DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0203　　**文章编号** 1671-8852(2025)06-0759-07

胸腰骶椎椎间盘病变和骨关节炎的因果关系的双样本孟德尔随机化分析

邢俊炜　刘思怡　陈海涛　文印宪　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：通过双向孟德尔随机化分析探究胸腰骶椎椎间盘病变与骨关节炎（OA）的因果关系。方法：从已发表的全基因组关联研究（GWAS）中选择了椎间盘病变（IDD）、OA相关特征的工具变量。椎间盘病变、手骨关节炎、膝骨关节炎、髋骨关节炎及膝和/或髋骨关节炎的工具变量来自公开全基因组关联研究。通过双样本和多变量孟德尔随机化分析，来探究椎间盘病变与骨关节炎发病风险的因果关联。采用逆方差加权法(IVW)作为主要孟德尔随机化分析方法，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。采用Cochran's Q检验来评估异质性，采用MR-Egger-intercept分析来确定潜在的多效性。结果：双样本孟德尔随机化的IVW结果显示，以IDD为暴露因素，IDD与膝骨关节炎（OR=1.19，95%CI：1.08～1.32，P<0.05）、膝和/或髋骨关节炎（OR=1.12，95%CI：1.02～1.22，P<0.05）、髋骨关节炎（OR=1.15，95%CI：1.00～1.31，P<0.05）之间呈正向因果效应且具有统计学意义。IDD与手骨关节炎（OR=0.59，95%CI：0.18～1.99，P>0.05）之间没有因果效应。结果表明IDD可能是膝骨关节炎和髋骨关节炎发病及膝和/或髋关节炎的风险因素。以OA为暴露因素，IVW分析结果显示，IDD与膝骨关节炎（OR=0.82，95%CI：0.63～1.09，P>0.05）、膝和/或髋骨关节炎（OR=1.15，95%CI：1.00～1.33，P>0.05）、髋骨关节炎（OR=1.07，95%CI：1.00～1.14，P>0.05）、手骨关节炎（OR=0.98，95%CI：0.96～1.00，P>0.05）之间没有因果效应。结果表明OA不是椎间盘病变发病的风险因素。敏感性分析结果表明因果关系稳健，没有观察到显著的异质性，孟德尔随机化-Egger截距分析未检测到潜在的水平多效性。结论：胸腰骶椎椎间盘病变是膝骨关节炎和髋骨关节炎发病及膝和/或髋关节炎的危险因素，而没有足够的证据表明骨关节炎是椎间盘病变的危险因素。

关键词　孟德尔随机化；骨关节炎；椎间盘病变；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）：**

Causal relationship analysis between thoracic lumbosacral disc disease and osteoarthritis based on two-sample Mendelian randomization

XING Junwei, LIU Siyi, CHEN Haitao, WEN Yinxian, CHEN Liaobin
Division of Joint Surgery and Sports Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the causal relationship between thoracic lumbosacral disc disease and osteoarthritis (OA) by bidirectional Mendelian randomization analysis. **Methods:** Instrumental variables related to intervertebral disc disease (IDD) and OA were selected from published genome-wide association studies (GWAS). Instrumental variables for disc disease, hand osteoarthritis, knee osteo-

作者简介：邢俊炜，男，1998—，医学硕士生，主要从事骨关节炎相关研究，E-mail：1944671426@qq.com
通信作者：陈廖斌，男，1963—，医学博士，主任医师，教授，主要从事骨关节病研究，E-mail：lbchen@whu.edu.cn

arthritis, hip osteoarthritis, and knee and/or hip osteoarthritis were derived from publicly available GWAS. Through two-sample and multivariate Mendelian randomized analysis, the causal relationship between IDD and the risk of OA was analyzed. The inverse variance weighting(IVW) method was used as the main Mendelian randomization analysis method, and the results are detected and corrected by Mendelian randomization-Egger regression, weighted median method, MR-PRESSO, etc. Cochran's *Q* test was used to evaluate heterogeneity, and MR-Egger-intercept analysis was used to determine potential pleiotropy. **Results:** The IVW method of two-sample Mendelian randomization showed that taking IDD as the exposure factor, IDD was associated with knee osteoarthritis (*OR*=1.19, 95%*CI*: 1.08-1.32, *P*<0.05), knee and/or hip osteoarthritis (*OR*=1.12, 95%*CI*: 1.02-1.22, *P*<0.05), and hip osteoarthritis (*OR*=1.15, 95%*CI*: 1.00-1.25, *P*<0.05), with statistical significance. There was no causal effect between IDD and hand osteoarthritis (*OR*=0.59, 95%*CI*: 0.18-1.99, *P*>0.05). The results suggest that IDD may be a risk factor for the onset of knee osteoarthritis, hip osteoarthritis, and knee and/or hip arthritis. Taking OA as the exposure factor, the results of IVW analysis showed that IDD was not associated with knee osteoarthritis (*OR*=0.82, 95%*CI*: 0.63-1.09, *P*>0.05), knee and/or hip osteoarthritis (*OR*=1.15, 95%*CI*: 1.00-1.33, *P*>0.05) and hand osteoarthritis (*OR*=0.98, 95%*CI*: 0.96-1.00, *P*>0.05). The results showed that OA was not a risk factor for IDD. The sensitivity analysis results showed that the causal relationship was stable, no significant heterogeneity was observed, and no potential horizontal pleiotropy was detected by Mendel randomization -Egger intercept analysis. **Conclusion:** IDD is a risk factor for knee osteoarthritis, hip osteoarthritis, knee and/or hip arthritis, but there is insufficient evidence to show that OA is a risk factor for IDD.

Key Words Mendelian Randomization; Osteoarthritis; Intervertebral Disc Lesions; Causal Association

椎间盘病变(intervertebral disc disorders,IDD)和骨关节炎(osteoarthritis,OA)是最常见的慢性、流行和年龄相关的退行性肌肉骨骼疾病[1]。椎间盘病变是一种常见的脊柱疾病,其流行病学特征主要包括年龄、性别、遗传因素、生活方式等。临床表现通常包括背部疼痛、下肢放射性疼痛、感觉障碍和运动功能受限等症状。椎间盘病变的发病机制涉及椎间盘组织退行性改变、退变性变化导致的结构破坏以及椎间盘内环和外环之间的损伤,这些因素导致椎间盘脱水、变性和退行性突出等病变形成。除此之外,椎间盘病变还受到生活方式、环境因素以及应力等的影响。

骨关节炎是一种慢性退行性关节疾病,在全球范围内具有较高的患病率。其主要流行病学特征包括年龄、性别、遗传因素、肥胖、关节损伤等[2]。临床表现主要包括关节疼痛、僵硬、关节肿胀和功能障碍,最常累及膝关节、髋关节和手部关节[3]。骨关节炎的发病机制涉及生物力学因素、促炎症介质和蛋白酶等多种因素,涉及细胞调控、骨代谢紊乱、炎症因子等多层面作用[4-5]。研究[6]表明,骨关节炎与椎间盘疾病在临床表现和病理生理机制上存在一定的关联。椎间盘疾病可能导致脊柱前部结构的不稳定及异常运动,进而对相邻关节产生额外压力,增加了骨关节炎的发生风险[7-8]。此外,细胞自噬和核因子(NF)-κB信号通路在两种疾病的发展中均发挥着重要作用,其异常活化可能与骨关节炎和椎间盘病变密切相关[9]。因此,利用基因组学的方法研究骨关节炎和椎间盘病变的因果关系具有重要意义,有助于深入了解疾病发展机制及为临床干预提供科学依据。

全基因组关联研究(genome-wide association studies,GWAS)为确定与常见复杂疾病相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)作出了重大贡献。它可以解析人类常见疾病中许多复杂特征的遗传基础。孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)分析通过使用遗传变异作为工具变量(instrumental variable,IV)来检查风险因素和疾病结果之间存在的关联。因为基因型

先于疾病的进展，并且在很大程度上独立于出生后的生活方式或环境因素，该技术可最大限度地减少混淆和避免反向因果偏差。基于现有基因数据库，控制 IDD 的基因变异可被视为 IV 以进一步研究 IDD 对 OA 风险的影响，再将控制 OA 的基因变异视为 IV，以进一步研究 OA 对 IDD 风险的影响。目前，MR 分析已被广泛用于研究暴露因素与骨骼疾病的因果关系[10]。因此，本研究拟通过双样本双向 MR 方法在基因水平上阐明 IDD 与 OA 的潜在影响。

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。本研究以全基因组关联分析数据库提供网址公布的 SNPs 位点作为工具变量来确定胸腰骶椎椎间盘病变与手骨关节炎、膝骨关节炎、髋骨关节炎及膝和/或髋关节炎之间风险的影响[11-12]。

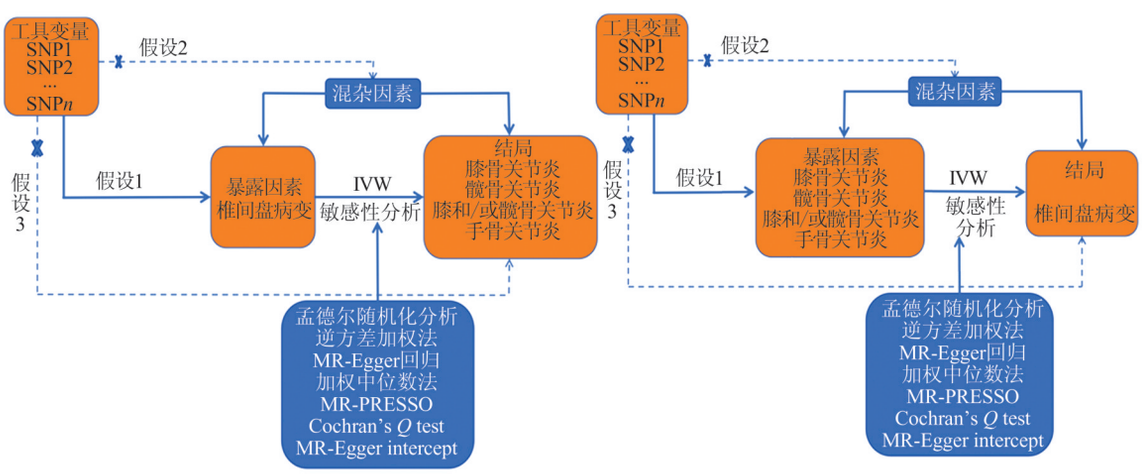


图 1　孟德尔随机化研究设计图

SNP 为单核苷酸多态性，IVW 为逆方差加权法

MR 分析主要运用逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）对暴露与结局间的因果效应作出推断。进行此项 MR 分析需满足 3 个关键性假设：（1）释放假设：选定的 SNPs 与暴露（椎间盘病变或骨关节炎）显著相关；（2）独立性假设：SNPs 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：SNPs 与结局没有直接关系，只能通过暴露因素进行因果联系[13]。

1.2　IDD 及 OA 资料　数据来源情况见表 1。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，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，膝或/和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，研究不需要单独的伦理批准。

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 的个数	样本量	数据公布年份
椎间盘病变	http://www.ukbiobank.ac.uk/	finngen_R9_M13_INTERVERTEB	欧洲	20 168 531	308 600	2022
髋骨关节炎	http://www.ukbiobank.ac.uk/	ebi-a-GCST007091	欧洲	29 771 219	393 873	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
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　本 MR 分析中工具变量（IV）的选择基于 3 个基本假设，我们使用了严格的条件来筛选 SNPs。首先，我们在全基因组水平上选择与暴露强相关的 SNPs（$P<5\times10^{-8}$），然后为了去除具有强连锁不稳定效应的 SNPs，我们执行了聚集程序 $R^2<0.001$，窗口大小＝10 000 kb。接下来，我们使用表型扫描仪数据库（http://www.phenoscaner.med-

schl. cam. ac. uk/)筛选并排除与混杂因素相关的SNPs($P<5\times10^{-8}$)。此外,次要等位基因频率(minor allele frequency,MAF)小于0.01的SNPs也被剔除。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 在这项研究中,我们应用了多种互补方法,使用IVW法、MR-Egger回归和加权中位数法(weighted median,WM)来验证胸腰骶椎椎间盘病与手骨关节炎、膝骨关节炎、髋骨关节炎及膝或/和髋骨关节炎之间的因果关联,其中IVW法作为主要分析方法。IVW方法主要用于基本因果估计,当所有选定的SNPs都是有效的IV时,这将提供最精确的结果[14]。IVW方法计算*Wald*比率估计值的加权平均值。MR-Egger回归允许所有SNPs具有多效性,它可以通过截距测试检测水平异质性,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SNPs数权重的临时估计。同时,也应用了MR多效性残差和异常值(MR-PRESSO)检验,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,$P<0.05$为差异有统计学意义。

使用Cochran's *Q*检验评估IDD的SNPs对OA结果影响的异质性,当$P<0.05$时,认为SNPs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。另外还进行了MR-PRESSO测试,以评估是否存在多效性。其功能包括检测水平多效性,通过去除异常值来校正水平多效性,以及确定去除异常值前后的因果效应是否存在实质性变化,$P>0.05$时表示不存在水平多效性[15]。

1.4 主要观察指标 (1)胸腰骶椎椎间盘病变与手骨关节炎、膝骨关节炎、髋骨关节炎及膝和/或髋骨关节炎之间的因果关系;(2)敏感性分析验证结果的可靠性。

2 结果

2.1 以IDD为暴露因素对OA的影响 IVW分析结果显示,IDD与膝骨关节炎(*OR*=1.19,95%*CI*:1.08~1.32,$P<0.05$)、膝和/或髋骨关节炎(*OR*=1.12,95%*CI*:1.02~1.22,$P<0.05$)、髋骨关节炎(*OR*=1.15,95%*CI*:1.00~1.31,$P<0.05$)之间呈正向因果效应且具有统计学意义。而IDD与手骨关节炎(*OR*=0.59,95%*CI*:0.18~1.99,$P>0.05$)之间没有因果效应。结果表明IDD可能是膝骨关节炎和髋骨关节炎及膝和/或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($P=0.30$)、膝骨关节炎($P=0.24$)、髋骨关节炎($P=0.18$)的SNPs中没有观察到显著的异质性,膝和/或髋骨关节炎($P=0.04$)的SNPs中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:$P=0.19$;膝骨关节炎:$P=0.15$;髋骨关节炎:$P=0.56$;膝和/或髋骨关节炎:$P=0.31$),说明工具变量并不显著通过暴露以外的途径影响结局。详见图2。

Exposure	Outcome	nSNPs	MR methods	Beta	OR	(95%CI)	MR *P* value	Heterogeneity Cochran's Q	Heterogeneity Q-*P* value	Pleiotropy Intercept	Pleiotropy *P* value
IDD	knee OA	20	IVW	0.17	1.19	(1.08 to 1.32)	***0.0006***	22.98	0.24		
		20	MR Egger	0.53	1.71	(1.05 to 2.76)	***0.0439***	20.47	0.31	-0.022	0.15
		20	Weighted median	0.14	1.15	(1.01 to 1.31)	***0.0316***				
		20	MR-PRESSO	0.17	1.19	(1.08 to 1.31)	***0.0022***				
	hip OA	19	IVW	0.14	1.15	(1.00 to 1.31)	***0.0457***	23.40	0.18	-0.012	0.56
		19	MR Egger	0.33	1.40	(0.72 to 2.72)	0.3423	22.93	0.15		
		19	Weighted median	0.16	1.17	(0.97 to 1.40)	0.0937				
		19	MR-PRESSO	0.14	1.15	(1.00 to 1.31)	0.0637				
	knee and/or hip OA	20	IVW	0.11	1.12	(1.02 to 1.22)	***0.0165***	31.00	0.04		
		20	MR Egger	0.36	1.43	(0.90 to 2.27)	0.1509	29.24	0.05	-0.015	0.31
		20	Weighted median	0.13	1.14	(1.02 to 1.27)	***0.0219***				
		20	MR-PRESSO	0.11	1.12	(1.02 to 1.23)	***0.0243***				
	hand OA	20	IVW	-0.53	0.59	(0.18 to 1.99)	0.3947	21.73	0.30		
		20	MR Egger	-4.57	0.01	(0.00 to 4.18)	0.1527	19.74	0.35	0.25	0.19
		20	Weighted median	-0.50	0.60	(0.11 to 3.26)	0.5586				
		20	MR-PRESSO	-0.53	0.59	(0.18 to 1.99)	0.4053				

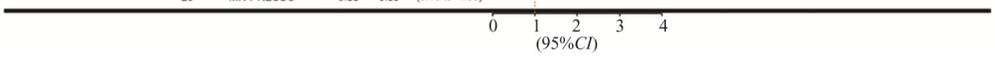


图2 IVW分析以IDD为暴露因素对OA影响的结果图

SNPs:单核苷酸多态性,Beta:等位基因的效应值,IVW:逆方差加权法,WM:加权中位数法

2.2　以 OA 为暴露因素对 IDD 的影响　IVW 分析结果显示，膝骨关节炎（*OR*=0.82，95%*CI*：0.63～1.09，*P*>0.05）、膝和/或髋骨关节炎（*OR*=1.15，95%*CI*：1.00～1.33，*P*>0.05）、髋骨关节炎（*OR*=1.07，95%*CI*：1.00～1.14，*P*>0.05）、手骨关节炎（*OR*=0.98，95%*CI*：0.96～1.00，*P*>0.05）与 IDD 之间没有因果效应。结果表明 OA 不是椎间盘病变发病的风险因素。进行 Cochran′s *Q* 异质性检验时，在手骨关节炎（*P*>0.05）、膝骨关节炎（*P*=0.07）、髋骨关节炎（*P*=0.44）的 SNPs 中没有观察到显著的异质性，膝和/或髋骨关节炎（*P*=0.04）的 SNPs 中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*>0.05；膝骨关节炎：*P*=0.59；髋骨关节炎：*P*=0.92；膝和/或髋骨关节炎：*P*=0.93），说明工具变量并不显著通过暴露以外的途径影响结局。详见图 3。

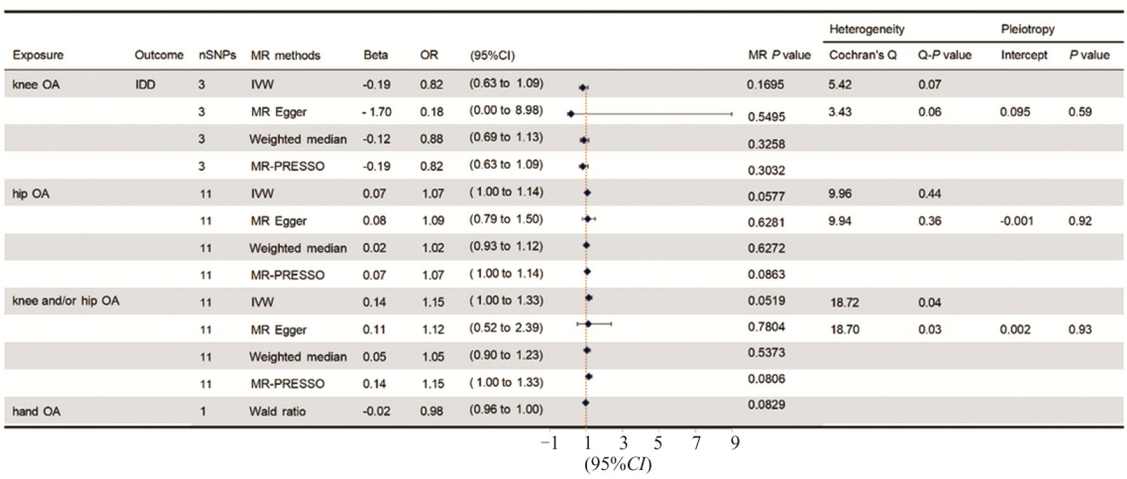


图 3　IVW 分析以 OA 为暴露因素对 IDD 影响的结果图

SNPs：单核苷酸多态性，Beta：等位基因的效应值，IVW：逆方差加权法，WM：加权中位数法

3　讨论

骨关节炎是一种常见的关节疾病，通常发生在老年人群体中，其患病率与社会老龄化程度相关[16]。目前，骨关节炎已经成为发达国家中最为常见的关节炎形式之一，给健康经济带来了日益增大的负担。因此，早期发现和评估 OA 的严重程度对于指导治疗和预防骨关节炎不可挽回的损伤是必要的，研究暴露因素与骨关节炎疾病之间的因果关联对于预防和改善骨关节炎治疗策略的制定至关重要[17]。骨关节炎的发病机制受到多种因素的影响，包括遗传、环境、生活方式等多方面的因素。针对这些因素展开的研究将有助于揭示骨关节炎的病因和发病机制。在此基础上，进一步分析暴露因素与骨关节炎之间的因果关系，可以为骨关节炎的预防和干预提供科学依据和策略[18]。同时，预防骨关节炎疾病和改善其治疗策略可有效减轻社会医疗负担，提高患者的生活质量和健康水平。此外，深入探讨不同诱因对骨关节炎发病的影响机制有助于识别和诊断早期有骨关节炎发病风险的人群，提供个性化的预防和治疗方案。而且，深入研究暴露因素与骨关节炎的因果关联也将为开发新的治疗药物和干预手段提供科学依据，为骨关节炎的治疗和管理带来新的突破和机遇。因此，深入研究暴露因素与骨关节炎之间关系可以为骨关节炎的预防和治疗策略的制定提供重要的科学支撑，对减轻骨关节炎所带来的健康经济负担和改善患者的生活质量具有重要的意义[19]。

研究[20]发现，近三分之一的慢性腰痛患者存在膝关节疼痛，并且这些合并膝关节疼痛的患者通常具有腰椎前凸减小的情况。此外，他们的伸膝功能也受到不同程度的限制，而且还观察到腰椎前凸与膝关节活动度之间存在相关性[21]。研究[22]显示，椎间盘病变可能导致肌肉力量减退，从而降低膝关节的稳定性，加剧了周围组织的磨损，增加了疼痛和炎症，从而诱发或加剧膝骨关节炎。研究[23]还发现，通过进行股四头肌训练和髋关节肌训练法治疗膝骨关节炎可以显著缓解患者的疼痛症状。此外，股四头肌、股二头肌、缝匠肌等肌肉的功能下降可能会影响膝关节的稳定性，从而导致膝骨关节炎的发生。腰椎间盘突出可能引起腰神经根损伤，导致

膝关节附近肌肉力量减弱,诱发膝骨关节炎的发生[24]。此外,椎间盘病变还可能对腰神经根的神经滋养功能产生影响,进而促进膝骨关节炎的进一步发展。这些研究成果为理解椎间盘病变对膝骨关节炎的影响提供了新的视角,也为膝骨关节炎的治疗和干预策略提供了科学依据[25]。针对椎间盘病变导致的膝骨关节炎机制和潜在的干预手段进行深入研究,将有助于为临床治疗提供更精准的策略,为患者管理带来更多的可能性。在未来的研究中,还需要对椎间盘病变与膝骨关节炎之间的关联进行更深入的探讨,以便为相关领域的进一步研究和临床实践提供更多的启示和支持[26]。

目前对于椎间盘病变对髋骨关节炎的影响较少深入研究,但是已有部分研究[27]指出,腰椎间盘病变可能通过调节神经及神经营养相关机制,对髋骨关节周围肌肉力量产生影响,从而间接影响髋骨关节的稳定性和功能。此外,腰椎间盘病变还可能通过影响周围关节的力学和生物学变化,对髋骨关节炎的发病和发展产生影响。然而,椎间盘病变对髋骨关节炎的确切影响机制仍需进一步深入研究和讨论。对椎间盘病变与髋骨关节炎之间的关联研究,将有助于为髋骨关节炎领域的深入理解提供新的视角和方向,并为临床实践提供更有效的干预和治疗策略[28]。因此,未来需要开展更多相关研究,以揭示椎间盘病变对髋骨关节炎的影响机制,为临床诊疗和患者管理提供更精准的指导。这些研究成果将为医学界提供更多新观点,并为制定更好的治疗方案提供更多的思路和支持。希望未来能有更多细致的实验和临床研究充分揭示椎间盘病变对髋骨关节炎的影响机制,从而为医疗实践提供更加科学的依据和方法[29]。

此项研究的临床意义:本研究通过孟德尔随机化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IDD在OA中的作用。从基因层面而言,此次孟德尔随机化研究结果揭示了IDD可影响包括膝、髋、膝和/或髋在内的骨关节炎,且存在正向的遗传因果关联,而没有足够的证据表明OA与IDD之间存在遗传因果关联。因此,我们的发现可能有助于指导临床早期识别OA,并为疾病预防和治疗选择提供帮助。我们的研究结果表明,需要对IDD病人进行早期干预,以免造成骨关节炎。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。

然而本研究也存在一定的局限性,首先,MR研究仅能观察到基因水平上的椎间盘退变与骨关节炎风险的因果关系,需要进一步通过更大样本的MR研究和随机对照试验来验证结果。其次,尽管采取了相应措施来识别和消除异常变异,GWAS数据集仍然无法完全排除未观察到的多效性影响,年龄、健康状况或性别等因素的潜在非线性关系和分层效应也未能被识别[30]。此外,GWAS数据集仅来自欧洲人群,限制了研究结果在其他种族群体中的适用性,因此需要进行更多研究来验证结果对其他种族的适用性[31]。另一方面,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。此外,暴露和结局研究中可能存在重叠的参与者,但很难估计样本重叠的程度。综上所述,尽管本研究成果有一定启示意义,但在拓展研究范畴和进一步实践应用时,这些局限性应该被重视并进行全面地克服和规避,以确保研究结论的准确性和可靠性。

参考文献

[1] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 293-311.

[2] MOLNAR V, MATIŠIĆ V, KODVANJ I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9208.

[3] JIANG Y. Osteoarthritis year in review 2021: Biology [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2): 207-215.

[4] HALL M, VAN DER ESCH M, HINMAN R S, et al. How does hip osteoarthritis differ from knee osteoarthritis? [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(1): 32-41.

[5] MOTTA F, BARONE E, SICA A, et al. Inflammaging and osteoarthritis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2023, 64(2): 222-238.

[6] BLIDDAL H. Definition, pathology and pathogenesis of osteoarthritis[J]. Ugeskr Laeger, 2020, 182(42): V06200477.

[7] NEDUNCHEZHIYAN U, VARUGHESE I, SUN A R, et al. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 907750.

[8] FAVERO M, BELLUZZI E, ORTOLAN A, et al. Erosive hand osteoarthritis: Latest findings and outlook [J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18: 171-183.

[9] HAWKER G A, KING L K. The burden of osteoarthritis in older adults[J]. Clin Geriatr Med, 2022, 38(2): 181-192.

[10] SANDERSON E, GLYMOUR M M, HOLMES

M V, et al. Mendelian randomization[J]. Nat Rev Methods Primers, 2022, 2: 6.

[11] OU-YANG D C, KLECK C J, ACKERT-BICKNELL C L. Genetics of intervertebral disc degeneration [J]. Curr Osteoporos Rep, 2023, 21(1): 56-64.

[12] ZHAO H, ZHU J, JU L, et al. Osteoarthritis & stroke: A bidirectional Mendelian randomization study [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(10): 1390-1397.

[13] 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.

[14] BOWDEN J, HOLMES M V. Meta-analysis and Mendelian randomization: A review[J]. Res Synth Methods, 2019, 10(4): 486-496.

[15] YIN K J, HUANG J X, WANG P, et al. No genetic causal association between periodontitis and arthritis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 808832.

[16] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Care Res, 2020, 72(2): 149-162.

[17] WANG L J, ZENG N, YAN Z P, et al. Post-traumatic osteoarthritis following ACL injury[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1): 57.

[18] WHITTAKER J L, TRUONG L K, DHIMAN K, et al. Osteoarthritis year in review 2020: Rehabilitation and outcomes[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(2): 190-207.

[19] RIM Y A, NAM Y, JU J H. The role of chondrocyte hypertrophy and senescence in osteoarthritis initiation and progression[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2358.

[20] XIN J G, WANG Y J, ZHENG Z, et al. Treatment of intervertebral disc degeneration[J]. Orthop Surg, 2022, 14(7): 1271-1280.

[21] KOS N, GRADISNIK L, VELNAR T. A brief review of the degenerative intervertebral disc disease[J]. Med Arch, 2019, 73(6): 421-424.

[22] BHUJEL B, SHIN H E, CHOI D J, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes and intervertebral disc regeneration: Review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7306.

[23] KRUT Z, PELLED G, GAZIT D, et al. Stem cells and exosomes: New therapies for intervertebral disc degeneration[J]. Cells, 2021, 10(9): 2241.

[24] KAMALI A, ZIADLOU R, LANG G, et al. Small molecule-based treatment approaches for intervertebral disc degeneration: Current options and future directions [J]. Theranostics, 2021, 11(1): 27-47.

[25] GAO B, JIANG B, XING W H, et al. Discovery and application of postnatal nucleus pulposus progenitors essential for intervertebral disc homeostasis and degeneration[J]. Adv Sci, 2022, 9(13): e2104888.

[26] SHAO Z, WANG B, SHI Y, et al. Senolytic agent Quercetin ameliorates intervertebral disc degeneration via the Nrf2/NF-κB axis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(3): 413-422.

[27] VAN BOSCH M H J. Osteoarthritis year in review 2020: Biology[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(2): 143-150.

[28] COLLETTI A, CICERO A F G. Nutraceutical approach to chronic osteoarthritis: From molecular research to clinical evidence[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (23): 12920.

[29] YUNUS M H M, NORDIN A, KAMAL H. Pathophysiological perspective of osteoarthritis[J]. Medicina, 2020, 56(11): 614.

[30] 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.

[31] GALA H, TOMLINSON I. The use of Mendelian randomisation to identify causal cancer risk factors: Promise and limitations[J]. J Pathol, 2020, 250(5): 541-554.

（2024-03-25 收稿）
编辑　张　峻