。其中手骨关节炎数据集包括 4 829 名欧洲人（1 830 例患者和 2 999 名健康对照）和 12 970 480 个 SNPs，膝骨关节炎数据集包括 403 124 名欧洲人（24 955 例患者和 378 169 名健康对照）和 29 999 696 个 SNPs，髋骨关节炎数据集包括 393 873 名欧洲人（15 704 例患者和 378 169 名健康对照）和 29 771 219 个 SNPs，膝和/或髋骨关节炎数据集包括 417 596 名欧洲人（39 427 例患者和 378 169 名健康对照）和 30 265 359 个 SNPs。

以上所有数据均来自已发表的研究或公开的 GWAS 数据，其中提供了伦理批准和知情同意，本研究不需要单独的伦理批准，数据细节如表 1 所示。

表 1　孟德尔随机化研究中的全基因组关联分析数据汇总信息

暴露或结局	数据来源网址	数据库 ID/Pubmed ID	样本种族来源	SNPs 数	样本量	数据公布年份
吸烟	http://www.ukbiobank.ac.uk/	PMID:31689377	欧洲	7 684 459	462 690	2019
饮酒	http://www.ukbiobank.ac.uk/	PMID:30643251	欧洲	11 916 706	941 280	2019
喝咖啡	http://www.ukbiobank.ac.uk/	PMID:31046077	欧洲	7 875 318	375 833	2019
手骨关节炎	http://www.arcogen.org.uk/	GCST90010716	欧洲	12 970 480	4 829	2021
膝骨关节炎	http://www.arcogen.org.uk/	ebi-a-GCST007090	欧洲	29 999 696	403 124	2019
髋骨关节炎	http://www.arcogen.org.uk/	ebi-a-GCST007091	欧洲	29 771 219	393 873	2019
膝和/或髋骨关节炎	http://www.arcogen.org.uk/	ebi-a-GCST007092	欧洲	30 265 359	417 596	2019

1.3　方法

1.3.1　工具变量　为了确保满足 MR 的三个基本假设，我们使用了严格的条件来筛选单核苷酸多态性。首先，在全基因组水平上，选择与暴露显著相关的 SNPs（$P<5\times10^{-8}$），去除具有连锁不平衡效应的 SNPs（$r^2<0.001$，10 000 kb）。然后，我们使用表型扫描仪数据库（http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/）筛选并排除与混杂因素（体重指数作为结果）相关的 SNPs（$P<5\times10^{-8}$）。此外，为了进一步排除工具变量和结果之间可能的关联，我们排除了与结果相关的 SNPs（$P<5\times10^{-8}$），还排除了不能被定向的回文变体（即 C/G 或 A/T）。

1.3.2　MR 分析　在这项双样本 MR 研究中，使用 IVW 法（主要方法）、MR-Egger 回归和加权中位数法（weighted median，WM）来验证生活习惯与骨关节炎之间的因果关联。IVW 假设所有的工具变量都是有效的，并基于 Wald 比率的计算提供最准确的估计[22]。MR-Egger 回归允许所有单核苷酸多态性具有多效性，它可以通过截距测试来检测水平异质性，并在纠正多效性后提供估计结果。WM 将每个 SNPs 对的因果效应值与每个聚类中的 SNPs 数进行加权，返回的结果是具有最大单核苷酸多态性数权重的临时估计。同时，也应用了 MR-PRESSO，通过去除 $P<0.05$ 的异常值来检测和校正水平多效性，并返回校正后的因果效应。结果以比值比（odds ratio，*OR*）和 95% 置信区间（95% confidence interval，95%*CI*）表示，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

使用 Cochran's *Q* 检验评估生活习惯相关的单核苷酸多态性对骨关节炎结果影响的异质性，当 $P<0.05$ 时，认为单核苷酸多态性之间存在异质性，进而采用 IVW 的随机效应模型进行因果推断。使用 MR-Egger intercept 分析来确定潜在的多效性，用回归截距的 *P* 值来估计水平多效性效应的程度，$P>0.05$ 时表示不存在水平多效性。

1.3.3　主要观察指标　（1）3 种长期生活习惯与骨关节炎之间的因果关联；（2）敏感性分析验证结果的可靠性。

2 结果

2.1 吸烟 IVW分析方法结果显示,吸烟与膝骨关节炎(*OR*=1.79, 95%*CI*: 1.33~2.39, *P*<0.05)、膝和/或髋骨关节炎(*OR*=1.58,95%*CI*: 1.25~1.99,*P*<0.05)之间存在因果关联,且具有统计学意义。吸烟与手骨关节炎(*OR*=0.77, 95%*CI*:0.05~12.49,*P*=0.85)、髋骨关节炎(*OR*=1.32,95%*CI*:0.99~1.75,*P*=0.06)之间没有因果关联。结果表明吸烟可能是膝骨关节炎和髋骨关节炎发病的风险因素。

进行Cochran's *Q*异质性检验时,在手骨关节炎(*P*=0.25)、膝骨关节炎(*P*=5.04)、髋骨关节炎(*P*=0.15)、膝和/或髋骨关节炎(*P*=1.24)的单核苷酸多态性中没有观察到显著的异质性。

MR-Egger intercept分析未检测到潜在的水平多效性(手骨关节炎:*P*=0.36;膝骨关节炎:*P*=0.11;髋骨关节炎:*P*=0.36;膝和/或髋骨关节炎:*P*=0.13),说明工具变量并不显著通过暴露以外的途径影响结局。详见表2和图2。

表2 吸烟和骨关节炎的MR研究结果

暴露	结果	SNPs数	MR方法	*β*	*OR*	95%*CI*	MR *P*值	异质性检验		水平多效性检验	
								Cochran's *Q*	*P* 值	截距	*P*值
吸烟	手骨关节炎	88	IVW	−0.27	0.77	0.05~12.49	0.85	95.62	0.25		
		88	MR Egger	−5.01	0.01	0.00~225.53	0.35	94.68	0.24	0.05	0.36
		88	WM	−1.57	0.21	0.00~14.89	0.47				
		88	MR-PRESSO	−0.19	0.83	−1.88~3.53	0.89				
	膝骨关节炎	88	IVW	0.58	1.79	1.33~2.39	<0.01	167.38	5.04		
		88	MR Egger	−0.28	0.76	0.26~2.22	0.61	162.40	1.24	0.01	0.11
		88	WM	0.47	1.60	1.14~2.24	0.01				
		88	MR-PRESSO	0.61	1.84	1.55~2.13	0.04				
	髋骨关节炎	88	IVW	0.28	1.32	0.99~1.75	0.06	100.54	0.15		
		88	MR Egger	−0.21	0.81	0.28~2.35	0.70	99.55	0.15	0.01	0.36
		88	WM	0.31	1.37	0.90~2.07	0.14				
		88	MR-PRESSO	0.27	1.31	1.04~1.58	0.06				
	膝和/或髋骨关节炎	87	IVW	0.45	1.58	1.25~1.99	<0.01	152.82	1.24		
		87	MR Egger	−0.19	0.83	0.35~1.95	0.67	148.66	2.39	0.01	0.13
		87	WM	0.27	1.31	0.99~1.73	0.05				
		87	MR-PRESSO	0.47	1.60	1.36~1.84	<0.01				

SNPs为单核苷酸多态性,MR为孟德尔随机化,*β*为等位基因的效应值,*OR*为比值比,*CI*为置信区间,IVW为逆方差加权法,WM为加权中位数法

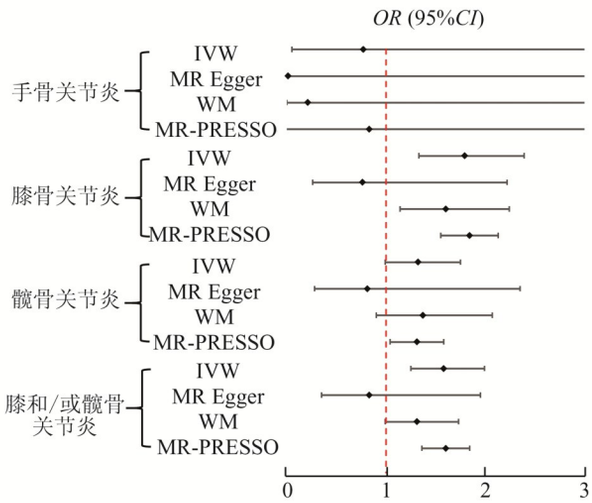


图2 吸烟和骨关节炎的MR研究结果森林图

2.2 饮酒 IVW分析方法结果显示,饮酒与手骨关节炎(*OR*=5.02, 95%*CI*: 0.12~215.90, *P*=0.4)、膝骨关节炎(*OR*=1.32,95%*CI*:0.95~1.84,*P*=0.1)、髋骨关节炎(*OR*=1.03,95%*CI*:0.71~1.49,*P*=0.87)、膝和/或髋骨关节炎(*OR*=1.25,95%*CI*:0.92~1.68,*P*=0.17)之间没有因果关联。因而,没有足够的证据表明饮酒和骨关节炎之间存在遗传因果关联。

Cochran's *Q*异质性检验没有观察到显著的异质性(手骨关节炎:*P*=0.6,膝骨关节炎:*P*=0.19,髋骨关节炎:*P*=0.64,膝和/或髋骨关节炎:*P*=0.05)。

MR-Egger intercept分析未检测到潜在的水平多效性(手骨关节炎:*P*=0.21;膝骨关节炎:*P*=0.09;髋骨关节炎:*P*=0.97;膝和/或髋骨关节炎:*P*=0.32)。详见表3和图3。

表 3　饮酒和骨关节炎的 MR 研究结果

暴露	结果	SNPs 数	MR 方法	β	*OR*	95%*CI*	MR *P* 值	异质性检验		水平多效性检验	
								Cochran's *Q*	*P* 值	截距	*P* 值
饮酒	手骨关节炎	22	IVW	1.61	5.02	0.12～215.90	0.40	18.77	0.60		
		22	MR Egger	−5.67	0.01	0.00～487.22	0.35	17.16	0.64	0.11	0.21
		22	WM	0.28	1.33	0.01～321.53	0.92				
		22	MR-PRESSO	1.61	5.01	1.46～8.55	0.38				
	膝骨关节炎	22	IVW	0.28	1.32	0.95～1.84	0.10	26.47	0.19		
		22	MR Egger	1.15	3.17	1.16～8.70	0.04	22.82	0.30	−0.01	0.09
		22	WM	0.18	1.19	0.75～1.88	0.45				
		22	MR-PRESSO	0.28	1.32	0.99～1.66	0.12				
	髋骨关节炎	22	IVW	0.03	1.03	0.71～1.49	0.87	18.13	0.64		
		22	MR Egger	0.05	1.05	0.32～3.43	0.94	18.13	0.58	0.00	0.97
		22	WM	0.09	1.09	0.64～1.89	0.74				
		22	MR-PRESSO	0.03	1.03	0.69～1.37	0.87				
	膝和/或髋骨关节炎	22	IVW	0.22	1.25	0.92～1.68	0.17	32.86	0.05		
		22	MR Egger	0.69	1.99	0.76～5.23	0.18	31.26	0.05	−0.01	0.32
		22	WM	0.18	1.20	0.83～1.73	0.33				
		22	MR-PRESSO	0.22	1.25	0.95～1.54	0.17				

SNPs 为单核苷酸多态性，MR 为孟德尔随机化，β 为等位基因的效应值，*OR* 为比值比，*CI* 为置信区间，IVW 为逆方差加权法，WM 为加权中位数法

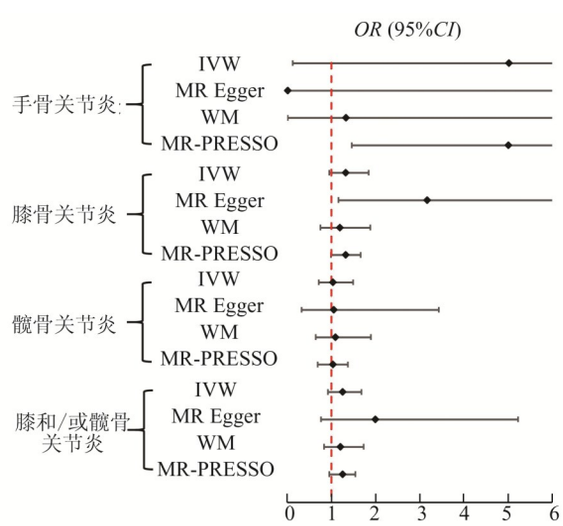


图 3　饮酒和骨关节炎的 MR 研究结果森林图

2.3　喝咖啡　IVW 分析方法结果显示，喝咖啡与膝骨关节炎（*OR*=1.12，95%*CI*：1.18～3.06，*P*=0.01）、膝和/或髋骨关节炎（*OR*=1.69，95%*CI*：0.65～6.62，*P*=0.03）之间存在因果关联，且具有统计学意义。喝咖啡与手骨关节炎（*OR*=0.26，95%*CI*：0.00～410.95，*P*=0.73）、髋骨关节炎（*OR*=1.97，95%*CI*：0.85～4.53，*P*=0.11）之间没有因果关联。结果表明喝咖啡可能也是膝骨关节炎和髋骨关节炎发病的风险因素。

手骨关节炎（*P*=0.16）、膝骨关节炎（*P*=0.76）、膝和/或髋骨关节炎（*P*=0.11）在进行 Cochran's *Q* 异质性检验时，没有观察到显著的异质性。髋骨关节炎（*P*=0.02），虽然发现存在异质性，但 MR Egger（*P*=0.03）和 WM（*P*=0.02）分析方法的结果表明，喝咖啡与髋骨关节炎确实存在因果关联，且未违背核心假设中的水平多效性检验。

MR-Egger intercept 分析未检测到潜在的水平多效性（手骨关节炎：*P*=0.44；膝骨关节炎：*P*=0.09；髋骨关节炎：*P*=0.06；膝和/或髋骨关节炎：*P*=0.19）。详见表 4 和图 4。

3　讨论

骨关节炎在发达国家较为常见，代表着与日俱增的健康经济负担，且目前还没有治愈性的治疗方法[23-24]。因此，探究暴露因素与骨关节炎疾病之间的因果关联对于骨关节炎的预防和治疗至关重要。

本研究通过 MR 方法，评估了生活习惯和骨关节炎之间的遗传因果关联，得出了以下结论：吸烟和喝咖啡与骨关节炎之间存在显著的因果关联；没有足够的证据表明饮酒和骨关节炎之间存在遗传

表4 喝咖啡和骨关节炎的MR研究结果

暴露	结果	SNPs数	MR方法	β	OR	95%CI	MR P值	异质性检验		水平多效性检验	
								Cochran's Q	Q-P值	截距	P值
喝咖啡	手骨关节炎	14	IVW	−1.33	0.26	0.00～410.95	0.73	17.89	0.16		
		14	MR Egger	−10.25	0.00	0.00～374 380.53	0.40	16.99	0.15	0.11	0.44
		14	WM	−2.12	0.12	0.00～967.86	0.64				
		14	MR-PRESSO	−1.33	0.26	−7.09～7.61	0.73				
	膝骨关节炎	15	IVW	0.64	1.90	1.18～3.06	0.01	15.50	0.34		
		15	MR Egger	0.41	1.51	0.32～7.12	0.61	15.39	0.28	0.00	0.76
		15	WM	0.66	1.93	1.01～3.70	0.05				
		15	MR-PRESSO	0.64	1.90	1.42～2.37	0.02				
	髋骨关节炎	13	IVW	0.68	1.97	0.85～4.53	0.11	23.43	0.02		
		13	MR Egger	2.94	18.86	1.98～180.08	0.03	16.82	0.11	−0.03	0.06
		13	WM	1.16	3.19	1.22～8.37	0.02				
		13	MR-PRESSO	0.50	1.64	0.76～2.52	0.29				
	膝和/或髋骨关节炎	14	IVW	0.52	1.69	0.65～6.62	0.03	19.36	0.11		
		14	MR Egger	1.47	4.34	1.08～17.45	0.06	16.62	0.16	−0.01	0.19
		14	WM	0.70	2.01	1.13～3.56	0.02				
		14	MR-PRESSO	0.52	1.68	1.21～2.15	0.05				

SNPs为单核苷酸多态性,MR为孟德尔随机化,β为等位基因的效应值,OR为比值比,CI为置信区间,IVW为逆方差加权法,WM为加权中位数法

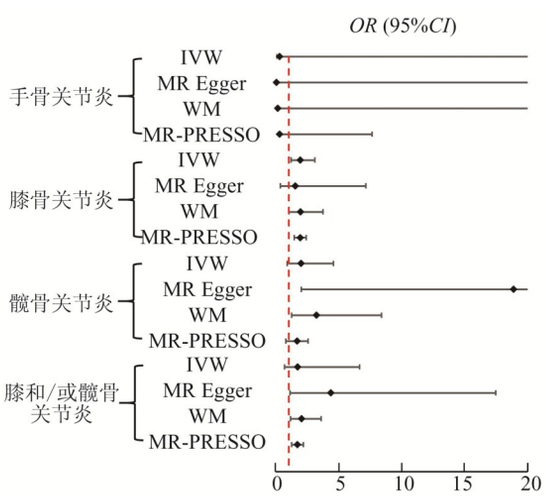


图4 喝咖啡和骨关节炎的MR研究结果森林图

因果关联。研究的结果与绝大多数关于吸烟、饮酒和喝咖啡的定性分析相一致。

以往关于吸烟和骨关节炎之间联系的研究一直存在争议。一项针对骨关节炎患者生活质量研究[25]的数据显示,吸烟与生活质量的快速恶化有关。另一项研究[26]显示,吸烟与早期骨关节炎患者血清中的高敏C反应蛋白水平呈正相关。在以小鼠为模型的动物实验中,暴露于二手烟中的小鼠较对照组表现出更严重的骨关节炎。所有这些研究都为吸烟可能是骨关节炎的独立危险因素提供了证据,这与我们的MR分析研究结果是一致的。

作为最常见的生活习惯之一,饮酒会影响主要的骨骼肌系统以及身体的其他系统,而这种复合效应可能就是它与骨关节炎的关系不清楚的原因[27-28]。

喝咖啡是骨关节炎的潜在危险因素,这一结论在既往的研究中并没有被广泛报道,这提示喝咖啡对骨关节炎发展的影响作用在过去可能并没有受到人们的广泛关注。直到2019年,一项全国性的横断面研究[7]发现,男性膝骨关节炎发病率的增加与每天喝7杯以上的咖啡有关。我们的MR分析与这项研究的结果是一致的。

随着基因遗传学和生物信息技术的快速发展,遗传变异的测量精度不断提高,这就显著降低了研究中由于测量误差可能带来的偏倚,从而促使了MR在医学研究中的广泛应用[29]。在传统随机对照试验中,可改变的危险因素或药物的治疗通常只能检验在短时间内的影响,因为长期的依从性比较难以实现,而且成本也会随着时间的延长而增加。与传统的流行病学研究相比,使用MR方法可以在遗传水平上探索因果关联,并能在很大程度上避免由混杂因素和反向因果关联引起的偏差,得出高度可靠的结果。此外,在随机对照试验中,将许多暴露因素放在试验中进行测试是不道德的,而MR研究则可以调查这些暴露因素对疾病风险的预期不良影响,克服了在传统随机对照试验中的这些困难。

此项研究也存在一定的局限性：MR研究只观察到了基因水平上的生活习惯对骨关节炎风险的因果关联，未来还需通过更大样本的MR研究和随机对照试验来验证结果。此外，与其他已经发表过的MR研究一样，即使采取了相应措施来识别和消除异常变异，也不能完全排除未观察到的多效性影响结果的可能，因为使用GWAS数据集，无法识别因年龄、健康状况、性别而异的任何潜在非线性关系或分层效应[30]。其次，GWAS数据集是从欧洲血统的人群中选择的，这虽然避免了人口分层的影响，但也意味着将研究结果应用于其他种族群体时应更加谨慎，未来还需进行更多的研究来验证这些结果对其他种族人群的适用性。MR分析利用的是遗传变异的累积终身效应，因此不能通过推算来研究骨关节炎临床治疗的潜在影响[31]。再者，MR分析的目的是消除混淆的偏差，但无效的结果可能是由骨关节炎诊断的错误分类导致的，因此，这仍然是骨关节炎的观察性研究和遗传学研究面临的一项重大挑战。

此项研究的临床意义：生活习惯作为外部环境的一部分，对骨关节炎的发展和影响是毋庸置疑的。然而，在遗传水平上，吸烟、饮酒、喝咖啡这些特定行为和骨关节炎之间是否确实存在遗传因果关联，以及因果关联的程度尚不清楚。我们的研究通过分析和结合对骨关节炎的不同研究，结合过去的遗传因果效应，阐明了这些生活习惯与骨关节炎之间的关系[32]。因此，我们的发现有助于指导临床发现并验证新的疾病预防和治疗选择，以改善疾病预后。我们的研究结果表明，骨关节炎易感人群和患者应该减少吸烟，并减少咖啡的摄入。我们的研究并未发现饮酒和骨关节炎之间的遗传因果关联，但也不支持饮酒对骨关节炎有益的观点。此外，我们的研究还为探讨骨关节炎的发病机制提供了潜在的研究方向。

综上所述，从基因层面而言，此次孟德尔随机化研究结果揭示了吸烟以及喝咖啡这两种长期生活习惯与骨关节炎之间存在遗传因果关联，而没有足够的证据表明饮酒与骨关节炎之间存在遗传因果关联。该研究结果为临床实践中的三级预防提供了基础，并为进一步的骨关节炎相关研究提供了潜在的方向。

参考文献

[1] MURRAY C J L, VOS T, LOZANO R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990－2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2197-2223.

[2] DAS S K, FAROOQI A. Osteoarthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008, 22(4): 657-675.

[3] GLYN-JONES S, PALMER A J, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2015, 386(9991): 376-387.

[4] HUNTER D J, MARCH L, CHEW M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: A lancet commission[J]. Lancet, 2020, 396(10264): 1711-1712.

[5] BIJLSMA J W J, BERENBAUM F, LAFEBER F P J G. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice[J]. Lancet, 2011, 377(9783): 2115-2126.

[6] KONG L, WANG L, MENG F, et al. Association between smoking and risk of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(6): 809-816.

[7] BANG C H, KIM C, KIM J H, et al. Is knee osteoarthritis related to coffee drinking? A nationwide cross-sectional observational study[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(3): 817-825.

[8] MARCHAND N E, HU Y, SONG M Y, et al. Alcohol consumption and risk of total hip replacement due to hip osteoarthritis in women[J]. Arthritis Rheumatol, 2023, 75(9): 1522-1531.

[9] GEORGAKIS M K, GILL D. Mendelian randomization studies in stroke: exploration of risk factors and drug targets with human genetic data[J]. Stroke, 2021, 52(9): 2992-3003.

[10] FERENCE B A. Interpreting the clinical implications of drug-target mendelian randomization studies[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(7): 663-665.

[11] KHASAWNEH L Q, AL-MAHAYRI Z N, ALI B R. Mendelian randomization in pharmacogenomics: The unforeseen potentials[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 150: 112952.

[12] LARSSON S C, BUTTERWORTH A S, BURGESS S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: Principles and applications[J]. Eur Heart J, 2023, 44(47): 4913-4924.

[13] HO J, MAK C C H, SHARMA V, et al. Mendelian randomization studies of lifestyle-related risk factors for osteoarthritis: A PRISMA review and meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11906.

[14] GU Y F, JIN Q M, HU J Q, et al. Causality of genetically determined metabolites and metabolic pathways on osteoarthritis: A two-sample mendelian randomization study[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 357.

[15] XU J W, ZHANG S Y, TIAN Y, et al. Genetic causal association between iron status and osteoarthritis: A

two-sample mendelian randomization[J]. Nutrients, 2022, 14(18): 3683.

[16] ZHANG Y, LI D, ZHU Z, et al. Evaluating the impact of metformin targets on the risk of osteoarthritis: A Mendelian randomization study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(11): 1506-1514.

[17] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: The STROBE-MR statement[J]. JAMA, 2021, 326(16): 1614-1621.

[18] WOOTTON R E, RICHMOND R C, STUIJFZAND B G, et al. Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: A Mendelian randomisation study[J]. Psychol Med, 2020, 50(14): 2435-2443.

[19] LIU M Z, JIANG Y, WEDOW R, et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use[J]. Nat Genet, 2019, 51(2): 237-244.

[20] ZHONG V W, KUANG A L, DANNING R D, et al. Erratum: A genome-wide association study of bitter and sweet beverage consumption[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(15): 2634.

[21] BOER C G, HATZIKOTOULAS K, SOUTHAM L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826 690 individuals from 9 populations[J]. Cell, 2021, 184(24): 6003-6005.

[22] QU Z, YANG F, YAN Y, et al. A Mendelian randomization study on the role of serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(9): 1282-1290.

[23] ARDEN N, NEVITT M C. Osteoarthritis: Epidemiology[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006, 20(1): 3-25.

[24] NÜESCH E, DIEPPE P, REICHENBACH S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: Population based cohort study [J]. BMJ, 2011, 342: d1165.

[25] TÖRMÄLEHTO S, AARNIO E, MONONEN M E, et al. Eight-year trajectories of changes in health-related quality of life in knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative (OAI)[J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0219902.

[26] ROSE B J, WEYAND J A, LIU B, et al. Exposure to second-hand cigarette smoke exacerbates the progression of osteoarthritis in a surgical induced murine model [J]. Histol Histopathol, 2021, 36(3): 347-353.

[27] O'DONOVAN G, STAMATAKIS E, HAMER M. Associations between alcohol and obesity in more than 100 000 adults in England and Scotland[J]. Br J Nutr, 2018, 119(2): 222-227.

[28] CUI Y F, HUANG C, MOMMA H, et al. The longitudinal association between alcohol consumption and muscle strength: A population-based prospective study [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2019, 19(3): 294-299.

[29] SEKULA P, FABIOLA GRECO M, PATTARO C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(11): 3253-3265.

[30] RICHMOND R C, DAVEY SMITH G. Mendelian randomization: Concepts and scope[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022, 12(1): a040501.

[31] GILL D, KARHUNEN V, MALIK R, et al. Cardiometabolic traits mediating the effect of education on osteoarthritis risk: A Mendelian randomization study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(3): 365-371.

[32] GWINNUTT J M, WIECZOREK M, BALANESCU A, et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(1): 48-56.

(2024-02-15收稿)
编辑 张 峻