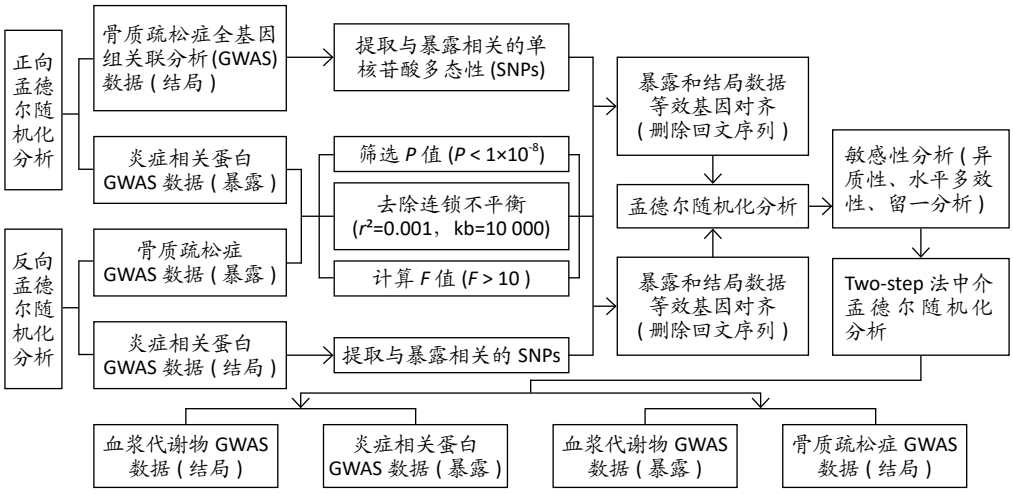
炎症、代谢物与骨质疏松症

吕 浩[1]，张 舸[2]，胡芷苜[1]，王 岩[1]，楚庆松[1]，周 瑶[1]，江 渟[1]，王久香[3]

https://doi.org/10.12307/2025.651
投稿日期：2024-07-17
采用日期：2024-08-15
修回日期：2024-08-28
在线日期：2024-09-12
中图分类号：
R452；R318；R580
文章编号：
2095-4344(2025)17-03697-08
文献标识码：A

文章快速阅读：炎症相关蛋白和骨质疏松症的因果关系以及血浆代谢物的中介作用



文题释义：
骨质疏松症：是一种常见的骨骼疾病，其特征是骨密度降低和骨折易感性增加。骨质疏松性骨缺损的修复和再生是组织工程研究的热门。
孟德尔随机化：孟德尔随机化分析使用遗传变异作为工具变量来研究暴露因素与疾病结局之间的关系，有助于对可能存在的混杂因素影响和反向因果关系问题的解决，与传统的观察性研究相比，孟德尔随机化分析能够更精确、更可靠地进行因果推断。

摘要
背景：多项研究表明炎症、代谢物与骨质疏松症之间存在密切关系，但炎症相关蛋白与骨质疏松症之间是否存在遗传因果效应以及代谢物是否在其中发挥中介效应尚不清楚。
目的：采用孟德尔随机化方法研究了炎症相关蛋白和骨质疏松症的因果关系以及血浆代谢物在该关系中的中介作用。
方法：利用全基因组关联研究(GWAS)的汇总数据，骨质疏松症数据来Fengenn数据库，炎症相关蛋白和血浆代谢物的数据来自已发表的研究。评估暴露与结局之间的关联性主要是反方差加权方法，通过双向孟德尔随机化分析探索炎症相关蛋白与骨质疏松症之间的因果关系，并通过两步孟德尔随机化分析发现潜在的发挥中介作用的血浆代谢物。随后进行敏感性分析以进一步验证结果的稳健性。采用Cochran's *Q* 检验评估研究结果的异质性。通过MR-Egger截距法和MR-PRESSO法进行水平多效性评估。
结果与结论：①通过初步双向孟德尔随机化分析，鉴定出 5 种与骨质疏松症有正向因果关系且没有反向因果关系的炎症相关蛋白；其中神经鞘胚素 (*OR*=0.895，95%*CI*：0.819−0.979，*P*=0.015) 与骨质疏松症呈负相关，而趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1(*OR*=1.100，95%*CI*：1.002−1.209，*P*=0.046)。趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11(*OR*=1.150，95%*CI*：1.043−1.268，*P*=0.005)、白细胞介素 17 C(*OR*=1.087，95%*CI*：1.004−1.176，*P*=0.040)、肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子 (*OR*=1.108，95%*CI*：1.002−1.226，*P*=0.046) 与骨质疏松症呈正相关；敏感性分析显示，这些因果效应都没有异质性和多效性。②文章还进行了两步孟德尔随机化分析发现潜在的中介血浆代谢物：1− 棕榈酰 gpc(16 ： 0) 增加了神经鞘胚素对骨质疏松症的负向作用，5α− 雄甾烷 −3α，17β− 单硫酸二醇会增加趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11 介导的骨质疏松症风险性；A− 酮戊二酸与琥珀酸比值会导致趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11、白细胞介素 17 C 介导的骨质疏松症风险性增加；亚精胺、脯氨酸与反式 −4− 羟脯氨酸比值导致趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11 介导的骨质疏松症风险性增加；12，13− 二羟基十八碳烯酸会导致白细胞介素 17 C 介导的骨质疏松症风险性增加；胡椒碱代谢物 $C_{16}H_{19}NO_3$(3) 的硫酸盐水平、腺苷 3′，5′− 环单磷酸腺苷会导致肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子介导的骨质疏松症风险性增加。③上述数据证实，部分炎症相关蛋白可以影响骨质疏松症的风险，这种作用是正向和负向的，并且其中一部分作用由血浆代谢物介导，这为未来探究骨质疏松症的发生发展机制提供了新的认知。
关键词：骨质疏松症；炎症相关蛋白；血浆代谢物；免疫反应；孟德尔随机化；因果关系；反向因果；双向分析；中介效应；全基因组关联研究

安徽中医药大学第一附属医院，[1]骨伤一科，[3]临床研究实验中心，安徽省合肥市 230031；[2]合肥市第三人民医院，安徽省合肥市 230031
第一作者：吕浩，男，1997 年生，安徽省滁州市人，安徽中医药大学在读博士，主要从事中医药防治骨伤科疾病研究。
并列第一作者：张舸，女，1996 年生，安徽省阜阳市人。
通讯作者：江渟，主任医师，博士，博士生导师，安徽中医药大学第一附属医院骨伤一科，安徽省合肥市 230031
并列通讯作者：王久香，副研究员，博士，硕士研究生导师，安徽中医药大学第一附属医院临床研究实验中心，安徽省合肥市 230031
https://orcid.org/0000-0001-6758-8492(吕浩)；https://orcid.org/0009-0000-0095-2675(张舸)；
https://orcid.org/0000-0002-6847-0020(江渟)；https://orcid.org/0000-0002-3863-6587(王久香)
基金资助：安徽省自然科学基金项目 (面上项目)(2308085MH294)，项目负责人：江渟；安徽省重点研究与计划开发项目 (202104j07020010)，项目负责人：江渟；安徽省教育厅自然科学研究 (重点项目)(2022AH050510)，项目负责人：江渟
引用本文：吕浩，张舸，胡芷苜，王岩，楚庆松，周瑶，江渟，王久香 . 炎症、代谢物与骨质疏松症 [J]. 中国组织工程研究，2025，29(17):3697-3704.

Inflammation, metabolites and osteoporosis

Lyu Hao[1], Zhang Ge[2], Hu Zhimu[1], Wang Yan[1], Chu Qingsong[1], Zhou Yao[1], Jiang Ting[1], Wang Jiuxiang[3]
[1]First Department of Orthopedics, [3]The Experimental Center of Clinical Research, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui Province, China; [2]The Third People's Hospital of Hefei, Hefei 230031, Anhui Province, China
Lyu Hao, MD candidate, The First Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui Province, China
Zhang Ge, The Third People's Hospital of Hefei, Hefei 230031, Anhui Province, China
Lyu Hao and Zhang Ge contributed equally to this work.
Corresponding author: Jiang Ting, MD, Chief physician, Doctoral supervisor, First Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui Province, China
Co-corresponding author: Wang Jiuxiang, MD, Associate researcher, Master's supervisor, The Experimental Center of Clinical Research, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui Province, China

Abstract
BACKGROUND: Multiple studies and observations have indicated a close relationship between inflammation, metabolites, and osteoporosis. However, it is still unclear whether there is a genetic causal effect between inflammation-related proteins and osteoporosis and whether metabolites play a mediating role in this process.
OBJECTIVE: To investigate the causal relationships between inflammation-related proteins and osteoporosis using Mendelian randomization method as well as the mediating effect of plasma metabolites in this process.
METHODS: Summary data from genome-wide association studies (GWAS) were used, with osteoporosis data sourced from the Fengenn database, and GWAS data on inflammation-related proteins and plasma metabolites obtained from published studies. The inverse-variance weighted method was primarily used to assess the exposure-outcome relationships. Bidirectional Mendelian randomization analyses were used to explore the causal relationships between inflammation-related proteins and osteoporosis, and two-step Mendelian randomization was used to discover potential mediating metabolites. Sensitivity analyses were then performed to further validate the robustness of the results. Cochran's *Q* test was used to assess heterogeneity, and horizontal pleiotropy was evaluated using the MR-Egger intercept and MR-PRESSO methods.
RESULTS AND CONCLUSION: The initial bidirectional Mendelian randomization analysis identified five inflammation-related proteins that showed a positive causal relationship with osteoporosis and no reverse causal relationship. Artemin (odds ratio [*OR*]=0.895, 95% confidence interval [*CI*]: 0.819−0.979, *P*=0.015) was negatively associated with osteoporosis, whereas chemokine (C-X-C Motif) ligand 1 (*OR*=1.100, 95% *CI*: 1.002−1.209, *P*=0.046), chemokine (C-X-C Motif) ligand 11 (*OR*=1.150, 95% *CI*: 1.043−1.268, *P*=0.005), interleukin 17C (*OR*=1.087, 95% *CI*: 1.004−1.176, *P*=0.040), and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (*OR*=1.108, 95% *CI*: 1.002−1.226, *P*=0.046) were positively associated with osteoporosis. Sensitivity analyses indicated no heterogeneity or pleiotropy in these causal effects. Subsequently, we conducted a two-step Mendelian randomization to discover potential mediating metabolites. This study showed that 1-palmitoyl-gpc (16:0) increased the negative effect of Artemin on osteoporosis. 5α-androstan-3α,17β-diol monosulfate increased the risk of osteoporosis mediated by chemokine (C-X-C Motif) ligand 1 and chemokine (C-X-C Motif) ligand 11. The ratio of α-ketoglutarate to succinate led to an increased risk of osteoporosis mediated by chemokine (C-X-C Motif) ligand 11 and interleukin-17C. Spermidine and the ratio of proline to trans-4-hydroxyproline contributed to an increased risk of osteoporosis mediated by chemokine (C-X-C Motif) ligand 11. 12,13-DiHOME contributed to an increased risk of osteoporosis mediated by interleukin-17C. The sulfate level of piperine metabolite $C_{16}H_{19}NO_3$(3) and adenosine 3',5'-cyclic monophosphate contributed to an increased risk of osteoporosis mediated by tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis. In conclusion, the above data indicate that some inflammation-related proteins can influence the risk of osteoporosis, both positively and negatively, and some of these effects are mediated by plasma metabolites. This provides new insights for future investigations into the occurrence and development mechanisms of osteoporosis.
Key words: osteoporosis; inflammation-related proteins; plasma metabolites; immune response; Mendelian randomization; causality; reverse causation; two-way analysis; mediating effect; genome-wide association studies

Funding: *Anhui Provincial Natural Science Foundation (General Program), No. 2308085MH294 (to JT); the Key Research and Development Projects in Anhui Province, No. 202104j07020010 (to JT); Natural Science Research (Key Project) of Anhui Provincial Department of Education, No. 2022AH050510 (to JT)*
How to cite this article: *LYU H, ZHANG G, HU ZM, WANG Y, CHU QS, ZHOU Y, JIANG T, WANG JX. Inflammation, metabolites and osteoporosis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(17):3697-3704.*

0 引言 Introduction

骨质疏松症是一种常见的骨骼疾病，其特征是骨密度降低和骨折易感性增加[1]，它是世界范围内的一个重要的公共卫生问题，特别是在老龄化人群中尤为突出。骨质疏松症的病因复杂，涉及遗传、激素和环境因素的相互作用[2]。了解骨质疏松症与炎症及血浆代谢物等潜在危险因素之间的因果关系，对于制定有效的预防和治疗策略至关重要。

炎症是人体对组织损伤、感染或细胞应激的一种基本生物学反应。炎症会对包括骨骼系统在内的多个器官系统产生有害影响[3]。最近的研究表明，炎症相关蛋白可能参与了骨质疏松症的发病[4]，这些蛋白（如细胞因子和趋化因子）是由免疫细胞和骨微环境中的其他细胞类型产生的，它们调节细胞活动，包括通过调节成骨细胞和破骨细胞的分化功能影响骨形成与骨吸收进而调控骨重塑[5-6]。

代谢组学是"组学"科学领域中的一个新兴领域，它提供了一种全面而系统的方法来研究个体的代谢特征[7]；它提供了生物体内发生的动态生化过程的快照，并有可能揭示与疾病状态相关的关键代谢改变。在骨质疏松症的背景下，代谢组学可以揭示参与骨代谢的代谢途径，识别早期发现的潜在生物标志物，并探索新的治疗靶点[8-9]。血浆代谢物作为系统代谢状态的关键生物标志物，在骨质疏松症的研究中受到了极大的关注[10]，它们代表了代谢过程的最终产物，可以反映骨代谢的潜在病理变化。通过分析血浆代谢组，研究人员可以深入了解与骨质疏松症发展相关的代谢改变，确定潜在的诊断和预后生物标志物，并进一步了解骨质疏松症中复杂的代谢失调。

组织工程通过构建具有生物活性的骨组织支架并结合细胞治疗和生长因子等协同作用，旨在促进骨缺损的修复和再生[11]。在骨质疏松性骨缺损处进行骨组织支架植入后，鉴于全身代谢和部位条件限制，使得支架在骨缺损处的骨修复、再生过程受阻[12]。同时，鉴于骨支架是外源性材料，在植入体内后会激活人体的免疫系统，造成炎症反应[13]。研究者可以通过对支架进行特异性修饰以应对免疫反应，最终发挥骨修复、再生和重建的作用[14]。

全基因组关联研究极大地帮助了与常见复杂疾病相关的单核苷酸多态性的鉴定[15]。孟德尔随机化分析使用遗传变异作为工具变量来研究暴露因素与疾病结局之间的关系[16]。与传统的观察性研究相比，孟德尔随机化能够更精确、更可靠地进行因果推断[17]。在这项研究中，文章使用炎症相关蛋白、血浆代谢物和骨质疏松症的全基因组关联研究汇总数据进行双向孟德尔随机化研究和中介分析来揭示它们之间的关联。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 设计 图 1 提供了研究设计的大致流程。最初，文章将炎症相关蛋白指定为暴露物，以确定其在抑制或促进骨质疏松症发病中的潜在作用。然后将骨质疏松症作为暴露物，并将炎症相关蛋白作为结果，研究疾病发生后代谢物的变化。然后将血浆代谢物作为中介进一步评估这一关系。

1.2 数据来源和研究样本 该研究利用了公开可用的全基因组关联研究汇总数据，包括炎症相关蛋白、血浆代谢物和骨质疏松症。骨质疏松症数据来自 Fengenn 联盟的全基因组关联研究汇总数据源，该数据源可在 https://www.finngen.fi/en 上获得（骨质疏松症包括 3 203 例病例和 209 575 例对照）。91 种炎症相关蛋白和 1 400 种血浆代谢物的全基因组关联研究数据来自已发表的研究[18-19]。文章中使用的摘要级数据可以下载，并已获得每个全基因组关联研究所涉及的各自机构的伦理批准。全基因组关联研究汇总数据的来源见表 1。

1.3 工具变量选择 工具变量的选择基于以下标准：①与暴露有很强的全基因组相关性，即 $P < 5\times10^{-8}$ 的单核苷酸多态性位点；②独立于潜在的混杂因素，即：连锁不平衡系数 $r^2 > 0.001$（r^2 计算公式为：2×(1− 最小等位基因频率)× 最小等位基因频率 × 等位基因的效应值 / 等位基因的效应值的标准误)，kb > 10 000；③与因果途径中的其他中间变量无关，即：保留统计量 $F > 10$ 的所有单核苷酸多态性，F=[(总样本数量 − 暴露筛选出的单核苷酸多态性数量 −1)]/ 暴露筛选出的单核苷酸多态性数量 ×[r^2/(1−r^2)][20]。

1.4 孟德尔随机化分析 文章中用于评估暴露与结果之间的初始联系的主要策略是反方差加权方法，这是在没有多效性的情况下最好的无偏估计[21]。反方差加权是孟德尔随机化研究中广泛使用的一种方法，通过加权每个单核苷酸多态性的 Wald 比率来估计因果关系[22]。文章进行了双向孟德尔随机化分析以评估炎症相关蛋白和骨质疏松症之间的相互因果关系；此外，采用两步孟德尔随机化设计进行中介分析。旨在研究血浆代谢物是否在炎症相关蛋白－骨质疏松症的因果通路中起中介作用。

1.5 敏感性分析 采用 Cochran's *Q* 检验评估单核苷酸多态性之间的异质性。水平多效性通过 MR-egger 截距法和 MR-PRESSO 法进行评估。若 $P < 0.05$ 则表示存在异质性，在发现异常值的情况下，将其排除在分析之外，然后对孟德尔随机化因果估计进行重新评估。为了进一步验证每个单核苷酸多态性对总体因果估计的影响，进行了留一分析。

1.6 主要观察指标 炎症相关蛋白对骨质疏松症风险的孟德尔随机化分析结果；骨质疏松症对炎症相关蛋白风险的孟德尔随机化分析结果；炎症相关蛋白对血浆代谢物风险的孟德尔随机化分析结果；血浆代谢物对骨质疏松症风险的孟德尔随机化分析结果；血浆代谢物在炎症相关蛋白对骨质疏松症风险中的中介效应；敏感性分析验证研究结果的可靠性。

1.7 统计学分析 结果用比值比 (odds ratio，*OR*) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval，95%*CI*) 表示，$P < 0.05$ 为差异有显著性意义。使用 R 软件 (版本 4.2.3，http://www.r-project.org) 进行分析。使用基于 R 的工具 "Two SampleMR" 和 "MR-PRESSO" 进行孟德尔随机化分析[23-24]。

2 结果 Results

2.1 炎症相关蛋白与骨质疏松症的因果关系 如表 2 和图 2 所示，根据反方差加权结果，文章发现神经鞘胚素、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11、白细胞介素 17C 及肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子与骨质疏松症具有因果关系，其中神经鞘胚素 (*OR*=0.895，95%*CI*: 0.819−0.979，*P*=0.015) 与骨质疏松症呈负相关，而趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1(*OR*=1.100，95%*CI*: 1.002−1.209，*P*=0.046)，趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11(*OR*=1.150，95%*CI*: 1.043−1.268，*P*=0.005)，白细胞介素 17C (*OR*=1.087，

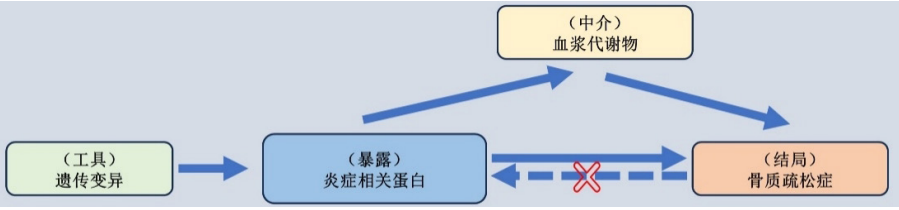


图 1 | 双向和中介孟德尔随机化分析的假设和设计

表 1 | 全基因组关联分析 (GWAS) 摘要数据来源

表型	来源	GWAS ID/Phenocode	人群
骨质疏松症	FinnGen	finngen_R10_M13_OSTEOPOROSIS	欧洲
炎症相关蛋白	PMID:37563310	GCST90274758-GCST90274848	欧洲
血浆代谢物	PMID:36635386	GCST90199621-GCST90201020	欧洲

表 2 | 炎症相关蛋白对骨质疏松症影响的孟德尔随机化分析结果

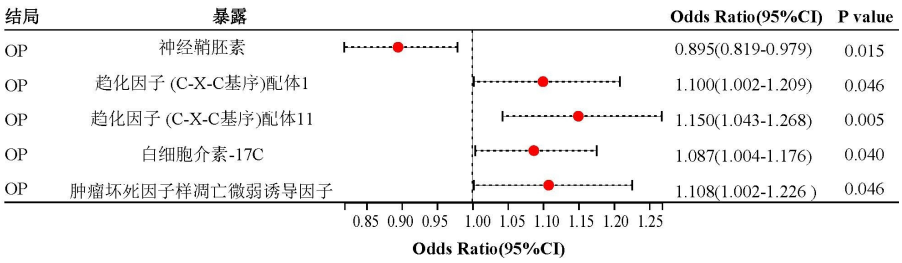
结局	暴露	方法	SNP 数量	Beta 值	*SE* 值	*P* 值	*OR* 值 (95%*CI*)
骨质疏松症	神经鞘胚素	反方差加权	31	−0.111	0.046	0.015	0.895(0.819−0.979)
骨质疏松症	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1	反方差加权	24	0.096	0.048	0.046	1.100(1.002−1.209)
骨质疏松症	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	反方差加权	38	0.140	0.050	0.005	1.150(1.043−1.268)
骨质疏松症	白细胞介素 17C	反方差加权	31	0.083	0.041	0.040	1.087(1.004−1.176)
骨质疏松症	肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子	反方差加权	29	0.103	0.052	0.046	1.108(1.002−1.226)

表注：Beta 为等位基因的效应值。

95%*CI*：1.004−1.176，*P*=0.040)，肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子(*OR*=1.108，95%*CI*：1.002−1.226，*P*=0.046) 与骨质疏松症呈正相关。**表 3** 结果显示经 Cochran's *Q* 检验可知这些单核苷酸多态性之间没有异质性，同时漏斗图显示反方差加权和 MR-egger 线左右两边点是大致对称的，见**图 3**。因此，在这些单核苷酸多态性之间的因果关系中，这些单核苷酸多态性之间没有异质性和不对称性。MR-egger 截距法和 MR PRESSO 结果显示，所有 *P* 值 > 0.05，且没有检测出离群值，因此，在因果估计中，单核苷酸多态性之间没有水平多效性，见**表 4**。反向孟德尔随机化研究结果显示骨质疏松症对这 5 个炎症相关蛋白无反向因果影响，所有 *P* 值 > 0.05，见**表 5**。

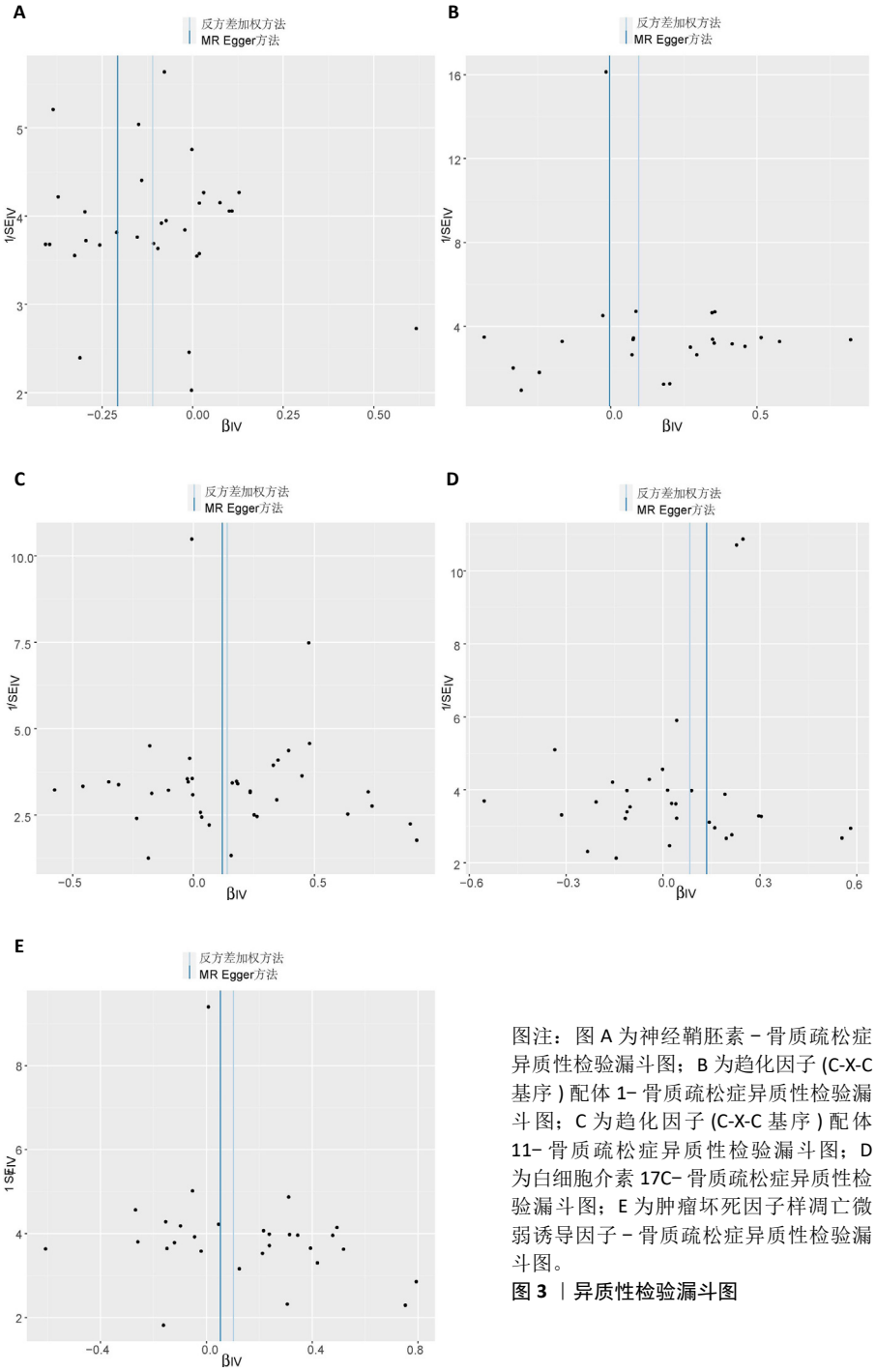
2.2 血浆代谢物中介效应分析结果

首先，在炎症相关蛋白与血浆代谢物的因果关系孟德尔随机化分析中共有 316 种血浆代谢物与上一部分研究所得的 5 种炎症相关蛋白 [神经鞘胚素、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11、白细胞介素 17C 和肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子] 有因果关系，接着对这些血浆代谢物与骨质疏松症进行因果关系的孟德尔随机化分析。根据反方差加权方法，共得到 18 种血浆代谢物与骨质疏松症相关；接着，分析了这 18 种血浆代谢物在炎症相关蛋白 − 骨质疏松症因果通路中的中介效应。如**表 6**，**图 4**，**5** 所示，研究表明 1− 棕榈酰 gpc(16 ： 0) 增加了神经鞘胚素对骨质疏松症的负向作用 (暴露与结局孟德尔随机化分析的 Beta 值及中介与结局孟德尔随机化分析的 Beta 值均为负数，暴露与中介孟德尔随机化分析的 Beta 值为正数)，且中介效应比例为 0.081(0.027−0.134)。5α− 雄甾烷 −3α，17β− 单硫酸二醇、亚精胺、α− 酮戊二酸与琥珀酸比值、脯氨酸与反式 −4− 羟脯氨酸比值、12，13− 二羟基十八碳烯酸、α− 酮戊二酸与琥珀酸比值、胡椒碱代谢物 $C_{16}H_{19}NO_3$(3) 的硫酸盐水平、腺苷 3′，5′− 环单磷酸腺苷水平的升高均可导致炎症相关蛋白 [趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11、白细



图注：此图表示以炎症相关蛋白为暴露因素，骨质疏松症 (OP) 为结局因素进行孟德尔随机化结果的森林图。效应量为比值比 (*OR*)。

图 2 ｜炎症相关蛋白 − 骨质疏松症因果关系孟德尔随机化分析森林图



图注：图 A 为神经鞘胚素 − 骨质疏松症异质性检验漏斗图；B 为趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1− 骨质疏松症异质性检验漏斗图；C 为趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11− 骨质疏松症异质性检验漏斗图；D 为白细胞介素 17C− 骨质疏松症异质性检验漏斗图；E 为肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子 − 骨质疏松症异质性检验漏斗图。

图 3 ｜异质性检验漏斗图

表 3 ｜炎症相关蛋白与骨质疏松症因果关系的异质性分析结果

结局	暴露	异质性检验方法			
		MR Egger		反方差加权	
		Q 值	*P* 值	*Q* 值	*P* 值
骨质疏松症	神经鞘胚素	15.443	0.981	16.621	0.977
骨质疏松症	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1	23.327	0.383	26.591	0.274
骨质疏松症	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	49.046	0.072	49.089	0.088
骨质疏松症	白细胞介素 17C	27.574	0.541	28.094	0.565
骨质疏松症	肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子	35.833	0.119	36.355	0.134

表 4 ｜炎症相关蛋白与骨质疏松症因果关系的多效性检验结果

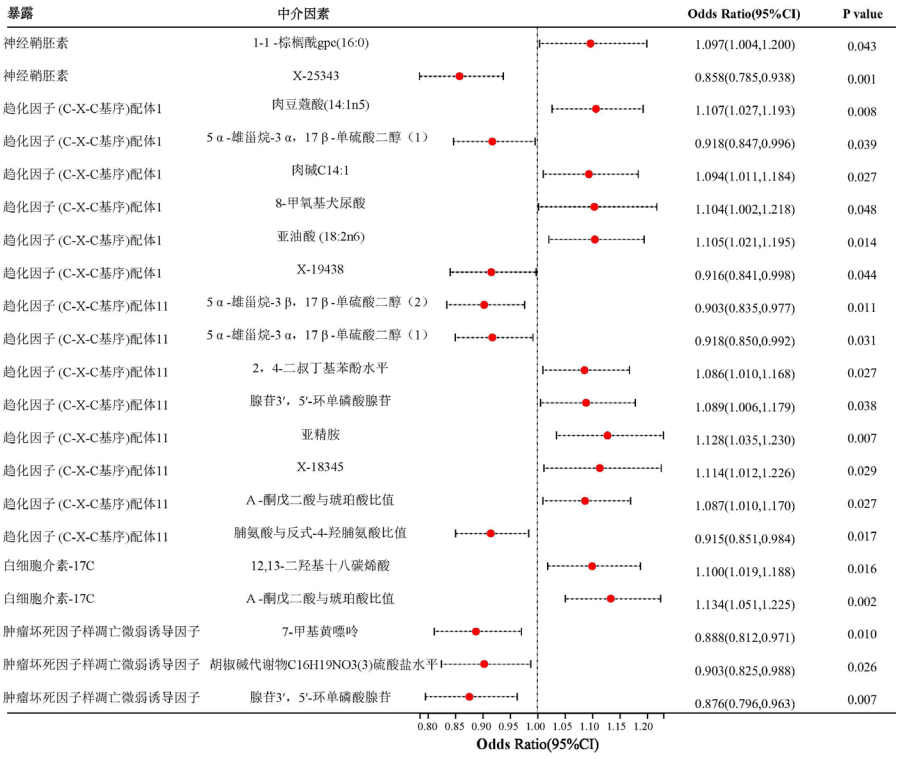
暴露	结局	多效性检验方法						
		MR-Egger			MR-PRESSO 离群值检验			
		截距	*SE* 值	*P* 值	MR-PRESSO 全局测试 *P* 值	离群值修正后 *P* 值	离群值	扭曲检验 *P* 值
神经鞘胚素	骨质疏松症	0.011	0.010	0.287	0.976	NA	NA	NA
趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1	骨质疏松症	0.015	0.009	0.093	0.207	NA	NA	NA
趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	骨质疏松症	0.002	0.014	0.860	0.088	NA	NA	NA
白细胞介素 17C	骨质疏松症	−0.007	0.009	0.476	0.490	NA	NA	NA
肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子	骨质疏松症	0.006	0.010	0.536	0.152	NA	NA	NA

表注：NA 为无数据。

表 5 ｜骨质疏松症对炎症相关蛋白影响的孟德尔随机化分析结果

暴露	结局	方法	SNP 数量	Beta 值	*SE* 值	*P* 值	*OR* 值 (95%*CI*)
骨质疏松症	神经鞘胚素	反方差加权	33	0.027	0.030	0.371	1.027(0.969，1.088)
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1	反方差加权	33	0.018	0.032	0.577	1.018(0.956，1.083)
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	反方差加权	33	0.040	0.027	0.133	1.041(0.988，1.097)
	白细胞介素 17C	反方差加权	33	0.048	0.026	0.070	1.049(0.996，1.104)
	肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子	反方差加权	33	−0.031	0.029	0.295	0.970(0.916，1.027)

表注：Beta 为等位基因的效应值。



图注：此图表示以炎症相关蛋白为暴露因素，血浆代谢物为结局因素进行孟德尔随机化结果的森林图。效应量为比值比 (*OR*)。

图 4 ｜孟德尔随机化森林图分析了炎症相关蛋白对血浆代谢物的因果关系

胞介素 17C 和肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子] 介导的骨质疏松症风险增加。5α- 雄甾烷 -3α，17β- 单硫酸二醇 (1) 在趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1 与骨质疏松症因果关系中中介效应比例为 0.043(0.005−0.082)，在化因子 (C-X-C 基序) 配体 11 与骨质疏松症因果关系中的中介效应比例为 0.030(0.005−0.055)。5α- 雄甾烷 -3α，17β- 单硫酸二醇 (2) 在趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11 与骨质疏松症因果关系中中介效应比例为 0.041(0.010−0.071)。亚精胺在趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11 与骨质疏松症因果关系中中介效应比例为 0.125(0.058−0.192)，A- 酮戊二酸与琥珀酸比值在其中的中介效应比例为 0.125(0.058−0.192)，脯氨酸与反式 -4- 羟脯氨酸比值的中介效应比例为 0.008(0.020−0.098)。白细胞介素 17C 与骨质疏松症因果关系中 12，13- 二羟基十八碳烯酸中介效应比例为 0.145(0.067−0.223)，A- 酮戊二酸与琥珀酸比值中介效应比例为 0.136(0.060−0.212)。肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子与骨质疏松症因果关系中胡椒碱代谢物 $C_{16}H_{19}NO_3$(3) 的硫酸盐水平中介效应比例为 0.114(0.048−0.179)，腺苷 3′，5′- 环单磷酸腺苷中介效应比例为 0.113(0.041−0.184)。

3 讨论 Discussion

据查阅文献发现，此研究是第一次基于公开的全基因组关联研究数据对炎症相关蛋白和骨质疏松症的因果关系以及血浆代谢物在该关系中的中介作用进行孟德尔随机化分析的观察研究。既往研究大部分为局限于暴露因素 (炎症相关蛋白或代谢物) 对于骨质疏松症风险影响的两样本孟德尔随机化分析或双向孟德尔随机化分析，如：陈帅等 [4] 通过两样本孟德尔随机化分析方法研究炎症细胞因子与骨密度之间的因果关系；高志杰等 [25] 通过孟德尔随机化研究发现了 6 种血液代谢物与骨质疏松症之间存在因果关系。但是这些研究缺少反向因果孟德尔随机化分析，使得结果可信程度受到影响。同时两样本孟德尔随机化研究只是单纯研究暴露与结局的因果关系，缺少对该关系中的中介成分及

表 6 | 两步孟德尔随机化分析炎症相关蛋白、血浆代谢物和骨质疏松症之间的因果关系

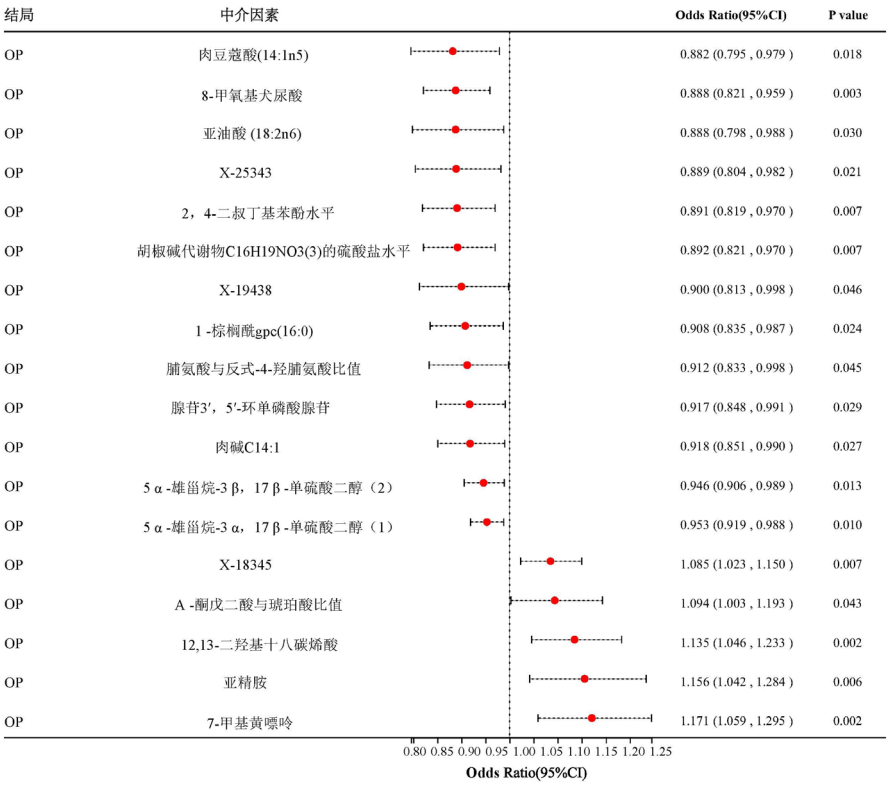
结局	暴露	中介因素	beta all±se	beta1±se	beta2±se	beta indirect±se	中介效应比例 (95%*CI*)
骨质疏松症	神经鞘胚素	1− 棕榈酰 gpc (16:0)	−0.111±0.046	0.092±0.046	−0.097±0.043	−0.009±0.006	0.081 (0.027−0.134)
	神经鞘胚素	X-25343	−0.111±0.046	−0.153±0.045	−0.118±0.051	0.018±0.009	NA
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1	肉豆蔻酸 (14:1n5)	0.096±0.048	0.101±0.038	−0.126±0.053	−0.013±0.008	NA
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1	5α− 雄甾烷 −3α，17β− 单硫酸二醇 (1)	0.096±0.048	−0.086±0.041	−0.048±0.019	0.004±0.004	0.043 (0.005−0.082)
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1	肉碱 C14:1	0.096±0.048	0.089±0.040	−0.086±0.039	−0.008±0.005	NA
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1	8− 甲氧基犬尿酸	0.096±0.048	0.099±0.050	−0.119±0.040	−0.012±0.007	NA
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1	亚油酸 (18:2n6)	0.096±0.048	0.099±0.040	−0.118±0.055	−0.012±0.008	NA
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1	X-19438	0.096±0.048	−0.088±0.044	−0.105±0.052	0.009±0.007	0.096 (0.026−0.166)
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	5α− 雄甾烷 −3β，17β− 单硫酸二醇 (2)	0.140±0.050	−0.103±0.040	−0.055±0.022	0.006±0.004	0.041 (0.010−0.071)
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	5α− 雄甾烷 −3α，17β− 单硫酸二醇 (1)	0.140±0.050	−0.086±0.040	−0.048±0.019	0.004±0.004	0.030 (0.005−0.055)
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	2，4− 二叔丁基苯酚水平	0.140±0.050	0.082±0.037	−0.115±0.043	−0.009±0.006	NA
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	腺苷 3′，5′− 环单磷酸腺苷	0.140±0.050	0.085±0.041	−0.087±0.040	−0.007±0.005	NA
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	亚精胺	0.140±0.050	0.120±0.044	0.145±0.053	0.017±0.009	0.125 (0.058−0.192)
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	X-18345 levels	0.140±0.050	0.108±0.049	0.081±0.030	0.009±0.006	0.062 (0.021−0.104)
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	A− 酮戊二酸与琥珀酸比值	0.140±0.050	0.083±0.038	0.090±0.044	0.007±0.005	0.053 (0.017−0.090)
	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11	脯氨酸与反式 −4− 羟脯氨酸比值	0.140±0.050	−0.089±0.037	−0.092±0.046	0.008±0.005	0.008 (0.020−0.098)
	白细胞介素 17C	12，13− 二羟基十八碳烯酸	0.083±0.041	0.095±0.039	0.127±0.042	0.012±0.006	0.145 (0.067−0.223)
	白细胞介素 17C	A− 酮戊二酸与琥珀酸比值	0.083±0.041	0.126±0.039	0.090±0.044	0.011±0.006	0.136 (0.060−0.212)
	肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子	7− 甲基黄嘌呤	0.103±0.052	−0.119±0.046	0.158±0.051	−0.019±0.010	NA
	肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子	胡椒碱代谢物 $C_{16}H_{19}NO_3$(3) 的硫酸盐水平	0.103±0.052	−0.102±0.046	−0.114±0.042	0.012±0.007	0.114 (0.048−0.179)
	肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子	腺苷 3′，5′− 环单磷酸腺苷	0.103±0.052	−0.133±0.049	−0.087±0.040	0.012±0.007	0.113 (0.041−0.184)

表注：beta 为等位基因的效应值；beta all 为暴露 (炎症相关蛋白)− 结局 (骨质疏松症) 孟德尔随机化分析的总效应值；beta1 为暴露 (炎症相关蛋白)− 中介 (血浆代谢物) 孟德尔随机化分析效应值；beta2 为中介 (血浆代谢物)− 结局 (骨质疏松症) 孟德尔随机化分析的效应值；beta indirect 为暴露 (炎症相关蛋白)− 结局 (骨质疏松症) 孟德尔随机化分析的中介效应的效应值；NA 为无数据。

中介作用进行分析，深度不足。因此此研究采用双向孟德尔随机化研究结合中介孟德尔随机化研究分析炎症相关蛋白和骨质疏松症的因果关系以及血浆代谢物在该关系中的中介作用。

在此次大规模孟德尔随机化分析研究中发现 5 种炎症相关蛋白与骨质疏松症存在因果关系。关于可能的潜在机制，文章使用两步孟德尔随机化分析作为中介分析方法，发现了 5 种炎症相关蛋白和骨质疏松症相关，以及 11 种血浆代谢物在其中发挥中介效应。文章认为神经鞘胚素与骨质疏松症呈负相关，1− 棕榈酰 gpc (16 ： 0) 增加了神经鞘胚素介导的负向调控骨质疏松症风险的作用。趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11、白细胞介素 17C 和肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子与骨质疏松症呈正相关。α− 雄甾烷 −3α，17β− 单硫酸二醇、亚精胺、α− 酮戊二酸与琥珀酸比值、脯氨酸与反式 −4− 羟脯氨酸比值、12，13− 二羟基十八碳烯酸、α− 酮戊二酸与琥珀酸比值、胡椒碱代谢物 $C_{16}H_{19}NO_3$(3) 的硫酸盐水平、腺苷 3′，5′− 环单磷酸腺苷水平的升高均可导致炎症相关蛋白 (趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11、白细胞介素 17C 和肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子) 介导的骨质疏松症风险增加。

通过查阅相关文献发现炎症相关蛋白通过多种机制调控骨质疏松症。脂肪组织干细胞可分化为成骨细胞并分泌神经鞘胚素等神经营养因子参与对骨质疏松症的调控 [26]。文章的结果显示，神经鞘胚素与骨质疏松症呈负相关，这种负相关可能与脂肪组织干细胞分泌神经鞘胚素并调控成骨分化有关。HU 等 [27] 证实趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1 与骨矿物质密度呈负相关。周子墨等 [28] 分析认为趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1 是成骨分化核心基因。KIM 等 [29] 证实，矮小相关转录因子 3 表达的缺失通过调节非小细胞肺癌中的趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 11 来促进癌症相关的骨破坏。KORBECKI 等 [30] 研究发现趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1 参与诱导破骨细胞成熟，即促进骨吸收。因此，文章认为趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1 可能是通过同时抑制成骨分化和促进破骨分化参与的骨质疏松症的发生。白细胞介素 17 通过上调核转录因子 κB 受体激活因子配体的分泌刺激破骨分化进一步促进骨吸收 [31]，因此，白细胞介素 17 是通过促进骨吸收参与骨质疏松症的形成。在此次研究中，肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子与骨质疏松症呈正相关。LI 等 [32] 通过研究发现肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子通过早期生长反应因子 1 刺激破骨因子的产生，进一步促进骨吸收。但是李克颖等 [33] 通过对比正常组与患者血清中指标差异，发现老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者人群血清中肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子含量较正常人群低。再继续查阅文献后肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子与糖尿病密切相关 [34-35]。所以，李克颖等 [33] 研究出现与该研究相反的结果可能是由于其研究的对象是 2 型糖尿病合并骨质疏松导致的。考虑到孟德尔随机化研究结果受到所选工具变量和全基因组关联研究数据的影响，所以在此研究中未显示与骨质疏松症显著关联的炎症



图注：此图表示以血浆代谢物为暴露因素，骨质疏松症 (OP) 为结局因素进行孟德尔随机化结果的森林图。效应量为比值比 (*OR*)。

图 5 ｜孟德尔随机化森林图分析血浆代谢物对骨质疏松症的因果关系

相关蛋白也并非一定无关联，如陈帅等[4]研究发现白细胞介素 8 就与腰椎骨密度之间呈正相关；YI 等[36]通过孟德尔随机化研究发现巨噬细胞集落刺激因子及巨噬细胞炎性蛋白等与骨质疏松症发生风险降低相关。

文章结果所发现的具有中介作用的血浆代谢物在既往研究中已被认为与骨质疏松症密切相关。KONG 等[37]发现亚精胺基线浓度升高与骨质疏松性骨折风险增加相关。α- 酮戊二酸改善老年小鼠骨髓间充质干细胞的年龄相关表型，促进其增殖、集落形成、迁移和成骨潜能[38]。间充质干细胞代谢异常可由琥珀酸异常积累引起，琥珀酸异常是成骨分化异常的关键因素[39]。成骨细胞依靠氨基酸转运体 SLC38A2 提供脯氨酸，促进软骨内成骨[40]。12，13- 二羟基十八碳烯酸可能对骨骼肌产生特异性作用，增加脂肪酸摄取、氧化和线粒体活性[41]。LEE 等[42]发现 α- 酮戊二酸作为一种表观遗传辅助因子干扰破骨细胞分化。α- 酮戊二酸是一种参与成骨的内源性代谢中间体，在成骨分化和矿化以及抑制成骨细胞分化中起着关键作用[43]。琥珀酸通过与破骨细胞谱系细胞上的特异性受体结合，在体外和体内刺激破骨细胞的生成[44]。NISHIHARA 等[45]研究表明，腺苷 3′，5′- 环单磷酸腺苷是介导成骨细胞表型变化的重要因子。此外，另外两种未知的代谢物 X-18345 和 X-19438 也被证实与 5 种炎症相关蛋白和骨质疏松症相关。然而，鉴于它们难以捉摸的结构和功能特征，从这些代谢物中提取更多有趣的见解带来了相当大的挑战。尽管如此，此次孟德尔随机化分析研究为深入研究这些神秘分子的奥秘提供了新的机会。

文章的研究结果表明，炎症相关蛋白可能通过与其他关键介质 (如血浆代谢物) 的相互作用来调节发生骨质疏松症的风险，从而放大或降低对骨质疏松症的易感性，这种作用模式可能通过调节成骨细胞和破骨细胞的活性来实现，从而进一步调节骨形成和骨吸收。此次研究包含了几个值得注意的优势，这些优势对于提供暴露与骨质疏松症风险之间因果关系的有力证据至关重要，因此具有重要的临床意义。这些优势包括孟德尔随机化设计的利用、不同数据源的集成、双向孟德尔随机化分析和中介分析的实现。总之，这些方法学方法能够较为全面地探索因果关系，并促进对骨质疏松症背后复杂机制更深入的理解。

尽管如此，这项研究仍有一定的局限性。首先，文章的分析仅针对欧洲人口进行，这限制了研究结果对其他种族群体的推广。对于中国人群来说，缺乏足够的全基因组关联研究的公共数据供文章进行结果验证，因此，在未来研究中将着手就此研究方向进行中国人群的全基因组关联研究。其次，尽管文章努力识别和消除任何异常变异，但必须承认垂直多效性对研究结果的潜在影响。为了提高研究结果的准确性、可信程度和适用性，在未来研究中需要继续扩大样本量和种族来源，以尽量减少混杂因素的影响，以便更全面地了解所观察到的关联。

综上所述，文章通过双向孟德尔随机化结合中介孟德尔随机化研究分析炎症相关蛋白、血浆代谢物和骨质疏松症之间的因果关系。此次研究发现了 5 种炎症相关蛋白会影响骨质疏松症的风险，并且 11 种血浆代谢物在其中发挥中介效应，其中神经鞘胚素与骨质疏松症呈负相关，1- 棕榈酰 gpc(16 ： 0) 增加了神经鞘胚素介导的负向调控骨质疏松症风险的作用。希望这些发现能够有助于揭示炎症相关蛋白与骨质疏松症发展之间复杂机制的重要性，为基于微生物组的治疗干预和针对骨质疏松症管理中代谢物的靶向干预提供新的视角。

致谢：感谢 Fengenn 数据库、Zhao JH 课题组和 Chen Y 课题组提供的全基因组关联研究汇总数据。

作者贡献：吕浩、张舸、江渟和王久香负责研究设计。吕浩和张舸负责数据整理及论文撰写。胡芷苜和王岩负责数据分析处理。楚庆松和周瑶负责数据检验。王久香负责文章修改和校对。江渟负责文章研究方向把控及指导。

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稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] GOPINATH V. Osteoporosis. Med Clin N Am. 2023;107(2):213-225.
[2] MUNIYASAMY R, MANJUBALA I. Insights into the mechanism of osteoporosis and the available treatment options. Curr Pharm Biotechno. 2024;25(12):1538-1551.
[3] WANG Z, ZHANG X, CHENG X, et al. Inflammation produced by senescent osteocytes mediates age-related bone loss. Front Immunol. 2023;14:1114006.
[4] 陈帅，金杰，韩化伟，等. 两样本孟德尔随机化分析循环炎症细胞因子与骨密度的因果关联 [J]. 中国组织工程研究，2025,29(8):1556-1564.
[5] XU J, YU L, LIU F, et al. The effect of cytokines on osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling in osteoporosis: a review. Front Immunol. 2023;14:1222129.
[6] FANG CL, LIU B, WAN M. "Bone-SASP" in skeletal aging. Calcified Tissue Int. 2023;113(1):68-82.
[7] GUIJAS C, MONTENEGRO-BURKE JR, WARTH B, et al. Metabolomics activity screening for identifying metabolites that modulate phenotype. Nat Biotechnol. 2018;36(4):316-320.
[8] FAN J, JAHED V, KLAVINS K. Metabolomics in bone research. Metabolites. 2021;11(7):434.
[9] 张海永，黄景文，谢冰颖，等. 骨疏康治疗去卵巢大鼠骨质疏松的腰椎代谢组学分析 [J]. 中国组织工程研究，2022,26(32):5185-5190.
[10] WANG J, WANG Y, ZENG Y, et al. Feature selection approaches identify potential plasma metabolites in postmenopausal osteoporosis patients. Metabolomics. 2022;18(11):86.
[11] 廖欣宇，王福科，王国梁. 骨组织工程支架的进展与挑战 [J]. 中国组织工程研究，2021,25(28):4553-4560.
[12] 董佳乐，魏远好，张洪武. 基于知识图谱的骨缺损治疗可视化分析 [J]. 中国组织工程研究，2022,26(18):2906-2913.
[13] 周宇翔，沈烈军，万诗雨，等. 骨免疫调节特性骨组织工程支架在修复骨缺损中的应用和发展 [J]. 中国组织工程研究，2024,28(29):4734-4740.
[14] CHEN Z, XING F, ZHOU Y, et al. Integrated osteoimmunomodulatory strategies based on designing scaffold surface properties in bone regeneration. J Mater Chem B. 2023;11(29):6718-6745.
[15] HE J, GAI J. Genome-Wide association studies (GWAS). Methods Mol Biol. 2023;2638:123-146.
[16] BIRNEY E. Mendelian Randomization. Cold Spring Harb Perspect Med. 2022;12(4):a041302.
[17] BOWDEN J, HOLMES MV. Meta-analysis and mendelian randomization: a review. Res Synth Methods. 2019;10(4):486-496.
[18] ZHAO JH, STACEY D, ERIKSSON N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets. Nat Immunol. 2023;24(9):1540-1551.
[19] CHEN Y, LU T, PETTERSSON-KYMMER U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases. Nat Genet. 2023;55(1):44-53.
[20] 于航天，赵妍，龚昂未，等. 血脂与心力衰竭风险的因果关系及冠状动脉疾病的中介作用：一项孟德尔随机化研究 [J]. 心血管病学进展，2024,45(1):91-96.
[21] BOWDEN J, DAVEY SG, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. Int J Epidemiol. 2015;44(2):512-525.
[22] PIERCE BL, BURGESS S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators. Am J Epidemiol. 2013;178(7):1177-1184.
[23] BROADBENT JR, FOLEY CN, GRANT AJ, et al. MendelianRandomization v0.5.0: updates to an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data. Wellcome Open Res. 2020;5:252.
[24] 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. Nat Genet. 2018;50(5):693-698.
[25] 高志杰，汪悦东，张志海. 血液代谢物与骨质疏松症的孟德尔随机化研究 [J]. 中国骨质疏松杂志，2024,30(8):1164-1168.
[26] RHODE SC, BEIER JP, RUHL T. Adipose tissue stem cells in peripheral nerve regeneration-In vitro and in vivo. J Neurosci Res. 2021;99(2):545-560.
[27] HU Y, WANG L, ZHAO Z, et al. Cytokines CCL2 and CXCL1 may be potential novel predictors of early bone loss. Mol Med Rep. 2020;22(6):4716-4724.
[28] 周子墨，柳达，陈森相，等. 成骨分化内源性竞争性 lncRNA-miRNA-mRNA 网络与核心基因的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志，2021,27(12):1792-1799.
[29] KIM HJ, PARK J, LEE SK, et al. Loss of RUNX3 expression promotes cancer-associated bone destruction by regulating CCL5, CCL19 and CXCL11 in non-small cell lung cancer. J Pathol. 2015;237(4):520-531.
[30] KORBECKI J, GASSOWSKA-DOBROWOLSKA M, WOJCIK J, et al. The importance of CXCL1 in physiology and noncancerous diseases of bone, bone marrow, muscle and the nervous system. Int J Mol Sci. 2022;23(8):4205.
[31] CHOI M, PARK S, YI JK, et al. Overexpression of hepatic serum amyloid A1 in mice increases IL-17-producing innate immune cells and decreases bone density. J Biol Chem. 2021;296:100595.
[32] LI L, AMERI AH, WANG S, et al. EGR1 regulates angiogenic and osteoclastogenic factors in prostate cancer and promotes metastasis. Oncogene. 2019;38(35):6241-6255.
[33] 李克颖，杜娟. 老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 TNF-α 和 TWEAK 水平变化及临床意义 [J]. 中国老年学杂志，2023,43(15):3748-3751.
[34] 张小洁，袁芳，王藤颐，等. 糖尿病肾脏病患者中医证型与血清维生素 D 和炎症因子的关系研究进展 [J]. 中医药导报，2024,30(3):132-134.
[35] TOUPCHIAN O, ABDOLLAHI S, SALEHI-ABARGOUEI A, et al. The effects of resveratrol supplementation on PPARalpha, p16, p53, p21 gene expressions, and sCD163/sTWEAK ratio in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind controlled randomized trial. Phytother Res. 2021;35(6):3205-3213.
[36] YI KJ, KANG RM, ZHANG YY, et al. Causal relationship between circulating inflammatory factors and osteoporosis: a bidirectional Mendelian randomization study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2024;28(6):2237-2249.
[37] KONG SH, KIM JH, SHIN CS. Serum spermidine as a novel potential predictor for fragility fractures. J Clin Endocr Metab. 2021;106(2):582-591.
[38] WANG Y, DENG P, LIU Y, et al. Alpha-ketoglutarate ameliorates age-related osteoporosis via regulating histone methylations. Nat Commun. 2020;11(1):5596.
[39] CAI W, ZHANG J, YU Y, et al. Mitochondrial transfer regulates cell fate through metabolic remodeling in osteoporosis. Adv Sci. 2023;10(4):e2204871.
[40] SHEN L, YU Y, KARNER CM. SLC38A2 provides proline and alanine to regulate postnatal bone mass accrual in mice. Front Physiol. 2022;13:992679.
[41] STANFORD KI, LYNES MD, TAKAHASHI H, et al. 12, 13-diHOME: an exercise-induced lipokine that increases skeletal muscle fatty acid uptake. Cell Metab. 2018;27(5):1111-1120.
[42] LEE S, KIM HS, KIM MJ, et al. Glutamine metabolite alpha-ketoglutarate acts as an epigenetic co-factor to interfere with osteoclast differentiation. Bone. 2021;145:115836.
[43] CHENG C, XING Z, HU Q, et al. A bone-targeting near-infrared luminescence nanocarrier facilitates alpha-ketoglutarate efficacy enhancement for osteoporosis therapy. Acta Biomater. 2024;173:442-456.
[44] GUO Y, XIE C, LI X, et al. Succinate and its G-protein-coupled receptor stimulates osteoclastogenesis. Nat Commun. 2017;8:15621.
[45] NISHIHARA S, IKEDA M, OZAWA H, et al. Role of cAMP in phenotypic changes of osteoblasts. Biochem Biophys Res Commun. 2018;495(1):941-946.

（责任编辑：WJ，ZN，WL，YJ）