

# 血清血脂 7 项与骨关节炎的关系：IEU OPEN GWAS 数据库欧洲人群的大样本分析

吴振桦<sup>1</sup>, 张锡玮<sup>2</sup>, 王一品<sup>2</sup>, 李倩倩<sup>1</sup>

https://doi.org/10.12307/2025.916

投稿日期：2024-10-08

采用日期：2024-11-30

修回日期：2024-12-20

在线日期：2025-01-10

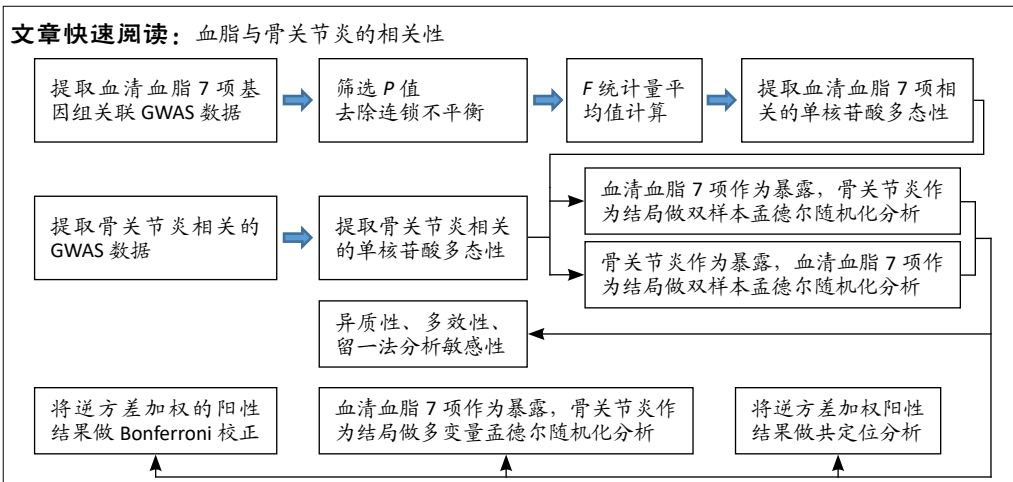
中图分类号：

R446.1; R363; R684.3

文章编号：

2095-4344(2025)32-07004-11

文献标识码：A



## 文题释义：

**孟德尔随机化：**是一种基于遗传变异的因果推断方法，用于评估暴露因素与疾病或其他结局之间的因果关系。孟德尔随机化的核心原理是利用遗传变异在自然界中的随机分配特性，减少混杂因素和反向因果的影响。孟德尔随机化分析以单核苷酸多态性作为工具变量，这些单核苷酸多态性与暴露因素具有已知的因果关联，同时不直接关联于其他混杂变量或结局。

**共定位分析：**用于评估两种或多种表型是否共享相同的遗传变异调控信号。共定位分析的目的是区分不同表型的关联信号是由独立的遗传变异引起，还是源于同一遗传变异的作用，其通过量化基因座中变异的贝叶斯后验概率或联合分布，评估基因表达数量性状基因座、表现遗传调控位点与疾病关联信号之间的重叠情况。

## 摘要

**背景：**骨关节炎是与代谢异常密切相关的复杂性疾病，然而以往研究仅涉及有限的血脂指标，未进行更全面的血脂谱分析。深入探讨血脂 7 项与骨关节炎之间的因果关系，不仅有助于理解骨关节炎的发病机制，还能为其预防和临床依据。

**目的：**探讨血脂与骨关节炎的因果关系。

**方法：**使用来自 IEU OPEN GWAS 数据库的血脂 7 项和骨关节炎的全基因组关联分析统计数据进行分析，工具变量采用显著单核苷酸多态性，通过双样本孟德尔随机化分析得出血脂 7 项(血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B、载脂蛋白 AI 和载脂蛋白 A1)与骨关节炎(骨关节炎、膝或髌骨关节炎、膝骨关节炎和髌骨关节炎)的因果关系，以逆方差加权为主要效应，MR-Egger 回归法和加权中位数法为补充效应。Bonferroni 校正和反向孟德尔随机化分析保证有效性。采用多变量孟德尔随机化分析进一步破除混杂因素，得出血脂 7 项与骨关节炎的显著因果关系，保证分析的稳健性。采用共定位分析再次确保因果关系的稳健性，并得出显著影响作用的基因位点，使因果关系证据更充分。

**结果与结论：**①双样本孟德尔随机化分析中逆方差加权结果显示，总胆固醇 ( $OR=0.937\ 2$ ,  $95\%CI=0.885\ 6-0.991\ 9$ ,  $P=0.025$ )、低密度脂蛋白胆固醇 ( $OR=0.959\ 4$ ,  $95\%CI=0.923\ 6-0.996\ 6$ ,  $P=0.033$ )、高密度脂蛋白胆固醇 ( $OR=0.911\ 2$ ,  $95\%CI=0.833\ 5-0.996\ 2$ ,  $P=0.04$ )、载脂蛋白 B ( $OR=0.926$ ,  $95\%CI=0.887\ 7-0.967\ 4$ ,  $P=0.000\ 5$ ) 和载脂蛋白 AI ( $OR=0.951\ 2$ ,  $95\%CI=0.911\ 0-0.993\ 1$ ,  $P=0.023$ ) 与骨关节炎呈负相关，总胆固醇 ( $OR=0.892\ 3$ ,  $95\%CI=0.8431-0.944\ 3$ ,  $P=0.000\ 08$ )、三酰甘油 ( $OR=0.938\ 5$ ,  $95\%CI=0.884\ 7-0.995\ 6$ ,  $P=0.035$ ) 和载脂蛋白 B ( $OR=0.911\ 6$ ,  $95\%CI=0.865\ 9-0.959\ 7$ ,  $P=0.000\ 4$ ) 与膝或髌骨关节炎呈负相关，总胆固醇 ( $OR=0.898\ 3$ ,  $95\%CI=0.841\ 2-0.959\ 3$ ,  $P=0.001$ )、高密度脂蛋白胆固醇 ( $OR=0.881\ 2$ ,  $95\%CI=0.794\ 7-0.977\ 0$ ,  $P=0.016$ ) 和载脂蛋白 B ( $OR=0.919\ 0$ ,  $95\%CI=0.869\ 8-0.971\ 0$ ,  $P=0.002$ ) 与膝骨关节炎呈负相关，总胆固醇 ( $OR=0.864\ 5$ ,  $95\%CI=0.797\ 5-0.937\ 3$ ,  $P=0.000\ 4$ )、低密度脂蛋白胆固醇 ( $OR=0.925\ 6$ ,  $95\%CI=0.879\ 5-0.974\ 1$ ,  $P=0.003$ ) 和载脂蛋白 B ( $OR=0.888\ 8$ ,  $95\%CI=0.817\ 6-0.966\ 3$ ,  $P=0.005$ ) 与髌骨关节炎呈负相关；在反向孟德尔随机化分析中结果无统计学差异。②多变量孟德尔随机化分析中逆方差加权结果显示，高密度脂蛋白胆固醇 ( $OR=0.942\ 7$ ,  $95\%CI=0.896\ 1-0.991\ 8$ ,  $P=0.022$ ) 与骨关节炎呈负相关，总胆固醇 ( $OR=0.799$ ,  $95\%CI=0.647\ 8-0.987$ ,  $P=0.037$ ) 和高密度脂蛋白胆固醇 ( $OR=0.865\ 1$ ,  $95\%CI=0.778\ 1-0.961\ 9$ ,  $P=0.007$ ) 与膝骨关节炎呈负相关。③共定位分析结果显示，总胆固醇和低密度脂蛋白与骨关节炎的 H4 后验概率 =99.9%，共同指向一个显著单核苷酸多态性，为 rs13107325。④这些结果采用国际数据库、非亚洲人群，可为中国生物医学及中国人群骨关节炎的临床早期诊断、发病机制理解和预防与治疗提供有价值的借鉴意义和指导作用。

**关键词：**骨关节炎；血清代谢物；血脂；孟德尔随机化；共定位分析；因果关系；工程化组织构建

<sup>1</sup> 辽宁中医药大学，辽宁省沈阳市 110847；<sup>2</sup> 辽宁中医药大学附属医院，辽宁省沈阳市 116600

**第一作者：**吴振桦，男，1997 年生，四川省乐山市人，辽宁中医药大学在读硕士，主要从事骨与关节的损伤治疗与康复的研究。

**通讯作者：**张锡玮，教授，辽宁中医药大学附属医院，辽宁省沈阳市 116600

https://orcid.org/0009-0004-1778-7476(吴振桦)

**基金资助：**辽宁省省直医院改革重点临床科室诊疗能力建设项目 (LNCCC-D53-2015)，项目负责人：张锡玮；沈阳市科技计划项目 (22-321-34-10)，项目负责人：王一品

**引用本文：**吴振桦，张锡玮，王一品，李倩倩. 血清血脂 7 项与骨关节炎的关系：IEU OPEN GWAS 数据库欧洲人群的大样本分析

[J]. 中国组织工程研究，2025，29(32):7004-7014.



# Relationship between seven serum lipid traits and osteoarthritis: a large sample analysis of European population in IEU OPEN GWAS database

Wu Zhenhua<sup>1</sup>, Zhang Xiwei<sup>2</sup>, Wang Yipin<sup>2</sup>, Li Qianqian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning Province, China; <sup>2</sup>Affiliated Hospital, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 116600, Liaoning Province, China

Wu Zhenhua, Master candidate, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning Province, China

**Corresponding author:** Zhang Xiwei, Professor, Affiliated Hospital, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 116600, Liaoning Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** Osteoarthritis is a complex disease closely related to metabolic abnormalities. However, previous studies only involved limited blood lipid indicators and did not conduct more comprehensive blood lipid profile analysis. An in-depth exploration of the causal relationship between the seven items of blood lipids and osteoarthritis will not only help understand the pathogenesis of osteoarthritis, but also provide new research directions and clinical basis for its prevention and treatment.

**OBJECTIVE:** To explore the causal relationship between blood lipids and osteoarthritis.

**METHODS:** The genome-wide association analysis statistical data of 7 items of blood lipids and osteoarthritis from the IEU OPEN GWAS database were used to summarize, and significant single nucleotide polymorphisms were used as instrumental variables. The causal relationship between seven items (serum total cholesterol, triacylglycerol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, apolipoprotein AI and apolipoprotein A1) of blood lipids and osteoarthritis (osteoarthritis, knee or hip osteoarthritis, knee osteoarthritis and hip osteoarthritis) was determined through two-sample Mendelian randomization analysis. The inverse variance weighting was the main effect, and the MR-Egger regression method and the weighted median method were the supplementary effects. Bonferroni correction and reverse Mendelian randomization analysis could ensure validity. Multivariable Mendelian randomization analysis was used to further eliminate confounding factors. A significant causal relationship between seven items of blood lipids and osteoarthritis was obtained to ensure the robustness of the analysis. Co-localization analysis was used to once again ensure the robustness of the causal relationship and identify significantly influencing gene loci, making the evidence of causality more complete.

**RESULTS AND CONCLUSION:** (1) In the two sample Mendelian randomization analysis, the results from inverse variance weighting indicated negative correlations between osteoarthritis and the following serum lipids: total cholesterol ( $OR=0.937\ 2$ ,  $95\%CI=0.885\ 6-0.991\ 9$ ,  $P=0.025$ ), low-density lipoprotein cholesterol ( $OR=0.959\ 4$ ,  $95\%CI=0.923\ 6-0.996\ 6$ ,  $P=0.033$ ), high-density lipoprotein cholesterol ( $OR=0.911\ 2$ ,  $95\%CI=0.833\ 5-0.996\ 2$ ,  $P=0.04$ ), apolipoprotein B ( $OR=0.926\ 7$ ,  $95\%CI=0.887\ 7-0.967\ 4$ ,  $P=0.000\ 5$ ), and apolipoprotein AI ( $OR=0.951\ 2$ ,  $95\%CI=0.911\ 0-0.993\ 1$ ,  $P=0.023$ ). Additionally, total cholesterol ( $OR=0.892\ 3$ ,  $95\%CI=0.843\ 1-0.944\ 3$ ,  $P=0.000\ 08$ ), triglycerides ( $OR=0.938\ 5$ ,  $95\%CI=0.884\ 7-0.995\ 6$ ,  $P=0.035$ ), and apolipoprotein B ( $OR=0.911\ 6$ ,  $95\%CI=0.865\ 9-0.959\ 7$ ,  $P=0.000\ 4$ ) were negatively associated with knee or hip osteoarthritis. For knee osteoarthritis specifically, total cholesterol ( $OR=0.898\ 3$ ,  $95\%CI=0.841\ 2-0.959\ 3$ ,  $P=0.001$ ), high-density lipoprotein cholesterol ( $OR=0.881\ 2$ ,  $95\%CI=0.794\ 7-0.977\ 0$ ,  $P=0.016$ ), and apolipoprotein B ( $OR=0.919\ 0$ ,  $95\%CI=0.869\ 8-0.971\ 0$ ,  $P=0.002$ ) also showed negative correlations. Lastly, with respect to hip osteoarthritis, total cholesterol ( $OR=0.864\ 5$ ,  $95\%CI=0.797\ 5-0.937\ 3$ ,  $P=0.000\ 4$ ), low-density lipoprotein cholesterol ( $OR=0.925\ 6$ ,  $95\%CI=0.879\ 5-0.974\ 1$ ,  $P=0.003$ ), and apolipoprotein B ( $OR=0.888\ 8$ ,  $95\%CI=0.817\ 6-0.966\ 3$ ,  $P=0.005$ ) exhibited negative correlations. No statistically significant differences were found in the reverse Mendelian randomization analysis. (2) In the multivariable Mendelian randomization analysis, the results from inverse variance weighting indicated a negative correlation between high-density lipoprotein cholesterol and osteoarthritis ( $OR=0.942\ 7$ ,  $95\%CI=0.896\ 1-0.991\ 8$ ,  $P=0.022$ ). Additionally, total cholesterol ( $OR=0.799\ 8$ ,  $95\%CI=0.647\ 8-0.987\ 6$ ,  $P=0.037$ ) and high-density lipoprotein cholesterol ( $OR=0.865\ 1$ ,  $95\%CI=0.7781-0.961\ 9$ ,  $P=0.007$ ) were also negatively associated with knee osteoarthritis. (3) Colocalization analysis revealed that total cholesterol and low-density lipoprotein were significantly associated with osteoarthritis at single nucleotide polymorphisms rs13107325 (H4 posterior probability=99.9%). (4) These findings, using international databases and non-Asian populations, provide valuable insights for early clinical diagnosis, understanding the pathogenesis, and researching prevention and treatment of osteoarthritis in Chinese biomedicine and the Chinese population.

**Key words:** osteoarthritis; serum metabolites; lipids; Mendelian randomization; colocalization analysis; causal relationship; engineered tissue construction

**Funding:** Key Reform Clinical Department Diagnosis and Treatment Capacity Building Project of Liaoning Province Provincial Hospitals, No. LNCCC-D53-2015 (to ZXW); Shenyang Science and Technology Planning Project, No. 22-321-34-10 (to WYP)

**How to cite this article:** WU ZH, ZHANG XW, WANG YP, LI QQ. Relationship between seven serum lipid traits and osteoarthritis: a large sample analysis of European population in IEU OPEN GWAS database. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(32):7004-7014.

## 0 引言 Introduction

骨关节炎是一种常见的退行性关节疾病, 现在更被理解为局部和系统的复杂相互作用导致<sup>[1-2]</sup>。已有研究表明, 骨关节炎的发病与肥胖、代谢综合征及全身性炎症有一定关联<sup>[3-5]</sup>。

代谢与低度炎症是骨关节炎发病的主要因素<sup>[6-7]</sup>。在 486 种血清代谢物与骨关节炎及其亚型的全基因组关联研究 (Genome Wide Association Studies, GWAS) 中发现, 大量的代谢物与骨关节炎亚型密切相关<sup>[8]</sup>。高水平的胆固醇抑制了软骨细胞中的低密度脂蛋白受体相关蛋白 3 基因, 对软骨细胞外基质代谢产生不利影响<sup>[9]</sup>, 胆固醇又会影 响氧化应激反应, 对关节软骨产生炎症作用<sup>[10-11]</sup>; 而高密度脂蛋白胆固醇的降低可能具有骨关

炎的发病倾向<sup>[12]</sup>。同样在观察性研究中, 载脂蛋白 AI 会降低骨关节炎的发病风险<sup>[13]</sup>。因此, 血脂作为代谢的重要组成部分, 可能在骨关节炎的发生、发展过程中发挥作用。

孟德尔随机化分析是一种使用特定暴露相关的遗传变异来研究可改变暴露 (即潜在风险因素) 对结果的因果影响的方法<sup>[14]</sup>。基于全基因组关联研究, 利用遗传变异作为工具变量, 可以有效避免混杂因素和反向因果关联的问题<sup>[15-16]</sup>, 为揭示血脂 7 项与骨关节炎之间的潜在因果关系提供了新的途径。共定位分析是评估 2 个性状是否受到相同或不同因果变异的影响, 能够更精确地识别血脂与骨关节炎的共同因果变异, 为二者的因果关系提供更有利证据<sup>[17-18]</sup>。目前已有研

究揭示了血脂与骨关节炎的关系, 但存在暴露表型过少及可能出现混杂因素影响结果的问题, 也有研究分析了二者的因果关系, 但未做共定位分析以确保结果的稳健性。

此次研究旨在通过孟德尔随机化和共定位分析, 探讨血脂 7 项 (血清总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、载脂蛋白 B、载脂蛋白 AI 和载脂蛋白 A1) 与骨关节炎 (骨关节炎、膝或髌骨关节炎、膝骨关节炎和髌骨关节炎) 之间的因果关系以及潜在的分子机制, 以期有助于加深对骨关节炎发病机制的理解, 为该病的预防与治疗研究提供新的代谢标志物及潜在靶点, 以及在常规血脂 7 项中对骨关节炎进行早期诊断。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 设计

该研究是双样本和多变量孟德尔随机化及共定位分析研究，孟德尔随机化设计图如图1所示，该研究满足3大假设：①相关性假设，即血脂7项与骨关节炎之间存在稳固的关联；②独立性假设，即血脂7项与骨关节炎之间无混杂因素；③排他性假设，即工具变量只能通过血脂7项对结局产生影响。该研究暴露为血脂7项表型：总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、载脂蛋白B、载脂蛋白AI和载脂蛋白A1。骨关节炎及其分型：以膝或髌骨关节炎、膝骨关节炎和髌骨关节炎4个表型作为结局。通过孟德尔随机化分析暴露与结局之间的显著关联。F统计量以检验相关性假设；异质性分析、多效性分析和留一法分析以检验结果的有效性和独立性假设。进行反向孟德尔分析，再次确定结果的有效性。对双样本孟德尔随机化阳性结果做Bonferroni校正，以估计假阳性结果。

多变量孟德尔随机化是双样本孟德尔随机化方法的扩展，在双样本孟德尔随机化3大假设的基础上必须满足工具变量等价的假设，见图2。使用与多个可能相关的暴露相关的遗传变异来估计每次暴露对单个结果的影响，保留了使用遗传工具进行因果推理的好处，避免由于混杂引起的偏差。在双样本孟德尔随机化分析出现多个暴露对单个结局均出现阳性结果时，对其进行多变量孟德尔随机化分析，目的是进一步破除多效性和中介效应，使得结果更具独立性，满足独立性假设，以确保结果证据的稳健性，同时也验证排他性假设。

将双样本孟德尔随机化分析阳性结果分别做共定位分析，该方法评估GWAS之间的关联是否一致，增强孟德尔随机化分析中观察到的关联，确保二者之间的关系更加稳固。该研究评估5个相互排斥假设：①H0：表型1和表型2在基因组区域的所有单核苷酸多态位点无显著相关；②H1/H2：表型1或表型2在基因组区域的单核苷酸多态性位点显著相关；③H3：表型1和表型2在基因组区域的单核苷酸多态性位点显著相

关，但由不同的因果变异位点驱动；

④H4：表型1和表型2在基因组区域的单核苷酸多态性位点显著相关，并由同一个因果变异位点驱动。

### 1.2 时间及地点

该研究于2024年9月在辽宁中医药大学完成。

### 1.3 资料

使用GWAS公开汇总统计数据来获得与暴露与结局相关的遗传数据。如果有多个目录可用于提取给定结果的汇总统计数据，首选最新的目录，其次是包含最多病例/对照的目录，以保持分析的稳健性。文章遗传数据均来自IEU OPEN GWAS数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)中欧生物信息研究所(EBI)和美国国家人类基因组研究所(NHGRI)联合开发的人类全基因组关联研究的GWAS目录数据库和牛津大学等开发的英国生物库，具体信息见表1。GWAS目录数据库汇总了全基因组关联研究中报告的基因变异与性状或疾病的关联信息。英国数据库汇总了健康数据、生物标志物和生活方式信息等数据。

## 1.4 方法

### 1.4.1 工具变量选择

该研究从整个基因组中选择单核苷酸多态性，这些单核苷酸多态性在 $5 \times 10^{-8}$ 的阈值下与暴露因子显著相关<sup>[27]</sup>。选择这些单核苷酸多态性作为工具变量，探讨暴露与结果之间的因果关系。当计算单核苷酸多态性时，设置连锁不平衡 $R^2=0.001$ ，区域宽度 $K=10\ 000\text{ kb}$ ， $\text{clump}=\text{TRUE}$ ，保证各单核苷酸多态性的独立关联性<sup>[28]</sup>。通过F统计量对暴露数据评价，确保暴露数据的可行性。

### 1.4.2 孟德尔随机化分析

逆方差加权法作为此次研究中估计总体效应大小的主要方法，具有最高的统计功效，为评估暴露对结果的因果影响提供了一致的估计，确保准确性与可靠性<sup>[29]</sup>。线性回归斜率 $P < 0.05$ 时即为阳性结果，比值比(odds ratio, OR)与95%置信区间(confidence interval, CI)  $< 1$ 时，表示暴露与结局呈负相关，即具有保护关系；OR与95%CI  $> 1$ 时，表

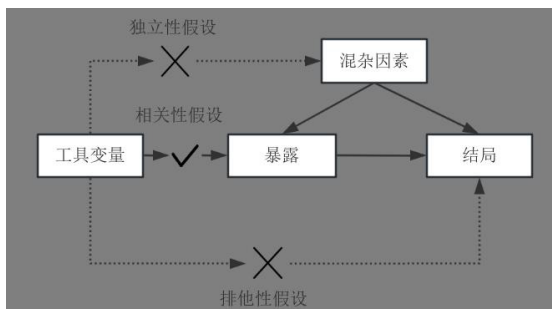
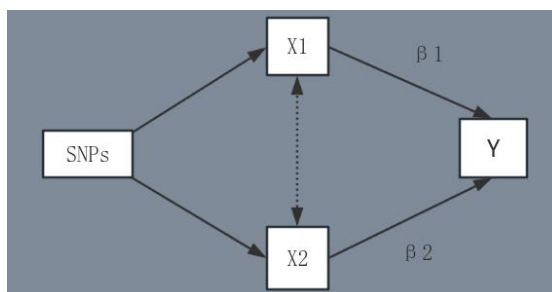


图1 | 双样本孟德尔随机化研究设计流程图



图注：X1或X2是暴露，Y是结局。单核苷酸多态性(SNPs)至少与一个暴露X1或X2相关，X1与X2之间双向的虚线表明二者间在估计β时未对二者关系做出任何假设。

图2 | 多变量孟德尔随机化研究设计流程图

表1 | IEU OPEN GWAS 数据库中的暴露与结局数据

性状	GWAS ID	样本量	单核苷酸多态性数量	人群
总胆固醇 <sup>[29]</sup>	ebi-a-GCST90018974	344 278	19 043 498	欧洲人群
高密度脂蛋白胆固醇 <sup>[20]</sup>	ebi-a-GCST90101746	24 616	21 361 416	欧洲人群
低密度脂蛋白胆固醇 <sup>[21]</sup>	ebi-a-GCST90002412	431 167	16 293 344	欧洲人群
三酰甘油 <sup>[22]</sup>	met-d-Total_TG	115 078	12 321 875	欧洲人群
载脂蛋白B <sup>[23]</sup>	ebi-a-GCST90092809	115 082	11 590 399	欧洲人群
载脂蛋白A1 <sup>[23]</sup>	ebi-a-GCST90092808	115 082	11 590 399	欧洲人群
载脂蛋白AII <sup>[24]</sup>	ebi-a-GCST90019420	10 708	15 567 472	欧洲人群
骨关节炎 <sup>[25]</sup>	ebi-a-GCST90013881	407 746	11 039 204	欧洲人群
膝或髌骨关节炎 <sup>[26]</sup>	ebi-a-GCST007092	417 596	30 265 359	欧洲人群
膝骨关节炎 <sup>[26]</sup>	ebi-a-GCST007090	403 124	29 999 696	欧洲人群
髌骨关节炎 <sup>[26]</sup>	ebi-a-GCST007091	393 873	29 771 219	欧洲人群

示暴露与结局呈正相关,即具有危险关系<sup>[30]</sup>;但对工具变量无效性特别敏感,一旦有偏差,可能会产生不可靠的结果。MR-Egger具有检测和校正水平多效性的作用,但相关性统计功效较低,估计的不确定性较高。加权中位数在高达50%工具变量无效的情况下依然提供一致估计,但统计功效低于逆方差加权法。MR-Egger和加权中位数在双样本孟德尔随机化分析中被用作增强逆方差加权的补充方法,以相互验证补充分析结果的稳健性<sup>[31]</sup>。通过Bonferroni法对逆方差加权P值进行校正,以避免假阳性结果。

**1.4.3 敏感性分析** 该研究采用异质性分析、多效性分析和留一法分析来检验敏感性<sup>[32]</sup>。研究采用Cochran Q检验单核苷酸多态性的异质性,如果结果中无显著的异质性,即Cochran  $Q_P > 0.05$ ,使用固定效应模型,否则采用随机效应模型,随即进行MR-PRESSO测试,以识别去除异常值前后因果估计中的显著影响<sup>[33]</sup>。多效性效应由MR-Egger的截距表示,斜率可产生稳健的多效性孟德尔随机化估计值<sup>[34]</sup>。当水平多效性不显著,即 $P > 0.05$ 时,说明工具变量只与暴露相关,即可采纳其分析结果;反之,说明工具变量与暴露相关具有混杂因素,同时也与混杂因素相关,即不予采纳分析结果。留一法分析,剔除每个单核苷酸多态性以计算检验结果的敏感性,确定具有显著影响的单核苷酸多态性,保证结果的稳健性,并进一步评估结果的可靠性<sup>[35]</sup>。

**1.4.4 多变量孟德尔随机化分析** 多变量孟德尔随机化分析以多个性状作为暴露、单个性状作为结局,分析每个暴露对结局的直接因果影响<sup>[36]</sup>。工具变量的选择同样取显著阈值 $5 \times 10^{-8}$ 。将多个性状组成一组单核苷酸多态性,这些单核苷酸多态性与暴露相关但不会通过这些变量以外的方式影响结果,并在多变量回归分析中估计暴露对结局的独立影响<sup>[37]</sup>。多变量孟德尔随机化分析以逆方差加权作为主要估计效应,但不需要MR-Egger和加权中位数作为补充效应。

**1.4.5 共定位分析** 共定位分析以5种假设H0-H4作为评估的主要方法,暴露与结局的阈值同样采用显著的

$5 \times 10^{-8}$ ,当H4后验概率 $> 75\%$ 时,考虑具有共定位证据,说明2个性状相关且具有相同的因果变异<sup>[38]</sup>,同时得出影响暴露与结局的显著单核苷酸多态性<sup>[39]</sup>。

**1.5 主要观察指标** ①血脂7项与骨关节炎及亚型的因果效应;②敏感性分析检测孟德尔随机化结果的效应值;③共定位分析中2种性状的后验概率。

**1.6 统计学分析** 双样本和多变量孟德尔随机化分析采用RStudio(4.4.1)调用“TwoMendelMR”软件包完成<sup>[33]</sup>。主要指标逆方差加权以P值判断效应, $P < 0.05$ 具有统计学差异。以OR及95%CI值判断暴露结局的关系走向,OR及95%CI均 $< 1$ 表示负相关,反之为正相关。异质性分析采用Cochran Q检验,以Cochran  $Q_P$ 值( $Q_P$  val)判断统计学意义, $Q_P$  val $> 0.05$ 即表示无异质性。多效性分析中, $P > 0.05$ 即表示无水平多效性。留一法分析检验评估结果是否受单一单核苷酸多态性影响。共定位分析采用RStudio(4.3.3)完成<sup>[40]</sup>,H4后验概率 $> 75\%$ 即表示具有共定位证据。

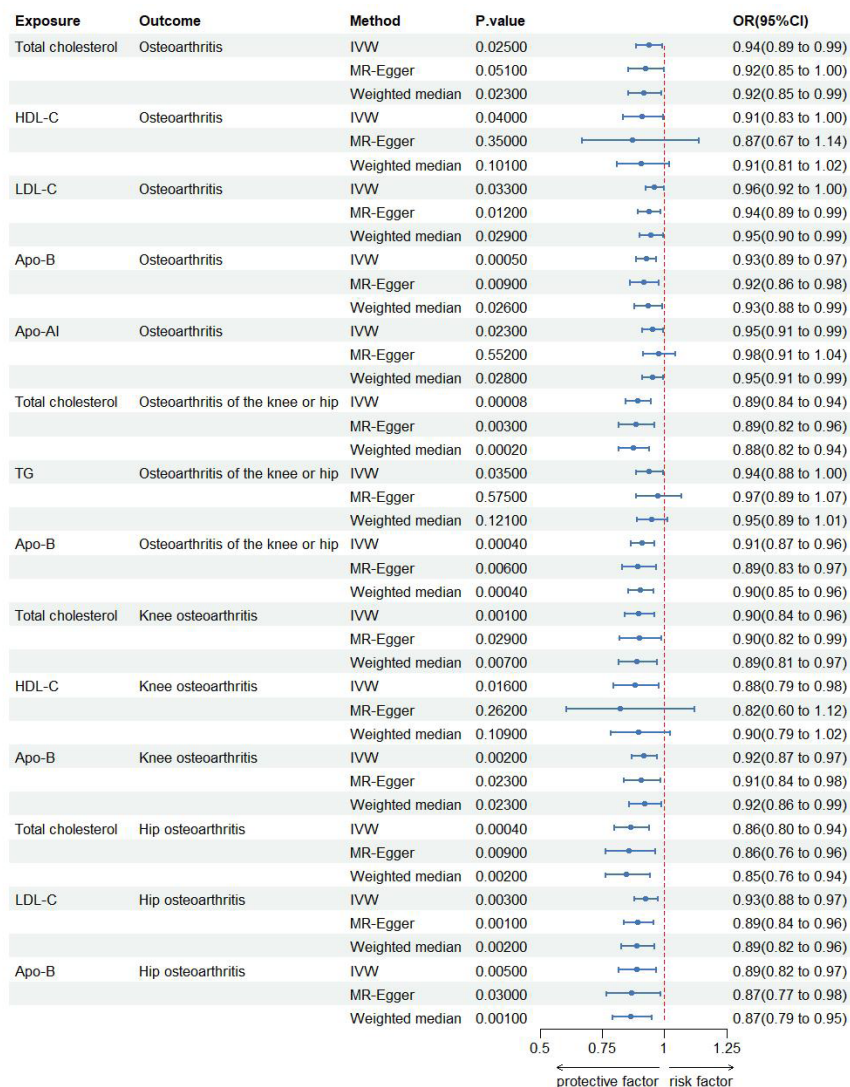
## 2 结果 Results

**2.1 工具变量的筛选** 在双样本孟德尔随机化分析中,根据阈值 $5 \times 10^{-8}$ 的筛选条件,得出血脂7项共774个单核苷酸多态性,与暴露合并后得出血脂7项与骨关节炎、膝或髌骨关节炎和髌骨关节炎共767个单核苷酸多态性,与膝骨关节炎共768个单核苷酸多态性,作为工具变量,F统计量平均值范围为21.952-3 638.567,符合F统计量 $> 10$ 。根据多效性检测,低密度脂蛋白胆固醇与膝或髌骨关节炎和膝骨关节炎存在水平多效性( $P < 0.05$ ),因此该2项结果不予采纳,其余结果无水平多效性( $P > 0.05$ )。在多变量孟德尔随机化分析中,4个分析根据阈值 $5 \times 10^{-8}$ 的筛选条件,得出暴露与结局工具变量的单核苷酸多态性数量分别是:1 420与284,576与192,468与156,1 002与334。

**2.2 血脂7项与骨关节炎的因果效应** 逆方差加权分析结果显示:①共有5种血脂项表型与骨关节炎具有显著因果关联,即总胆固醇(OR=0.937 2,

95%CI=0.885 6-0.991 9,  $P=0.025$ )、低密度脂蛋白胆固醇(OR=0.959 4, 95%CI=0.923 6-0.996 6,  $P=0.033$ )、高密度脂蛋白胆固醇(OR=0.911 2, 95%CI=0.833 5-0.996 2,  $P=0.04$ )、载脂蛋白B(OR=0.926 7, 95%CI=0.887 7-0.967 4,  $P=0.000 5$ )和载脂蛋白AI(OR=0.951 2, 95%CI=0.911 0-0.993 1,  $P=0.023$ )与骨关节炎呈负相关;②共有3种血脂项表型与膝或髌骨关节炎具有显著因果关联,即总胆固醇(OR=0.892 3, 95%CI=0.843 1-0.944 3,  $P=0.000 08$ )、三酰甘油(OR=0.938 5, 95%CI=0.884 7-0.995 6,  $P=0.035$ )和载脂蛋白B(OR=0.911 6, 95%CI=0.865 9-0.959 7,  $P=0.000 4$ )与膝或髌骨关节炎呈负相关;③共有3种血脂项表型与膝骨关节炎具有显著因果关联,即总胆固醇(OR=0.898 3, 95%CI=0.841 2-0.959 3,  $P=0.001$ )、高密度脂蛋白胆固醇(OR=0.881 2, 95%CI=0.794 7-0.977 0,  $P=0.016$ )和载脂蛋白B(OR=0.919 0, 95%CI=0.869 8-0.971 0,  $P=0.002$ )与膝骨关节炎呈负相关;④共有3种血脂项表型与髌骨关节炎具有显著因果关联,即总胆固醇(OR=0.864 5, 95%CI=0.797 5-0.937 3,  $P=0.000 4$ )、低密度脂蛋白胆固醇(OR=0.925 6, 95%CI=0.879 5-0.974 1,  $P=0.003$ )和载脂蛋白B(OR=0.888 8, 95%CI=0.817 6-0.966 3,  $P=0.005$ )与髌骨关节炎呈负相关,其余逆方差加权分析结果无统计学差异( $P > 0.05$ );同时使用MR-Egger和加权中位数对结果进行补充说明,见图3,4。反向孟德尔随机化分析结果均无统计学差异( $P > 0.05$ )。

逆方差加权的Bonferroni校正结果显示,载脂蛋白B( $P=0.007$ )与骨关节炎,总胆固醇( $P=0.001$ )、载脂蛋白B( $P=0.005$ )与膝或髌骨关节炎,总胆固醇( $P=0.019$ )、载脂蛋白B( $P=0.036$ )与膝骨关节炎,总胆固醇( $P=0.005$ )、低密度脂蛋白胆固醇( $P=0.042$ )依然具有显著关联( $P < 0.05$ );总胆固醇( $P=0.350$ )、高密度脂蛋白胆固醇( $P=0.573$ )、低密度脂蛋白胆固醇( $P=0.463$ )、载脂蛋白AI( $P=0.322$ )与骨关节炎,三酰甘油( $P=0.494$ )与膝或髌骨关节炎,高密度脂蛋白胆固醇( $P=0.229$ )与膝骨关节炎,载脂蛋白B( $P=0.008$ )与髌骨关节炎,均不具有显



图注: Expose 为暴露因素, Outcome 为结局, Total cholesterol 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, Apo-B 为载脂蛋白 B, Apo-AI 为载脂蛋白 AI, Osteoarthritis 为骨关节炎, Hip osteoarthritis 为髋骨关节炎, Knee osteoarthritis 为膝骨关节炎, osteoarthritis of the keee or hip 为膝或髋骨关节炎, IVW 为逆方差加权, Weighted median 为加权中位数。

图 3 | 血脂与骨关节炎因果关系的双样本孟德尔随机化分析阳性结果

著性关联 ( $P > 0.05$ )。

**2.3 敏感性分析** 采用 Cochran Q 检验对结果进行异质性检测, 高密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=0.58$ ) 和膝骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=0.79$ ), 载脂蛋白 B 与骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=0.28$ ), 载脂蛋白 AI 与骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=0.79$ ), 均无异质性 ( $P > 0.05$ ), 即采用固定效应模型。总胆固醇与骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=3.9 \times 10^{-10}$ )、膝或髋骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=3.1 \times 10^{-20}$ )、膝骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=3.4 \times 10^{-15}$ ) 和髋骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=2.8 \times 10^{-13}$ ), 低密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=5.7 \times 10^{-15}$ ) 和髋骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=2.3 \times 10^{-12}$ ), 载

脂蛋白 B 与膝或髋骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=0.00012$ )、膝骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=0.021$ ) 和髋骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=7.7 \times 10^{-6}$ ), 三酰甘油与膝或髋骨关节炎 ( $Q_P \text{ val}=3.6 \times 10^{-9}$ ), 均存在异质性 ( $P < 0.05$ ), 因此这些采用随机效应模型。

多效性分析结果显示, 根据 MR-Egger 截距, 低密度脂蛋白胆固醇与膝或髋骨关节炎 ( $P=0.002$ ) 和膝骨关节炎存在水平多效性 ( $P < 0.05$ ), 因此不采纳这 2 项结果; 总胆固醇 ( $P=0.60$ )、高密度脂蛋白胆固醇 ( $P=0.74$ )、低密度脂蛋白胆固醇 ( $P=0.16$ )、载脂蛋白 B ( $P=0.65$ )、载脂蛋白 AI ( $P=0.37$ ) 与骨关节炎, 总胆固

醇 ( $P=0.80$ )、三酰甘油 ( $P=0.32$ )、载脂蛋白 B ( $P=0.51$ ) 与膝或髋骨关节炎, 总胆固醇 ( $P=0.96$ )、高密度脂蛋白胆固醇 ( $P=0.66$ )、载脂蛋白 B ( $P=0.66$ ) 与膝骨关节炎, 总胆固醇 ( $P=0.82$ )、低密度脂蛋白胆固醇 ( $P=0.13$ )、载脂蛋白 B ( $P=0.60$ ) 与髋骨关节炎, 均无水平多效性 ( $P > 0.05$ )。

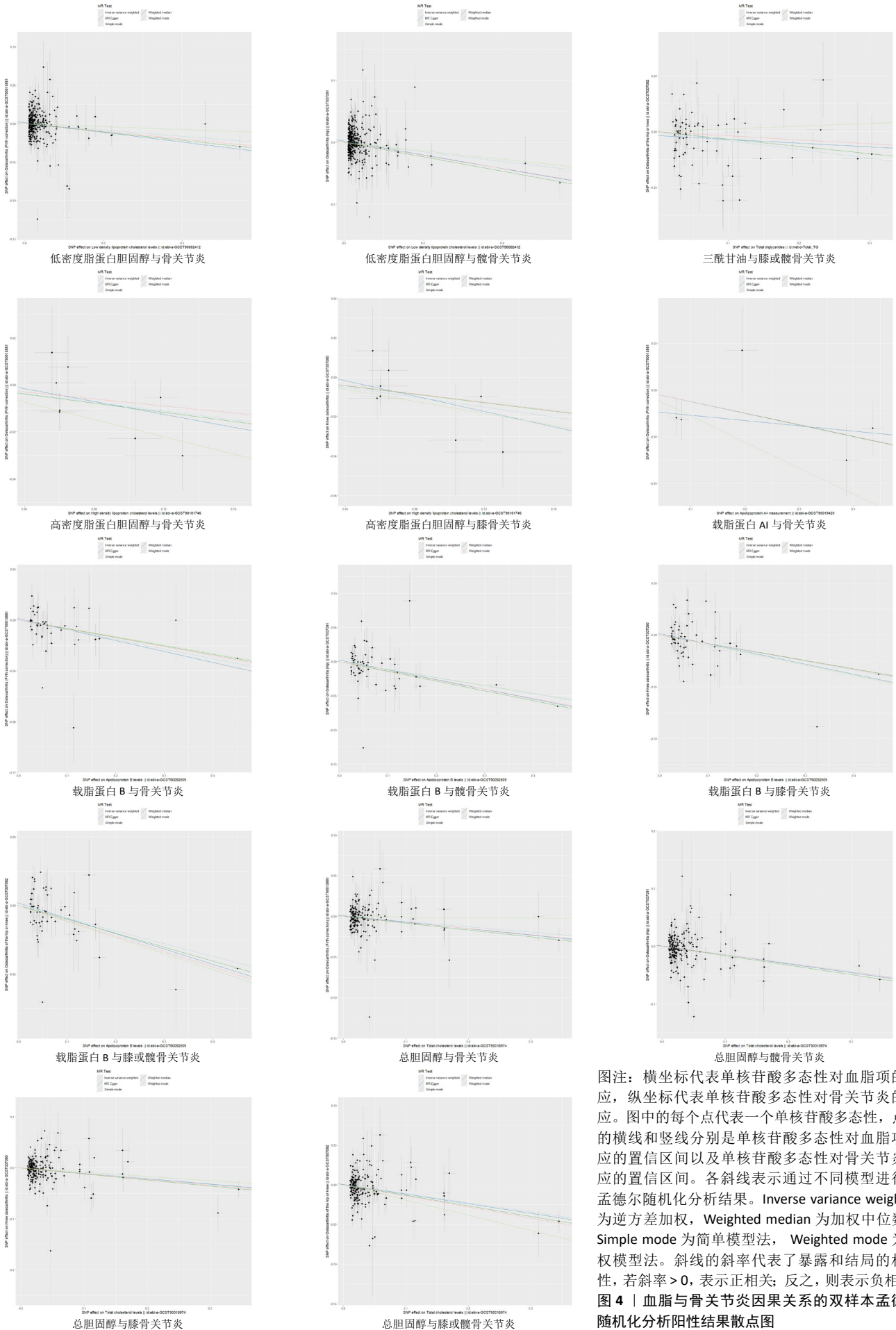
对结果进行留一法分析, 对每个单核苷酸多态性消除后未对结果造成显著影响, 所有结果均呈稳定负相关, 见图 5。

**2.4 多变量孟德尔随机化分析的因果效应** 逆方差加权分析结果显示: ① 共 1 个血脂项表型与骨关节炎具有显著因果关联, 即高密度脂蛋白胆固醇 ( $OR=0.9427$ ,  $95\%CI=0.8961-0.9918$ ,  $P=0.022$ ) 与骨关节炎呈负相关; ② 共 2 个血脂项表型与膝骨关节炎具有显著因果关联, 即总胆固醇 ( $OR=0.7998$ ,  $95\%CI=0.6478-0.9876$ ,  $P=0.037$ ) 和高密度脂蛋白胆固醇 ( $OR=0.8651$ ,  $95\%CI=0.7781-0.9619$ ,  $P=0.007$ ) 与膝骨关节炎呈负相关, 见表 2 所示。

**2.5 共定位分析** 以第 5 假设 H4 为效应量分析结果表明, 总胆固醇 (0.99998) 和低密度脂蛋白胆固醇 (0.99999) 与骨关节炎具有共定位分析证据, 显著的单核苷酸多态性是 rs13107325, 说明总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎显著相关, 并由同一个因果变异位点 rs13107325 所驱动, 见表 3、图 6。

### 3 讨论 Discussion

骨关节炎是最常见的关节疾病, 全球大约有超过 2.4 亿患者<sup>[41]</sup>。骨关节炎的关节炎和软骨损伤是发病的主要原因, II 型胶原蛋白是软骨中重要的支撑组织, 关节成型后软骨损伤是不可逆的, 在骨关节炎问题上预防是至关重要的<sup>[42-43]</sup>。尽管有观察性文章提出血脂是骨关节炎的潜在危险因素, 但具体作用仍不清楚<sup>[44]</sup>; 有关血脂与骨关节炎因果关系的研究暴露不全面, 具有局限性。因此, 此次研究探讨常规血脂 7 项与骨关节炎的因果关系, 加深对骨关节炎发病机制的理解, 为该病的预防与治疗研究提供新的代谢标志物及潜在靶点, 以及有利于对骨关节炎的早期诊断。

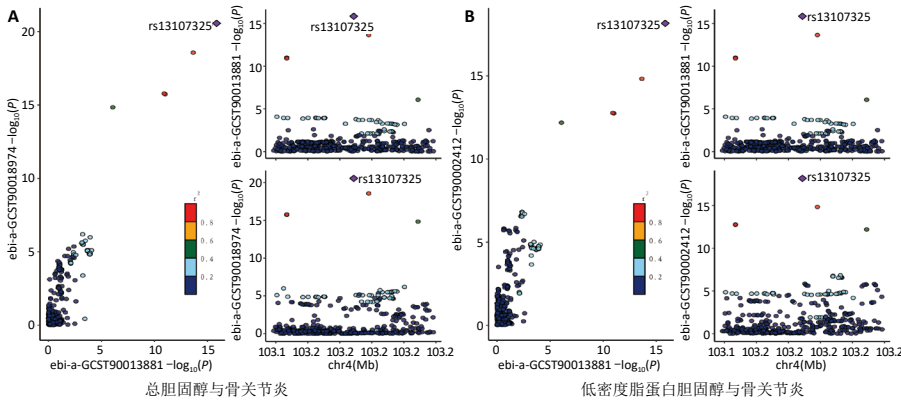


图注：横坐标代表单核苷酸多态性对血脂项的效应，纵坐标代表单核苷酸多态性对骨关节炎的效应。图中的每个点代表一个单核苷酸多态性，点上的横线和竖线分别是单核苷酸多态性对血脂项效应的置信区间以及单核苷酸多态性对骨关节炎效应的置信区间。各斜线表示通过不同模型进行的孟德尔随机化分析结果。Inverse variance weighted 为逆方差加权，Weighted median 为加权中位数，Simple mode 为简单模型法，Weighted mode 为加权模型法。斜线的斜率代表了暴露和结局的相关性，若斜率 > 0，表示正相关；反之，则表示负相关。**图 4 | 血脂与骨关节炎因果关系的双样本孟德尔随机化分析阳性结果散点图**



图注：横坐标表示回归系数，纵坐标表示单核苷酸多态性编号；各图表明逐一剔除单核苷酸多态性后结果并没有发生改变，均在 0 的左侧，说明呈负相关且具有稳定性。

图 5 | 血脂与骨关节炎因果关系的留一法分析阳性结果森林图



图注：图中 A 为总胆固醇与骨关节炎的共定位分析；B 为低密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎的共定位分析。单核苷酸多态性 rs13107325 在 2 个分析中均有较高的显著性，表明该单核苷酸多态性在调控总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的基因表达和骨关节炎风险方面起重要作用。

图 6 | 血脂与骨关节炎因果关系的共定位分析可视化图

表 2 | 血脂与骨关节炎因果关系的多元孟德尔随机化分析结果

暴露	结局	OR 值	95%CI 值	P 值
总胆固醇	骨关节炎	1.049 5	0.877 3-1.255 4	0.596
高密度脂蛋白胆固醇	骨关节炎	0.942 7	0.896 1-0.991 8	0.022*
低密度脂蛋白胆固醇	骨关节炎	0.929 0	0.785 7-1.098 3	0.388
载脂蛋白 B	骨关节炎	1.021 0	0.854 1-1.220 5	0.819
载脂蛋白 AI	骨关节炎	0.984 8	0.924 8-1.048 6	0.633
总胆固醇	膝或髌骨关节炎	0.899 4	0.777 4-1.040 5	0.154
三酰甘油	膝或髌骨关节炎	0.989 6	0.924 2-1.059 7	0.766
载脂蛋白 B	膝或髌骨关节炎	0.995 5	0.865 2-1.145 5	0.950
总胆固醇	膝骨关节炎	0.799 8	0.647 8-0.987 6	0.037*
高密度脂蛋白胆固醇	膝骨关节炎	0.865 1	0.778 1-0.961 9	0.007*
载脂蛋白 B	膝骨关节炎	1.138 4	0.935 9-1.384 6	0.194
总胆固醇	髌骨关节炎	0.930 6	0.740 7-1.169 2	0.537
低密度脂蛋白胆固醇	髌骨关节炎	0.933 0	0.756 9-1.150 1	0.516
载脂蛋白 B	髌骨关节炎	1.050 6	0.837 5-1.317 8	0.669

表注：“\*”表示有统计学差异的效应值。

表 3 | 血脂与骨关节炎因果关系的共定位分析后验概率结果

表型	表型	H0	H1	H2	H3	H4
总胆固醇	骨关节炎	1.12×10 <sup>-26</sup>	1.12×10 <sup>-17</sup>	1.01×10 <sup>-12</sup>	1.70×10 <sup>-5</sup>	0.999 983 043
低密度脂蛋白胆固醇	骨关节炎	2.94×10 <sup>-24</sup>	2.95×10 <sup>-15</sup>	1.00×10 <sup>-12</sup>	7.30×10 <sup>-6</sup>	0.999 992 699

表注：表中各值表示共定位 5 种假设后验的概率值，当假设 5(H4) > 0.75(75%) 时，表示两种表型存在共定位证据。

孟德尔随机化是用于评估观察到的可改变暴露或风险因素与临床相关结果之间关联的因果关系的一种分析方法，避免了随机对照试验检查因果关系不可行、观察性研究由于混杂或反向因果关系而出现有偏见的关联<sup>[45]</sup>。与传统观察性研究相比，此次研究通过孟德尔随机化分析血脂 7 项与骨关节炎的因果关系，样本量更大，在破除混杂因素的同时通过多变量孟德尔随机化和共定位分析，进一步提供了暴露与结局的因果关系证据。此次研究结果显示，当血脂 7 项作为暴露时，双样本孟德尔随机化分析结果显示 5 种血脂项与骨关节炎有因果关联，即总胆固醇、高密度脂蛋白胆固

醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B 和载脂蛋白 AI 水平升高会降低骨关节炎的发病风险；3 种血脂项与膝或髌骨关节炎有因果关联，即总胆固醇、三酰甘油和载脂蛋白 B 水平升高会降低膝或髌骨关节炎发病风险；3 种血脂项与膝骨关节炎有因果关联，即总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 水平升高会降低膝骨关节炎的发病风险；3 种血脂项与髌骨关节炎有因果关联，即总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 水平升高会降低髌骨关节炎的发病风险。多变量孟德尔随机化分析结果显示，总胆固醇水平升高会降低骨关节炎和膝骨关节炎发病风险，高密度脂蛋白胆固

升高会降低膝骨关节炎发病风险，其余研究未发现因果关系。当骨关节炎作为暴露时，同样未发现因果关系，同时得出了总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎的共定位证据。

3.1 双样本孟德尔随机化因果关系分析 此次研究结果表明，总胆固醇与骨关节炎、膝或髌骨关节炎、膝骨关节炎和髌骨关节炎呈负相关，胆固醇是一种调节分子，构成了所有类固醇激素和维生素 D 类似物的支柱<sup>[46]</sup>。

在以往的研究中，过量胆固醇对骨关节炎甚至骨质疏松都有发病风险<sup>[47]</sup>，这与此次研究得出总胆固醇与骨关节炎具有显著负相关并得出强有力证据结果相反，可能与观察性研究混杂因素导致偏倚有关。临床研究中关于高胆固醇与骨关节炎的关系仍有争议，其代谢机制及相关基因的潜在分子机制仍不清楚<sup>[48-49]</sup>。人体自身类固醇激素在调节代谢、抗炎反应等方面起着至关重要的作用，维生素 D 缺乏又是炎症性疾病的危险因素<sup>[50]</sup>，而作为二者基础物质的胆固醇，从这个角度讲是符合与骨关节炎呈负相关关系。同样，高密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎和膝骨关节炎呈负相关，这与以往观察性研究中高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 AI 与软骨损伤呈负的相关结果不谋而合<sup>[51]</sup>，可能与高密度脂蛋白胆固醇在脂蛋白转运系统中两大作用有关，一是调节脂质代谢和体内平衡，二是抑制促炎细胞因子的产生<sup>[52]</sup>。作为高密度脂蛋白胆固醇主要结构蛋白的载脂蛋白 AI，与骨关节炎呈负相关，载脂蛋白 AI 可直接反映高密度脂蛋白胆固醇水平，以往研究发现骨关节炎患者关节软骨中载脂蛋白 AI 大幅降低，因此载脂蛋白 AI 依赖的高密度脂蛋白胆固醇降低影响关节内平衡<sup>[53]</sup>。

低密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎和髌骨关节炎呈负相关，载脂蛋白 B 与骨关节炎、膝或髌骨关节炎、膝骨关节炎和髌骨关节炎呈负相关。低密度脂蛋白胆固醇长久以来被认为是引起骨关节炎的因素<sup>[54]</sup>，近年来一项马尔默饮食与癌症的研究发现，低密度脂蛋白胆固醇的增加可降低骨关节炎的发病风险<sup>[55]</sup>，同时约占低密度脂蛋白胆固醇总蛋白 97% 的载脂蛋白 B<sup>[56]</sup>，也表现出同样的负相关关系，

进一步说明低密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎的负相关具有可信度,但具体生物学机制尚有待研究。

此外,三酰甘油与膝或髌骨关节炎呈负相关,对三酰甘油的讨论相对复杂,其分解代谢的饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸产生截然不同的致炎和抗炎作用,n-3 不饱和脂肪酸的抗炎机制对骨关节炎起着保护作用<sup>[57-58]</sup>,n-3 不饱和脂肪酸减少了白细胞介素 1 和血清肿瘤坏死因子 α 的产生,对关节软骨表面炎症因子的抑制作用促成其抗炎作用,一定程度上可减少基金属蛋白酶的活性,从某种程度讲对关节软骨的退化起着延缓作用。

在反向孟德尔随机化分析中,当骨关节炎及其他亚型作为暴露、血清血脂 7 项作为结局时,结果不具有统计学差异,说明骨关节炎导致血脂变化的关系可能性不高;另一方面,验证了血脂 7 项与骨关节炎及其亚型的因果关系结果,不受反向因果关系的影响,一定程度上避免了假阳性结果的可能性。

**3.2 多变量孟德尔随机化因果关系分析** 在多变量分析中,总胆固醇水平与骨关节炎、高密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎和膝骨关节炎仍呈负相关,具有较强的独立性,这加深了总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎的关系。以往研究表明,外周组织中大多数胆固醇的合成发生在肝细胞中,较少部分发生在外周组织。肝脏胆固醇被释放到血液中,被目标细胞吸收,参与目标组织中的免疫反应<sup>[59]</sup>,而长久以来被认为是骨关节炎的发病风险因素。然而此次研究结果与之相反,该文中总胆固醇与其主要组成部分高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的分析结果表达一致,均呈负相关,因此,胆固醇作用于骨关节炎的机制仍需深入探索。过剩的胆固醇通过肝脏、胰腺和肠道产生载脂蛋白 AI,合成高密度脂蛋白胆固醇<sup>[60]</sup>,最终从外周组织运输回肝脏和肠道,将胆固醇回收或消除,高密度脂蛋白胆固醇被运输到产生类固醇激素的器官,产生类固醇激素,而促成抗炎免疫抑制和调节代谢等作用<sup>[61]</sup>。

**3.3 共定位结果分析** 根据研究得出的共定位证据,总胆固醇、低密度脂

蛋白胆固醇与骨关节炎由同一个基因位点所驱动,进一步得出胆固醇水平与骨关节炎的负相关因果关系证据。其余因果关系并未得到较强的共定位支持,这可能与工具功效不足有关,尽管是基于大样本的 GWAS 研究。分析得出的显著单核苷酸多态性——rs13107325,对应人类 rs13107325 (SLC39A8-p.Ala393Thr),虽没有直接证据表明 rs13107325 与骨关节炎有密切关系,但在以往研究中 rs13107325 具有多效作用,与其相关并得到验证的表型或性状包括运输的金属离子(包括镉、锌、锰和铁)浓度、脂质等<sup>[62]</sup>。锌和镉作为免疫系统、炎症和新陈代谢的效应因子在这些关节炎疾病中发挥着重要作用,在骨关节炎长期的慢性炎症产生关节破坏中,锌参与了炎症和免疫过程以及组织稳态,锌缺乏和镉的接触对骨关节炎的发生发展产生不良影响<sup>[63]</sup>。

**3.4 该研究的意义** 尽管在此前的因果关系研究中指出,低密度脂蛋白胆固醇及载脂蛋白 B 与膝骨关节炎和髌骨关节炎有负相关关系<sup>[64-65]</sup>,但此次研究在结果上不仅得出低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇与骨关节炎的关系,还得出其相关循环载脂蛋白与骨关节炎结果一致,在方法上层层递进,从双样本到共定位分析,证据等级不断加深,确保结果稳健。

此次研究通过临床常见血脂 7 项的检测指标与骨关节炎做因果分析得出因果关系,在早期诊断上,对临床长期总胆固醇低的患者,尤其是载脂蛋白 B 和高密度脂蛋白胆固醇持续低下的患者,以及异常分子标志物 rs13107325 (SLC39A8-p.Ala393Thr) 的异常分布与表达的早期检测,对骨关节炎的早期诊断有深远意义。在预防和治疗上,对血脂低和骨关节炎合并血脂低的患者,适当提高血脂指标有助于骨关节炎的预防和缓解,但是不能过度提高,高血脂指标同样是血管类疾病的高危因素。在骨关节炎发病机制的理解上,基于血脂与骨关节炎的因果关系的揭示,人类 rs13107325 (SLC39A8-p.Ala393Thr) 可能参与了血脂和骨关节炎触发中的关键联结,通过进一步研究这一单核苷酸多态性与基因表达、蛋白功能或激活反应等方

面的关联,可以更深入地了解血脂异常与骨关节炎的共同机制,从而为未来的治疗策略甚至是新药的研发提供科学依据。

**3.5 该研究的局限** 在结局工具变量的选择上,缺少手部骨关节炎、踝部骨关节炎及脊柱骨关节炎,尽管这些骨关节炎在临床相对较少,但对研究意义重大。在多变量分析中,大部分因果关系并未重现,共定位分析中仅有 2 个因果关系被支持,这更需要后续的研究来补充。该研究的人群均是欧洲人群,该研究结果对其他种族的推广,仍需进一步证实,但是欧洲人群对其他种族依然具有参考性。

**3.6 结论与展望** 此次研究使用孟德尔随机化分析和共定位分析探讨血清血脂 7 项与骨关节炎的因果关系,采用单核苷酸多态性作为工具变量,F 统计量验证工具变量的可靠性,双样本分析得出 14 项血脂与骨关节炎的负因果关系,通过反向孟德尔随机化分析、Bonferroni 校正、多变量分析仍然得出部分显著关系,并在共定位证据的支持下得出显著基因位点。血清血脂 7 项对骨关节炎有一定保护作用,rs13107325 (SLC39A8-p.Ala393Thr) 可能是参与血脂异常与骨关节炎发生发展的标志物,为血脂或骨关节炎合并血脂持续低下的患者,提供了临床血清血脂检测或异常分子标志物检测的早期诊断借鉴和指导作用,为后续骨关节炎发病机制的深入探讨和预防治疗提供了有价值的线索,为中国生物医学及中国人群治疗骨关节炎新干预措施的研发,在血脂方向上提供了可借鉴的科学依据。

**作者贡献:** 张锡玮和吴振桦进行实验设计,实验实施为吴振桦和李倩倩,实验评估为吴振桦和王一品,资料收集为王一品和李倩倩,吴振桦成文,张锡玮审核。

**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稿宗旨。

#### 4 参考文献 References

- [1] MOTTA F, BARONE E, SICA A, et al. Inflammaging and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(2):222-238.
- [2] ABRAMOFF B, CALDERA FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):293-311.
- [3] MOLNAR V, MATIŠIĆ V, KODVANJ I, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9208.
- [4] HINES MR, GOMEZ-CONTRERAS PC, LIMAN S, et al. A reciprocal relationship between mitochondria and lipid peroxidation determines the chondrocyte intracellular redox environment. *Redox Biol.* 2024;75:103306.
- [5] NEDUNCHEZHIAN U, VARUGHESE I, SUN AR, et al. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022;4(13):907750.
- [6] ZHENG L, ZHANG Z, SHENG P, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing Res Rev.* 2021;3(66):101249.
- [7] DE ROOVER A, ESCRIBANO-NÚÑEZ A, MONTEAGUDO S, et al. Fundamentals of osteoarthritis: Inflammatory mediators in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023;31(10):1303-1311.
- [8] GU Y, JIN Q, HU J, et al. Causality of genetically determined metabolites and metabolic pathways on osteoarthritis: a two-sample mendelian randomization study. *J Transl Med.* 2023;21(1):357.
- [9] CAO C, SHI Y, ZHANG X, et al. Cholesterol-induced LRP3 downregulation promotes cartilage degeneration in osteoarthritis by targeting Syndecan-4. *Nat Commun.* 2022;13(1):7139.
- [10] ANSARI MY, AHMAD N, HAQQI TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomed Pharmacother.* 2020;9(129):110452.
- [11] GOICOECHEA L, CONDE DE LA ROSA L, TORRES S, et al. Mitochondrial cholesterol: Metabolism and impact on redox biology and disease. *Redox Biol.* 2023;3(61):102643.
- [12] SAMPATH SJP, VENKATESAN V, GHOSH S, et al. Obesity, Metabolic Syndrome, and Osteoarthritis-An Updated Review. *Curr Obes Rep.* 2023;12(3):308-331.
- [13] ANDERSSON M, HAGLUND E, AILI K, et al. Associations between metabolic factors and radiographic knee osteoarthritis in early disease- a cross-sectional study of individuals with knee pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):938.
- [14] RICHMOND RC, DAVEY SMITH G. Mendelian Randomization: Concepts and Scope. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2022;12(1):a040501.
- [15] FABO T, KHAVARI P. Functional characterization of human genomic variation linked to polygenic diseases. *Trends Genet.* 2023;39(6):462-490.
- [16] 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.
- [17] ZUBER V, GRINBERG NF, GILL D, et al. Combining evidence from Mendelian randomization and colocalization: Review and comparison of approaches. *Am J Hum Genet.* 2022;109(5):767-782.
- [18] ARVANITIS M, TAYEB K, STROBER BJ, et al. Redefining tissue specificity of genetic regulation of gene expression in the presence of allelic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2022;109(2):223-239.
- [19] SAKAUE S, KANAI M, TANIGAWA Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021;53(10):1415-1424.
- [20] CHOUDHURY A, BRANDENBURG JT, CHIKOWORE T, et al. Meta-analysis of sub-Saharan African studies provides insights into genetic architecture of lipid traits. *Nat Commun.* 2022;13(1):2578.
- [21] KLIMENTIDIS YC, ARORA A, NEWELL M, et al. Phenotypic and Genetic Characterization of Lower LDL Cholesterol and Increased Type 2 Diabetes Risk in the UK Biobank. *Diabetes.* 2020;69(10):2194-2205.
- [22] KETTUNEN J, DEMIRKAN A, WÜRTZ P, et al. Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA. *Nat Commun.* 2016;23(7):11122.
- [23] RICHARDSON TG, LEYDEN GM, WANG Q, et al. Characterising metabolomic signatures of lipid-modifying therapies through drug target mendelian randomisation. *PLoS Biol.* 2022;20(2):e3001547.
- [24] PIETZNER M, WHEELER E, CARRASCO-ZANINI J, et al. Genetic architecture of host proteins involved in SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):6397.
- [25] MBATCHOU J, BARNARD L, BACKMAN J, et al. Computationally efficient whole-genome regression for quantitative and binary traits. *Nat Genet.* 2021;53(7):1097-1103.
- [26] TACHMAZIDOU I, HATZIKOTOULAS K, SOUTHAM L, et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nat Genet.* 2019;51(2):230-236.
- [27] BOWDEN J, HOLMES MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: A review. *Res Synth Methods.* 2019;10(4):486-496.
- [28] LONG Y, TANG L, ZHOU Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2023;21(1):66.
- [29] BURGESS S, BOWDEN J, FALL T. Sensitivity Analyses for Robust Causal Inference from Mendelian Randomization Analyses with Multiple Genetic Variants. *Epidemiology.* 2017;28(1):30-42.
- [30] MOUNIER N, KUTALIK Z. Bias correction for inverse variance weighting Mendelian randomization. *Genet Epidemiol.* 2023;47(4):314-331.
- [31] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data. *Genet Epidemiol.* 2013;37(7):658-665.
- [32] LI J, TANG M, GAO X, et al. Mendelian randomization analyses explore the relationship between cathepsins and lung cancer. *Commun Biol.* 2023;6(1):1019.
- [33] RASOOLY D, PELOSO GM. Two-Sample Multivariable Mendelian Randomization Analysis Using R. *Curr Protoc.* 2021;1(12):e335.
- [34] YAVORSKA OO, BURGESS S. MendelianRandomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data. *Int J Epidemiol.* 2017;46(6):1734-1739.
- [35] ZHENG J, BAIRD D, BORGES MC, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies. *Curr Epidemiol Rep.* 2017;4(4):330-345.
- [36] BURGESS S, THOMPSON SG. Multivariable Mendelian randomization: the use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects. *Am J Epidemiol.* 2015;181(4):251-260.

- [37] SANDERSON E. Multivariable Mendelian Randomization and Mediation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11(2):a038984.
- [38] BAKKER MK, VAN STRATEN T, CHONG M, et al. Anti-Epileptic Drug Target Perturbation and Intracranial Aneurysm Risk: Mendelian Randomization and Colocalization Study. *Stroke.* 2023;54(1):208-216.
- [39] GIAMBARTOLOMEI C, VUKCEVIC D, SCHADT EE, et al. Bayesian test for colocalisation between pairs of genetic association studies using summary statistics. *PLoS Genet.* 2014;10(5):e1004383.
- [40] DRIVAS TG, LUCAS A, RITCHIE MD. eQTLot: a user-friendly R package for the visualization of colocalization between eQTL and GWAS signals. *BioData Min.* 2021;14(1):32.
- [41] KATZ JN, ARANT KR, LOESER RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021;325(6):568-578.
- [42] BLIDDAL H. Definition pathology and pathogenesis of osteoarthritis. *Ugeskr Laeger.* 2020;182(42):V06200477.
- [43] HEINEMEIER KM, SCHJERLING P, HEINEMEIER J, et al. Radiocarbon dating reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritic human cartilage. *Sci Transl Med.* 2016;8(346):346ra90.
- [44] ALLEN KD, THOMA LM, GOLIGHTLY YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(2):184-195.
- [45] 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.
- [46] SCHADE DS, SHEY L, EATON RP. Cholesterol Review: A Metabolically Important Molecule. *Endocr Pract.* 2020;26(12):1514-1523.
- [47] SONG Y, LIU J, ZHAO K, et al. Cholesterol-induced toxicity: An integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. *Cell Metab.* 2021;33(10):1911-1925.
- [48] SCHWAGER JL, NEVITT MC, TORNER J, et al. Association of Serum Low-Density Lipoprotein, High-Density Lipoprotein, and Total Cholesterol With Development of Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(2):274-280.
- [49] FUNCK-BRENTANO T, NETHANDER M, MOVÉRARE-SKRTIC S, et al. Causal Factors for Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Mendelian Randomization Study in the UK Biobank. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1634-1641.
- [50] CHEN J, TANG Z, SLOMINSKI AT, et al. Vitamin D and its analogs as anticancer and anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 2020;1(207):112738.
- [51] ZHANG K, JI Y, DAI H, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein A1 in Synovial Fluid: Potential Predictors of Disease Severity of Primary Knee Osteoarthritis. *Cartilage.* 2021;13(1\_suppl):1465S-1473S.
- [52] RYE KA, BARTER PJ. Regulation of high-density lipoprotein metabolism. *Circ Res.* 2014;114(1\_suppl):143-156.
- [53] KOSTOPOULOU F, MALIZOS KN, PAPATHANASIOU I, et al. MicroRNA-33a regulates cholesterol synthesis and cholesterol efflux-related genes in osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):42.
- [54] 陈江水, 杨华瑞, 方志, 等. 脂质代谢异常与骨关节炎关系研究进展 [J]. *海南医学*, 2018, 29(5):682-684.
- [55] HINDY G, ÅKESSON KE, MELANDER O, et al. Cardiometabolic polygenic risk scores and osteoarthritis outcomes: a Mendelian randomization study using data from the Malmö diet and cancer study and the UK biobank. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):925-934.
- [56] DIFFENDERFER MR, SCHAEFER EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(3):221-226.
- [57] 石银朋, 奚阳, 张志毅, 等. 血脂对骨关节炎影响研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(1):67-69.
- [58] FELSON DT, MISRA D, LAVALLEY M, et al. Essential Fatty Acids and Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2024;76(6):796-801.
- [59] HANSEN SB, WANG H. The shared role of cholesterol in neuronal and peripheral inflammation. *Pharmacol Ther.* 2023;9(249):108486.
- [60] PHILLIPS MC. Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem.* 2014;289(35):24020-24029.
- [61] LUO J, YANG H, SONG BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nature reviews. Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(4):225-245.
- [62] LI S, MA C, LI Y, et al. The schizophrenia-associated missense variant rs13107325 regulates dendritic spine density. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):361.
- [63] FRANGOS T, MARET W. Zinc and Cadmium in the Aetiology and Pathogenesis of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2020;13(1):53.
- [64] WANG Z, LIU M, ZHOU Y, et al. Effect of blood lipids and lipid-lowering therapies on osteoarthritis risk: A Mendelian randomization study. *Front Med (Lausanne).* 2022;11(9):990569.
- [65] MENG H, JIANG L, SONG Z, et al. Causal Associations of Circulating Lipids with Osteoarthritis: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Nutrients.* 2022;14(7):1327.

(责任编辑: GW, ZN, QY, LCH)