

孟德尔随机化研究及其在中西医结合治疗椎间盘退变中的应用近况

张宝飞^{1,2}, 李宇卫^{2*}

(1. 曲阜市中医院, 山东 曲阜 273100; 2. 南京中医药大学附属苏州市中医院, 江苏 苏州 215009)

摘要: 孟德尔随机化是近似于随机对照实验的一种方法,是以遗传变异为工具变量来检验暴露与结局之间因果关系,在流行病学中被广泛应用。目前孟德尔随机化研究已成为医学领域尤其是流行病学病因探索研究的热门技术,广泛用于医学病因探索、新药研发、公共卫生决策的制定等。孟德尔随机化可克服混杂因素及反向因果关系带来的偏倚,使结果更具可信度。笔者在中国知网、万方、Pubmed 及 Medline 中以“孟德尔随机化”“椎间盘退变”“腰椎间盘突出”为关键词,搜索了近 10 年内孟德尔随机化在椎间盘退变中的研究,共搜索了 49 篇文献,去除重复及综述性文献,共纳入文献 26 篇进行综述分析,从骨质疏松、生活方式、代谢、体质情况、免疫细胞与椎间盘退变的因果关系探讨孟德尔随机化在椎间盘退变中的应用并展望了孟德尔随机化在中医药领域中的应用。

关键词: 孟德尔随机化;椎间盘退变;遗传变异;因果关系

中图分类号: R274.9

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2025)05-0085-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.05.011

Mendelian Randomization Study and Its Recent Application in the Treatment of Intervertebral Disc Degeneration in Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

ZHANG Baofei^{1,2}, LI Yuwei²

(1. Qufu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qufu 273100, China;

2. Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, China)

ABSTRACT: Mendelian randomization is a method that approximates a randomized controlled trial, which uses genetic variation as an instrumental variable to test the causal relationship between exposure and outcome, and is widely used in epidemiology. Currently, Mendelian randomization has become a popular technique in medical field, especially in epidemiology etiology exploration research, and is widely used in medical etiology exploration, new drug development, and public health decision making. Mendelian randomization can overcome the bias caused by confounding factors and reverse causality and make the results more credible. The authors searched China Knowledge, Wanfang, Pubmed, and Medline for "Mendelian randomization", "disc degeneration", and "lumbar disc herniation". We searched for studies on Mendelian randomization in intervertebral disc degeneration in the past 10 years, and a total of 49 papers were searched, and after removing duplicates and reviews, a total of 26 papers were included in the literature for review and analysis, and we discussed the application of Mendelian randomization in intervertebral disc degeneration in terms of the causative relationship between osteoporosis, lifestyle, metabolism, physical condition, immune cells, and intervertebral disc degeneration, and also looks forward to the application of Mendelian randomization in the field of traditional Chinese medicine.

KEY WORDS: mendelian randomization; intervertebral disc degeneration; genetic variation; causality

慢性腰痛是一种多因素疾病,涉及许多退行性过程,椎间盘退变(intervertebral disc degeneration,

IVDD)是其发病的主要原因之一^[1]。椎间盘是相邻椎体之间的结构^[2],椎间盘类似于减震器,它的功能是连

基金项目: 国家自然科学基金项目(82174399)

作者简介: 张宝飞(1989-),男,主治医师,E-mail: zhangbaofei0312163.com

* 通信作者: 李宇卫(1962-),主任医师,研究方向:中西医结合治疗骨伤科疾病的临床与基础研究,E-mail: lyw97538@126.com

接椎体向下传递脊柱的力量,缓冲轴向压力。随着人体正常的老化,椎间盘结构逐渐发生退化^[3],髓核变性,纤维环破裂,触发免疫级联反应,释放炎症因子,出现腰痛症状。随着病情逐渐加重,髓核突破纤维环,腰椎间盘突出、突出、脱出,出现由突出的椎间盘组织刺激和(或)压迫神经根、马尾神经导致的临床综合征,表现为腰痛、下肢放射痛、下肢麻木、下肢无力、大小便功能障碍等。目前控制疼痛仍是患者的主要诉求,对 IVDD 的发病机理仍不完全明确,因此治疗 IVDD 尚无特异性的干预手段。椎间盘退变是一个复杂的多因素的病理过程,虽然传统认为是由表观遗传、代谢和环境因素混合引起的^[3-4],炎症在椎间盘退变中起到重要作用^[5],但目前观点认为 IVDD 的最重要因素可能是遗传,特别在年轻患病中遗传因素起到决定性作用^[6]。因此寻找与椎间盘退变有因果关系的因素可以更好地了解 IVDD 的复杂性,改善椎间盘疾病的临床管理,并寻找减缓或停止椎间盘疾病的干预措施。

中医学作为祖国传统医学,在治疗 IVDD 上作用明显,在临床上被广泛应用。中医以整体观念及辨证论治的理论体系为指导,随着科学发展,对中医药治疗 IVDD 的作用机制提出了不小的挑战,目前研究中医药治疗 IVDD 的作用机制主要集中在抗炎镇痛作用、改善微循环、调节免疫功能、促进软骨再生和调节神经系统功能等方面。抗炎镇痛是中药防治腰椎间盘突出症的重要药理基础。IVDD 多伴有炎症反应,而中药中的一些药物成分可以对炎症反应进行干预,从而发挥抗炎镇痛作用,减轻炎症反应,减少炎症细胞的释放,从而减轻疼痛,改善患者的生命质量。其主要机制是通过抑制炎症介质的释放和抑制炎症信号通路的激活来调节炎症反应。中药治疗 IVDD 的作用之一是其具有活血化瘀消肿功效,中药中的某些药物成分能够有效地改善椎间盘周围的血液循环,减轻炎症反应和水肿,加速瘀血的排出,从而加速受损组织的修复与再生。中药中的某些药物成分的扩张血管和抗凝血作用,可以改善局部血液循环,增加血流量,从而促进营养物质的供应和代谢产物的排出。中药中的一些药物成分可以调节免疫系统的功能,增强机体的抵抗力,减少炎症反应,促进组织的修复和愈合。另外,中药治疗 IVDD 的作用机制之一是其具有保护神经细胞的作用。IVDD 的发生

和发展过程中,神经细胞常受到压迫和损伤,而中药中的一些药物成分可以保护神经细胞,减少神经细胞的损伤,促进神经细胞的再生和修复。

目前随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)是明确因果关系的金标准,虽然其可以最大限度地减少混杂偏倚等因素,但 RCT 存在纳排标准严格、医学伦理、结果外推性差和经费考虑等方面的问题^[7],导致临床开展困难。队列研究、病例对照研究等观察性研究由于存在反向因果关联、潜在的混杂因素等问题,研究结果偏倚较大^[8]。孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)是一种使用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(IVs)来预测暴露对结果的因果影响的方法,是一种流行病学方法,近年来被用于探索受 RCT 限制的风险因素对结果的因果关系的研究,受到越来越多的科研人员的青睐^[9]。MR 分析方法遵循遗传变异随机分配原则,因此可以最大限度地减少潜在混杂因素,包括环境、经济、行为等的不良影响^[10]。

1 孟德尔随机化简介

1.1 MR 分析概念 MR 遵循孟德尔遗传定律“在减数分裂过程中,父母等位基因自然、随机分配给子代,从而产生群体中遗传变异的随机分布”^[11],这些遗传变异通常与混杂因素无关,不会因出生后的生活环境、行为心理及社会经济因素等而改变^[12],有无携带遗传变异群体间的患病结局的差异可归于风险因素的差异。MR 从全基因组关联研究(genomewide association studies, GWAS)中筛选出具有显著差异性的 SNP 作为遗传变异,这些 SNP 与所研究的风险因素有明确的关联性。总的来说,研究人员可将 SNP 作为工具变量,来检验它们与疾病结局之间的关联^[13]。

1.2 MR 分析满足条件 MR 分析方法需满足 3 个假设:(1)相关性假设,即工具变量(IVs)与暴露之间有很强的相关性;(2)独立性假设,即 IVs 与混杂因素无关;(3)排他性假设,即 IVs 仅与暴露的结果相关^[14]。针对这 3 个假设,具体方法如下:获取的 SNP 需与研究的风险因素之间存在较强的关联($P < 5 \times 10^{-8}$)^[15],并去除弱工具变量($F > 10$)^[16];遗传变异相互独立,消除连锁不平衡($r^2 = 0.001, kb = 10\ 000$)^[15];进行多效性检验^[17],满足排他性。3 个假设必须全部满足,否则难以获得准确的研究结果。

1.3 MR 分析分类 MR 设计方法随着不断改进,从单样本 MR 逐渐发展,概括为:(1)单样本孟德尔随机,即从单个样本中获得暴露和结局的工具变量,进行关联分析,容易受潜在混杂因素的影响^[18];(2)两样本孟德尔随机,即从相同人种的两独立样本中获得工具变量^[19],此方法扩大了样本量,结果可信度高^[20],此方法得益于 GWAS 数据的共享;(3)两步孟德尔随机,也称中介孟德尔随机化,即从暴露到结局的关联存在中介变量介导^[21];(4)双向孟德尔随机,即暴露与结局进行孟德尔分析后,将结局视为暴露,暴露视为结局进行孟德尔随机化分析,可验证无法明确因果关系的暴露和结局^[22];(5)基因-风险因素交互作用孟德尔随机,分析基因与风险因素在疾病结局中的作用^[23];(6)多变量孟德尔随机,即当工具变量存在多效性时,选择与多个暴露相关的工具变量联合估计每个风险因素对结果的独立影响,减少误导,结论更准确^[24]。孟德尔随机化方法受到不限于医学的多领域的青睐,在多学科中的应用揭示了疾病、生活方式、饮食习惯和经济状态等与相关疾病的因果关系。

2 MR 分析在椎间盘退变中的应用

2.1 骨质疏松与 IVDD 的因果关系 MR 分析方法在椎间盘退变中的应用近年较多,主要集中在肥胖、生活方式、骨质疏松(osteoporosis, OP)、糖尿病、免疫细胞等与椎间盘退变的因果关系研究中。有研究发现 OP 是椎间盘退变发生的危险因素,在对各部位骨密度分析后发现腰椎、全身及足跟骨密度与椎间盘退变呈正相关,股骨颈骨密度与 IVDD 无相关性,而多变量分析后,仅有腰椎骨密度与椎间盘退变正相关,进行反向分析后发现 IVDD 与腰椎骨密度呈正相关^[25]。然而另一项单项孟德尔研究表明,跟骨骨密度与腰椎间盘突出呈负相关^[26];Liu 等^[27]进行了一项椎间盘退变与骨质疏松的双向孟德尔研究,未发现明显证据支持 OP 和前臂骨密度对 IVDD 风险的因果效应。此外,全身及腰椎骨密度与 IVDD 风险呈正相关,足跟与股骨颈骨密度均与 IVDD 风险存在潜在的正相关。在反向 MR 分析中,未发现 IVDD 对 OP 风险和骨密度变化的因果效应。Zhao 等^[28]发现较低的骨密度对 IVDD 有显著的正向因果效应,足跟、全身、股骨颈和腰椎骨密度对 IVDD 均有显著的因果效应,反向分析未发现 IVDD 对骨密度有显著的因果效应。一项 QCT 研究结

果表明较高的椎体整体或松质骨骨密度与 IVDD 发生几率增加相关^[29];另一项尸体研究^[30]使用显微 CT 技术分别区分了椎体附件、骨赘、终板和椎体松质骨和皮质骨,结果同样证实松质骨骨密度与邻近节段 IVDD 呈正相关。综上,我们发现 MR 分析结果可能不尽相同,可能与所选样本量,对于工具变量的筛选标准,以及对于 3 个假设的遵循标准不同有关。

2.2 生活方式与 IVDD 的相关性 Qiu 等^[31]在一项休闲久坐行为对椎间疾病的孟德尔分析中,发现看电视可能是坐骨神经痛、IVDD 和腰背痛的危险因素,而 BMI、吸烟可能介导了这一关系。Guan 等^[32]发现增加平均体力活动是预防下腰痛的保护因素,但需避免高强度体力活动。体力活动与椎间盘退变和坐骨神经痛并没有发现有直接的因果关系。黄仁俊等^[33]也阐明了轻度体力活动对椎间盘退变积极影响的遗传证据,而中度和剧烈体力活动与椎间盘退变没有显著的因果关系,并发现长时间看电视和用电脑的久坐行为是椎间盘退变的危险因素。Euro 等^[34]发现坐位与坐骨神经痛的发生率显著相关,这与我们的研究结果一致。而另一项分析结果表明^[35],休闲看电视行为是腰背痛和 IVDD 的危险因素,而休闲使用电脑可能是 IVDD 的保护因素,强调了不同久坐行为影响也不同。生活方式与椎间盘退变关系密切,研究者运用 MR 分析方法探讨了多种生活方式的改变对椎间盘退变的影响,这与临床中对椎间盘退变的高危因素研究有一定的一致性,MR 分析方法可以作为一种研究方法验证临床研究的正确性,通过 MR 可以指导我们日常生活行为,预防椎间盘退变的发生。

2.3 糖尿病及血脂、尿酸与 IVDD 的相关性 两项孟德尔研究表明,2 型糖尿病是 IVDD 的危险因素,且部分由甘油三酯所介导^[36-37],Cai 等^[38]发现,动脉粥样硬化的遗传易感性与 IVDD 的风险增加有关。另一项研究^[39]阐明了血清尿酸异常与 IVDD 之间不存在因果关系。2 型糖尿病对椎间盘退变的影响在体内外实验均已证明,MR 分析验证了 2 型糖尿病对 IVDD 的影响,血脂及血清尿酸的研究使得对 IVDD 的预防治疗有了新的认识,血糖及血脂尿酸水平的升高对 IVDD 的影响通过 MR 分析方法验证了临床研究的准确性,提供了更多的证据,进一步指导临床研究。

2.4 体质情况与 IVDD 的相关性分析 Zhou 等^[40]通

过孟德尔分析,发现较高 BMI 与 IVDD、坐骨神经痛和腰背痛的风险有正向因果关系;杨敬言等^[41]分析了躯干及下肢脂肪量对椎间盘退变的影响,发现躯干脂肪量与椎间盘退变有正向因果关系,双下肢脂肪量与椎间盘退变有反向因果关系。说明脂肪的含量及分布会影响椎间盘退变的发病风险。另一项研究^[42]对站立身高与 IVDD 的关系进行了孟德尔分析,发现站立身高与 IVDD 呈正相关,可以将站立身高作为一种危险因素在 IVDD 的防治中加以考虑。Su 等^[43]在一项肌肉减少症与 IVDD 的两样本孟德尔分析中阐明了肌肉质量增加可能加重椎间盘退变。一项可改变危险因素与椎间盘退变之间的因果关系研究发现^[44],吸烟、饮酒和站立高度是 IVDD 的危险因素,教育水平和家庭收入是 IVDD 的保护因素,失眠、高血压是 IVDD 的重要危险因素,甘油三酯水平升高可增加 IVDD 的发生概率,髌关节骨关节炎、HDL、载脂蛋白 A-I、BMI 和肥胖特征因素与 IVDD 呈双向因果关系。

2.5 免疫细胞及肠道微生物与 IVDD 的相关性 肠道菌群与椎间盘退变关系密切,椎间盘是一种免疫特权组织,与免疫系统相关,而与免疫细胞的相关性尚不完全清楚。一项孟德尔分析^[45]鉴定了 15 种与 IVDD 显著相关的免疫细胞,其中 9 种免疫细胞被认为是 IVDD 的潜在危险因素,而 6 种被发现具有保护作用,利用多变量孟德尔分析后,发现只有 9 种免疫细胞类型对 IVDD 产生独立影响,其中 7 个为危险因素,2 个有保护作用。表明免疫细胞与 IVDD 的发病存在联系,为治疗 IVDD 时可通过调节免疫细胞功能提供了依据。一项孟德尔随机化分析^[46]明确了 10 个可能与椎间盘退变相关的肠道菌群,分别为真细菌 cPGF 组、*Lachnospirillum* 组、未知属 id.2755、*Marvinbryantia* 组、瘤胃菌外 UCG003 组、红螺菌科组、未知属 id.959、目红螺菌目、毛螺菌科 NK4A136 组、真细菌短小组。肠道菌群与免疫细胞参与了全身各种疾病的发生发展,但其机制尚不完全清楚,MR 分析方法给我们提供了一种新的研究方法,以上研究证明了肠道菌群参与了椎间盘退变的发病。

3 孟德尔随机化在中医药领域的应用展望

中医药学理论体系的两个核心是整体观念与辨证论治。整体观念包含人体是一个有机的整体(体现在五脏一体观与形神一体观)、人与自然环境的统一

性、人与社会环境的统一性。孟德尔随机化研究通过构建“遗传变异-风险因素-疾病结局”的模型,探索各种因素(疾病、环境、社会、行为、心理等)与疾病之间潜在的因果关联,这与中医的整体观念不谋而合。

整体观念强调一体观,人体脏腑是一个互相作用互相协调的整体,局部与整体综合考虑分析疾病的发生发展,这与孟德尔随机化的构建模型非常一致。五脏一体观、形神一体观,可以通过中医整体观念指导我们对需要研究的疾病进行孟德尔随机化分析,反过来,孟德尔随机化可以证实中医整体观念的科学性。匡昱林等^[47]基于肾主骨理论进行了肾病与骨质疏松症的孟德尔随机化分析,结果显示膜型肾病、慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病及血清肌酐升高可显著增加骨质疏松风险,估计的肾小球滤过率升高则与骨质疏松风险降低相关;进一步佐证了肾主骨理论的科学性。田美慧等^[48]基于中医“鼻-脾相关”理论对瘦素与变应性鼻炎进行了双样本孟德尔随机化与实验研究,结果显示瘦素与变应性鼻炎发病风险之间具有潜在的因果关联,实验研究进一步为中医辨证论治思想提供理论支持。

4 结语

孟德尔随机化(MR)是基于孟德尔遗传规律的一种特殊的随机对照试验(RCT),在生物医学和临床及中医学中应用广泛,尽管孟德尔随机化并不能完全替代 RCT,但它提供了一种有用的补充方法,可以在探索因果关系、选择疾病的治疗靶点方面发挥重要作用。其能模拟随机对照试验的特性,获得更加接近真实的因果关系结果,很好地补充了难以实现 RCT 的研究课题,结合中医整体观念及辨证论治,可以进行相关疾病孟德尔随机化分析,并能通过 MR 分析证实我们中医理论的科学性。然而,MR 分析只能提供定性的相关性信息,其结果可能与实际因果关系出现不一致,因此,我们不能完全依靠 MR 分析,在进行 MR 分析得出定性关系后需要联系临床试验及基础实验进行综合评估。总的来说,孟德尔随机化分析方法在为我们探索椎间盘退变与其他相关生活方式、体质情况、其他疾病、代谢物及细胞靶点层面的因果关系提供了前期可能信息,为我们后续实验筛选出相关疾病治疗靶点、对研究椎间盘退变的病理机制提供有力的支持和指导。

参考文献:

- [1] ZHAO L, MANCHIKANTI L, KAYE A D, et al. Treatment of discogenic low back pain: current treatment strategies and future options—a literature review[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2019, 23: 86.
- [2] ROBERTS S, EVANS H, TRIVEDI J, et al. Histology and pathology of the human intervertebral disc[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88(Sup 2): 10–14.
- [3] AN H S, MASUDA K, INOUE N. Intervertebral disc degeneration: biological and biomechanical factors[J]. *J Orthop Sci*, 2006, 11(5): 541–52.
- [4] ZHANG S, LIU W, CHEN S, et al. Extracellular matrix in intervertebral disc: basic and translational implications[J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 390: 1–22.
- [5] KARCHEVSKAYA A E, POLUEKTOV Y M, KOROLISHIN V A. Understanding intervertebral disc degeneration: background factors and the role of initial injury[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(10): 2714.
- [6] BATTIE M C, VIDEMAN T, GIBBONS L E, et al. 1995 Volvo award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins[J]. *Spine*, 1995, 20(24): 2601–2612.
- [7] 林丽娟, 魏永越, 张汝阳, 等. 孟德尔随机化方法在观察性研究因果推断中的应用[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(6): 619–624.
- [8] MILLWOOD I Y, BENNETT D A, WALTERS R G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 loss-of-function variant and risk of vascular diseases in 90,000 Chinese adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2): 230–231.
- [9] ORRÙ V, STERI M, SIDORE C, et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(10): 1036–1045.
- [10] DIDELEZ V, SHEEHAN N. Mendelian randomization as an instrumental variable approach to causal inference[J]. *Stat Methods Med Res*, 2007, 16: 309–330.
- [11] SMITH G D, EBRAHIM S. ‘Mendelian randomization’: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease[J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(1): 1–22.
- [12] DAVEY S G, HOLMES M V, DAVIES N M, et al. Mendel’s laws, Mendelian randomization and causal inference in observational data: substantive and nomenclatural issues[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(2): 99–111.
- [13] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY S G. Reading Mendelian randomization studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- [14] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 12: 362.
- [15] BURGESS S, DAVEY SMITH G, DAVIES N M, et al. Guidelines for performing mendelian randomization investigations[J]. *Wellcome Open Res*, 2020, 4: 186.
- [16] PIERCE B L, AHSAN H, VANDERWEELE T J. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 740–752.
- [17] BOWDEN J, DAVEY S G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512–525.
- [18] ZHENG J, BAIRD D, BORGES M C, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4(4): 330–345.
- [19] DAVEY S G, HEMANI G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): 89–98.
- [20] BURGESS S, SCOTT R A, TIMPSON N J, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7): 543–552.
- [21] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. *ELife*, 2018, 7: e34408.
- [22] MARJOT T, RAY D W, WILLIAMS F R, et al. Sleep and liver disease: a bidirectional relationship[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10): 850–863.
- [23] BRUNNER C, DAVIES N M, MARTIN R M, et al. Alcohol consumption and prostate cancer incidence and progression: a Mendelian randomization study[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(1): 75–85.
- [24] BURGESS S, THOMPSON S G. Multivariable Mendelian randomization: the use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects[J]. *Am J Epidemiol*, 2015, 181(4): 251–260.
- [25] 石明亮, 谢栋, 杨立利. 不同部位骨密度与椎间盘退变的因果关联[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(5): 673–678.
- [26] 许京伟, 吴亚东, 王静, 等. 应用孟德尔随机化探讨骨

- 密度与腰椎间盘突出症的因果关系[J]. 中国医药导报, 2023, 20(21): 92-96.
- [27] LIU G, ZHANG H, CHEN M, et al. Causal relationship between intervertebral disc degeneration and osteoporosis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1298531.
- [28] ZHAO J, WANG J, XU H, et al. Intervertebral disk degeneration and bone mineral density: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Calcif Tissue Int*, 2024, 114(3): 228-236.
- [29] KAISER J, ALLAIRE B, FEIN P M, et al. Correspondence between bone mineral density and intervertebral disc degeneration across age and sex[J]. *Arch Osteoporos*, 2018, 13(1): 123.
- [30] WANG Y, BOYD S K, BATTIÉ M C, et al. Is greater lumbar vertebral BMD associated with more disk degeneration? A study using μ CT and discography[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(11): 2785-2791.
- [31] QIU Y, WEI X, TAO Y, et al. Causal association of leisure sedentary behavior and cervical spondylosis, sciatica, intervertebral disk disorders, and low back pain: a Mendelian randomization study[J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1284594.
- [32] GUAN X, ZHANG D, ZHANG F, et al. Causal association of physical activity with low back pain, intervertebral disc degeneration and sciatica: a two-sample Mendelian randomization analysis study[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1260001.
- [33] 黄仁俊, 杨敬言, 马涉, 等. Oswestry 功能障碍指数评分中久坐和体力活动水平与椎间盘退变的因果关系[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(2): 322-330.
- [34] EURO U, HELIÖVAARA M, SHIRI R, et al. Work-related risk factors for sciatica leading to hospitalization[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 6562.
- [35] ZHAO X, YANG Y, YUE R, et al. Potential causal association between leisure sedentary behaviors, physical activity and musculoskeletal health: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS One*, 2023, 18(3): e0283014.
- [36] JIN P, XING Y, XIAO B, et al. Diabetes and intervertebral disc degeneration: a Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1100874.
- [37] CHEN D Q, XU W B, CHEN X, et al. Genetically predicted triglycerides mediate the relationship between type 2 diabetes Mellitus and intervertebral disc degeneration[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 195.
- [38] CAI Y T, ZHONG X X, MO L, et al. Evaluating the causal effect of atherosclerosis on the risk of intervertebral disc degeneration[J]. *JOR Spine*, 2024, 7(1): e1319.
- [39] CAI Y T, LI Y X, WANG L R, et al. The non-causative role of abnormal serum uric acid in intervertebral disc degeneration: a Mendelian randomization study[J]. *JOR Spine*, 2024, 7(1): e1283.
- [40] ZHOU J, MI J, PENG Y, et al. Causal associations of obesity with the intervertebral degeneration, low back pain, and sciatica: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 740200.
- [41] 杨敬言, 马涉, 黄仁俊, 等. 基于孟德尔随机化分析躯干及下肢脂肪量与椎间盘退变的因果关系[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(35): 5688-5694.
- [42] 王超逸, 杨敬言, 赵余炀, 等. 站立身高与椎间盘退变因果关系的孟德尔随机化分析[J]. 中医正骨, 2024, 36(4): 55-61, 65.
- [43] SU C, TIAN Y, ZHANG Q, et al. Increased muscle mass increases risks of intervertebral disc degeneration: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2023, 43(12): 2029-2034.
- [44] GUO W, LI B L, ZHAO J Y, et al. Causal associations between modifiable risk factors and intervertebral disc degeneration[J]. *Spine J*, 2024, 24(2): 195-209.
- [45] QIN C, CHEN M, YU Q, et al. Causal relationship between the blood immune cells and intervertebral disc degeneration: univariable, bidirectional and multivariable Mendelian randomization[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1321295.
- [46] ZHENG D, WU Z, LI L, et al. Genetic analysis of the causal relationship between gut microbiota and intervertebral disc degeneration: a two-sample Mendelian randomized study[J]. *Eur Spine J*, 2024, 33(5): 1986-1998.
- [47] 匡昱林, 王宇凰, 欧梁, 等. 基于肾主骨理论探讨肾病与骨质疏松症因果关系的孟德尔随机化分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(7): 1247-1253.
- [48] 田美慧, 卯银辉, 余书仪, 等. 基于中医“鼻-脾相关”理论探讨瘦素与变应性鼻炎的相关性//双样本孟德尔随机化与实验研究[J/OL]. 中国免疫学杂志, 1-17[2025-07-04]. <https://link.cnki.net/urlid/22.1126.R.20240523.1041.002>.

(收稿日期: 2024-07-04)