

可干预因素与关节运动损伤的因果关系

董婷婷, 陈天鑫, 李妍, 张晟, 张磊

<https://doi.org/10.12307/2025.161>

投稿日期: 2024-02-27

采用日期: 2024-04-13

修回日期: 2024-04-26

在线日期: 2024-05-21

中图分类号:

R459.9; R318; R873.1

文章编号:

2095-4344(2025)09-01953-10

文献标识码: A

文章快速阅读: 可干预因素与关节运动损伤的因果关系

筛选可干预因素工具变量:

 $P < 5 \times 10^{-8}$, $kb = 10\ 000$, $r^2 = 0.001$, $F > 10$

关节运动损伤 GWAS 数据

孟德尔随机化分析:

逆方差加权法、加权中位数法、MR-Egger 法

敏感性分析:

Cochran's Q 检验、MR-Egger 回归、留一法和

MR-PRESSO

分属于 3 个大类:

- (1) 生活方式: 吸烟情况、睡眠情况、体力活动以及饮食;
- (2) 代谢特征: 糖代谢、脂质代谢、血压及钙水平;
- (3) 营养摄入: 维生素及微量营养素。

10 种关节运动损伤:

头部关节、颈部关节、胸部关节、肩关节、手腕关节、腰椎骨盆关节、髋关节、膝关节及足踝关节。

文题释义:

可干预因素:是指可以通过特定干预或治疗手段来改变或影响的因素,可以是疾病发病原因,也可以是疾病发展过程中的影响因素,包括生活方式、代谢特征及营养摄入等。

关节运动损伤:是由于外部冲击、过度使用及姿势不当等原因,导致韧带、肌肉及软骨等软组织结构在运动损伤过程受到损伤,常引起关节疼痛、肿胀及活动受限等症状。

摘要

背景:生活方式、代谢特征及营养摄入等干预因素与关节运动损伤的因果关系逐渐得到临床研究的重视,然而可干预因素与关节运动损伤的因果关系尚不明确。

目的:运用孟德尔随机化的方法,探讨可干预因素与关节运动损伤的因果关系,为运动损伤预防提供依据。

方法:从公开数据库获取可干预因素和关节运动损伤的GWAS数据集,运用逆方差加权法、MR-Egger法、加权中位数法探讨生活方式、代谢特征、营养摄入与关节运动损伤的因果关系。敏感性分析方面,采用Cochran's Q检验、MR-Egger回归、留一法和MR-PRESSO,以验证结果的稳定性和可靠性。

结果与结论:①生活方式方面,咖啡($OR=0.29$, $95\%CI: 0.10-0.79$, $P=0.016$)、茶消耗量($OR=0.41$, $95\%CI=0.19-0.85$, $P=0.017$)与足踝关节运动损伤风险下降,咖啡消耗量($OR=3.31$, $95\%CI=1.02-10.73$, $P=0.046$)与肩关节运动损伤风险上升具有潜在因果关系;从未吸烟($OR=0.78$, $95\%CI=0.70-0.87$, $P=1.49 \times 10^{-5}$)与足踝关节运动损伤风险下降具有显著因果关系。②代谢特征方面,钙水平($OR=0.88$, $95\%CI=0.79-0.98$, $P=0.017$)与手腕关节运动损伤风险下降具有潜在因果关系。③营养摄入方面,维生素A摄入($OR=1.08$, $95\%CI: 1.02-1.13$, $P=0.007$)与膝关节运动损伤风险增加具有潜在因果关系。④敏感性分析方面, Cochran's Q检验显示存在异质性($P < 0.05$),故采用随机效应模型分析。MR-Egger回归、MR-PRESSO检验未发现水平多效性($P > 0.05$),留一法显示逐个剔除单核苷酸多态性后,结果具有稳定性。⑤此研究初步揭示生活方式、代谢特征及营养摄入等可干预因素对关节运动损伤风险的影响,为关节运动损伤的预防提供研究证据与研究方向。

关键词:孟德尔随机化; 关节运动损伤; 可干预因素; 生活方式; 代谢特征; 营养摄入; 因果关系; 敏感性分析

Causal relationship between modifiable factors and joint sports injuries

Dong Tingting, Chen Tianxin, Li Yan, Zhang Sheng, Zhang Lei

Forth Department of Bone and Joint, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Dong Tingting, MD candidate, Forth Department of Bone and Joint, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Corresponding author: Zhang Lei, MD, Professor, Chief physician, Forth Department of Bone and Joint, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Abstract

BACKGROUND: The causal relationship between modifiable factors such as lifestyle, metabolic characteristics, and nutritional intake and joint sports injuries has been increasingly recognized in clinical studies. However, the exact causal relationship between these modifiable factors and joint sports injuries remains unclear.

中国中医科学院望京医院骨关节四科, 北京市 100102

第一作者:董婷婷, 女, 1994年生, 辽宁省沈阳市人, 汉族, 中国中医科学院在读博士, 主要从事骨科运动医学研究。**通讯作者:**张磊, 博士, 教授, 主任医师, 中国中医科学院望京医院骨关节四科, 北京市 100102<https://orcid.org/0009-0000-7307-5781>(董婷婷); <https://orcid.org/0000-0002-1397-4133>(张磊)**基金资助:**中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(ZZ15-XY-CT-10), 项目负责人:张磊; 中国中医科学院科技创新工程-重大攻关项目(CI2021A02009), 项目负责人:张磊**引用本文:**董婷婷, 陈天鑫, 李妍, 张晟, 张磊. 可干预因素与关节运动损伤的因果关系 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(9):1953-1962.

OBJECTIVE: To investigate the causal relationship between modifiable factors and joint sports injuries using Mendelian randomization to provide a basis for sports injury prevention.

METHODS: The GWAS dataset of intervening factors and joint sports injuries was obtained from publicly available data. The causal relationships between lifestyle, metabolic characteristics, nutritional intake, and joint sports injuries were explored using the inverse variance weighting method, the MR-Egger method, and the weighted median method. For sensitivity analyses, Cochran's Q test, MR-Egger regression, leave-one-out method, and MR-PRESSO were used to verify the stability and reliability of the results.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) In terms of lifestyle, coffee ($OR=0.29$, $95\%CI=0.10-0.79$, $P=0.016$), and tea consumption ($OR=0.41$, $95\%CI=0.19-0.85$, $P=0.017$) were associated with a decreased risk of ankle and foot joint sports injuries, and coffee consumption ($OR=3.31$, $95\%CI=1.02-10.73$, $P=0.046$) was potentially causally associated with an increased risk of shoulder joint sports injuries; and never smoking ($OR=0.78$, $95\%CI=0.70-0.87$, $P=1.49\times 10^{-5}$) was significantly causally associated with a decreased risk of ankle and foot joint sports injuries. (2) In terms of metabolic characteristics, calcium levels ($OR=0.88$, $95\%CI=0.79-0.98$, $P=0.017$) were potentially causally associated with a decreased risk of wrist and hand joint sports injuries. (3) In terms of nutritional intake, vitamin A intake ($OR=1.08$, $95\%CI=1.02-1.13$, $P=0.007$) was potentially causally associated with increased risk of knee joint sports injury. (4) For the sensitivity analysis, Cochran's Q test showed the existence of heterogeneity ($P < 0.05$), so the random effect model was used for the analysis. MR-Egger regression and MR-PRESSO test did not find evidence of pleiotropy ($P > 0.05$), and the leave-one-out method showed that the results were stable after eliminating single nucleotide polymorphisms one by one. (5) This study preliminarily reveals the effects of modifiable factors, such as lifestyle, metabolic characteristics, and nutritional intake, on the risk of joint sports injuries. It provides valuable research evidence and guidance for the prevention of joint sports injuries.

Key words: Mendelian randomization; joint sports injury; modifiable factor; lifestyle; metabolic characteristics; nutritional intake; causal relationship; sensitivity analysis

Funding: Fundamental Research Funds for Central Public Welfare Research Institutes, No. ZZ15-XY-CT-10 (to ZL); Innovation Fund-Major Research Project of China Academy of Chinese Medical Sciences, No. C12021A02009 (to ZL)

How to cite this article: DONG TT, CHEN TX, LI Y, ZHANG S, ZHANG L. Causal relationship between modifiable factors and joint sports injuries. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(9):1953-1962.

0 引言 Introduction

运动是现代生活方式的重要组成部分,不仅能够增强心肺功能、提高代谢能力、促进人体健康,而且能够释放压力,改善心理健康^[1]。但随着体育运动的普及和健身需求的增加,运动导致的关节损伤成为一个公共卫生问题,体育锻炼和运动产生的损伤是发达国家青少年急诊就诊的最常见原因^[2]。过度运动、姿势不当和外力作用等是关节运动损伤的主要原因,常导致关节脱位和韧带拉伤和扭伤等,并且可能进一步发展为创伤后骨关节炎,出现永久性、进行性关节疼痛和功能障碍^[3]。因此,早期识别危险因素,预防关节运动损伤,对于公共卫生有着重要意义。

多种因素与关节运动损伤的产生存在相关性,如不良生活方式、代谢特征和营养摄入等与关节脱位、韧带的拉伤及扭伤等疾病的研究越来越得到重视。生活方式方面,如长期睡眠不佳与肌肉骨骼疼痛和运动损伤的风险有关,如果睡眠时间持续 $14\text{ d} \leq 7\text{ h}$,则肌肉骨骼损伤风险会增加 1.7 倍^[4]。在代谢特征方面,基于 40 000 余例部分肩袖撕裂患者分析发现,高血压、高脂血症和糖尿病等是最常见的合并症,对于肩袖撕裂患者的治疗费用及预后等具有不良影响^[5]。此外,饮食、营养的摄入也与运动损伤具有一定相关性,一项基于大学生运动员的研究显示,维生素 D 水平降低可能增加运动训练过程的受伤风险^[6]。生活方式、

代谢特征及营养摄入等均是日常生活中可干预的因素,认识可干预因素在关节运动损伤中的作用,有利于早期预防、降低运动损伤的发生率。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种新兴的统计学方法,旨在通过控制潜在的混淆因素,更准确地评估基因、环境因素和疾病之间的关联。MR 方法基于孟德尔遗传定律,通过随机分配基因变异来控制遗传因素,在遗传学和流行病学研究中得到广泛应用^[7]。在肌肉骨骼疾病中,MR 已经作为重要的研究方法揭示与其他致病因素或者疾病的因果关系,如骨质疏松、骨关节炎等,并且体质指数、体力活动与关节运动损伤风险的因果关系在既往研究中得到明确^[8-9]。生活方式和代谢特征等可干预因素可能是多种疾病发生的原因,在 MR 研究中常被揭示疾病的危险因素,骨关节炎和心血管等疾病等,目前可干预因素与关节运动损伤的因果关系虽然在观察性研究中得到关注,但二者之间的因果关系尚不明确,因此,此研究采用两样本孟德尔随机化的方法,探讨生活方式、代谢特征和营养摄入等可干预因素与关节运动损伤的因果关系。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 设计 采用两样本 MR 的方法评价可干预因素与关节损伤风险的因果关系。将生活方式、代谢特征和营养摄入等可干预因素作为暴露,关

节运动损伤作为结局,并获取相关的全基因组关联分析(Genome-wide Association Studies, GWAS)数据,筛选单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量进行 MR 分析,明确暴露与结局的因果关系,并进行敏感性分析,保证结果的可靠性和稳定性。

1.2 时间及地点 该研究于 2023 年 12 月在中国中医科学院望京医院完成。

1.3 数据来源 此研究的生活方式、代谢特征、营养摄入等暴露包含的具体表型参考既往相关研究^[10],从 GWAS Catalog 数据库(www.ebi.ac.uk/gwas/)获取相关 GWAS 数据集。生活方式包括吸烟情况(从未吸烟、每日吸烟数量、戒烟)、体力活动(久坐、轻度、中度到剧烈活动)、睡眠情况(短睡眠、长睡眠、睡眠时间型)、饮食(酒精、咖啡、茶消耗量);代谢特征包括糖代谢(2 型糖尿病、血糖水平、糖化血红蛋白水平)、血压(收缩压、舒张压)、脂质代谢(高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、三酰甘油、总胆固醇水平)、钙水平;营养摄入包括维生素(A, B, C, D, E)、微量营养素(铁、锌、硒)。

关节运动损伤的 GWAS 数据参考既往相关研究^[8],数据来源于 FinnGen 数据库(www.finnngen.fi/fi),从该数据库中提取到头颈部、颈部、肩关节、胸部、肘关节、手腕关节、腰椎骨盆关节、髌关节、膝关节、足踝关节共 10 个部位的关节和韧带脱

位、扭伤和拉伤 GWAS 数据^[11]。此次研究的 GWAS 数据均来源于欧洲人群^[12-22]，详细信息见表 1。此研究相关 GWAS 数据集均来源于公开数据库，因此无需伦理审批。

1.4 方法

1.4.1 工具变量筛选 此研究 MR 分析将单核苷酸多态性作为工具变量检验可干预因素与关节运动损伤的因果关系，工具变量的筛选应满足以下假设^[23]：①工具变量与结局（关节运动损伤）无直接关系，只能由暴露（可干预因素）影响结局；②工具变量与暴露具有很强的相关性；③工具变量与不存在显著的水平多效性，即与混杂因素无关。为满足工具变量与暴露相关，工具变量筛选的显著性阈值为 $P < 5 \times 10^{-8}$ ，并设置阈值 $kb=10\ 000$ ， $r^2=0.001$ ，去除连锁不平衡^[24]；最后参考既往研究的 F 统计值计算方法，即 $R^2=2 \times (1-MAF) \times MAF \times \beta^2$ ， $F=R^2 \times (n-k-1)/[k \times (1-R^2)]$ 。其中 MAF 为最小等位基因频率， β 为等位基因效应值， R^2 为工具变量解释暴露的水平， n 为样本量， k 为工具变量数量。计算每个工具变量的 F 统计值，将 $F > 10$ 的工具变量纳入分析，以排除弱工具变量偏倚^[25]。

1.4.2 MR 分析 此研究 MR 分析采用逆方差加权法 (Inverse variance weighting, IVW)、加权中位数法 (Weighted median, WM) 和 MR-Egger 法作为因果关系的分析方法。逆方差加权法是判断因果关系的主要分析方法，主要对不同遗传变异对性状的因果效应进行加权，并且计算加权后的效应，从而明确基因对性状的因果效应，具有优化权重分配、降低混杂因素影响的优点^[26]。加权中位数法将遗传变异赋予不同的权重，并降低极端遗传变异对因果效应的影响，增强因果关系估计的稳定性^[27]。MR-Egger 法包含对方向多效性检验、因果效应检验、因果效应估计的计算，能够评价遗传变异对性状的多重影响。

1.4.3 敏感性分析 此研究的敏感性分析采用 Cochran's Q 检验、MR-Egger 回归、MR-PRESSO 和留一法评价结果的可靠性、稳定性。Cochran's Q 检验评价因果关系的异质性，当 $P < 0.05$ 时，说明单核苷酸多态性存

表 1 | 全基因组关联分析 (GWAS) 信息表

表型	第一作者	发表年份	总样本量	SNP 数量	IVs 数量	F 值范围
从未吸烟	JIANG ^[12]	2021	454 429	11 832 118	113	29.73–208.01
每日吸烟数量	BUCHWALD ^[13]	2021	4 772	8 648 224	10	20.86–47.21
戒烟	JIANG ^[12]	2021	454 429	11 832 118	32	29.92–122.30
久坐	WANG ^[14]	2022	372 609	21 968 520	8	29.88–39.69
轻度体力活动	QJ ^[15]	2022	88 411	8 559 896	4	30.65–39.52
中度到剧烈活动	QJ ^[15]	2022	88 411	8 559 896	40	20.90–41.84
短睡眠	DASHTI ^[16]	2019	446 118	14 661 601	26	29.90–77.04
长睡眠	DASHTI ^[16]	2019	339 926	14 661 601	8	29.89–52.98
睡眠时间型	JONES ^[17]	2019	449 734	11 977 111	5	10.30–12.03
酒精消耗量 (每周)	SCHOELER ^[18]	2023	283 162	7 296 933	21	30.33–615.92
咖啡消耗量	PIRASTU ^[19]	2022	180 764	5 733 790	11	30.54–426.21
茶消耗量	PIRASTU ^[19]	2022	434 171	5 733 790	25	30.00–159.25
2 型糖尿病	DÖNERTAŞ ^[20]	2021	484 598	9 886 868	4	20.12–167.18
血糖水平	BARTON ^[21]	2021	400 458	5 515 075	110	28.14–4 098.12
糖化血红蛋白水平	MBATCHOU ^[22]	2021	389 889	11 367 991	343	29.83–1 472.61
收缩压	MBATCHOU ^[22]	2021	385 798	11 368 173	147	30.10–260.28
舒张压	MBATCHOU ^[22]	2021	385 801	11 368 174	209	29.78–334.72
高密度脂蛋白水平	BARTON ^[21]	2021	400 754	5 515 075	335	24.22–16 907.95
低密度脂蛋白水平	BARTON ^[21]	2021	437 068	5 515 075	173	25.72–16 307.77
三酰甘油水平	BARTON ^[21]	2021	437 532	5 515 075	280	26.66–9 525.66
总胆固醇水平	BARTON ^[21]	2021	437 878	5 515 075	191	23.83–9 856.98
钙水平	BARTON ^[21]	2021	400 792	5 515 075	218	26.99–3 545.25
维生素 A 摄入	JIANG ^[12]	2021	453 791	11 832 062	13	20.84–29.23
维生素 B 摄入	JIANG ^[12]	2021	453 791	11 832 062	16	21.04–34.10
维生素 C 摄入	JIANG ^[12]	2021	453 791	11 832 062	19	21.10–27.19
维生素 D 摄入	JIANG ^[12]	2021	453 791	11 832 062	9	20.97–26.88
维生素 E 摄入	JIANG ^[12]	2021	453 791	11 832 062	17	20.85–28.48
铁摄入	JIANG ^[12]	2021	454 825	11 832 144	19	21.17–28.04
锌摄入	JIANG ^[12]	2021	454 825	11 832 144	12	21.12–33.19
硒摄入	JIANG ^[12]	2021	454 825	11 832 144	6	22.04–26.37
头部关节	FinnGen	2022	274 351	16 383 273	–	–
颈部关节	FinnGen	2022	303 938	16 383 314	–	–
肩关节	FinnGen	2022	285 233	16 383 301	–	–
胸部关节	FinnGen	2022	298 234	16 383 307	–	–
肘关节	FinnGen	2022	289 707	16 383 299	–	–
手腕关节	FinnGen	2022	279 063	16 383 298	–	–
腰椎骨盆关节	FinnGen	2022	299 957	16 383 303	–	–
髌关节	FinnGen	2022	297 514	16 383 311	–	–
膝关节	FinnGen	2022	268 271	16 383 295	–	–
足踝关节	FinnGen	2022	290 508	16 383 305	–	–

表注：SNP 为单核苷酸多态性；IVs 为工具变量；“–”为无数据。

在异质性，逆方差加权法应当采用随机效应模型，反之则说明不存在显著异质性，应用固定效应模型进行分析。MR-Egger 回归、MR-PRESSO 法评价因果关系是否存在多效性，当 $P < 0.05$ 时，则认为存在水平多效性。留一法是通过逐一剔除单核苷酸多态性，以判断单个单核苷酸多态性是否对结果具有较大影响。

1.5 主要观察指标 ①生活方式与关节运动损伤的因果关系；②代谢特征与关节运动损伤的因果关系；③营养摄入与关节运动损伤的因果关系；④敏感性分析检验结果的可靠性、稳定性。

1.6 统计学分析 运用 R4.3.1 软件和 “TwoSampleMR 0.5.7” 包进行上述分析。 $P < 0.05$ 的结果被认为具有统

计学意义。由于此研究进行多次检验，故用 Bonferroni 调整 P 值阈值，以降低假阳性错误率，将逆方差加权法 $P < 0.05$ 的结果视为具有潜在因果关系；将 $P < 0.05/10=5 \times 10^{-3}$ 的结果视为具有显著因果关系^[28]。结果用比值比 (Odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (Confidence interval, CI) 表示。文章的统计学方法已经由中国中医科学院望京医院生物统计学专家审核。

2 结果 Results

2.1 工具变量筛选结果 根据工具变量筛选的显著性阈值和去除连锁不平衡条件，得到符合条件的工具变量。在生活方式方面，得到 4–113 个工具变量， F 值范围为 10.30–615.92；在代谢特征方面，得到 4–343 个工具变

量, F 值范围为 20.12–16 907.95; 在营养摄入方面, 得到 6–19 个工具变量, F 值范围为 20.84–34.10。此研究各暴露的 F 值均 > 10 , 提示受弱工具变量影响的可能性较小, 见表 1。

2.2 MR 分析结果

2.2.1 生活方式与关节运动损伤的因果关系 运用逆方差加权法评估生活方式与关节运动损伤的因果关系。结果显示, 轻度体力活动与头部关节运动损伤风险下降, 咖啡和茶消耗量与足踝关节运动损伤风险下降, 咖啡消耗量与肩关节运动损伤风险上升, 戒烟与胸部关节运动损伤风险下降均具有潜在因果关系 ($P < 0.05$)。此外, 从未吸烟与足踝关节运动损伤风险下降具有显著因果关系 ($P < 5 \times 10^{-3}$)。加权中位数法和 MR-Egger 法显示轻度活动与头部关节运动损伤、戒烟与胸部关节运动损伤风险下降的 Beta 值方向不一致, 其余因果关系 Beta 值方向均一致, 具体见图 1, 2。

2.2.2 代谢特征与关节运动损伤的因果关系 运用逆方差加权法评估代谢特征与关节运动损伤的因果关系。结果显示高密度脂蛋白水平与肩关节运动损伤风险增加具有潜在因果关系 ($P < 0.05$); 高密度脂蛋白、血糖、三酰甘油水平与膝关节运动损伤风险增加具有潜在因果关系 ($P < 0.05$); 钙水平与手腕关节运动损伤风险下降具有潜在因果关系 ($P < 0.05$)。加权中位数法和 MR-Egger 法显示高密度脂蛋白与肩关节运动损伤、血糖水平与膝关节运动损伤因果关系的 Beta 值方向不一致, 其余结果 Beta 值方向一致, 具体见图 3, 4。

2.2.3 营养摄入与关节运动损伤的因果关系 运用逆方差加权法评估营养摄入与关节运动损伤的因果关系。结果显示维生素 A 摄入与膝关节运动损伤风险增加具有潜在因果关系 ($P < 0.05$)。加权中位数法和 MR-Egger 法显示上述结果 Beta 值方向一致, 具体见图 3, 4。

2.3 敏感性分析结果 将潜在、显著因果关系结果进行敏感性分析。Cochran's Q 检验显示高密度脂蛋白 ($P=1.54 \times 10^{-5}$)、三酰甘油 ($P=1.21 \times 10^{-7}$) 与膝关节运动损伤的因果关系具有异质性, 故此研究采用随机效应模型。

MR-Egger 回归检验显示潜在和显著因果关系不存在显著的水平多效性 ($P > 0.05$); MR-Presso 检验显示高密度脂蛋白和三酰甘油水平与膝关节运动损伤的因果关系存在显著水平多效性 ($P < 0.01$), 具体见图 1, 3。

对上述具有稳定性、可靠性的潜在和显著因果关系进行留一法检验。留一法显示逐个剔除单核苷酸多态性后, 结果具有稳定性, 见图 5。

3 讨论 Discussion

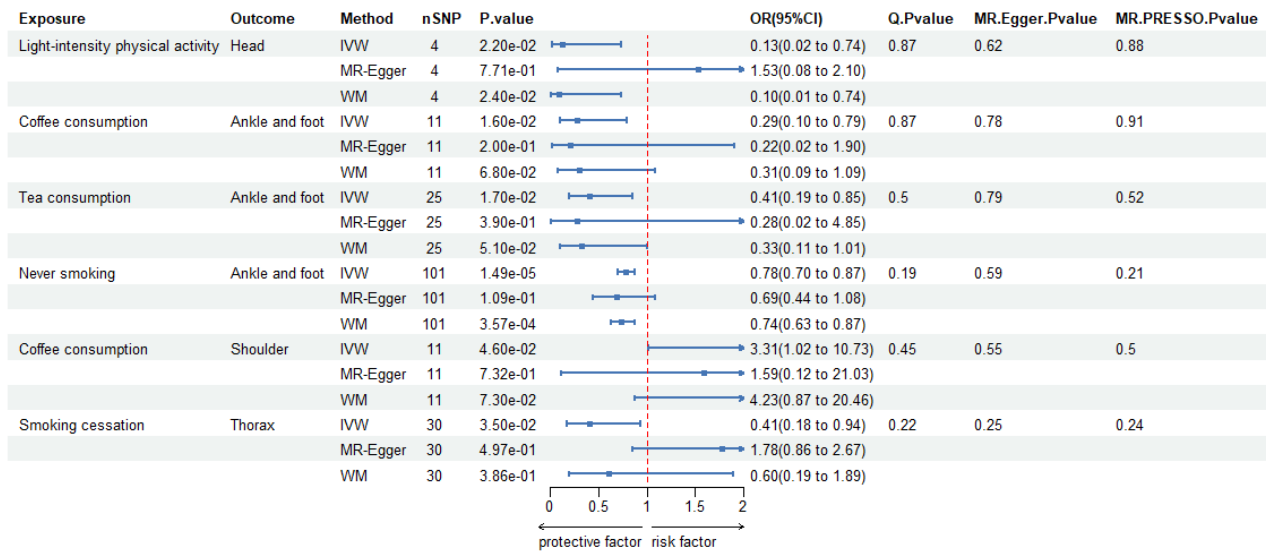
关节损伤是在运动等外力的作用下, 关节超过正常活动度, 从而导致关节周围软组织出现损伤, 严重影响运动生涯和身体健康, 因此, 关节损伤的预防有着重要意义。生活方式、代谢特征、营养摄入与关节运动损伤的关系已经在观察性研究中得到关注^[29], 既往的孟德尔随机化研究已经揭示了身体质量指数、体力活动与关节运动损伤的因果关系^[9], 但由于混杂因素及反向关系的影响, 可干预因素与关节损伤的因果关系尚不明确, 因此该研究采用 MR 的方法, 探讨生活方式、代谢特征和营养摄入与关节运动损伤的因果关系。

在生活方式方面, 此研究显示咖啡、茶消耗量与足踝关节运动损伤风险下降, 咖啡消耗量与肩关节运动损伤风险上升具有潜在因果关系; 从未吸烟与足踝关节运动损伤风险下降具有显著因果关系。体力活动有利于保持身体健康, 但随之也会增加运动损伤风险。一项基于瑞典人群的研究显示, 休闲步行和骑自行车锻炼能够降低未来骨折风险^[30]; 但基于运动员的研究显示, 12% 的运动员在第 23 届冬奥会期间至少受伤过 1 次, 高强度的体力活动伴随着更高的受伤风险^[31]。睡眠情况对于运动表现、受伤风险和心理健康等具有一定影响。与普通人群相比, 运动员具有更高的睡眠时间需求^[32], 延长睡眠时间可能会通过增加局部胰岛素生长因子 I 表达和控制局部炎症来防止运动肌肉损伤、促进肌肉损伤恢复^[33]。此研究未发现体力活动、睡眠情况与关节运动损伤存在因果关系。在饮食方面, 咖啡能够促进脂肪氧化、抑制脂肪分化和调节肠道微生物群来减少脂肪储

存^[34]。此外, 观察性研究显示运动前摄入咖啡, 有利于提高耐力活动的表现^[35]。茶中含有表儿茶素、表儿茶素没食子酸酯等儿茶素, 细胞实验显示绿茶儿茶素能够抑制前脂肪细胞分化、激活 AMPK 和减少脂肪堆积^[36]; 人体试验表明, 绿茶儿茶素可显著降低总脂肪面积、内脏脂肪面积、身体质量指数和腰围^[37]。

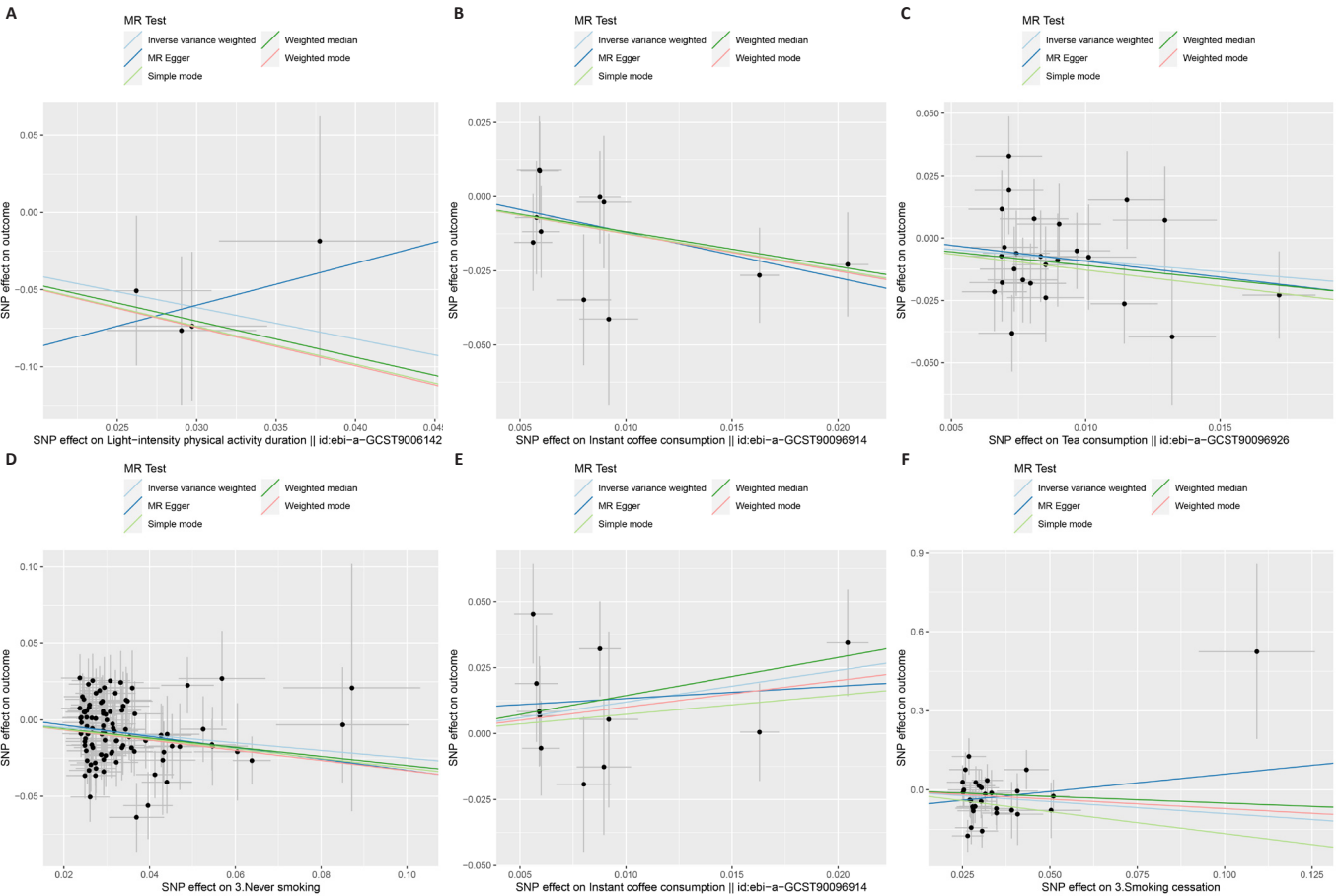
高体质量指数、身体脂肪含量是踝关节急性扭伤和慢性踝关节不稳定的危险因素^[38–39], 因此咖啡、茶消耗量可能通过降低体质量指数、身体脂肪含量, 从而降低踝关节运动损伤的风险。长期饮用咖啡可能对肌肉骨骼和健康产生负面影响^[40]。一项基于北欧人群的观察性横断面研究显示, 长期饮用咖啡不仅会显著缩短睡眠, 同样会增加颈肩部疼痛的发生率^[41]。虽然观察性研究揭示咖啡与肩关节疼痛的相关性, 但咖啡对肩关节韧带、肌肉的影响仍需进一步研究。吸烟是多种肌肉骨骼疾病的危险因素^[41–43]。基础实验显示大鼠皮下注射尼古丁 18 周后, 其冈上肌肌腱机械性能下降、肱骨头微结构减少以及肌腱细胞形态改变, 说明尼古丁对冈上肌腱、内膜和下层骨的平衡状态具有一定影响^[44]。此外, 临床观察发现吸烟会加速肩袖退变, 增加巨大肩袖撕裂的发生率^[45]。但吸烟对踝关节损伤的影响仍存在一定争议, 一方面, 吸烟对韧带、肌腱和骨骼肌等具有不良影响^[46], 另一方面, 吸烟对踝关节韧带、肌腱术后未见不良影响, LEE 等^[47]对同种异体肌腱移植重建外侧踝韧带患者进行观察后发现, 虽然吸烟患者术后伤口并发症发生率更高, 但术后疼痛、影像学表现无显著差异; 还有研究观察跟腱断裂患者发现, 术后 1 年吸烟组具有更好的足踝和跟腱功能^[48]。

在代谢特征方面, 此研究显示钙水平与手腕关节运动损伤风险下降具有潜在因果关系。糖代谢和脂质代谢等是人体重要的代谢特征。糖尿病患者肌腱疾病特征是肌腱结构、功能和愈合能力受损, 导致关节活动度受限, 因此肌腱损伤风险约为非糖尿病患者的 3 倍^[49]; 糖尿病患者由于弹性蛋白纤维丢失, 也会促进韧带衰老^[50]。脂质代谢对肌腱和韧带损伤有一定影



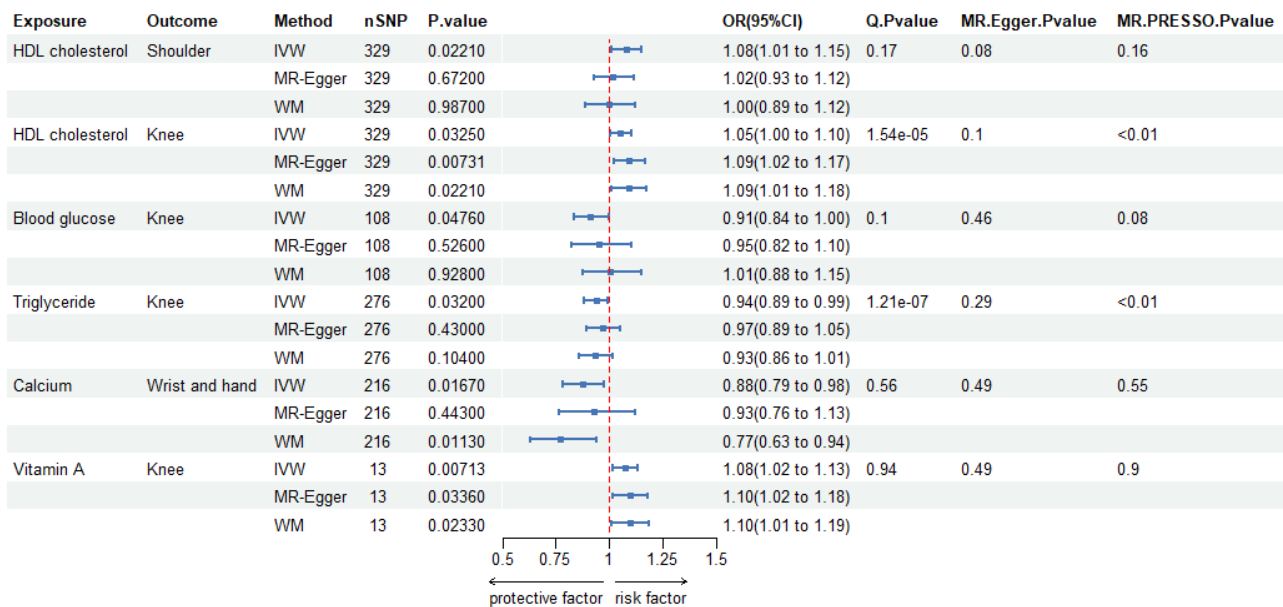
图注：Light-intensity physical activity 为轻度体力活动，Coffee consumption 为咖啡消耗量，Tea consumption 为茶消耗量，Never smoking 为从不吸烟，Smoking cessation 为戒烟，Head 为头部关节运动损伤，Ankle and foot 为足踝关节运动损伤，Shoulder 为肩关节运动损伤，Thorax 为胸部关节运动损伤，IVW 为逆方差加权法，WM 为加权中位数法。Q.Pvalue 为 Cochran’s Q 检验的 P 值，MR.Egger.Pvalue 为 MR-Egger 回归法的 P 值，MR.PRESSO.Pvalue 为 MR-PRESSO 检验的 P 值。轻度体力活动与头部关节运动损伤、戒烟与胸部关节运动损伤风险具有潜在因果关系，但结果缺乏稳定性。咖啡、茶消耗量与足踝关节运动损伤风险下降，咖啡消耗量与肩关节运动损伤风险上升具有潜在因果关系。从不吸烟与足踝关节运动损伤风险下降具有显著因果关系，且结果具有稳定性。

图 1 | 生活方式与关节运动损伤因果关系的 Meta 分析森林图



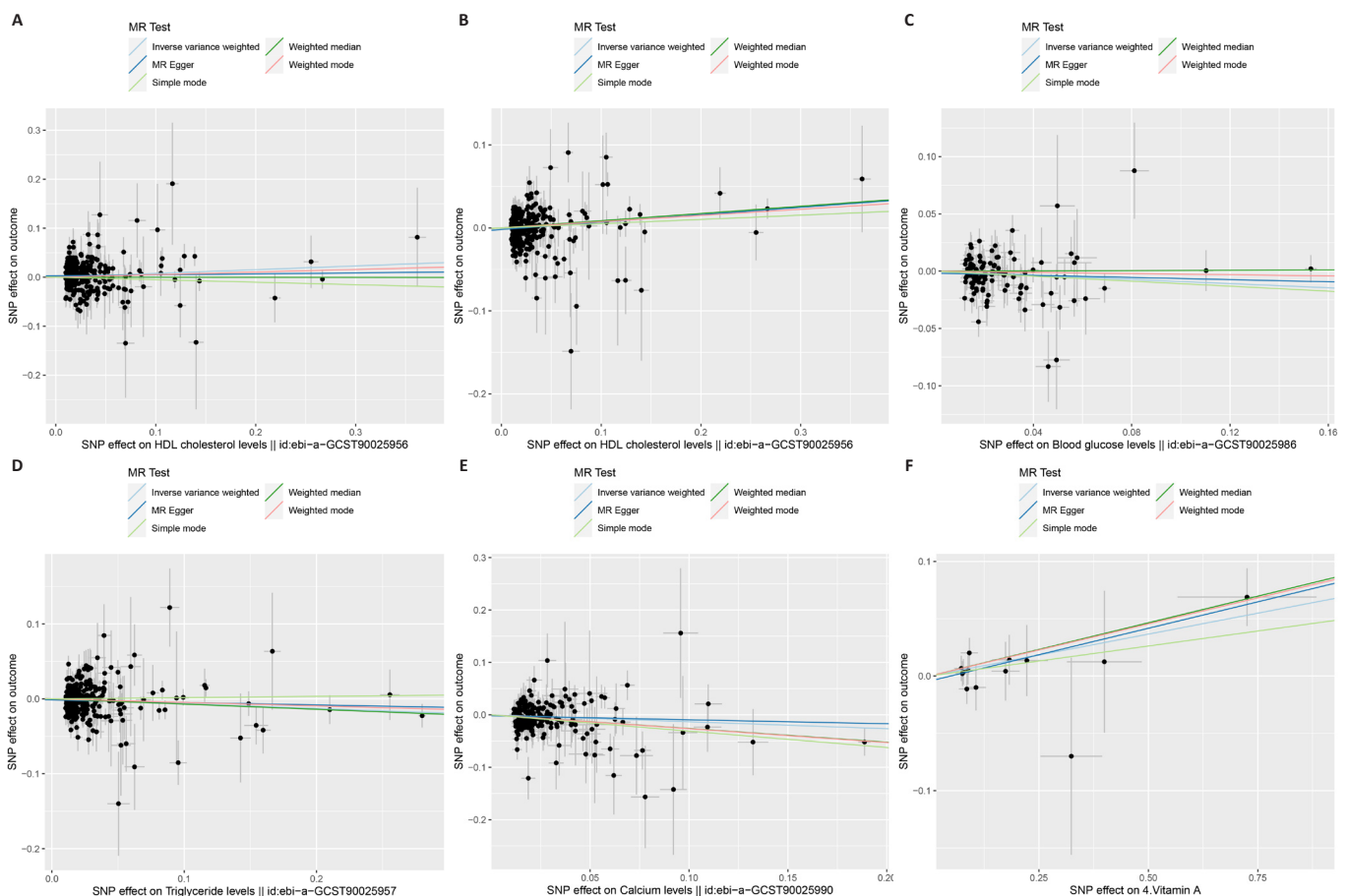
图注：Inverse variance weighting 为逆方差加权法，Weighted median 为加权中位数法。图 A 为轻度体力活动与头部关节运动损伤的因果关系；B 为咖啡消耗量与足踝关节运动损伤的因果关系；C 为茶消耗量与足踝关节运动损伤的因果关系；D 为从不吸烟与足踝关节运动损伤的因果关系；E 为咖啡消耗量与肩关节运动损伤的因果关系；F 为戒烟与胸部关节运动损伤的因果关系。X 轴为作为工具变量的单核苷酸多态性位点对暴露因素影响的效应值，Y 轴为作为工具变量的单核苷酸多态性位点对结局影响的效应值；图中黑点是单核苷酸多态性位点，以黑点为中心的斜行线段为工具变量的效应值波动范围，线段下行即表明暴露因素对结局具有负向因果关联，反之则具有正向因果关联。

图 2 | 生活方式与关节运动损伤因果关系散点图



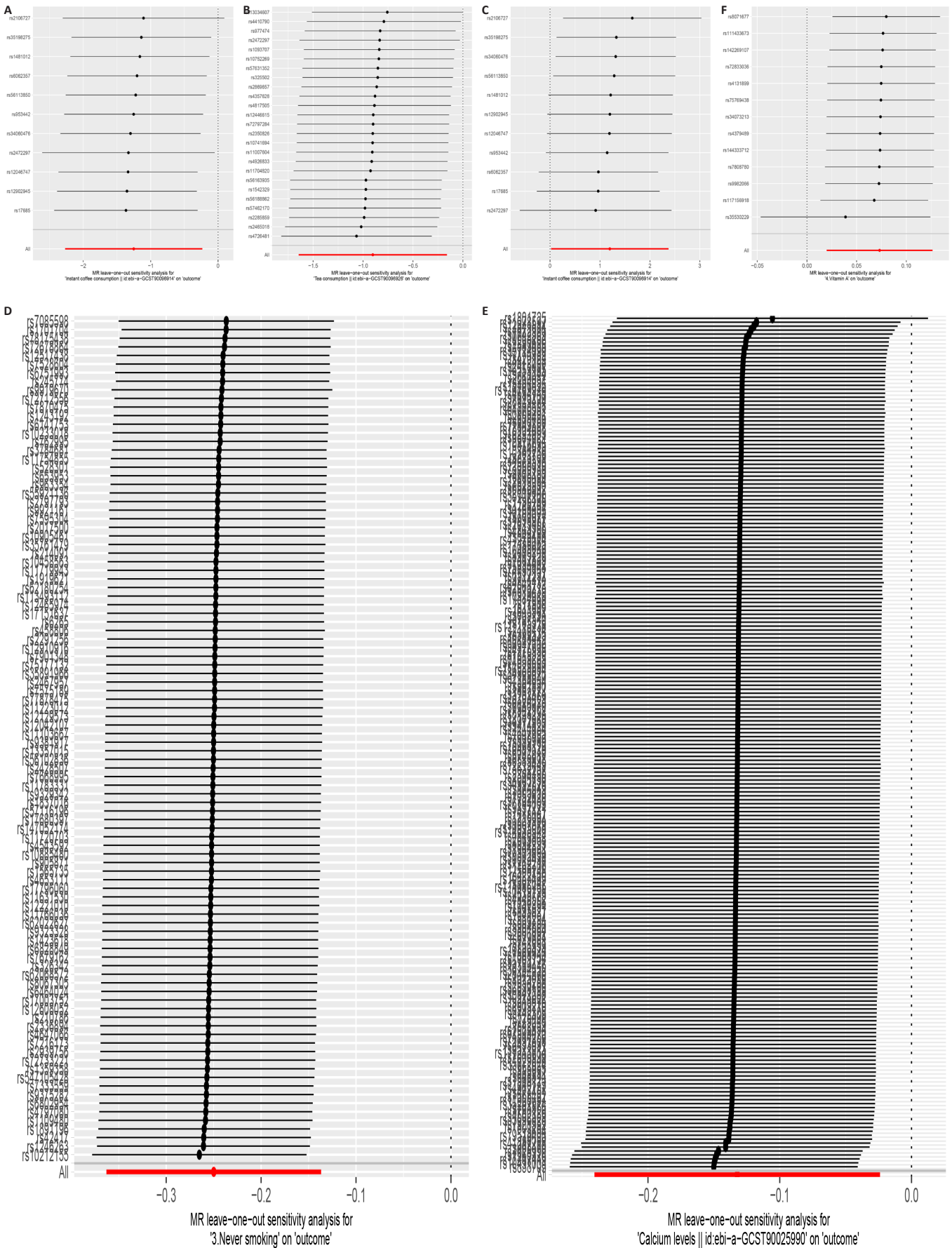
图注: HDL cholesterol为高密度脂蛋白; Boold glucose为血糖; Triglyceride为三酰甘油; Calcium为钙; Vitamin A为维生素A; Shoulder为肩关节运动损伤; Knee为膝关节运动损伤; Wrist and hand为手腕关节运动损伤; IVW为逆方差加权法; WM为加权中位数法。Q.Pvalue为Cochran's Q检验的P值, MR.Egger.Pvalue为MR-Egger回归法的P值, MR.PRESSO.Pvalue为MR-PRESSO检验的P值。高密度脂蛋白与肩关节运动损伤风险上升、血糖水平与膝关节运动损伤风险下降具有潜在因果关系,但结果缺乏稳定性。高密度脂蛋白、三酰甘油水平、维生素A摄入与膝关节运动损伤风险增加,钙水平与手腕关节运动损伤风险下降具有潜在因果关系,且结果具有稳定性。

图3 | 代谢特征、营养摄入与关节运动损伤因果关系的Meta分析森林图



图注: Inverse variance weighting为逆方差加权法, Weighted median为加权中位数法。图A为高密度脂蛋白水平与肩关节运动损伤的因果关系; B为高密度脂蛋白水平与膝关节运动损伤的因果关系; C为血糖水平与膝关节运动损伤的因果关系; D为三酰甘油与膝关节运动损伤的因果关系; E为钙水平与手腕关节运动损伤的因果关系; F为维生素A与膝关节运动损伤的因果关系。X轴为作为工具变量的单核苷酸多态性位点对暴露因素影响的效应值, Y轴为作为工具变量的单核苷酸多态性位点对结局影响的效应值; 图中黑点是单核苷酸多态性位点, 以黑点为中心的斜行线段为工具变量的效应值波动范围, 线段下行即表明暴露因素对结局具有负向因果关联, 反之则具有正向因果关联。

图4 | 代谢特征、营养摄入与关节运动损伤因果关系散点图



图注：图 A 为咖啡消耗量与足踝关节运动损伤的留一法图；B 为茶消耗量与足踝关节运动损伤的留一法图；C 为咖啡消耗量与肩关节运动损伤的留一法图；D 为从不吸烟与足踝关节运动损伤的留一法图；E 为钙水平与手腕关节运动损伤的留一法图；F 为维生素 A 与膝关节运动损伤的留一法图。X 轴为作为工具变量的单核苷酸多态性位点对结局的效应值波动范围，Y 轴为暴露因素中各个工具变量的名称。

图 5 | 留一法分析结果

响,高脂血症可能通过诱导氧化应激、改变胶原蛋白、破坏细胞外基质等机制,影响肌腱质量^[51]。此研究显示,糖代谢、脂质代谢等因素与关节运动损伤在遗传学方面不存在因果关系。血钙是维持肌肉、骨骼等组织健康的重要元素之一,钙的运动和缓冲对于维持细胞稳态至关重要。

在人骨骼肌中,钙是肌肉分化和功能的重要参与者;在肌肉生成过程中,参与细胞迁移、肌母细胞融合和分化^[52]。血钙与磷酸钙之间有着密切关联,研究显示磷酸钙等生物材料不仅能够诱导骨形成,同样能促进前交叉韧带重建后腱骨愈合^[53-54]。通过对手腕、脚踝外伤儿童观察发现,钙摄入量偏低与骨折风险增加密切相关^[55]。然而,高钙血症可能通过促进焦磷酸钙在关节以及周围组织沉积,从而对肌腱、软骨等组织具有不利影响^[56]。此研究显示钙水平与手腕关节运动损伤具有因果关系,应力性骨折是运动员常见的骨损伤,钙摄入量 $\geq 1\,500\text{ mg/d}$ 能够显著降低女性运动员的应力性骨折损伤风险^[57],可见维持较高钙水平有利于降低手、腕关节损伤风险。

在营养摄入方面,维生素A摄入与膝关节运动损伤风险增加具有潜在因果关系。营养缺乏在骨科运动医学疾病患者中非常普遍,可能会提高受伤率、降低运动表现和骨科手术预后^[58]。微量营养元素近年来在运动中的应用愈加广泛,主要有增强肌肉力量、运动表现等作用。铁是一种人体必需的矿物质,定期进行有氧运动可能会减少体内的铁储存,而补铁已被用于通过恢复血红蛋白浓度来提高携氧能力,从而提高有氧运动表现^[59]。硒具有抗细胞氧化的能力,在运动后能够提高谷胱甘肽过氧化物酶水平,从而防止细胞器损伤和功能障碍;此外,还能抑制运动诱导的线粒体密度和整体生物生成速度^[60]。尽管铁、硒、锌等微量元素与运动在观察性研究具有一定相关性,但此研究在遗传学并未发现二者之间存在因果关系。维生素是维持人体正常生理功能的必需微量有机物质。在运动性损伤中,维生素D通过调节卫星细胞增殖、分化以及线粒体的密度、功能,以促进肌肉

修复^[61];一项基于维生素C的急性运动影响的荟萃分析显示,补充维生素C能够减轻氧化应激(脂质过氧化)和炎症反应(白细胞介素6)^[62]。此研究未发现维生素B、C、D、E与关节运动损伤具有因果关系,但发现维生素A可能与膝关节运动损伤风险具有潜在因果关系。维生素A与视力、免疫功能等密切相关,但过量摄入维生素A可能对骨密度有不利影响^[63];此外,维生素A能部分逆转成纤维细胞、胶原蛋白和羟脯氨酸含量的下降,从而促进肌腱愈合^[64]。维生素A与运动损伤的关系研究较少,二者之间的因果关系仍需进一步研究。

此研究具有一定的局限性:首先,虽然此研究全面纳入生活方式、代谢特征和营养摄入等作为暴露因素,部分因素可能缺乏观察性研究作为依据;其次,由于关节运动损伤GWAS研究目前仅来自FinnGen数据库,存在病例数量较少的问题;最后,虽然此研究得到部分可干预因素与关节运动损伤存在潜在或显著因果关系,需要更多的临床特征与大样本的流行病学研究对结果进行验证。

综上所述,此研究运用孟德尔随机化的方法评估生活方式、代谢特征和营养摄入等可干预因素与关节运动损伤的因果关系,结果显示在生活方式方面,咖啡、茶消耗量与踝关节运动损伤风险下降,咖啡消耗量与肩关节运动损伤风险上升具有潜在因果关系;从未吸烟与踝关节运动损伤风险下降具有显著因果关系。在代谢特征方面,钙水平与手腕关节运动损伤风险下降具有潜在因果关系。在营养摄入方面,维生素A摄入与膝关节运动损伤风险增加具有潜在因果关系。从公共卫生方面来看,此研究有利于深入认识生活方式、代谢特征和营养摄入与关节运动损伤的关系,能够运动损伤的预防、治疗提供遗传学研究证据和研究方向。

作者贡献:文章设计、分析及成文由董婷婷完成。全基因组关联研究数据筛选由陈天鑫、李妍和张晨完成。资料收集由陈天鑫和董婷婷完成。张磊参与审核和终审定稿。

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投稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] OJA L, PIKSÖÖT J. Physical activity and sports participation among adolescents: associations with sports-related knowledge and attitudes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):1-8.
- [2] RUI P, ASHMAN JJ, AKINSEYE A. Emergency department visits for injuries sustained during sports and recreational activities by patients aged 5-24 years. 2010-2016. *Natl Health Stat Report*. 2019;(133):1-15.
- [3] MIGLIORINI F, MAFFULLI N, PINTORE A, et al. Osteoarthritis risks and sports: an evidence-based systematic review. *Sports Med Arthrosc*. 2022;30(3):118-140.
- [4] HUANG K, IHM J. Sleep and injury risk. *Curr Sports Med Rep*. 2021;20(6):286-290.
- [5] ARDELIAN A, PALMER J, DRAWBERT H, et al. Partial thickness rotator cuff tears: patient demographics and surgical trends within a large insurance database. *J Orthop*. 2020;17:158-161.
- [6] HALLIDAY TM, PETERSON NJ, THOMAS JJ, et al. Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(2):335-343.
- [7] 陈天鑫,董婷婷,李妍,等.孟德尔随机化分析血液代谢物与肌少症相关特征的因果关系[J].中国组织工程研究, 2024,28(27):4288-4292.
- [8] BI W, YANG M, JIANG C. Causal effect of body mass index and physical activity on the risk of joint sports injuries: Mendelian randomization analysis in the European population. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):676.

- [9] WANG Y, ZHANG Y, ZHAO C, et al. Physical activity, sedentary behavior, and osteoarthritis: a two-sample mendelian randomization analysis. *Iran J Public Health*. 2023;52(10):2099-2108.
- [10] SUN Y, CAO X, CAO D, et al. Genetic estimation of correlations and causalities between multifaceted modifiable factors and gastro-oesophageal reflux disease. *Front Nutr*. 2022;9:1009122.
- [11] KURKI MI, KARJALAINEN J, PALTA P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. *Nature*. 2023;613(7944):508-518.
- [12] JIANG L, ZHENG Z, FANG H, et al. A generalized linear mixed model association tool for biobank-scale data. *Nat Genet*. 2021;53(11):1616-1621.
- [13] BUCHWALD J, CHENOWETH MJ, PALVIAINEN T, et al. Genome-wide association meta-analysis of nicotine metabolism and cigarette consumption measures in smokers of European descent. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(6):2212-2223.
- [14] WANG Z, EMMERICH A, PILLON NJ, et al. Genome-wide association analyses of physical activity and sedentary behavior provide insights into underlying mechanisms and roles in disease prevention. *Nat Genet*. 2022;54(9): 1332-1344.
- [15] QI G, DUTTA D, LEROUX A, et al. Genome-wide association studies of 27 accelerometry-derived physical activity measurements identified novel loci and genetic mechanisms. *Genet Epidemiol*. 2022;46(2):122-138.
- [16] DASHTI HS, JONES SE, WOOD AR, et al. Genome-wide association study identifies genetic loci for self-reported habitual sleep duration supported by accelerometer-derived estimates. *Nat Commun*. 2019; 10(1):1100.
- [17] JONES SE, LANE JM, WOOD AR, et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat Commun*. 2019;10(1):343.
- [18] SCHOELER T, SPEED D, PORCU E, et al. Participation bias in the UK Biobank distorts genetic associations and downstream analyses. *Nat Hum Behav*. 2023;7(7): 1216-1227.
- [19] PIRASTU N, MCDONNELL C, GRZESZKOWIAK EJ, et al. Using genetic variation to disentangle the complex relationship between food intake and health outcomes. *PLoS Genet*. 2022;18(6): e1010162.
- [20] DÖNERTAS HM, FABIAN DK, VALENZUELA MF, et al. Common genetic associations between age-related diseases. *Nat Aging*. 2021;1(4):400-412.
- [21] BARTON AR, SHERMAN MA, MUKAMEL RE, et al. Whole-exome imputation within UK Biobank powers rare coding variant association and fine-mapping analyses. *Nat Genet*. 2021;53(8): 1260-1269.
- [22] 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.
- [23] EMDIN CA, KHERA AV, KATHIRESAN S. Mendelian randomization. *JAMA*. 2017; 318(19):1925-1926.
- [24] YU N, QI H, GUO Y, et al. Associations between rheumatoid arthritis and skin cancer: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(1):198-200.
- [25] DUAN L, XIAO R, LIU S, et al. Causality between cognitive performance and cardiovascular disease: a bidirectional Mendelian randomization study. *Gene*. 2024;891:147822.
- [26] MOUNIER N, KUTALIK Z. Bias correction for inverse variance weighting Mendelian randomization. *Genet Epidemiol*. 2023;7(4): 314-331.
- [27] BOWDEN J, SMITH GD, 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.
- [28] CURTIN F, SCHULZ P. Multiple correlations and Bonferroni's correction. *Biol Psychiatry*. 1998;44(8):775-777.
- [29] STEPHENSON SD, KOCAN JW, VINOD AV, et al. A comprehensive summary of systematic reviews on sports injury prevention strategies. *Orthop J Sports Med*. 2021;9(10): 23259671211035776.
- [30] STATTIN K, MICHAÉLSSON K, LARSSON SC, et al. Leisure-time physical activity and risk of fracture: a cohort study of 66,940 men and women. *J Bone Miner Res*. 2017;32(8): 1599-1606.
- [31] SOLIGARD T, PALMER D, STEFFEN K, et al. Sports injury and illness incidence in the PyeongChang 2018 Olympic Winter Games: a prospective study of 2914 athletes from 92 countries. *Br J Sports Med*. 2019;53(17):1085-1092.
- [32] MASON L, CONNOLLY J, DEVENNEY LE, et al. Sleep, nutrition, and injury risk in adolescent athletes: a narrative review. *Nutrients*. 2023;15(24):1-16.
- [33] CHENNAOUI M, VANNEAU T, TRIGNOL A, et al. How does sleep help recovery from exercise-induced muscle injuries? *J Sci Med Sport*. 2021;24(10):982-987.
- [34] SIROTKIN AV, KOLESÁROVÁ A. The anti-obesity and health-promoting effects of tea and coffee. *Physiol Res*. 2021;70(2): 161-168.
- [35] HODGSON AB, RANDELL RK, JEUKENDRUP AE. The metabolic and performance effects of caffeine compared to coffee during endurance exercise. *PLoS One*. 2013;8(4):e59561.
- [36] MOON HS, CHUNG CS, LEE HG, et al. Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on lipid accumulation of 3T3-L1 cells. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(11): 2571-2582.
- [37] HIBI M, TAKASE H, IWASAKI M, et al. Efficacy of tea catechin-rich beverages to reduce abdominal adiposity and metabolic syndrome risks in obese and overweight subjects: a pooled analysis of 6 human trials. *Nutr Res*. 2018;55:1-10.
- [38] VUURBERG G, ALTINK N, RAJAI M, et al. Weight, BMI and stability are risk factors associated with lateral ankle sprains and chronic ankle instability: a meta-analysis. *J ISAKOS*. 2019;4(6):313-327.
- [39] CHUNG CM, SHIN S, LEE Y, et al. Determination of the Predictors with the Greatest Influence on Walking in the Elderly. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(11):1-13.
- [40] ŐSZ BE, JİTCĂ G, ȘTEFĂNESCU RE, et al. Caffeine and its antioxidant properties-it is all about dose and source. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):1-21.

- [41] CHEN YH, CHOU YH, YANG TY, et al. The effects of frequent coffee drinking on female-dominated healthcare workers experiencing musculoskeletal pain and a lack of sleep. *J Pers Med*. 2022;13(1):1-13.
- [42] ZHAO J, LUO M, LIANG G, et al. Risk factors for supraspinatus tears: a meta-analysis of observational studies. *Orthop J Sports Med*. 2021;9(10):23259671211042826.
- [43] HOU W, CHEN S, ZHU C, et al. Associations between smoke exposure and osteoporosis or osteopenia in a US NHANES population of elderly individuals. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1074574.
- [44] HUEGEL J, NUSS CA, CHAN PYW, et al. Chronic nicotine exposure minimally affects rat supraspinatus tendon properties and bone microstructure. *Ann Biomed Eng*. 2021;49(5):1333-1341.
- [45] BISHOP JY, SANTIAGO-TORRES JE, RIMMKE N, et al. Smoking predisposes to rotator cuff pathology and shoulder dysfunction: a systematic review. *Arthroscopy*. 2015;31(8):1598-1605.
- [46] AL-BASHAIREH AM, HADDAD LG, WEAVER M, et al. The effect of tobacco smoking on musculoskeletal health: a systematic review. *J Environ Public Health*. 2018:4184190.
- [47] LEE DO, EOM JS, JUNG HG. The effect of smoking on the outcomes of lateral ankle ligament reconstruction. *J Orthop Sci*. 2018;23(1):88-91.
- [48] SENORSKI EH, SVEDMAN S, SVANTESSON E, et al. Understanding limitations in sport 1 year after an Achilles tendon rupture: a multicentre analysis of 285 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(1):233-244.
- [49] VAIDYA R, LAKE SP, ZELLERS JA. Effect of diabetes on tendon structure and function: not limited to collagen crosslinking. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;17(1):89-98.
- [50] ADAMSKA O, STOLARCZYK A, GONDEK A, et al. Ligament alteration in diabetes mellitus. *J Clin Med*. 2022;11(19):1-11.
- [51] QIAN Y, HUANG H, WAN R, et al. Progress in studying the impact of hyperlipidemia and statins on rotator cuff injury and repair. *Front Public Health*. 2023;11:1279118.
- [52] CHAPOTTE-BALDACCIO CA, COGNARD C, BOIS P, et al. Handling a mature calcium signature through optogenetics improves the differentiation of primary murine myotubes. *Cell Calcium*. 2022;103:102546.
- [53] YUAN H, KURASHINA K, BRUIJN JD, et al. A preliminary study on osteoinduction of two kinds of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials*. 1999;20(19):1799-806.
- [54] CAI J, ZHANG Q, CHEN J, et al. Electrodeposition of calcium phosphate onto polyethylene terephthalate artificial ligament enhances graft-bone integration after anterior cruciate ligament reconstruction. *Bioact Mater*. 2021;6(3):783-793.
- [55] ALSHAMRANI HA, ALLOUB H, BURKE D, et al. Vitamin D intake, calcium intake and physical activity among children with wrist and ankle injuries and the association with fracture risk. *Nutr Health*. 2019;25(2):113-118.
- [56] CIPOLLETTA E, MOSCIONI E, SIROTTI S, et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate crystal deposition disease by ultrasonography: how many and which sites should be scanned? *Rheumatology (Oxford)*. 2023. doi:10.1093/rheumatology/kead565.
- [57] TENFORDE AS, SAYRES LC, SAINANI KL, et al. Evaluating the relationship of calcium and vitamin D in the prevention of stress fracture injuries in the young athlete: a review of the literature. *PM R*. 2010;2(10):945-949.
- [58] CHOI JT, YOSHIDA B, JALALI O, et al. Malnutrition in orthopaedic sports medicine: a review of the current literature. *Sports Health*. 2021;13(1):65-70.
- [59] STECKER RA, HARTY PS, JAGIM AR, et al. Timing of ergogenic aids and micronutrients on muscle and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019;16(1):37.
- [60] HEFFERNAN SM, HORNER K, VITO GD, et al. The role of mineral and trace element supplementation in exercise and athletic performance: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(3):1-32.
- [61] IOLASCON G, MORETTI A, PAOLETTA M, et al. Muscle regeneration and function in sports: a focus on Vitamin D. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1-9.
- [62] RIGHI NC, SCHUCH FB, NARDI ATD, et al. Effects of vitamin C on oxidative stress, inflammation, muscle soreness, and strength following acute exercise: meta-analyses of randomized clinical trials. *Eur J Nutr*. 2020;59(7):2827-2839.
- [63] BHATTACHARYA S, SINGH A. Phasing out of the universal mega dose of vitamin-a prophylaxis to avoid toxicity. *AIMS Public Health*. 2017;4(1):38-46.
- [64] TACK C, SHORTHOUSE F, KASS L. The physiological mechanisms of effect of vitamins and amino acids on tendon and muscle healing: a systematic review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018;28(3):294-311.

(责任编辑: WJ, ZN, QY, LIY)