

端粒长度与 10 种常见肌肉骨骼疾病的关系孟德尔随机化分析

罗伟东¹, 蒲彬^{2,3}, 古鹏², 黄枫¹, 郑晓辉¹, 陈福洪³

<https://doi.org/10.12307/2025.221>

投稿日期: 2023-12-18

采用日期: 2024-02-02

修回日期: 2024-03-06

在线日期: 2024-03-21

中图分类号:

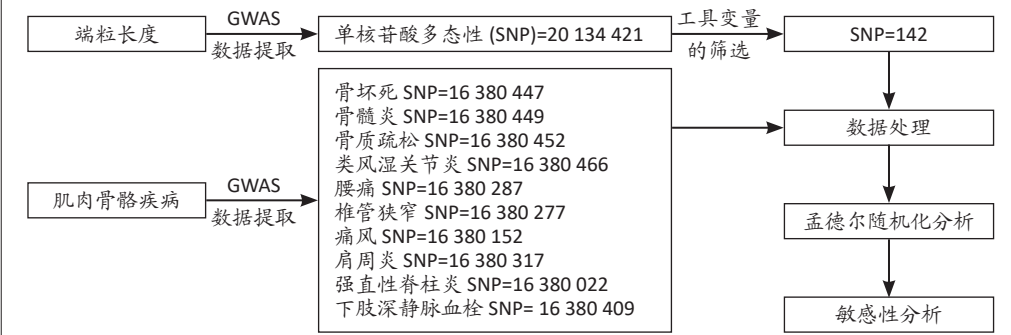
R459.9; R318; R68

文章编号:

2095-4344(2025)03-00654-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 分析端粒长度与 10 种常见肌肉骨骼疾病的风险关系



文题释义:

孟德尔随机化: 是一种利用自然遗传变异来模拟随机对照试验的方法, 该方法基于全基因组关联研究, 使用遗传变异作为工具变量, 以推断可改变的暴露与疾病之间的因果关系。

肌肉骨骼疾病: 包括一系列身体肌肉、骨骼、韧带及关节损伤的疾病, 这些疾病可能导致骨骼系统的结构、功能或代谢的异常, 引起一系列症状, 包括但不限于疼痛、运动障碍、变形等。

摘要

背景: 多项观察性研究表明, 端粒长度与肌肉骨骼疾病之间存在潜在的关联, 然而它们之间的潜在机制仍不清楚。

目的: 利用两样本孟德尔随机化分析来探索端粒长度与肌肉骨骼疾病之间的遗传因果关系。

方法: 从英国生物银行中获得端粒长度的全基因组关联研究汇总数据。从FinnGen财团中获得了关于10种常见肌肉骨骼疾病(骨坏死、骨髓炎、骨质疏松、类风湿关节炎、腰痛、椎管狭窄、痛风、肩周炎、强直性脊柱炎和下肢深静脉血栓)的全基因组关联研究汇总数据。使用逆方差加权、孟德尔随机化-Egger和加权中位数方法评估端粒长度与10种肌肉骨骼疾病的因果关系, 逆方差加权作为主要的孟德尔随机化分析方法, 并进行敏感性分析探讨结果稳健性。

结果与结论: ①逆方差加权法结果表明, 遗传预测的端粒长度与类风湿关节炎 ($OR=0.78$, $95\%CI: 0.64-0.95$, $P=0.015$) 和骨坏死 ($OR=0.56$, $95\%CI: 0.36-0.90$, $P=0.016$) 风险之间存在负向因果关系, 但未发现端粒长度与其他 8 种肌肉骨骼疾病之间存在因果关系 (P 均 > 0.05)。②敏感性分析结果表明因果关系稳健, 孟德尔随机化 -Egger 截距分析未检测到潜在的水平多效性 (P 均 > 0.05)。③此项孟德尔随机化研究支持端粒长度对类风湿关节炎和骨坏死的保护作用的结论, 然而, 未来将需要更多的基础和临床研究来验证。

关键词: 端粒长度; 肌肉骨骼疾病; 孟德尔随机化; 全基因组关联研究; 单核苷酸多态性; 因果关系; 工具变量

Mendelian randomization study on the association between telomere length and 10 common musculoskeletal diseases

Luo Weidong¹, Pu Bin^{2,3}, Gu Peng², Huang Feng¹, Zheng Xiaohui¹, Chen Fuhong³

¹The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China; ²The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China; ³Department I of Orthopedics, Suining Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Hospital, North Sichuan Medical College, Suining 629000, Sichuan Province, China
Luo Weidong, MD candidate, Associate chief physician, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Corresponding author: Chen Fuhong, Chief physician, Master's supervisor, Department I of Orthopedics, Suining Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Hospital, North Sichuan Medical College, Suining 629000, Sichuan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Multiple observational studies have suggested a potential association between telomere length and musculoskeletal diseases. However, the underlying mechanisms remain unclear.

¹广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市 510000; ²广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市 510000; ³川北医学院附属遂宁市中医医院骨一科, 四川省遂宁市 629000

第一作者: 罗伟东, 男, 1981年生, 广东省梅州市人, 汉族, 广州中医药大学在读博士, 副主任医师, 主要从事骨缺损修复与再生研究。

通讯作者: 陈福洪, 主任医师, 硕士生导师, 川北医学院附属遂宁市中医医院骨一科, 四川省遂宁市 629000

<https://orcid.org/0000-0002-3006-0456> (罗伟东); <https://orcid.org/0009-0004-8129-3497> (陈福洪)

基金资助: 广州市科技计划项目 (202201020267), 项目负责人: 罗伟东; 国家中医药名家工作室建设项目 (黄枫工作室 N75, 2022年), 项目负责人: 黄枫; 四川省遂宁市中医药管理局科学技术研究专项课题 (SN2021B11), 项目负责人: 陈福洪

引用本文: 罗伟东, 蒲彬, 古鹏, 黄枫, 郑晓辉, 陈福洪. 端粒长度与 10 种常见肌肉骨骼疾病的关系孟德尔随机化分析 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(3):654-660.



OBJECTIVE: To investigate the genetic causal relationship between telomere length and musculoskeletal diseases using two-sample Mendelian randomization analysis.

METHODS: Genome-wide association study summary data of telomere length were obtained from the UK Biobank. Genome-wide association study summary data of 10 common musculoskeletal diseases (osteonecrosis, osteomyelitis, osteoporosis, rheumatoid arthritis, low back pain, spinal stenosis, gout, scapulohumeral peri-arthritis, ankylosing spondylitis and deep venous thrombosis of lower limbs) were obtained from the FinnGen consortium. Inverse variance weighting, Mendelian randomization-Egger and weighted median methods were used to evaluate the causal relationship between telomere length and 10 musculoskeletal diseases. Inverse variance weighting was the primary Mendelian randomization analysis method, and sensitivity analysis was performed to explore the robustness of the results.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Inverse variance-weighted results indicated a negative causal relationship between genetically predicted telomere length and rheumatoid arthritis (odds ratio=0.78, 95% confidence interval: 0.64–0.95, $P=0.015$) and osteonecrosis (odds ratio=0.56, 95% confidence interval: 0.36–0.90, $P=0.016$). No causal relationship was found between telomere length and the other eight musculoskeletal diseases (all $P > 0.05$). (2) Sensitivity analysis affirmed the robustness of these causal relationships, and Mendelian randomization-Egger intercept analysis found no evidence of potential horizontal pleiotropy (all $P > 0.05$). (3) This Mendelian randomized study supports that telomere length has protective effects against rheumatoid arthritis and osteonecrosis. However, more basic and clinical research will be needed to support our findings in the future.

Key words: telomere length; musculoskeletal disease; Mendelian randomization; genome-wide association study; single nucleotide polymorphism; causal relationship; instrumental variable

Funding: Guangzhou Science and Technology Planning Project, No. 202201020267 (to LWD); National Traditional Chinese Medicine Expert Studio Construction Project (Huang Feng Studio N75, 2022) (to HF); Special Research Project on Science and Technology of the Traditional Chinese Medicine Administration Bureau of Suining City, Sichuan Province, No. SN2021B11 (to CFH)

How to cite this article: LUO WD, PU B, GU P, HUANG F, ZHENG XH, CHEN FH. Mendelian randomization study on the association between telomere length and 10 common musculoskeletal diseases. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(3):654-660.

0 引言 Introduction

肌肉骨骼疾病包括一系列身体肌肉、骨骼、韧带及关节损伤的疾病，常引发持续性慢性疼痛和运动功能障碍^[1]。肌肉骨骼疾病作为严重影响全球人群健康的一类疾病^[1-2]，其发病机制一直备受关注。近年来，科学家们致力于深入探究细胞层面的生物学变化，以期更全面地理解与肌肉骨骼健康相关的因素。

端粒是一种位于染色体末端的DNA-蛋白质结构，由大量串联重复的简单DNA序列组成，其主要功能是维护基因组的完整性，防止基因受到损害。它们作为生物衰老的潜在标志物，与多种疾病和生理过程相关联^[3]。已有研究证明，端粒与心血管疾病、2型糖尿病以及导致死亡的非血管、非癌症原因导致的死亡有关^[4-6]。除了在维持基因组稳定性和细胞老化中发挥着关键作用外，端粒还与肌肉骨骼疾病的风险存在特定的生物学联系。以往研究发现，端粒长度与骨密度和骨质疏松症、关节软骨老化和握力有关^[7-10]，这凸显了端粒在不同生理过程中的多重作用，为深入探究其在健康和疾病中的具体机制提供了有益的线索。

然而，这些研究在区分病因与疾病之间的因果关系方面存在挑战，且由于未测量的混杂或反向因果关系，存在证据不足的问题。近年来，为解决观察性研究和随机对照试验的局限性，孟德尔随机化研究崭露头角^[11]。

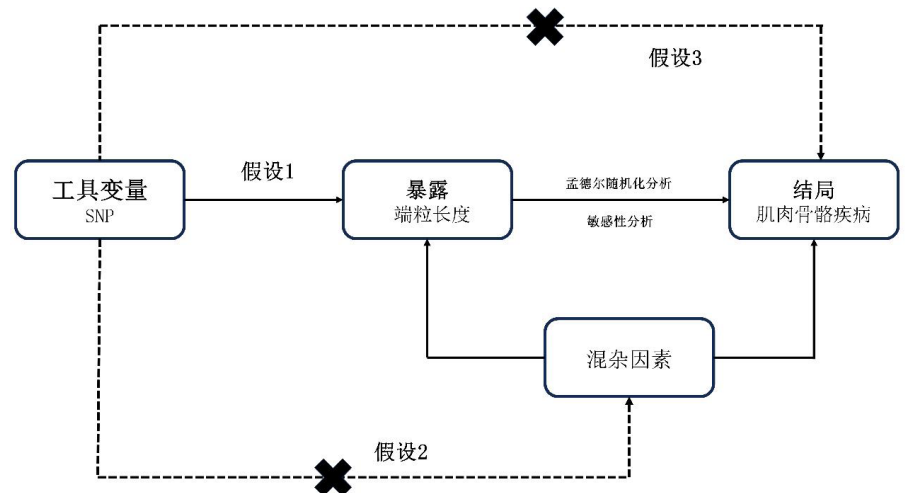
孟德尔随机化基于全基因组关联研究，利用自然遗传变异来模拟随机对照试验，以遗传变异作为工具变量，推断可改变的暴露与疾病之间的因果关系^[12]。等位基因在受精卵形成过程中随机分配给后代，其固定基因型不受疾病发展而改变，有效避免混杂倚倚和反向因果关系^[13]。这一方法提供了更可靠的因果推断，为探索病因和疾病之间的关系提供了新的途径。

因此，文章采用了两样本孟德尔随机化分析方法来探索端粒长度与肌肉骨骼疾病之间的因果关系。研究结果有望为肌肉骨骼疾病的发病机制提供新的视角，并为未来个性化预防和治疗肌肉骨骼疾病制定更加精准有效的策略，从而更好地服务于全球人群的健康。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 设计 孟德尔随机化的基本原理是使用与暴露和结局相关的遗传变异作为工具变量来推断两者之间是否存在因果关联。目前的孟德尔随机化分析基于3个关键假设：**①**工具变量需与暴露密切相关；**②**工具变量与影响“暴露-结局”的混杂因素无关；**③**工具变量仅通过暴露影响结局，见图1。在目前的研究中，两样本孟德尔随机化分析首次被用于评估端粒长度与10种常见的肌肉骨骼疾病之间的因果关系。该研究是基于使用孟德尔随机化(STROBE-MR)指南加强流行病学观察性研究的报告进行的^[14]。

1.2 时间及地点 于2023年11月在广州中医药大学第一附属医院完成。



图注：SNP 为单核苷酸多态性。

图1 | 研究设计概述和孟德尔随机化设计的假设示意图

1.3 资料

1.3.1 暴露数据 端粒长度的汇总数据来自英国生物银行,其中包括472 174名具有欧洲血统的个体。端粒长度定义为在混合白细胞群中使用多重定量聚合酶链反应测定法测量的平均白细胞端粒长度,然后对数转换以接近于正态分布^[15]。

1.3.2 结局数据 检索了有关肌肉骨骼疾病的全基因组关联研究汇总数据,这些疾病包括骨坏死(604例病例和209 575例对照)、骨髓炎(842例病例和209 575例对照)、骨质疏松症(3 203例病例和209 575例对照)、类风湿性关节炎(6 329例病例和212 463例对照)、腰痛(13 178例病例和164 682例对照)、椎管狭窄(9 169例病例和164 682例对照)、痛风(3 756例病例和147 221例对照)、肩周炎(2 942例病例和167 641例对照)、强直性脊柱炎(1 462例病例和164 682例对照)和下肢深静脉血栓(4 576例病例和190 028例对照),数据细节见表1。此次研究仅分析了已由各自国家机构的研究伦理委员会批准的公开可用的摘要级统计数据,因此不需要额外通过新的伦理审查委员审批。

1.4 方法

1.4.1 工具变量 当全基因组显著性阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$ 时,与每个端粒长度相关的单核苷酸多态性被选为潜在的工具变量。为了确保用作工具变量的遗传变异之间的独立性,将用于分组的连锁不平衡阈值设置为 $R^2 < 0.001$,窗口大小为1 000 kb。为了在不同的分析中选择作为工具变量的单核苷酸多态性的准确性和一致性,如果在全基因组关联研究分析中缺少结果的变种,则不用代理单核苷酸多态性取代,并将最小等位基因频率设置为0.01。使用PhenoScanner V2 (<http://www.phenoscanter.medschl.cam.ac.uk/>)寻找并去除与混杂因素(如体质量指数和吸烟等)相关的单核苷酸多态性。此外,文章协调了暴露和结果数据集的效应等位基因,排除了所有带有回文的单核苷酸多态性。弱工具变量通常是与暴露因子没有强相关性的工具变量,在解释暴露因子的遗传变异方面效果较差。弱工具变量的存在导

致估计值与真实值的偏差增加。 F 统计量衡量工具变量的强度。计算 F 统计量的公式为: $F = [(N-K-1)]/k \times [R^2/(1-R^2)]$,其中 N 表示暴露的全基因组关联研究样本量, K 为单核苷酸多态性的个数, r^2 为暴露数据库中由单核苷酸多态性解释的变异占比。 R^2 的公式为: $R^2 = 2 \times \text{MAF} \times (1 - \text{MAF}) \times \beta^2$,其中 MAF 指的是次要等位基因频率, β 指暴露的影响值^[16]。

1.4.2 孟德尔随机化分析 在孟德尔随机化分析中运用了逆方差加权法随机效应模型,MR-Egger回归和加权中位数。与逆方差加权法固定效应相比,逆方差加权法随机效应模型的结果在工具变量选择存在异质性的情况下保持稳健,参数估计更保守、更现实^[17]。因此,文章将逆方差加权法随机效应模型的结果判断为孟德尔随机化分析的主要结局。为了使结论更可靠,要求至少逆方差加权法随机效应模型的结果是显著的,同时加权中位数和MR-Egger的结果与逆方差加权法随机效应模型的结果必须方向相同。

孟德尔随机化分析后,采用Cochran的 Q 检验评估端粒长度对10种肌肉骨骼疾病影响的异质性。当Cochran's Q 检验的 $P < 0.05$ 时,则表示单核苷酸多态性之间存在异质性,采用逆方差加权法的随机效应模型进行最终孟德尔随机化分析^[18]。文章使用了MR-Egger回归用于确定潜在的方向性多效性,当截距项的值接近于0和 $P > 0.05$ 时,表示不存在水平多效性^[19]。此外,文章还生成了漏斗图来直观地评估多效性。当漏斗图对称时,没有潜在的异质性^[20]。

1.5 主要观察指标 端粒长度与10种常见的肌肉骨骼疾病的因果关联和敏

感性分析验证结果的可靠性。

1.6 统计学分析 所有统计分析均使用R软件(4.1.0)中的“TwoSampleMR”包进行。肌肉骨骼疾病作为结局,效应值为二分类变量,采用比值比和95%CI表示。所有呈现的 P 值均为双侧,统计学显著性设置为5%水平。为了控制假阳性错误率,采用保守的Bonferroni调整 P 值阈值来确定因果关系,将 $P < 0.05/10 = 0.005$ 视为具有显著因果关系;将 $P < 0.05$ 视为存在潜在因果关系^[21]。该文章的统计学方法已经通过广州中医药第一附属医院统计学专家审核。

2 结果 Results

2.1 工具变量筛选结果 根据该研究工具变量筛选标准,首先从端粒长度暴露数据集中共筛选出142个密切相关且无连锁不平衡的单核苷酸多态性,并剔除了1个与混杂因素相关的单核苷酸多态性(rs75664430),然后通过全基因组关联研究提取结局的数据,进行合并暴露与结局数据集,并删除存在回文结构的单核苷酸多态性($n=20$),最终共纳入121个单核苷酸多态性作为工具变量进行孟德尔随机化分析。所有单核苷酸多态性的 F 统计量均大于10(29.66-1 542.92),表明存在弱工具偏倚的可能性较小。

2.2 端粒长度对10种常见肌肉骨骼疾病的影响 逆方差加权法、MR-Egger和加权中位数用于评估端粒长度与10种常见肌肉骨骼疾病风险之间是否存在因果关系。结果支持端粒长度与类风湿性关节炎和骨坏死之间存在提示性因果关系。逆方差加权法模型表明,遗传预测的端粒长度与类风湿性关节炎($OR=0.78$, 95%CI: 0.64-

表1 | 孟德尔随机化研究中的GWAS数据汇总信息

暴露或结局	GWAS数据ID号	数据来源	年份	样本量	种族	SNP个数
端粒长度	ieu-b-4879	GWAS meta-analysis	2021	472 174	欧洲	20 134 421
骨坏死	finn-b-M13_OSTEONECROSIS	FinnGen	2021	210 179	欧洲	16 380 447
骨髓炎	finn-b-M13_OSTEOMYELITIS	FinnGen	2021	210 417	欧洲	16 380 449
骨质疏松	finn-b-M13_OSTEOPOROSIS	FinnGen	2021	212 778	欧洲	16 380 452
类风湿性关节炎	finn-b-M13_RHEUMA_INCLAVO	FinnGen	2021	218 792	欧洲	16 380 466
腰痛	finn-b-M13_LOWBACKPAIN	FinnGen	2021	177 860	欧洲	16 380 287
椎管狭窄	finn-b-M13_SPINSTENOSIS	FinnGen	2021	173 851	欧洲	16 380 277
痛风	finn-b-M13_GOUT	FinnGen	2021	150 977	欧洲	16 380 152
肩周炎	finn-b-M13_ADHCAPSULITIS	FinnGen	2021	170 583	欧洲	16 380 317
强直性脊柱炎	finn-b-M13_ANKYLOSPON	FinnGen	2021	166 144	欧洲	16 380 022
下肢深静脉血栓	finn-b-i9_PHELETHROMBVTLOW	FinnGen	2021	194 604	欧洲	16 380 409

表注: GWAS为全基因组关联; SNP为单核苷酸多态性; FinnGen为芬兰数据库。

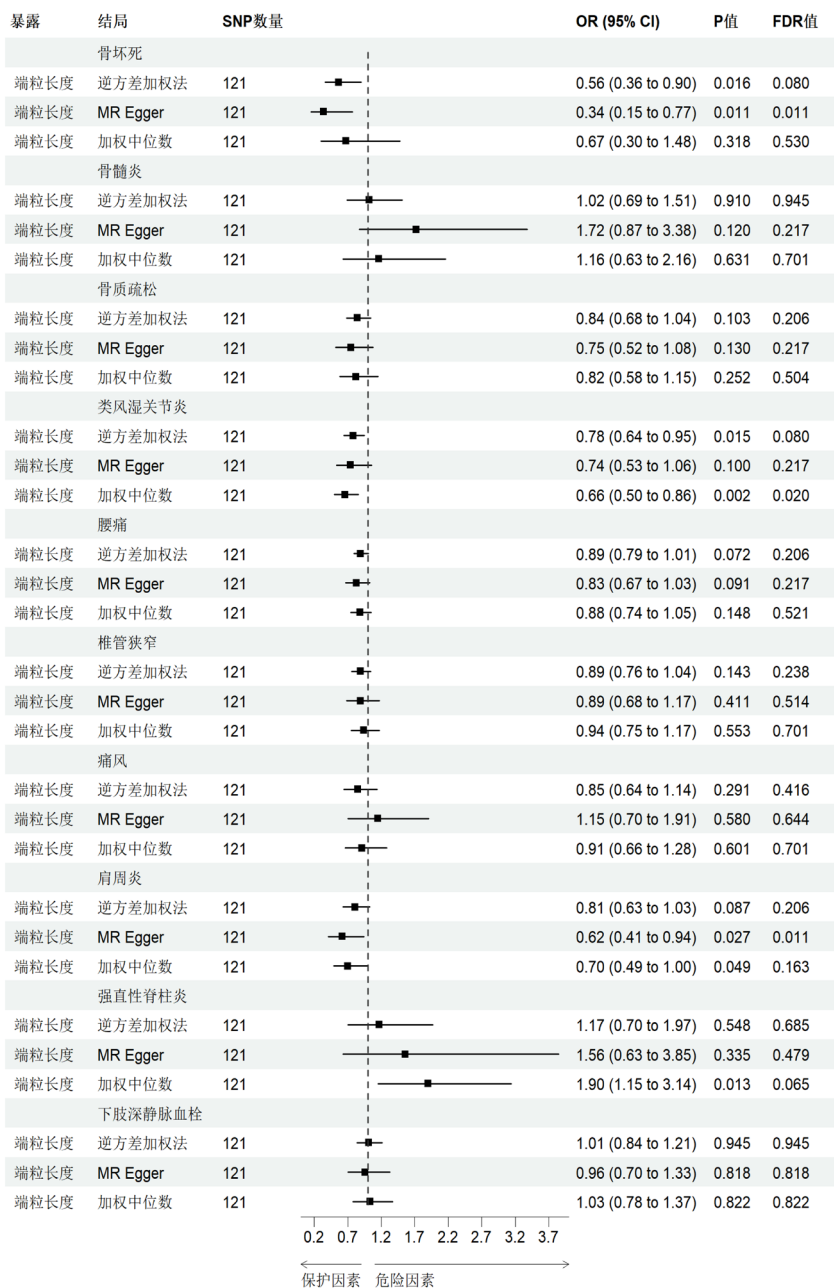
0.95, $P=0.015$), 骨坏死 ($OR=0.56$, $95\%CI: 0.36-0.90$, $P=0.018$) 的风险降低相关, 见图 2。虽然 MR-Egger 和加权中位数的结果不完全支持端粒长度与类风湿关节炎和骨坏死之间存在因果关系, 但逆方差加权法、MR-Egger 和加权中位数的结果方向一致 (OR 值均 < 1), 见图 2。该研究结果未发现端粒长度与其他 8 种肌肉骨骼疾病之间存在因果关系。

2.3 敏感性分析结果 异质性和水平多效性所有结果如表 2 所示, MR-Egger_intercept 分析均未检测到潜在的水平多效性 (P 均 > 0.05), 说明工具变量并不显著通过暴露以外的途径影响结局。由于端粒长度与类风湿关节炎、腰痛、椎管狭窄、痛风、肩周炎和强直性脊柱炎所选的工具变量之间存在显著异质性 ($P < 0.05$), 故研究均采用随机效应模型进行分析。此外, 所有漏斗图中呈现的因果效应分布具有基本对称性, 未见明显偏倚, 见图 3。

3 讨论 Discussion

近年来, 端粒长度与肌肉骨骼疾病风险的关系备受关注, 但该文是第一个大规模的双样本孟德尔随机化研究, 以调查端粒长度和肌肉骨骼疾病之间的潜在因果关系。文章的研究结果表明, 遗传预测的端粒长度与骨坏死和类风湿关节炎风险呈负相关; 然而, 没有孟德尔随机化证据支持端粒长度的遗传易感性与其他 8 种常见的肌肉骨骼疾病风险之间存在潜在的因果关系; 这些发现在敏感性分析中通常是稳健的。

文章的研究与既往研究一致, 均提示端粒长度和类风湿关节炎之间存在关联。多项研究观察到类风湿关节炎患者 CD34 造血祖细胞和外周血白细胞的端粒长度明显短于健康对照组^[22-23], 而相应的血清样本中端粒缩短标志物(几丁质酶和 N-乙酰氨基葡萄糖苷酶)的平均水平高于健康对照^[24]。一些荟萃分析进一步支持了这些观察结果^[25-26]。尽管文章尚未明确端粒长度如何确切改变类风湿关节炎风险的机制, 但有几种可能的解释。首先, 端粒缩短可能导致免疫系统的异常激活, 这可能



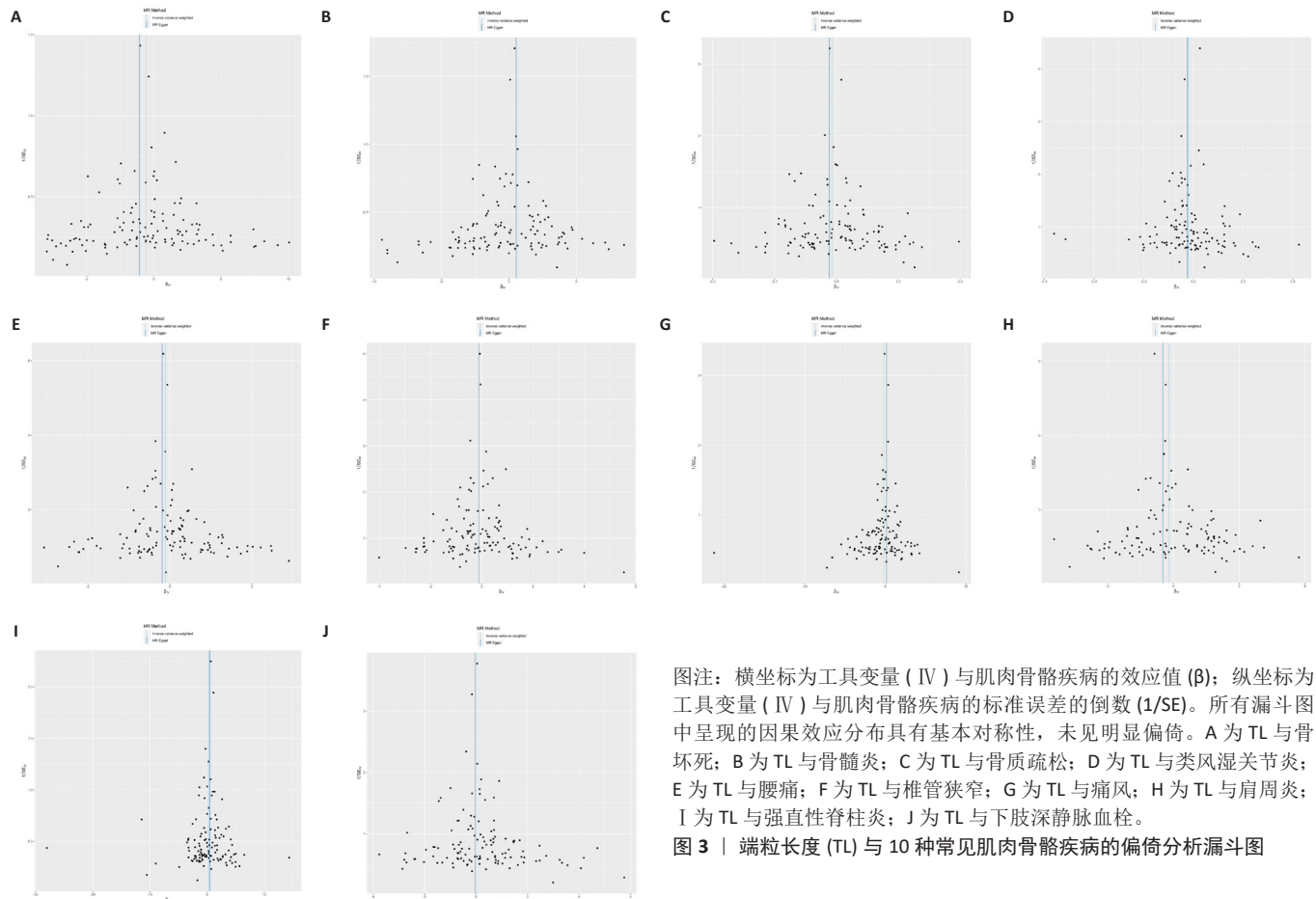
图注: 横坐标代表端粒长度与肌肉骨骼疾病的患病风险的 OR 值 (比值比), < 1 为保护因素, > 1 为危险因素; 端粒长度对于类风湿关节炎和骨坏死具有保护作用 ($P < 0.05$)。端粒长度与其他 8 种肌肉骨骼疾病无明显因果关系 ($P > 0.05$)。

图 2 | 端粒长度和 10 种常见肌肉骨骼疾病的孟德尔随机化结果图

表 2 | 端粒长度与 10 种常见肌肉骨骼疾病因果关系的敏感性分析结果

暴露	结局	异质性检验		水平多效性检验	
		MR-Egger P 值	IVW P 值	MR-Egger_intercept	P 值
端粒长度	骨坏死	0.497	0.467	0.017	0.143
	骨髓炎	0.558	0.496	-0.018	0.069
	骨质疏松	0.394	0.406	0.004	0.476
	类风湿关节炎	< 0.001	< 0.001	0.002	0.752
	腰痛	0.010	0.010	0.003	0.414
	椎管狭窄	0.006	0.007	0.000	0.983
	痛风	< 0.001	< 0.001	-0.011	0.156
	肩周炎	0.020	0.015	0.009	0.128
	强直性脊柱炎	< 0.001	< 0.001	-0.010	0.448
	下肢深静脉血栓	0.203	0.220	0.002	0.742

表注: MR 为孟德尔随机化; IVW 为逆方差加权法。



图注：横坐标为工具变量 (IV) 与肌肉骨骼疾病的效应值 (β)；纵坐标为工具变量 (IV) 与肌肉骨骼疾病的标准误差的倒数 ($1/SE$)。所有漏斗图中呈现的因果效应分布具有基本对称性，未见明显偏倚。A 为 TL 与骨坏死；B 为 TL 与骨髓炎；C 为 TL 与骨质疏松；D 为 TL 与类风湿关节炎；E 为 TL 与腰痛；F 为 TL 与椎管狭窄；G 为 TL 与痛风；H 为 TL 与肩周炎；I 为 TL 与强直性脊柱炎；J 为 TL 与下肢深静脉血栓。

图 3 | 端粒长度 (TL) 与 10 种常见肌肉骨骼疾病的偏倚分析漏斗图

引发对自身组织的攻击，从而导致类风湿关节炎的发生^[27]。其次，研究表明白细胞端粒缩短会引发白细胞介素 6 等炎性细胞因子的分泌增加，这反过来又可能导致炎症负荷增加，进一步导致关节破坏和全身症状^[28]。最后，缩短的端粒可能导致细胞中氧化应激的增加，增殖和修复的能力下降，从而引起细胞的炎症反应，导致关节组织更容易受到损伤，进而增加患类风湿关节炎的风险^[29]。这些解释提供了生物学上的合理性，但为了更深入地了解端粒长度在类风湿关节炎发展中的作用，进一步研究是必要的。

该研究揭示了端粒长度与骨坏死的患病风险增加有关，这有趣的发现为当前的研究领域带来了新的视角。骨坏死是由于血液供应受损而导致的骨组织局部死亡，通常发生在关节附近的骨头，其最常见于股骨头部。有研究采用实时荧光定量 PCR 技术检测 36 例股骨头坏死患者和 127 例对照组 (股骨颈骨折) 滑膜组织中的

端粒长度为相对长度，证明了端粒长度与股骨头坏死患者的临床病理特征之间没有关联^[30-31]。然而，由于个体在出生时的端粒长度存在差异，而该研究主要涉及年龄较大的患者且未纳入遗传因素的考虑，因此在人群研究中难以确立端粒长度与股骨头坏死之间的因果关系。因此，该研究运用孟德尔随机化方法，克服了上述缺点，证明了端粒长度与骨坏死的患病风险增加有关。第一，端粒缩短可能引发免疫系统失调，激活异常免疫反应，导致慢性炎症，进而增加骨组织受损的可能性^[32]。第二，端粒缩短可能加速细胞凋亡，阻碍骨组织的有效修复，从而增加骨坏死的发生风险^[33]。第三，端粒长度的缩短可能与血液供应不足有关。血液供应对于骨骼的正常生理功能至关重要，而端粒较短可能导致血管的老化和损害，从而影响骨骼的血液灌注，增加骨坏死的风险^[34]。这些机制相互作用，共同为端粒长度与骨坏死关联提供了潜在的生物学解释。

端粒长度与骨质疏松症之间的联系仍然没有定论。关于这种关系，不同的研究报告了相互矛盾的结果。一项研究发现，在 60 岁以下的女性中，较长的端粒长度与更大的骨密度相关，但影响大小随着年龄的增加而下降，并且在男性中没有观察到相似的关联^[8]。相反，另一项研究则未能发现端粒长度与骨质疏松症之间的存在关联^[35]。这种不一致性的发现可能源于样本差异及研究方法的不同或其他未知因素的影响。文章的研究没有提供证据支持端粒长度与骨质疏松的遗传易感性之间存在因果关系，这表明端粒长度与骨质疏松的发展之间可能没有直接的因果关系。尽管端粒缩短通常与细胞老化有关，老化的细胞可能对骨组织的维护和修复能力下降，从而可能增加患骨质疏松的风险，但是仍然需要更深入的研究来验证，并进一步探讨潜在因素对这一关系的影响。

然而，该研究没有发现端粒长度与骨髓炎、腰痛、椎管狭窄、痛

风、肩周炎和强直性脊柱炎之间的任何联系，这似乎与现有的研究报道结果不一致。DENG等^[36]研究证实外周血白细胞端粒长度较短与创伤后慢性骨髓炎有关。LE MAITRE等^[37]研究发现，腰椎间盘突出患者的平均端粒长度明显短于非退变患者。DECHSUPA等^[38]指出，腰椎管狭窄患者的肥厚黄韧带组织端粒长度较非肥厚黄韧带组织更短。KALSON等^[39]发现端粒长度缩短与肩周炎的患病风险增加有关。另外，痛风患者的端粒侵蚀程度在任何年龄都比任何年龄的健康人更高，端粒长度更短^[40-41]。TAMAYO等^[42]在一项横断面研究中发现，以持续性全身炎症为特征的风湿性疾病患者的外周血白细胞端粒比对照组更长。这些矛盾的结果可能是由于不同疾病之间的生物学差异、研究设计不同或测量方法的差异。与文章的研究方法相比，上述研究都是横断面设计，患者和对照组数量相对较少，这使得对不同年龄、不同地区患者数据的分析具有挑战性，难以确定因果关系。未来的研究需要深入探讨端粒长度在不同疾病中的作用及其潜在机制，以更全面地理解这一关联。

该研究未观察到端粒长度与下肢深静脉血栓之间的关联，这一关联在当前文献中也未见报道。有两个因素可以解释这种联系。第一，孟德尔遗传定律的复杂性。孟德尔遗传定律描述了基因遗传的一般规律，但下肢深静脉血栓是一个多因素性疾病，与单一基因或遗传因素可能无法完全解释。端粒长度可能只是其中的一个遗传因素，而其他影响血栓形成的遗传变异或环境因素可能对研究结果产生影响。第二，样本特征和研究设计。孟德尔随机化研究的样本可能具有一定的特定性，例如特定的人口、年龄组或疾病风险群体。如果样本中未涵盖容易受到端粒长度影响的个体亚群，可能会影响到对端粒长度与下肢深静脉血栓关联的观察。总体而言，未观察到端粒长度与下肢深静脉血栓之间的关联可能是由于多因素性疾病、样本特征和血栓形成机制的复杂性。未来的研究需要考虑更广泛的人群和更全面的遗传和环境因素，以深入探讨端粒长度与下肢深静脉血栓之

间的潜在关联。

端粒长度在肌肉骨骼疾病发生和进展中的作用是复杂的，并且具有潜在的相互作用性。尽管文章的孟德尔随机化分析能够排除它们相互作用的影响，并避免地存在局限性。首先，文章的结果是统计分析的产物，端粒长度与肌肉骨骼疾病的相关性研究较少，缺乏理论支持。未来，需要更多的基础和临床研究来支持文章的结果内容。其次，研究采用了暴露和结局的摘要水平数据，而非个体水平的数据，因此未能进行亚组分析，例如年龄和性别，这一限制影响了文章对未观察到显著关联的疾病进行解析的能力。在未来调查端粒长度和肌肉骨骼疾病之间的相关性时，应当更全面地考虑这些因素对整体结果的影响。最后，不同人群之间存在遗传多样性，鉴于该文仅使用了来自欧洲血统个体的遗传数据，因此在将该结论推广到非欧洲人群时需要更为谨慎。为了更全面地了解端粒长度与肌肉骨骼疾病之间的关系，未来的研究需要着重扩大样本范围，纳入更广泛的种族人群，以确保文章的结论具有更广泛的适用性。

作者贡献：文章设计、孟德尔随机化分析以及论文撰写由罗伟东和蒲彬完成。全基因组关联研究基因筛选由古鹏完成。资料收集者由郑晓辉和黄枫完成。陈福洪参与审校和终审定稿。

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》及《孟德尔随机化研究的报告规范 (STROBE-MR)》。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] MADAN I, GRIME PR. The management of musculoskeletal disorders in the workplace. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(3):345-355.
- [2] SAFIRI S, KOLAH AA, CROSS M, et al. Prevalence, deaths, and disability-adjusted life years due to musculoskeletal disorders for 195 countries and territories 1990-2017. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(4):702-714.
- [3] LOPEZ-OTIN C, BLASCO MA, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153(6):1194-1217.
- [4] HAYCOCK PC, HEYDON EE, KAPTOGE S, et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g4227.
- [5] ZHAO J, MIAO K, WANG H, et al. Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(11):e79993.
- [6] RODE L, NORDESTGAARD BG, BOJENSEN SE. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64, 637 individuals from the general population. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv074.
- [7] NIELSEN BR, LINNEBERG A, BENDIX L, et al. Association between leukocyte telomere length and bone mineral density in women 25-93 years of age. *Exp Gerontol*. 2015;66: 25-31.
- [8] TAO L, HUANG Q, YANG R, et al. The age modification to leukocyte telomere length effect on bone mineral density and osteoporosis among Chinese elderly women. *J Bone Miner Metab*. 2019;37(6): 1004-1012.
- [9] HARBO M, DELAISSE JM, KJAERGAARD-ANDERSEN P, et al. The relationship between ultra-short telomeres, aging of articular cartilage and the development of human hip osteoarthritis. *Mech Ageing Dev*. 2013;134(9):367-372.
- [10] BAYLIS D, NTANI G, EDWARDS MH, et al. Inflammation, telomere length, and grip strength: a 10-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(1):54-63.
- [11] SEKULA P, DEL GRECO MF, PATTARO C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(11):3253-3265.
- [12] GREEN HD, JONES A, EVANS JP, et al. A genome-wide association study identifies 5 loci associated with frozen shoulder and implicates diabetes as a causal risk factor. *PLoS Genet*. 2021;17(6):e1009577.

- [13] LOH PR, KICHAEV G, GAZAL S, et al. Mixed-model association for biobank-scale datasets. *Nat Genet.* 2018;50(7):906-908.
- [14] GIBSON MJ, SPIGA F, CAMPBELL A, et al. Reporting and methodological quality of studies that use Mendelian randomisation in UK Biobank: a meta-epidemiological study. *BMJ Evid Based Med.* 2023;28(2):103-110.
- [15] CODD V, DENNIFF M, SWINFIELD C, et al. Measurement and initial characterization of leukocyte telomere length in 474, 074 participants in UK Biobank. *Nat Aging.* 2022;2(2):170-179.
- [16] SHIM H, CHASMAN DI, SMITH JD, et al. A multivariate genome-wide association analysis of 10 LDL subfractions, and their response to statin treatment, in 1868 Caucasians. *PLoS One.* 2015;10(4):e0120758.
- [17] BORENSTEIN M, HEDGES LV, HIGGINS JP, et al. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2010;1(2):97-111.
- [18] BOWDEN J, DEL GRECO MF, MINELLI C, et al. Improving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization: moving beyond the NOME assumption. *Int J Epidemiol.* 2019;48(3):728-742.
- [19] HARTWIG FP, DAVEY SMITH G, BOWDEN J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption. *Int J Epidemiol.* 2017;46(6):1985-1998.
- [20] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *Int J Epidemiol.* 2015;44(2):512-525.
- [21] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome. *Elife.* 2018;7:e34408.
- [22] COLMEGNA I, DIAZ-BORJON A, FUJII H, et al. Defective proliferative capacity and accelerated telomeric loss of hematopoietic progenitor cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):990-1000.
- [23] TAMAYO M, MOSQUERA A, REGO JI, et al. Differing patterns of peripheral blood leukocyte telomere length in rheumatologic diseases. *Mutat Res.* 2010;683(1-2):68-73.
- [24] GAMAL RM, HAMMAM N, ZAKARY MM, et al. Telomere dysfunction-related serological markers and oxidative stress markers in rheumatoid arthritis patients: correlation with diseases activity. *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3239-3246.
- [25] LEE YH, BAE SC. Association between shortened telomere length and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2018;77(2):160-167.
- [26] ZENG Z, ZHANG W, QIAN Y, et al. Association of telomere length with risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis and Mendelian randomization. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(5):940-947.
- [27] WAGNER CL, HANUMANTHU VS, TALBOT CC JR., et al. Short telomere syndromes cause a primary T cell immunodeficiency. *J Clin Invest.* 2018;128(12):5222-5234.
- [28] RODIER F, COPPE JP, PATIL CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol.* 2009;11(8):973-979.
- [29] YADAV S, MAURYA PK. Correlation between telomere length and biomarkers of oxidative stress in human aging. *Rejuvenation Res.* 2022;25(1):25-29.
- [30] LEE SW, LIM KH, LEE KJ, et al. No association between telomere length and osteonecrosis of the femoral head. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):176.
- [31] DJORDJEVIC K, MILOJEVIC SAMANOVIC A, VESELINOVIC M, et al. Oxidative stress mediated therapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(11):1938.
- [32] POONPET T, SAETAN N, TANAVALEE A, et al. Association between leukocyte telomere length and angiogenic cytokines in knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):118-125.
- [33] WANG H, CHEN Q, LEE SH, et al. Impairment of osteoblast differentiation due to proliferation-independent telomere dysfunction in mouse models of accelerated aging. *Aging Cell.* 2012;11(4):704-713.
- [34] WILLEIT P, WILLEIT J, BRANDSTATTER A, et al. Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(8):1649-1656.
- [35] SANDERS JL, CAULEY JA, BOUDREAU RM, et al. Leukocyte telomere length is not associated with BMD, osteoporosis, or fracture in older adults: results from the health, aging and body composition study. *J Bone Miner Res.* 2009;24(9):1531-1536.
- [36] DENG S, LIU S, XU S, et al. Shorter telomere length in peripheral blood leukocytes is associated with post-traumatic chronic osteomyelitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2020;21(9):773-777.
- [37] LE MAITRE CL, FREEMONT AJ, HOYLAND JA. Accelerated cellular senescence in degenerate intervertebral discs: a possible role in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):R45.
- [38] DECHSUPA S, YINGSAKMONGKOL W, LIMTHONGKUL W, et al. Relative telomere length and oxidative DNA damage in hypertrophic ligamentum flavum of lumbar spinal stenosis. *PeerJ.* 2018;6:e5381.
- [39] KALSON NS, BROCK TM, MANGINO M, et al. Reduced telomere length is associated with fibrotic joint disease suggesting that impaired telomere repair contributes to joint fibrosis. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190120.
- [40] VAZIRPANAH N, KIENHORST LBE, VAN LOCHEM E, et al. Patients with gout have short telomeres compared with healthy participants: association of telomere length with flare frequency and cardiovascular disease in gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1313-1319.
- [41] QI M, YU J, PING F, et al. Leukocyte telomere length independently predicts hyperuricemia risk in a longitudinal study of the Chinese population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2024;34(1):230-234.
- [42] TAMAYO M, PERTEGA S, MOSQUERA A, et al. Individual telomere length decay in patients with spondyloarthritis. *Mutat Res.* 2014;765:1-5.

(责任编辑: WJ, ZN, WL, YJ)