

两样本孟德尔随机化分析血脂与肌肉减少症的因果关系

彭志华, 潘俊曦, 冯庆辉, 田天照, 张 胜, 李 安, 蔡迎峰

<https://doi.org/10.12307/2024.417>

投稿日期: 2023-05-21

采用日期: 2023-07-15

修回日期: 2023-08-03

在线日期: 2023-08-15

中图分类号:

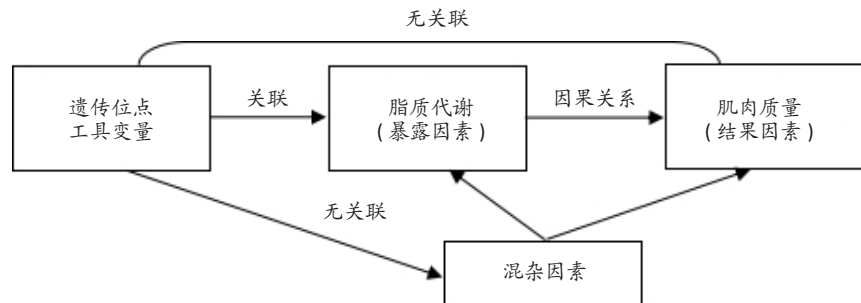
R459.9; R318; R685

文章编号:

2095-4344(2024)23-03699-05

文献标识码: A

文章快速阅读: 孟德尔随机化方法评估脂质代谢与肌肉减少症之间的关系



文题释义:

肌肉减少症:是指随着年龄增长人体骨骼肌质量逐渐减少的一种状况,它通常伴随着肌肉力量和身体功能的下降,可能导致恶病质、虚弱、跌倒、骨折等健康问题,这是老龄化社会面临的一个重要问题。肌肉减少症的发生受多种因素的影响,包括遗传多态性、营养不良、性激素水平、疾病状态等。

孟德尔随机化:是一种研究因果关系的方法,利用基因突变作为自然随机分配的工具变量,来评估某个因素对特定结果的影响。通过分析具有随机分配的遗传变异,可以减少混杂因素的干扰,从而更准确地推断因果关系。在此次研究中,孟德尔随机化被用于研究脂质代谢与肌肉减少症之间的关系,以揭示脂质异常对肌肉质量的潜在影响。

摘要

背景:骨质疏松常伴有肌肉减少症的发生并增加摔倒骨折的风险。近年来的研究表明,脂质代谢与肌肉减少症之间存在密切关系。异常的脂质代谢可能对肌肉的生理功能和代谢产生直接的影响。

目的:探究脂质代谢与肌肉减少症之间的关系,并使用孟德尔随机化方法来评估其因果关系。

方法:使用孟德尔随机化方法探究低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油与肌肉量之间的因果关系;采用了全基因组关联研究的研究数据,并进行敏感性分析来验证结果的可靠性;采用肌肉量的近似指标作为结局指标,包括四肢瘦体质量和躯干瘦体质量。

结果与结论:①结果发现,肌肉量与低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油存在负相关关系,而高密度脂蛋白胆固醇与肌肉量之间未发现相关性;②敏感性分析结果表明因果关系稳健;③通过孟德尔随机化方法,此次研究提供了低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油与肌肉量之间存在因果关系的证据,这一发现深化了脂质对肌肉减少症影响的理解,对于预防及治疗肌肉减少症和骨质疏松症具有重要的临床意义。

关键词:肌肉减少症;骨质疏松症;孟德尔随机化;脂质代谢;低密度脂蛋白胆固醇;高密度脂蛋白胆固醇;三酰甘油;肌肉量

The causal relationship between blood lipids and muscle atrophy based on Mendelian randomization analysis of two samples

Peng Zhihua, Pan Junxi, Feng Qinghui, Tian Tianzhao, Zhang Sheng, Li An, Cai Yingfeng

The Affiliated TCM Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Peng Zhihua, Associate chief physician, The Affiliated TCM Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Corresponding author: Cai Yingfeng, Chief physician, The Affiliated TCM Hospital of Guangzhou Medical University

Abstract

BACKGROUND: Osteoporosis is often accompanied by sarcopenia and an increased risk of fractures from falls. Recent studies have indicated a close relationship between lipid metabolism and sarcopenia. Abnormal lipid metabolism may directly impact muscle physiological function and metabolism.

OBJECTIVE: To investigate the relationship between lipid metabolism and sarcopenia and evaluate their causal relationship using Mendelian randomization.

METHODS: Mendelian randomization was used to explore the causal relationship between low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and muscle mass. Research data from genome-wide association studies were used and a sensitivity analysis was conducted to verify the reliability of the results. Approximate indicators of muscle mass, including trunk lean mass and appendicular lean mass, were used as outcome measures.

RESULTS AND CONCLUSION: The study found a negative correlation of low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides with muscle mass, while no correlation was observed between high-density lipoprotein cholesterol and muscle mass. The results of the sensitivity analysis indicated a robust causal relationship. Using Mendelian randomization, this study provides evidence of a causal relationship between low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides

广州医科大学附属中医医院, 广东省广州市 510000

第一作者: 彭志华, 1980 年生, 广东省封开县人, 汉族, 2015 年广州中医药大学毕业, 副主任中医师, 主要从事中医骨伤科学方面的研究。

通讯作者: 蔡迎峰, 主任医师, 广州医科大学附属中医医院, 广东省广州市 510000

<https://orcid.org/0009-0007-2083-7878>(彭志华)

基金资助: 广东省中医药局中医药科研项目(20222182), 项目负责人: 彭志华

引用本文: 彭志华, 潘俊曦, 冯庆辉, 田天照, 张胜, 李安, 蔡迎峰. 两样本孟德尔随机化分析血脂与肌肉减少症的因果关系 [J].

中国组织工程研究, 2024, 28(23):3699-3703.



and muscle mass. This finding deepens our understanding of the effects of lipids on sarcopenia and has important clinical implications for the prevention and treatment of sarcopenia and osteoporosis.

Key words: sarcopenia; osteoporosis; Mendelian randomization; lipid metabolism; low-density lipoprotein cholesterol; high-density lipoprotein cholesterol; triglycerides; muscle mass

Funding: Chinese Medicine Research Project of Guangdong Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, No. 20222182 (to PZH)

How to cite this article: PENG ZH, PAN JX, FENG QH, TIAN TZ, ZHANG S, LI A, CAI YF. The causal relationship between blood lipids and muscle atrophy based on Mendelian randomization analysis of two samples. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(23):3699-3703.

0 引言 Introduction

肌肉减少症和骨质疏松症是老龄化社会的重要问题^[1-2]。肌肉减少症主要表现为与年龄相关的骨骼肌质量损失，常伴有肌肉力量和身体功能的下降^[3]，此外骨骼肌的流失会引起虚弱、跌倒、骨折、甚至死亡^[4]。骨质疏松症是一种全身性骨病，主要表现为骨密度下降和骨微结构的退化、骨脆性和骨折风险增加^[5]。一项流行病学研究指出约 50% 患有骨质疏松的绝经后妇女被诊断为肌肉减少症^[6]。肌肉减少症，又称为骨骼肌低萎缩，是一种以骨骼肌质量和功能的丧失为特征的退行性疾病，它是由于多种因素导致的肌肉蛋白质代谢失衡和肌肉蛋白质降解速度增加而引起的。虽然肌肉减少症在很大程度上与骨质疏松症有关，但它并不仅仅是骨质疏松症的并发症。除了导致肌肉力量和功能的下降外，肌肉减少症还与代谢紊乱、炎症反应、免疫功能下降以及慢性疾病的风险增加等问题密切相关^[7]。

脂质代谢异常与肌肉的生理功能和新陈代谢密切相关，最终引起肌肉病变和功能异常^[8]，血脂代谢异常与肌肉减少症之间的关联引起了广泛关注。有研究表明，腹部肌肉面积与较低水平的三酰甘油和高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 相关^[9]。另外一篇 Meta 分析发现肌肉减少症与高水平的三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 显著相关^[10]。然而大多数研究肌肉量和脂质代谢之间关联的报告都是横断面研究，尚不清楚这些关联是否存在因果关系，导致目前对于血脂与肌肉减少症关联的研究仍存在知识空缺

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种可以推断潜在因果关系的替代方法^[11-12]，它使用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为暴露因素的工具变量来估计暴露与结果之间的因果关系^[13]。由于特定 SNP 的等位基因在出生时是随机分配的，因此遗传变异不会受到潜在混杂因素的影响。此外，遗传变异是在疾病发作之前建立的，这可以避免反向因果关联的可能性^[14]。鉴于此，为了研究脂质代谢与肌肉减少症的关系，此次研究使用 MR 法以明确 LDL-C、HDL-C 和三酰甘油与肌肉量的关联。以便深入了解脂质对肌肉减少症的影响。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 设计 利用基因的自然随机分配，模拟随机对照试验来评估因果关系。

1.2 时间及地点 于 2023 年 4 月在广州医科大学附属中医医院完成。

1.3 资料 此次研究所使用 GWAS 汇总数据来自 HOWE 等^[15]的研究及英国生物银行^[16]。英国生物银行是一个大型生物医学数据库，包含大约 50 万个年龄在 40–69 岁之间的英国参与者的遗传健康信息^[15]。通过使用 MR 评估 LDL-C、HDL-C、三酰甘油 (暴露因素) 与肌肉量 (结局指标) 之间的因果关联，随后通过敏感性分析验证两两因素间因果关系的可靠性。所纳入的每项研究都得到了当地机构审查委员会和伦理委员会的批准，所有参与者都签署了书面知情同意书。

1.4 方法

1.4.1 数据来源 作者提取了 HOWE 等^[15]的数据，里面包括了 LDL-C($n=70\ 814$)、HDL-C($n=77\ 409$) 和三酰甘油 ($n=78\ 700$) 的关联统计数据。该数据来自 19 个队列总共 178 086 名受试者，所有数据通过年龄、性别进行调整。由于无法直接测量肌肉量，因此需要使用可靠的肌肉质量近似值。目前，瘦体质量被认为是衡量肌肉质量的有效指标^[17]，它的特点是只包括肌肉含量、体内水分、蛋白质和软组织矿物质质量而不含脂肪的软组织^[18]。使用生物电阻抗分析测量躯干瘦体质量 ($n=331\ 030$) 和四肢瘦体质量 (左腿 $n=331\ 258$ ，右腿 $n=331\ 285$ ，左臂 $n=331\ 159$ ，右臂 $n=331\ 221$)，并通过年龄、性别对变量进行了调整^[15]。四肢瘦体质量常被用作肌肉量的近似值，与躯干瘦体质量相比更合适，因为后者包含非脂肪软组织的其他内脏成分，这可能会影响测量结果^[19]。为了获得更全面准确的结果，使用四肢瘦体质量和躯干瘦体质量对肌肉量进行评价。

1.4.2 工具变量 在孟德尔随机数研究中，用作工具变量的 SNP 必须满足 3 个假设^[20-21]：①工具变量与暴露因素密切相关；②工具变量与任何已知的混杂因素没有多效性关联；③工具变量与结果无直接相关，除非通过它们与暴露的因素建立关联。后两个假设被认为与多效性无关。为了满足 MR 的第一个假设，选择了与暴露因素密切相关的无连锁不平衡 ($r^2 < 0.01$) 并满足全基因组显著性水平 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 的 SNP。所有工具变量通过计算 F 统计量筛选以避免弱工具变量偏倚，所有工具变量的 F 统计量需大于 10^[22]。

1.4.3 MR 分析 使用具有乘法效应的逆方差加权方法估计暴露与结果之间的因果关系，逆方差加权方法基于加权最小二乘回归，利用基因变异作为工具变量来估计暴露因素对结果的因果效应。如果在所选工具变量中不存在方向多效性 (MR-Egger 的 P 值大于 0.05)，则该方法被认为是最可靠的。然而，如果工具变量违反了“无水平多效性”的假设，则逆方差加权的估计结果可能存在偏倚。为了解决这个问题，使用另外两种 MR 方法进行了敏感性分析。首先，采用 BOWDEN 等^[23]

开发的加权中值法。其次,使用 MR-Egger 回归,用于检验不平衡的多效性和较大的异质性。MR 中每个 SNP 因果效应的估计值为其相应结果的效应值除以暴露效应值。如果逆方差加权的结果具有统计学意义,即使其他方法未发现统计学意义,只要与其他两种方法的 β 值在同一方向,也认为结果具有因果关系。

随后进行 Cochran 的 Q 检验分析所选工具变量之间是否存在高度异质性^[24]。如果异质性不显著,使用固定效应模型,反之则采用乘法随机效应的逆方差加权方法。为了评估上面选择的 SNP 是否可以用作合适的工具变量还进行了多效性测试,通过 MR-Egger 评估所选 SNP 中是否存在水平多效性,如果截距偏离原点,说明工具变量存在潜在的多效性,表现为截距项的 $P < 0.05$ 。相反,如果截距项的 $P > 0.05$,则没有证据表明所选工具变量存在水平多效性。此外考虑到多重检验的情况,采用 Bonferroni 校正显著性水平,使用更严格的 P 值 = $0.05/n$ (n 代表独立假设的数量,此次研究有 5 个结局变量)。所有分析均使用 R(版本 4.1.1)和 R 包“TwosampleMR”^[25]。

1.5 主要观察指标 脂质代谢与肌肉质量的因果关系。

2 结果 Results

2.1 工具变量的结果 所有工具变量的 F 值均大于 10,表示不存在弱工具变量偏倚。使用逆方差加权方法估计脂质与肌肉量之间的关联,见表 1。分别提取了 77, 48 和 43 个 SNP 用于分析 HDL-C、LDL-C、三酰甘油与肌肉量的关系。所有 SNP 均符合连锁不平衡独立且达到全基因组显著性水平($P < 5 \times 10^{-8}$)。

2.2 脂质代谢与四肢肌肉量的因果关系 结果发现四肢肌肉量与 LDL-C 和三酰甘油存在负相关关系(β 值均小于 0 且 $P < 0.01$),然而未发现 HDL-C 与四肢肌肉间存在相关性($P > 0.05$),见表 1。异质性检验显示所选工具变量之间存在显著异质性($P < 0.01$),见表 2。考虑到这一点,以上所有 MR 分析中均使用具有随机效应的逆方差加权方法。MR-Egger 分析未检测到工具变量中存在定向多效性($P > 0.05$),证明因果关系稳健。

2.3 脂质代谢与躯干肌肉量的因果关系 此外,结果还发现躯干肌肉量与 LDL-C 和三酰甘油均存在负相关关系(β 值均小于 0 且 $P < 0.01$),见表 1,但未发现其与 HDL-C 的相关

性。异质性检验显示所选工具变量之间存在显著异质性($P < 0.01$),见表 2。考虑到这一点,以上所有 MR 分析中均使用具有随机效应的逆方差加权方法。每个 MR 方法的单个 SNP 效应和组合效应均在散点图中进行可视化(图 1, 2)。MR-Egger 分析未检测到工具变量中存在定向多效性($P > 0.05$),证明因果关系稳健。此外,漏斗图是各个 SNP 所代表的点为对称分布,表明工具变量不存在多效性(图 3, 4)。MR-Egger 分析未检测到工具变量中存在定向多效性($P > 0.05$),证明因果关系稳健。结果表明 LDL-C 和三酰甘油对四肢肌肉和躯干肌肉具有负相关因果关系。

3 讨论 Discussion

此次研究旨在探究脂质代谢与肌肉减少症之间的关系,并采用 MR 方法进行分析,结果观察到在四肢肌肉中,LDL-C 和三酰甘油与肌肉量存在负相关关系,这意味着高水平的 LDL-C 和三酰甘油与肌肉量的减少有关。相反, HDL-C 与四肢肌肉之间未发现相关性。这些结果表明,脂质代谢异常可能对四肢肌肉的健康和质量产生不利影响。

MR 设计是一种基于自然随机分配的方法,通过利用遗传变异作为工具变量来评估因果关系。这种设计可以有效地降低混杂因素的影响,因为遗传变异通常不受环境和行为因素的干扰。因而,此次研究利用 MR 方法,能够更可靠地评估脂质代谢与肌肉减少症之间的因果关系。此次研究结果与之前的研究结果一致,报告了脂质代谢与肌肉健康之间的负相关关系。例如, DWIPA 等^[26]的研究发现,较高的 LDL-C 水平与老年人肌肉力量和表现的减退有关。同样, BAEK 等^[27]的研究表明,高水平的三酰甘油与肌肉量减少和肌肉减少症的风险增加相关。此次研究采用 MR 分析方法,增强了所观察到的关联性;这种方法利用基因变异作为脂质特征的工具变量,可以更可靠地评估因果关系。利用遗传信息能够减少潜在的混杂因素,并建立起脂质代谢与肌肉减少症之间更具因果性的关系。

脂质代谢异常可能通过多种机制对肌肉减少症产生影响,此次研究进一步解释了脂质代谢异常对肌肉减少症的影响可能通过多种生物学机制实现。首先, LDL-C 可能对肌肉健康产生不利影响。LDL-C 是主要的载脂蛋白,它在体内运

表 1 | 血脂与肌肉量因果关系的孟德尔分析

Table 1 | Mendelian analysis of the causal relationship between blood lipids and muscle mass

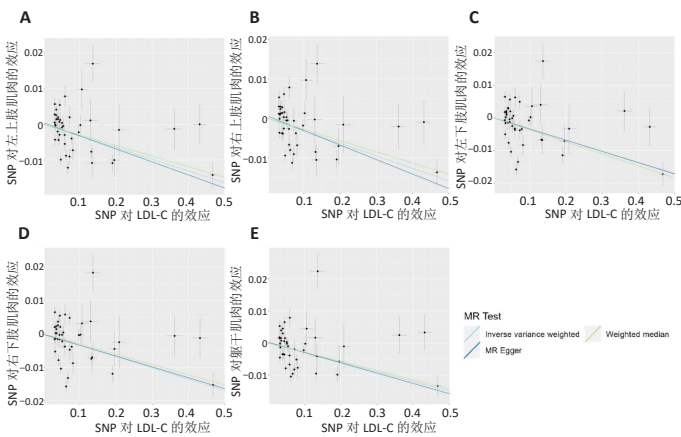
暴露因素	方法	右腿肌肉量		左腿肌肉量		右臂肌肉量		左臂肌肉量		躯干肌肉量	
		β (SE)	P 值	β (SE)	P 值	β (SE)	P 值	β (SE)	P 值	β (SE)	P 值
高密度脂蛋白	MR-Egger	0.005 (0.023)	0.818	0.005 (0.023)	0.821	0.017 (0.021)	0.428	0.016 (0.021)	0.436	0.011 (0.022)	0.608
胆固醇	加权中位数	-0.013 (0.007)	0.060	-0.013 (0.007)	0.059	-0.017 (0.007)	0.009 ^a	-0.015 (0.006)	0.016 ^a	-0.019 (0.007)	0.003 ^a
(n SNPs=67)	逆方差加权	-0.015 (0.013)	0.265	-0.014 (0.013)	0.284	-0.020 (0.012)	0.096	-0.019 (0.012)	0.109	-0.021 (0.012)	0.086
低密度脂蛋白	MR-Egger	-0.032 (0.016)	0.044 ^a	-0.034 (0.016)	0.033 ^a	-0.037 (0.013)	0.008 ^a	-0.036 (0.014)	0.010 ^a	-0.032 (0.014)	0.024 ^a
胆固醇	加权中位数	-0.03 (0.007)	9×10^{-6a}	-0.037 (0.007)	2×10^{-7a}	-0.028 (0.007)	2×10^{-5a}	-0.030 (0.007)	7×10^{-6a}	-0.029 (0.007)	2×10^{-5a}
(n SNPs=43)	逆方差加权	-0.034 (0.01)	0.001 ^a	-0.034 (0.01)	0.001 ^a	-0.032 (0.009)	2×10^{-4a}	-0.033 (0.009)	3×10^{-4a}	-0.03 (0.009)	0.001 ^a
三酰甘油	MR-Egger	-0.062 (0.037)	0.102	-0.061 (0.036)	0.096	-0.085 (0.035)	0.022 ^a	-0.081 (0.035)	0.025 ^a	-0.081 (0.04)	0.049 ^a
(n SNPs=37)	加权中位数	-0.019 (0.012)	0.111	-0.02 (0.012)	0.077	-0.025 (0.011)	0.028 ^a	-0.028 (0.012)	0.020 ^a	-0.018 (0.011)	0.118
	逆方差加权	-0.065 (0.019)	0.001 ^a	-0.066 (0.018)	2×10^{-4a}	-0.054 (0.018)	0.003 ^a	-0.053 (0.018)	0.003 ^a	-0.055 (0.02)	0.007 ^a

表注: ^a $P < 0.05$ 。SNPs 为单核苷酸多态性, MR 为孟德尔随机化

表 2 | 血脂与肌肉量因果关系的敏感性分析

Table 2 | Sensitivity analysis of the causal relationship between blood lipids and muscle mass

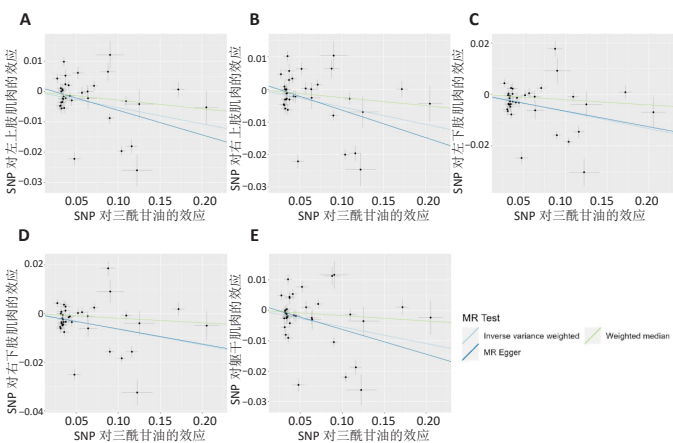
暴露因素	结局指标	Cochran Q	P 值	MR-Egger	P 值
		Q value		Intercept	
高密度脂蛋	右腿肌肉量	693.5	< 0.001	-0.001	0.305
	白胆固醇				
	左腿肌肉量	706.7	< 0.001	-0.001	0.321
	右臂肌肉量	647.1	< 0.001	-0.003	0.058
低密度脂蛋	左臂肌肉量	634.0	< 0.001	-0.003	0.054
	躯干肌肉量	692.6	< 0.001	-0.002	0.076
	右腿肌肉量	289.4	< 0.001	-0.001	0.901
	白胆固醇				
白胆固醇	左腿肌肉量	288.7	< 0.001	0.001	0.979
	右臂肌肉量	227.2	< 0.001	0.001	0.612
	左臂肌肉量	236.5	< 0.001	0.001	0.700
	躯干肌肉量	244.5	< 0.001	0.001	0.836
三酰甘油	右腿肌肉量	426.2	< 0.001	-0.001	0.933
	左腿肌肉量	399.8	< 0.001	-0.001	0.862
	右臂肌肉量	449.4	< 0.001	0.002	0.314
	左臂肌肉量	413.2	< 0.001	0.002	0.358
	躯干肌肉量	553.2	< 0.001	0.002	0.440



图注：图 A-D 分别为 LDL-C 与左上肢、右上肢、左下肢、右下肢四肢瘦体质量的关系；图 E 为 LDL-C 与躯干肌肉的关系。SNP 为单核苷酸多态性

图 1 | 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 与肌肉量主效应图

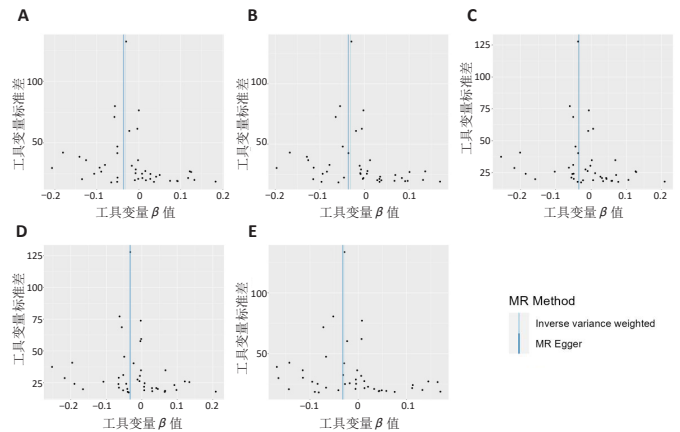
Figure 1 | Main effects of low-density lipoprotein cholesterol on muscle mass



图注：图 A-D 分别为三酰甘油与左上肢、右上肢、左下肢、右下肢四肢瘦体质量的关系；图 E 为三酰甘油与躯干肌肉的关系。SNP 为单核苷酸多态性

图 2 | 三酰甘油与肌肉量主效应图

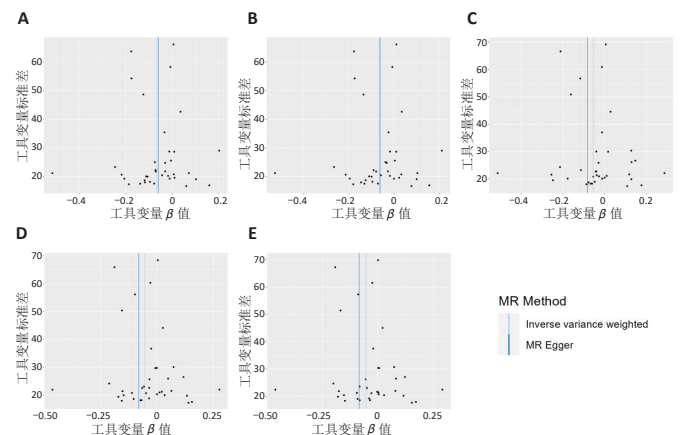
Figure 2 | Main effects of triglycerides on muscle mass



图注：图 A-D 分别为 LDL-C 与左上肢、右上肢、左下肢、右下肢四肢瘦体质量的关系；图 E 为 LDL-C 与躯干肌肉的关系

图 3 | 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 与肌肉量的漏斗图

Figure 3 | Funnel plots of low-density lipoprotein cholesterol and muscle mass



图注：图 A-D 分别为三酰甘油与左上肢、右上肢、左下肢、右下肢四肢瘦体质量的关系；图 E 为三酰甘油与躯干肌肉的关系

图 4 | 三酰甘油与肌肉量的漏斗图

Figure 4 | Funnel plots of triglycerides and muscle mass

输胆固醇到组织细胞中^[28]，过高的 LDL-C 水平与动脉粥样硬化和心血管疾病风险增加相关。动脉粥样硬化会导致血液供应减少，进而影响肌肉组织的营养供应和代谢产物的清除，从而引发肌肉减少症^[29]。其次，三酰甘油水平升高也可能对肌肉健康造成不利影响。高水平的三酰甘油通常与肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征等因素相关，这些因素可能导致炎症反应的增加^[30]。炎症反应可能通过多种途径影响肌肉质量，包括促进肌肉蛋白质分解、抑制肌肉蛋白质合成和干扰肌肉细胞的能量代谢^[31]。例如，一项研究发现，肥胖患者中脂质代谢异常与炎症标志物水平的升高和肌肉蛋白质分解增加相关^[32]，最终影响肌肉组织的正常功能和代谢过程。此外，三酰甘油的累积还可能导致线粒体功能受损，影响肌肉细胞内能量代谢和蛋白质合成，从而导致肌肉减少症的发生^[33]。肌肉细胞中线粒体呼吸链复合物活性和线粒体 DNA 含量显著降低，与肌肉质量的下降相关^[34]。此外，脂质代谢异常可能通过干扰胰岛素样生长因子 1 信号通路对肌肉质量产生影响^[35]。胰岛素样生长因子 1 是一种重要的生长因子，对于肌肉的发

育和维持起着关键作用。例如,一项研究发现,高胆固醇饮食诱导的脂质代谢异常可抑制胰岛素样生长因子1信号通路,导致大鼠肌肉质量的下降^[36]。进一步的分析可以探索脂质代谢异常与胰岛素样生长因子1信号通路之间的相互作用,并研究它们对肌肉质量的影响。从临床角度来看,了解脂质代谢异常与肌肉减少症之间的关系具有重要意义,维持健康的血脂水平可能有助于保护肌肉质量和功能,这意味着通过调节血脂水平,如降低LDL-C和三酰甘油水平,可能可以预防或减缓肌肉减少症的发展。因而,此次研究结果提供了一种理论基础,支持脂质管理和调控在肌肉健康方面的重要性。

尽管此次研究结果为脂质代谢异常与肌肉减少症之间的负相关提供了有力的证据,但也要承认此次研究存在一些限制。首先,仅考虑了脂质代谢与肌肉减少症之间的因果关系,而未探究其他潜在因素的影响。肌肉减少症是一个复杂的病理过程,可能受到多种因素的影响,包括年龄、性别、营养状况、体力活动水平等,进一步的研究可以考虑这些因素,并综合分析它们与脂质代谢异常之间的相互作用。其次,由于使用的是MR方法,研究结果仅适用于遗传变异对脂质代谢的影响,而未考虑其他可能的机制。脂质代谢异常与肌肉减少症之间的关系可能是多因素共同作用的结果,包括环境因素和行为因素,进一步的研究可以探索这些因素之间的关系,并深入了解它们在肌肉减少症发展中的作用。最后,此次研究是基于观察到的关联性数据,因此无法得出因果关系的绝对结论。尽管作者采用了MR分析方法来增强因果推断的可靠性,但仍需要进一步的研究来验证此次发现。

综上所述,此次研究发现高水平的LDL-C和三酰甘油与肌肉减少症之间存在负相关因果关系。了解脂质代谢异常与肌肉减少症之间的关系,可以帮助制定预防策略;维持健康的血脂水平可能有助于保护肌肉质量和功能。

作者贡献: 彭志华负责撰写和数据分析,蔡迎峰负责数据分析,冯庆辉负责数据分析,田天照负责修改,张胜负责修改,李安负责修改,潘俊曦负责修改和校对。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守了国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

- [1] JANSSEN I, SHEPARD DS, KATZMARZYK PT, et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(1):80-85.
- [2] GANAPATHY A, NIEVES JW. Nutrition and Sarcopenia-What Do We Know? *Nutrients*. 2020;12(6):1755.
- [3] 郑振泉, 荣杰生. 肌肉减少症: 与年龄相关的肌量流失和功能下降 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(5): 792-797.
- [4] 杜娟, 杨玲, 黄乙欢, 等. 肌肉减少症治疗研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(2): 506-511.
- [5] KANIS JA, ADACHI JD, COOPER C, et al. Standardising the descriptive epidemiology of osteoporosis: recommendations from the Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. *Osteoporos Int*. 2013;24(11):2763-2764.

- [6] WALSH MC, HUNTER GR, LIVINGSTONE MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2006;17(1):61-67.
- [7] 杨玲, 杜娟, 刘荣雁, 等. 肌肉减少症病因学研究现状与展望 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(11):1689-1693.
- [8] HIRSCHFELD HP, KINSELLA R, DUQUE G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2781-2790.
- [9] VELLA CA, NELSON MC, UNKART JT, et al. Skeletal muscle area and density are associated with lipid and lipoprotein cholesterol levels: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol*. 2020;14(1):143-153.
- [10] DU Y, OH C, NO J. Associations between Sarcopenia and Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obes Metab Syndr*. 2018;27(3):175-185.
- [11] BOEF AG, DEKKERS OM, LE CESSIE S. Mendelian randomization studies: a review of the approaches used and the quality of reporting. *Int J Epidemiol*. 2015;44(2):496-511.
- [12] LAWLOR DA, HARBORD RM, STERNE JA, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med*. 2008;27(8):1133-1163.
- [13] ZHENG J, BAIRD D, BORGES MC, et al. Recent Developments in Mendelian Randomization Studies. *Curr Epidemiol Rep*. 2017;4(4):330-345.
- [14] 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.
- [15] HOWE LJ, NIVARD MG, MORRIS TT, et al. Within-sibship genome-wide association analyses decrease bias in estimates of direct genetic effects. *Nat Genet*. 2022; 54(5):581-592.
- [16] SUDLOW C, GALLACHER J, ALLEN N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*. 2015;12(3):e1001779.
- [17] BUCKINX F, LANDI F, CESARI M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):269-278.
- [18] ZILLIKENS MC, DEMISSIE S, HSU YH, et al. Large meta-analysis of genome-wide association studies identifies five loci for lean body mass. *Nat Commun*. 2017; 8(1):80.
- [19] LIU HM, ZHANG Q, SHEN WD, et al. Sarcopenia-related traits and coronary artery disease: a bi-directional Mendelian randomization study. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(4):3340-3353.
- [20] EVANS DM, DAVEY SMITH G. Mendelian Randomization: New Applications in the Coming Age of Hypothesis-Free Causality. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2015; 16:327-350.
- [21] DIDELEZ V, SHEEHAN N. Mendelian randomization as an instrumental variable approach to causal inference. *Stat Methods Med Res*. 2007;16(4):309-330.
- [22] BOWDEN J, DEL GRECO MF, MINELLI C, et al. Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: the role of the I2 statistic. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1961-1974.
- [23] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK PC, et al. Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator. *Genet Epidemiol*. 2016;40(4):304-314.
- [24] BURGESS S, DUDBRIDGE F, THOMPSON SG. Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods. *Stat Med*. 2016;35(11):1880-1906.
- [25] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenotype. *Elife*. 2018;7:e34408.
- [26] DWIPA L, HIDAYAT S, PERMADI SE, et al. Association of Appendicular Skeletal Muscle Mass and Central Obesity Parameters with Lipid Profiles in Older Women. *J Med Sci*. 2021;9(B):921-924.
- [27] BAEK SJ, NAM GE, HAN KD, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity and their association with dyslipidemia in Korean elderly men: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37(3):247-260.
- [28] LENT-SCHOCHET D, JIALAL I. Biochemistry, Lipoprotein Metabolism StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. 2022.
- [29] YING Z, TRAMPER N, ZHOU E, et al. Role of thermogenic adipose tissue in lipid metabolism and atherosclerotic cardiovascular disease: lessons from studies in mice and humans. *Cardiovasc Res*. 2023;119(4):905-918.
- [30] WONDIMKUN YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3611-3616.
- [31] JI Y, LI M, CHANG M, et al. Inflammation: Roles in Skeletal Muscle Atrophy. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(9):1686.
- [32] HAMRICK MW. The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone crosstalk. *Bonekey Rep*. 2012;1:60.
- [33] LI CW, YU K, SHYH-CHANG N, et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(2):781-794.
- [34] SHAH VO, SCARIANO J, WATERS D, et al. Mitochondrial DNA deletion and sarcopenia. *Genet Med*. 2009;11(3):147-152.
- [35] AGUIRRE GA, DE ITA JR, DE LA GARZA RG, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med*. 2016;14:3.
- [36] LI Z, XU K, GUO Y, et al. A high-fat diet reverses metabolic disorders and premature aging by modulating insulin and IGF1 signaling in SIRT6 knockout mice. *Aging Cell*. 2020;19(3):e13104.

(责任编辑: WL, GD, ZN, LWJ)