

溃疡性结肠炎和骨质疏松的两样本孟德尔随机化研究

张治宇, 唐 锐, 董逸波, 杨涵翔, 余 洋*

成都中医药大学附属医院骨伤科, 四川 成都

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月30日

摘 要

目的: 本研究采用两样本孟德尔随机化方法来探讨溃疡性结肠炎与骨质疏松症之间的因果关系。方法: 获取和分析来自欧洲人群的全基因关联研究(GWAS)的汇总数据, 并筛选出与溃疡性结肠炎密切相关的工具变量, 其中涵盖了27,432例溃疡性结肠炎患者和212,778例骨质疏松症患者的样本, 运用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger回归和加权中位数法等方法进行两样本孟德尔随机化分析, 评估溃疡性结肠炎与骨质疏松症之间的关联, 以P值分析溃疡性结肠炎对骨质疏松风险的因果关系, 使用OR值作为效应量。结果: 共纳入了85个SNPs作为工具变量, MR-Egger回归的结果显示没有发现基因水平的多效性($P = 0.1949$)。逆方差加权法的结果表明, 溃疡性结肠炎与骨质疏松症存在因果关系($P = 0.0439 < 0.05$), 经过对数变换后, 溃疡性结肠炎患者发生骨质疏松的风险增加了5% ($OR = 1.0589$, 95%CI: 1.0015~1.1195)。综合分析结果, 我们得出结论, 溃疡性结肠炎与骨质疏松症之间存在因果关联。

关键词

溃疡性结肠炎, 骨质疏松症, 孟德尔随机化, 因果推断

A Two-Sample Mendelian Randomization Study of Ulcerative Colitis and Osteoporosis

Zhiyu Zhang, Rui Tang, Yibo Dong, Hanxiang Yang, Yang Yu*

Orthopedics Department of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Chengdu Sichuan

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 30th, 2025

Abstract

Objective: This study utilized a two-sample Mendelian randomization method to investigate the

*通讯作者。

文章引用: 张治宇, 唐锐, 董逸波, 杨涵翔, 余洋. 溃疡性结肠炎和骨质疏松的两样本孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2426-2437. DOI: 10.12677/acm.2025.1551636

causal link between ulcerative colitis and osteoporosis. Methods: We sourced and analyzed pooled data from genome-wide association studies (GWAS) among individuals of European descent, pinpointing instrumental variables closely related to ulcerative colitis. The study included samples from 27,432 ulcerative colitis patients and 212,778 osteoporosis patients. We performed two-sample Mendelian randomization analyses employing the inverse variance weighting (IVW) method, MR-Egger regression, and the weighted median approach. The connection between ulcerative colitis and osteoporosis was evaluated, and the causal effect of ulcerative colitis on osteoporosis risk was scrutinized through P-value analysis, with the odds ratio (OR) serving as the effect measure. **Results:** A sum of 85 SNPs was incorporated as instrumental variables. The MR-Egger regression demonstrated an absence of genetic pleiotropy ($P = 0.1949$). Findings from the inverse variance weighting method pointed to a causal relationship between ulcerative colitis and osteoporosis ($P = 0.0439 < 0.05$), indicating a 5% heightened risk of osteoporosis for individuals with ulcerative colitis following logarithmic transformation ($OR = 1.0589$, 95%CI: 1.0015~1.1195). Upon synthesizing the analytical outcomes, we reached a conclusion that there exists a causal connection between ulcerative colitis and osteoporosis.

Keywords

Ulcerative Colitis, Osteoporosis, Mendelian Randomization, Causal Inference

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

骨质疏松症(Osteoporosis, OS)是一种全身性骨骼疾病,其特征包括骨量减少、骨的微结构破坏以及骨的脆性增加,从而增加骨折的风险[1] [2]。骨质疏松症主要分为两类:原发性(或特发性)和继发性。原发性骨质疏松症是最常见的类型,在绝经后的妇女和老年人中尤其多见。继发性骨质疏松症则由一种或多种疾病导致的骨代谢异常(包括内分泌紊乱、血液疾病、胃肠道疾病、风湿病以及肾脏疾病等)[3] [4]。OS作为一种常见的非传染性疾病,在全球范围内呈现上升趋势。据流行病学数据显示,全球骨质疏松症患病率为18.3%,其中女性患者约占23.1%,男性占11.7%。女性的患病率明显高于男性[5]。此外,需要特别值得注意的是,在老年群体中,骨质疏松症的风险显著增加。在人口老龄化的趋势下,骨质疏松症已经成为一个严重的公共卫生问题[6] [7]。

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是一种慢性炎症性结肠疾病,其特征是结肠黏膜和黏膜下层的长期、反复的炎症,通常伴有溃疡的形成,典型症状包括腹泻,常表现为稀便,有时伴有黏液或血液,严重程度可因个体差异而异[8] [9]。过去十多年来,UC在亚洲地区相对较少见。然而,最新的流行病学研究表明,UC的发病率正在南美洲、东欧、亚洲和非洲等地区迅速增加,已经成为全球公共卫生领域的一项重大挑战[10] [11]。

近年来,人们对炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)与骨密度(Bone Mineral Density, BMD)之间的关系产生了浓厚兴趣。然而,研究结论一直存在争议,尤其是关于溃疡性结肠炎(UC)与骨密度(BMD)之间的关系。研究调查发现,炎症性肠病群体的骨质疏松症患病率虽然因研究人群、地点和设计的不同而存在显著差异,但与一般人群相比明显升高。此外,有研究认为,炎症性肠病患者的骨密度降低主要与皮质类固醇的使用有关,而与疾病本身没有直接关联,还有学者认为克罗恩病与骨密度降低有关,而溃疡性结肠炎与骨密度降低无明显相关性[12] [13]。

在流行病学研究中，混杂因素的存在可能干扰对因果关系的准确推断。孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)是一种有助于减少混杂影响的方法，其基础是孟德尔的独立分配法则，即每个特征都独立继承到下一代[14]。在 MR 中，等位基因(基因)的随机分离有助于将研究因素独立分为暴露组和对照组，同时未测量到的混杂因素也均匀分布在这两个组之间。这种 MR 方法可视为一种自然实验，类似于随机对照试验(RCTs)，因为在后者中，个体被随机分配到干预组和对照组，假定混杂因素在这两个对照组之间均匀分布。然而，在某些情况下，进行 RCTs 的受控实验可能并不切实际。MR 方法的主要目的是克服流行病学研究中未测量到的混杂因素和测量误差的问题，它基于工具变量(IVs)的方法，有助于进行受控实验。因此，本研究采用了两样本 MR 方法，以探讨溃疡性结肠炎(UC)与骨质疏松症(OS)之间的潜在因果关联。

2. 材料与方法

2.1. 方法设计

Mendelian Randomization (MR)是一种评估暴露与结果之间是否存在因果关系的方法，其使用遗传变异作为工具变量(Instrumental Variables, IV)，与传统的观察性研究相比，MR 代表了检验相关性是否具有因果关系的更可靠选择[15]。MR 设计依赖于三个基本假设(如图 1 所示)：(i) 分析中使用的遗传工具(IV)应与暴露相关；(ii) 遗传工具不应与任何暴露混杂因素相关联；(iii) 遗传工具与结果的关联应仅通过暴露(即，不存在水平多效性)。本研究选择溃疡性结肠炎(UC)作为暴露因素，将与 UC 显著相关的单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNPs)作为工具变量(Instrumental Variables, IVs)，骨质疏松症(Osteoporosis, OS)作为结局变量。我们采用了两样本 MR 分析的方法进行因果关联分析，同时进行 Cochran Q 检验以评估异质性，并进行敏感性分析以验证因果关联结果的可靠性。本研究的分析操作基于 R4.3.1 软件平台，并使用 Rstudio 运行“Two Sample MR version 0.5.7”和“MR-PRESSO”程序包进行 MR 分析，最终的结果以比值比(Odds Ratio, OR)和 95%置信区间(95% Confidence Interval, 95% CI)进行呈现，P 值<0.05 被认为具有显著性意义。

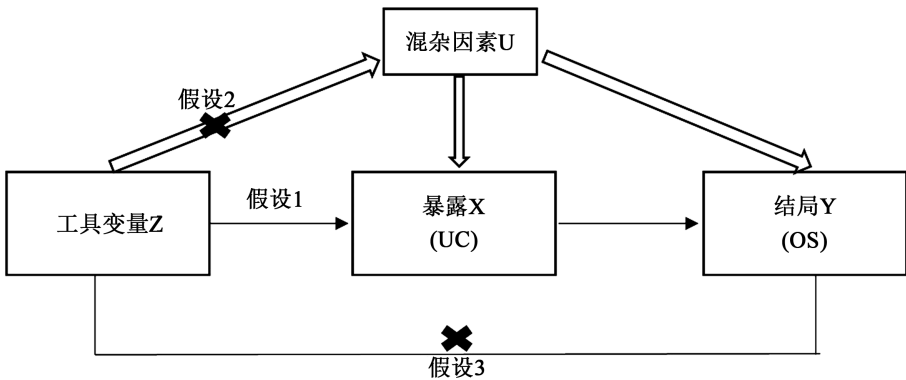


Figure 1. Overview of the design
图 1. 设计概述

2.2. 数据来源

本研究采用了两样本 MR 分析，以探究溃疡性结肠炎(UC)与骨质疏松症(Osteoporosis, OS)之间的潜在因果关系。所使用的研究数据均来源于公开数据库，这些数据可在数据库网站上公开获取，并已获得原始的全基因组关联分析(Genome-Wide Association Study, GWAS)的伦理批准。我们于 2024 年 4 月 20 日

访问了 IEU OpenGWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), 获取了 UC (ebi-a-GCST003045)和 OS (finn-b-M13_OSTEOPOROSIS)的 GWAS 数据(详情见表 1)。UC 的汇总数据包括了来自欧洲人群的 27,432 名参与者(其中包括 6968 名 UC 患者和 20,464 名对照样本), 涵盖了 110,944 个 SNPs, 男女比例不限[16], OS 的汇总数据则包含了来自欧洲人群的 212,778 名参与者(其中包括 3203 名 OS 患者和 209,575 名对照样本), 其中包含了 16,380,452 个 SNPs。本研究获得成都中医药大学附属医院医学伦理委员会批准[伦理批件号 2021KL-104]。

Table 1. Sample information
表 1. 样本信息

	GWAS-ID	Consortium	Sample size	Number of SNPs	Population
Ulcerative colitis	ebi-a-GCST003045	NA	27432	110944	European
Osteoporosis	finn-b-M13_OSTEOPOROSIS	NA	212778	16380452	European

2.3. 工具变量

孟德尔随机化研究要求筛选具备全基因组意义的 SNPs 作为工具变量, 这些 SNPs 需要与暴露因素和结局变量相互独立且高度相关。我们从 UC 的 GWAS 汇总数据中筛选出有意义的 SNPs, 采用以下筛选标准: P 值 < 5e-08, 连锁不平衡(r^2)参数设置为 0.001, kb 值设置为 10,000, 以排除多效性对结果的影响, 从而确保所选 SNPs 之间的相互独立性[15]。任何缺失的 SNP 都会被使用具有强烈连锁不平衡关系($r^2 > 0.8$)的 SNP 进行替代。为了量化遗传变异的强度, 我们进行了 F 值的计算, F 值小于 10 意味着 SNP 被视为弱工具变量并被排除, 而 F 值大于 10 则表明不存在弱工具变量偏差。 F 值的计算公式为 $(N - K - 1) / (K \times R^2 / (1 - R^2))$, 其中 N 表示暴露的 GWAS 样本量, K 表示 SNPs 的数量, R^2 表示 SNPs 在暴露数据库中所解释的变异比例, R^2 的计算公式为 $R^2 = (2 \times (1 - MAF) \times MAF \times \beta) / SD$, 其中 MAF 代表次要等位基因频率, 可等同于 EAF; β 为等位基因效应值, SD 为标准差[17]。为了确定 UC 的 SNPs 是否在全基因组水平上与其他混杂因素显著相关, 我们通过 LDlink (<https://ldlink.nih.gov/?tab=ldtrait>)搜索与 UC 相关的 SNPs, 排除可能影响 UC 的相关潜在因素, 从而筛选出高度相关的 SNPs, 用于后续的双样本 MR 分析。最后, 在进行 MR 分析之前, 我们使用 MR-PRESSO (Pleiotropy Residual Sum and Outlier)工具进行分析, 以排除具有潜在水平多效性的异常值, 从而确保 MR 分析的可靠性[18]。

2.4. 孟德尔随机化分析

本研究采用了双样本 MR 分析方法, 旨在揭示 UC 对 OS 的因果效应估计, 其中主要采用了逆方差加权法(Inverse Variance Weighted, IVW) [19]。IVW 方法的核心思想是利用 SNPs 作为工具变量来评估暴露因素与结果之间的因果关系, 在 IVW 分析中, 每个遗传工具变量的效应量(OR 值)会根据其方差的倒数进行加权。此外, 还使用了加权中位数法(Weighted Median Estimator) [20]、MR-Egger 回归分析[21]、简单中位数法(Simple Mode)、加权模型(Weighted Mode)等不同的 MR 分析方法, 用于验证 UC 与 OS 的因果关系。加权中位数法(WME)的核心假设是, 在分析中至少有一半以上的 IV 是有效的, 以获得因果效应的一致评估, 从而改进 IVW 的估计结果。MR-Egger 回归方法与 IVW 分析方法存在显著差异, 其独特之处在于允许所有 SNPs 具有多效性, 并且在模型中引入了截距项。这一特性使得 MR-Egger 回归方法主要用于判断水平多效性是否存在。简化中位数法(Simplified Median, SM)首先依据其因果效应对 SNPs 进行分类, 并依据相似度将它们划分为不同的组别。该方法选择 SNPs 数量最多的组作为代表, 用以估计整体的因果效应。加权模型(Weighted Model, WM)则是将每个 SNP 的因果效应与其所处组的 SNP 总数相结

合进行加权计算，最终得出以 SNP 数量最多的组别为主导的加权平均估计值[22]。

2.5. 敏感性分析

本研究采用异质性检验(Heterogeneity test)来检验各个工具变量(IV)之间的异质性，差异 IV 之间的差异越大，异质性越显著。使用 MR-Egger 回归进行多效性检测(Pleiotropy test)，评估 IV 是否存在水平多效性，如果发现 MR-Egger 回归截距项趋近于 0 时，可以表明不存在水平多效性[23]。剔除检验(Leave-one-out sensitivity test)，逐个剔除 IV 后计算 MR 结果，以判断某个或多个敏感性 IV 被剔除后，其他剩余 IV 估计的 MR 结果是否与总结果存在显著差异[24]。主要观察指标包括：① 评估 UC 与 OS 的因果关联；② 进行敏感性分析，验证结果的可靠性。

3. 结果

3.1. 工具变量

从 ebi-a-GCST003045 中筛选出与 OS 高度相关的 86 个 SNP。经过上述筛选步骤，共获得了 86 个 SNP，然后经过 MR-PRESSO 分析，剔除了 1 个离群值(rs4728142)，最终纳入了 85 个 SNP。这 85 个工具变量的 R² 值均小于 3.19%，而单一 SNP 对应的 F 值统计量范围在 63.1993 至 902.6681 之间，均大于 10，表明在本次 MR 分析中没有使用弱工具变量。SNP 的详细信息可见表 2。

Table 2. Instrumental variable SNP (partial) strongly associated with exposure
表 2. 与暴露强相关的工具变量 SNP (部分)

SNP	EA	OA	CHR	EAF	β	SE	P	R ²	F
rs10185424	G	T	2	0.5396	-0.0966	0.012562	1.47E-14	0.004636	127.7706
rs10460566	A	G	2	0.7611	-0.08177	0.01447	1.60E-08	0.002431	66.85443
rs10748783	A	C	10	0.5237	-0.16476	0.012639	7.73E-39	0.013542	376.5501
rs10758669	A	C	9	0.6504	-0.14322	0.012883	1.04E-28	0.009328	258.2694
rs10761659	G	A	10	0.5399	0.117315	0.012624	1.50E-20	0.006838	188.8462
rs1077773	A	G	7	0.5238	0.072128	0.012398	5.96E-09	0.002595	71.37555
rs10910092	G	A	1	0.4676	-0.08635	0.012782	1.42E-11	0.003713	102.2149
.....									
rs9271858	G	A	6	0.511	0.122709	0.012937	2.42E-21	0.007525	207.9787
rs941823	C	T	13	0.7509	0.108669	0.014691	1.39E-13	0.004418	121.7155
rs9611131	C	T	22	0.1477	-0.1427	0.018155	3.84E-15	0.005127	141.3463
rs9836291	A	G	3	0.2878	0.170257	0.013246	8.20E-38	0.011883	329.8756
rs9891119	C	A	17	0.3536	-0.08955	0.01331	1.72E-11	0.003666	100.9168
rs9941524	G	A	2	0.4559	0.097716	0.012788	2.15E-14	0.004737	130.5552

3.2. UC 与 OS 的孟德尔随机化分析

我们使用 IVW、MR-Egger 分析、Simple Mode 法、WM 法等分析方法进行 MR 分析。根据文献建

议，如果 IVW 方法的结果显著($P < 0.05$)，即使其他方法的结果不显著，且没有多效性和异质性，也可以将其视为阳性结果[25]。因此，我们选择 IVW 作为本次研究的主要 MR 分析方法，并发现 UC 与 OS 之间存在因果关系(OR 值为 1.0589, $P = 0.0439$, 95%CI: 1.0015~1.1195)，这一结果具有统计学意义，表明遗传预测 UC 的发生率增加与 OS 的风险增加相关。各种方法得到的结果见图 2 和表 3。

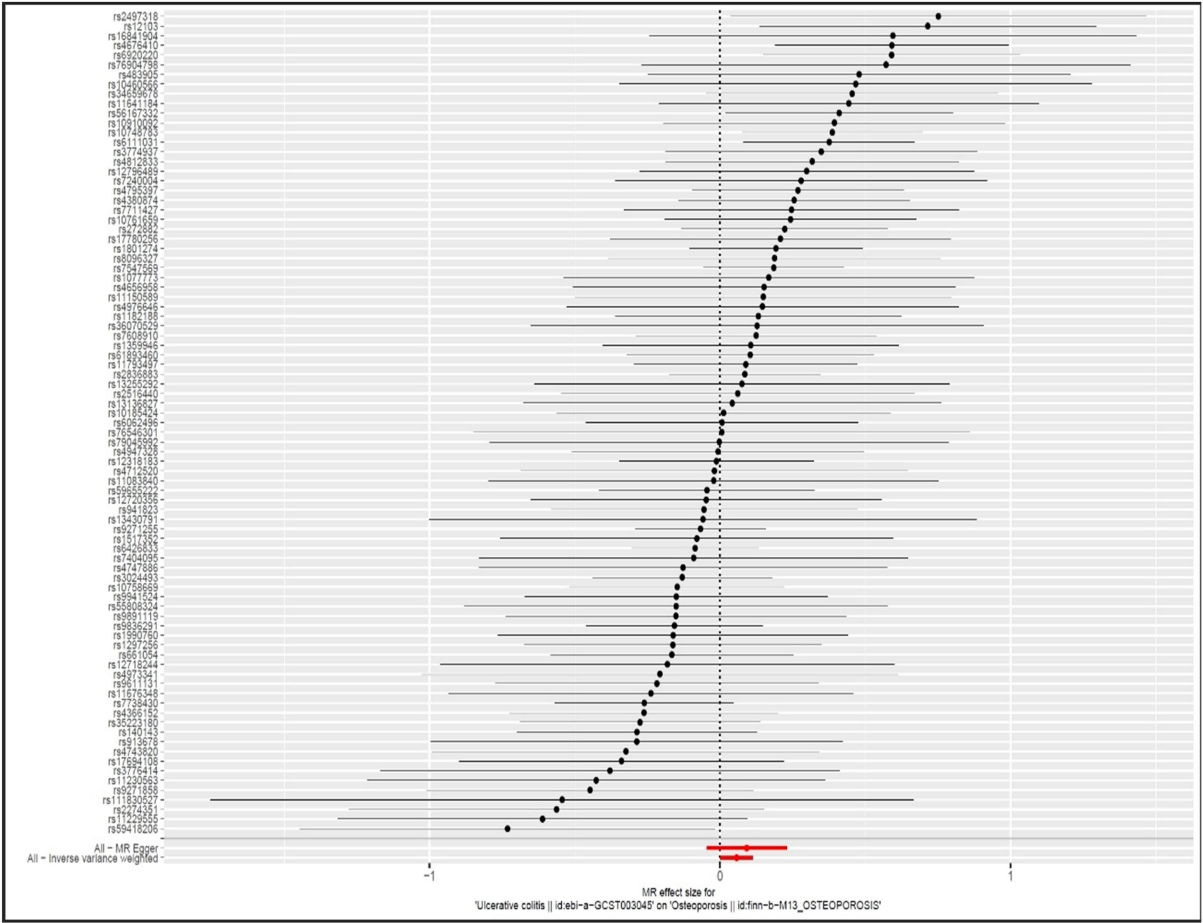


Figure 2. Forest plot of the two-sample analysis
图 2. 两样本孟德尔随机化分析结果森林图

Table 3. Results of analysis of exposure and outcome
表 3. 暴露与结局的 MR 分析结果

Method (方法)	Ulcerative colitis (暴露)			
	OR (95%CI)	b	pval	Cochran's Q (P)
MR-Egger	1.0962 (0.9550~1.2583)	0.0919	0.1949	101.33 (0.0836)
Weighted median	1.0240 (0.9447~1.1100)	0.0237	0.5627	
Inverse variance weighted	1.0589 (1.0015~1.1195)	0.0572	0.0439	101.68 (0.0918)
Simple mode	0.9480 (0.7684~1.1694)	-0.0533	0.6195	
Weighted mode	0.9287 (0.7907~1.0908)	-0.0738	0.3705	

3.3. 敏感性分析

3.3.1. 异质性检验(Heterogeneity Test)

Cochran's Q 检验结果显示 IVW ($P = 0.0918$)和 MR-Egger ($P = 0.0836$)的 P 值均大于 0.05, 表明不存在统计学上的异质性。每个 SNP 在漏斗图中的因果效应分布基本对称, 因此我们得出结论: 不存在异质性(见图 3)。

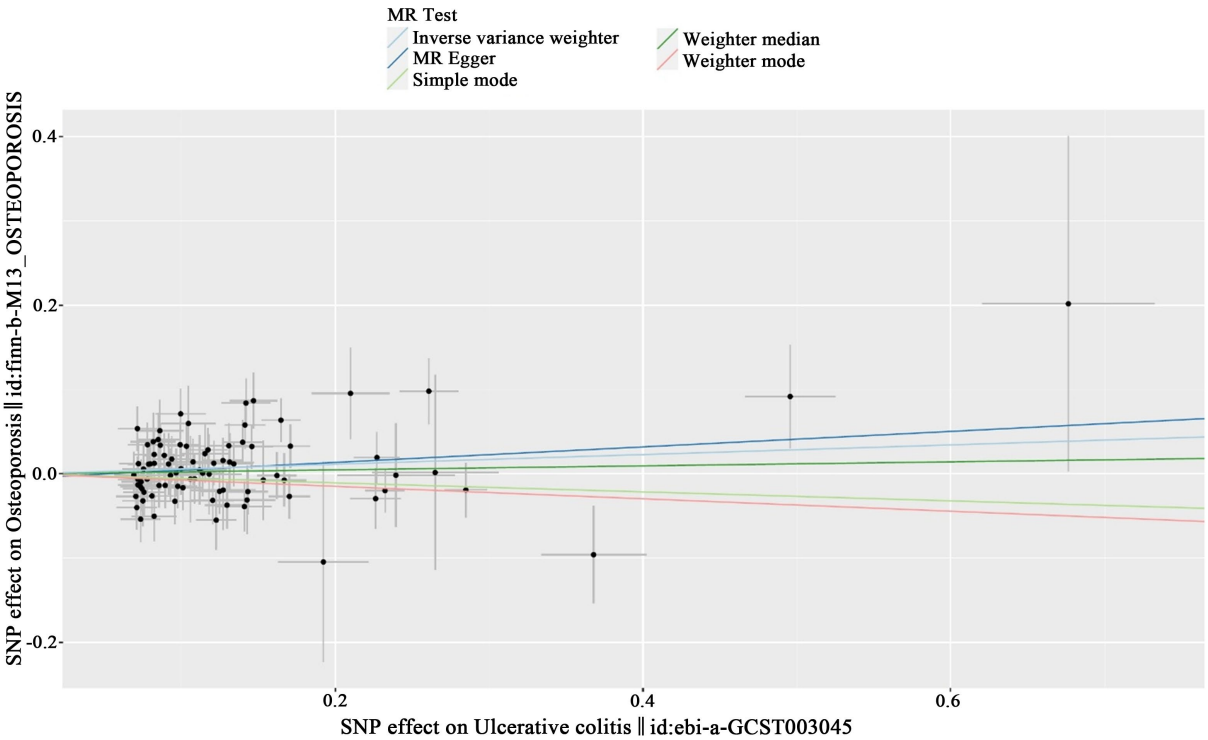


Figure 3. Mendel randomized scatter chart

图 3. 随机化散点图

3.3.2. 多效性检验(Pleiotropy Test)

MR-Egger 回归分析显示截距项与 0 相差不大, P 值为 0.1949, 大于 0.05, 表明纳入的 IV 中没有 SNP 存在水平多效性。

3.3.3. 剔除检验(Leave-One-Out Sensitivity Test)

根据“Leave-One-Out Sensitivity Test”的结果发现, 在依次剔除各个 SNP 后进行分析并使用 IVW 法计算剩余的效应量时, 并未发现对溃疡性结肠炎与骨质疏松风险之间的关联造成明显影响的 SNPs 位点(见图 4)。

4. 讨论

我们采用了多种 MR 分析方法, 包括 IVW、MR-Egger 分析、Simple Mode 法、WM 法等。根据以前的研究建议, 如果 IVW 方法的结果显著($P < 0.05$), 即使其他方法的结果不显著, 且没有观察到多效性和异质性, 也可以将其视为阳性结果[25]。因此, 我们选择 IVW 作为本研究的主要 MR 分析方法, 并发现 UC 对 OS 的因果效应在 IVW 法($OR = 1.0589$, 95%CI: 1.0015~1.1195)、WME 分析($OR = 1.0240$, 95%CI: 0.9447~1.1100)、MR-Egger 回归($OR = 1.0962$, 95%CI: 0.9550~1.2583)三种方法下表现稳定。本研究结果表

明了溃疡性结肠炎与骨质疏松之间存在因果关系，溃疡性结肠炎可以增加骨质疏松发生的风险，与大多数观察性研究结果相似。

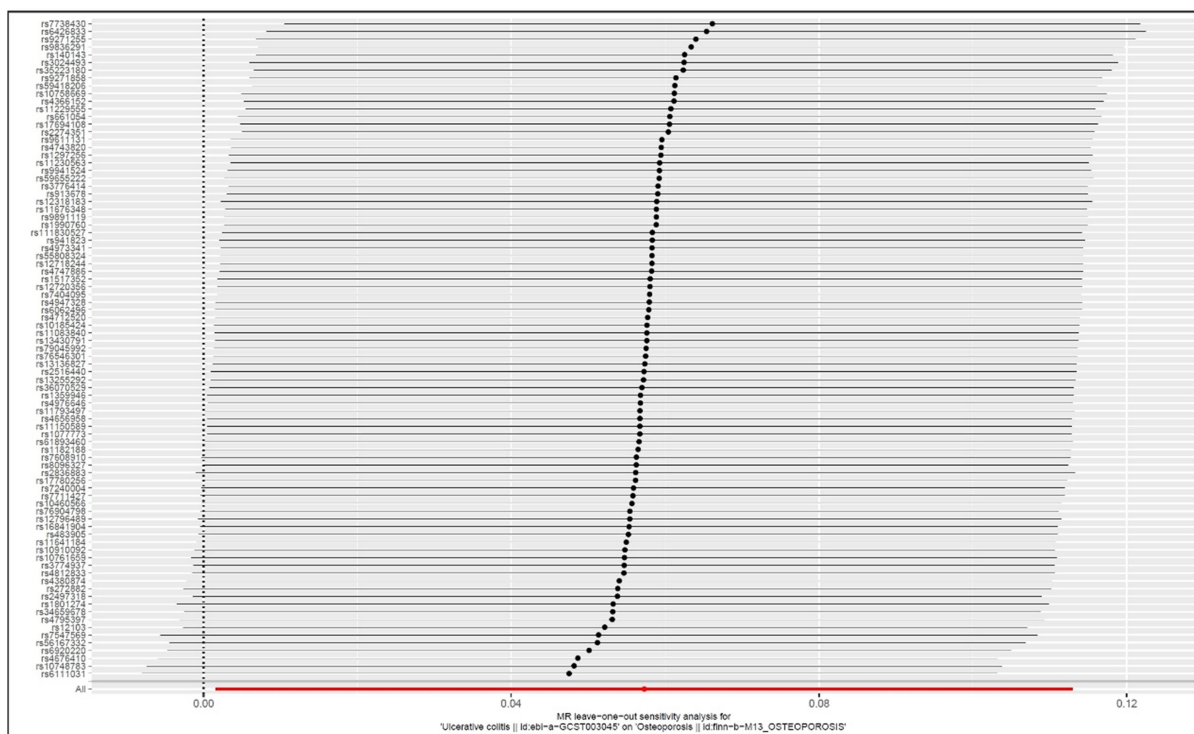


Figure 4. MR leave-one-out sensitivity analysis

图 4. MR leave-one-out 敏感性分析

UC 是一种慢性炎症性肠病,其特征是结肠炎症从直肠向外程度不一的扩展,研究证明 UC 患者的慢性炎症刺激与结直肠癌(CRC)的风险呈正相关[26]。UC 的临床症状主要包括持续或反复发作性的腹痛、腹泻伴黏液脓血便以及发热、疲劳、体重减少等不同程度的全身症状[27],当前 UC 的诊断缺乏金标准,除了常规的结合临床表现、实验室检查以及影像学检查之外,内镜与组织病理学在诊断和治疗中起到了至关重要的作用[28]。内镜技术前沿包括色素内镜、共聚焦激光内镜、内窥镜与人工智能等不仅能够更加精确地描述病灶的范围和严重程度,还能提高诊断准确度以及对疾病过程的监测[29]。UC 主要治疗方式包括传统治疗(如 5-氨基水杨酸盐、皮质类固醇和硫嘌呤免疫调节剂等)以及生物制剂、其他新型焦油小分子药物和手术治疗等,心理、营养以及其他非药物干预措施等也必须贯穿治疗过程中[30]。一项来自加拿大的溃疡性结肠炎回肠袋肛门吻合术(IPAA)回顾性研究发现,UC 的早期外科手术治疗是安全有效的,盆腔脓肿、小肠梗阻以及伤口感染是常见的并发症[31],此外预防休克、营养不良、贫血、骨质疏松以及长期规律进行结肠镜检查是 UC 后期治疗过程中应重点考虑的内容[32]。根据流行病学调查,在全球范围内,UC 的发病率呈上升趋势。北美每年 UC 的发病率在 8.8~23.1/10 万人/年,欧洲和大洋洲分别在 0.6~24.3/10 万人/年和 7.3~17.4/10 万人/年之间[33]。与一般人群相比,患有炎症性肠病的患者更容易发生骨质疏松和骨质减少,其骨折风险相对较高,患病率分别在 22%~77%和 17%~41%之间,尽管这些数据在不同的研究人群、地理位置和研究设计下有所不同[34]。此外,一项在哥本哈根地区为期 12 年的流行病学调查显示,在 UC 患者人群中发生 OS 的可能性显著增加(OR = 2.9, 95%CI: 2.0~4.1) [35]。Serrano-Montalban 等人[36]利用骨折风险评估(FRAX)工具进行的系统性评价发现 UC 患者在 10 年内发生严重骨

骨质疏松的风险为 4.05% (95%CI: 2.61%~5.79%)。由此可见 UC 等胃肠道炎性疾病是继发性 OS 的常见原因。骨代谢是一个动态的、终身的过程,受到多种因素和生理机制的影响,其中包括 RANKL-OPG 系统,即受体激活剂核因子 κ B 配体(Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, RANKL)与骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)的平衡系统,在正常情况下, RANKL 和 OPG 之间的平衡对于维持骨代谢的稳态至关重要,然而 RANKL-OPG 平衡受包括炎症、营养、激素、生活方式和疾病等等在内的多种因素影响[37]。一项研究表明在慢性胃肠道炎症的患者中可以观测到通过 T 淋巴细胞的激活促进炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-7、IL-17 等释放增加,从而调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路,增加 RANKL 与 OPG 的比例,进一步促进破骨细胞活性,增加骨吸收,从而导致骨质流失。此外, TNF- α 还可以增加硬化蛋白的产生,从而减少骨形成[38][39]。此外,炎症细胞因子和骨细胞之间的相互作用并不是 UC 患者骨矿物质流失增加的唯一原因,因为 UC 患者通常使用糖皮质激素,这在一定程度上会对骨健康产生负面影响。研究表明,糖皮质激素通过破坏成骨细胞功能、诱导成骨细胞凋亡、降低肠道钙吸收、增加肾脏钙排泄等途径破坏了骨稳态[40]。一项 Meta 分析显示,在治疗期间,口服皮质类固醇剂量超过 5 mg 会导致骨密度迅速下降并增加骨折风险[41]。因此鉴于上述因素,UC 患者的骨密度下降往往难以区分是由炎症引起还是糖皮质激素治疗后的后果。此外,维生素 D 缺乏和继发性甲状旁腺功能亢进也是 UC 与 OS 之间的潜在机制。维生素 D 不仅通过促进钙吸收、调节甲状旁腺激素(PTH)、支持骨矿化和重建等多种机制,直接影响骨骼健康和骨质密度,还已被证明具有抗炎、抗癌和免疫调节作用[42][43]。一项来自威斯康星医学院对 504 名 IBD 患者的回顾性队列研究发现,49.8%的 IBD 患者缺乏维生素 D,其中 10.9%严重缺乏,在老年患者群体中缺乏维生素 D 的可能性更大且与疾病活动独立相关,然而维生素 D 缺乏在 UC 患者中的变化对疾病活动性和生活质量的敏感性较低,这与克罗恩病患者的情况有所不同,因此,尽管监测维生素 D 水平在所有 IBD 患者中都很重要,但在 UC 患者中,其变化对疾病进展和生活质量的影响可能较小[44]。一项由 Zhou 等人进行共纳入了 13 项横断面研究,涉及 1154 名参与者的关于 UC 与 OS 的 Meta 分析也证实了这一趋势,即 UC 患者血清 25-羟基维生素 D 浓度较低,血清甲状旁腺激素浓度较高,此外,UC 患者的骨密度显著低于健康对照组,OR 值为 6.41 (95%CI: 2.59~15.87),表明 UC 患者发生低骨密度的风险显著增加[45]。李绍烁等[46]通过利用生物信息学的方法探索 OP 与 UC 之间的共病联系发现 OP 与 UC 之间存在共同的 miRNA,即 hsa-miR-455-3p。在 OP 患者中, hsa-miR-455-3p 的表达水平下调,而在 UC 患者中, hsa-miR-455-3p 的表达水平上调,这种相反的表达趋势表明 hsa-miR-455-3p 可能在两种疾病的病理过程中发挥不同的作用,因此 hsa-miR-455-3p 可能成为新的治疗靶点,有助于开发针对 OP 和 UC 的治疗策略。

本研究的优势在于设计了基于溃疡性结肠炎相关 SNP 和骨质疏松的两样本 MR 分析,由于众多的混杂因素使得确定因果关系变得困难,为了解决这一问题,本研究根据随机分配的 SNPs 为研究对象,有效降低了反向因果效应或混杂因素引起的偏倚,从而强化了对 UC 增加 OS 风险的因果推断。然而本次研究也存在一定的局限性:① 样本的数据库来自欧洲人群,因此将本研究的结果推广至其他种族和人群可能存在一定的限制。为了使研究结论更具普适性和可靠性,文章有必要深入探讨可行的优化途径。一方面,可以考虑积极收集其他种族人群的数据。这需要构建广泛且多元的数据收集网络,与不同地区的研究机构、医疗机构展开合作,借助他们的资源和渠道获取不同种族人群的相关样本信息。另一方面,除了扩充数据来源,还可以运用其他方法来进一步验证和完善研究结论。对不同种族人群的数据进行深度挖掘和分析,识别出可能存在的种族特异性因素,从而对研究结论进行精准修正和补充。② 尽管 MR 设计减少了传统观察性研究中可能存在的混杂或逆因果关系,但仍然存在残余混杂的可能性,尤其是在 SNPs 的功能不完全清楚的情况下。研究结果仅初步暗示了两者之间可能存在因果关联,目前尚未有直接证据能

够确凿地支撑这一因果关系。故而, 后续仍需开展进一步的实验研究, 以对该因果关系进行验证与完善。

③ MR 假设工具变量仅通过暴露影响结果, 但如果工具变量还影响其他与结果相关的途径, 即存在多效性, 那么 MR 结果可能会有偏差, 我们在本研究使用了 MR-Egger 回归分析($P = 0.1949$)来检测和校正多效性, 但不能完全排除这一问题, 所选 SNPs 可能与其他未测量的混杂因素相关, 或者同时影响 UC 和 OS 以外的其他表型。

本研究应用两样本 MR 分析探讨 UC 和 OS 的患病风险, 结果表明 UC 与 OS 的发生之间存在因果关系。这一发现强调了在临床工作中对 UC 患者进行骨密度检测的重要性, 并强调了一旦发现 OS, 应立即进行规范治疗, 以减少骨折和死亡风险。

基金项目

成都市科技局, 基于多模态图像配准技术的三维有限元模型分析杵针治疗腰椎间盘突出症的生物力学研究(No.2022-YF05-02035-SN)。

参考文献

- [1] Lane, J.M., Russell, L. and Khan, S.N. (2000) Osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, **372**, 139-150. <https://doi.org/10.1097/00003086-200003000-00016>
- [2] Qaseem, A., Hicks, L.A., Etzeandia-Ikobaltzeta, I., Shamliyan, T. and Cooney, T.G. (2023) Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, **176**, 224-238. <https://doi.org/10.7326/m22-1034>
- [3] Cooper, C., Cole, Z.A., Holroyd, C.R., Earl, S.C., Harvey, N.C., Dennison, E.M., *et al.* (2011) Secular Trends in the Incidence of Hip and Other Osteoporotic Fractures. *Osteoporosis International*, **22**, 1277-1288. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1601-6>
- [4] Sgambato, D., Gimigliano, F., Musis, C.D., Moretti, A., Toro, G., Ferrante, E., *et al.* (2019) Bone Alterations in Inflammatory Bowel Diseases. *World Journal of Clinical Cases*, **7**, 1908-1925. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i15.1908>
- [5] Salari, N., Ghasemi, H., Mohammadi, L., Behzadi, M.h., Rabieenia, E., Shohaimi, S., *et al.* (2021) The Global Prevalence of Osteoporosis in the World: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **16**, Article No. 609. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0>
- [6] Wang, Y., Tao, Y., Hyman, M.E., Li, J. and Chen, Y. (2009) Osteoporosis in China. *Osteoporosis International*, **20**, 1651-1662. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0925-y>
- [7] Yu, F. and Xia, W. (2019) The Epidemiology of Osteoporosis, Associated Fragility Fractures, and Management Gap in China. *Archives of Osteoporosis*, **14**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0549-y>
- [8] Nakase, H., Sato, N., Mizuno, N. and Ikawa, Y. (2022) The Influence of Cytokines on the Complex Pathology of Ulcerative Colitis. *Autoimmunity Reviews*, **21**, 103017. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103017>
- [9] Le Berre, C., Honap, S. and Peyrin-Biroulet, L. (2023) Ulcerative Colitis. *The Lancet*, **402**, 571-584. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00966-2)
- [10] Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., *et al.* (2017) Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21st Century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *The Lancet*, **390**, 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0)
- [11] Ng, S.C. (2015) Emerging Leadership Lecture: Inflammatory Bowel Disease in Asia: Emergence of a “Western” Disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **30**, 440-445. <https://doi.org/10.1111/jgh.12859>
- [12] Targownik, L.E., Bernstein, C.N., Nugent, Z. and Leslie, W.D. (2013) Inflammatory Bowel Disease Has a Small Effect on Bone Mineral Density and Risk for Osteoporosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **11**, 278-285. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.10.022>
- [13] Casals-Seoane, F., Chaparro, M., Maté, J. and Gisbert, J.P. (2016) Clinical Course of Bone Metabolism Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **22**, 1929-1936. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000815>
- [14] Davey Smith, G. and Ebrahim, S. (2003) “Mendelian Randomization”: Can Genetic Epidemiology Contribute to Understanding Environmental Determinants of Disease? *International Journal of Epidemiology*, **32**, 1-22. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>

- [15] Hemani, G., Zheng, J., Elsworth, B., Wade, K.H., Haberland, V., Baird, D., *et al.* (2018) The Mr-Base Platform Supports Systematic Causal Inference across the Human Phenome. *eLife*, **7**, e34408. <https://doi.org/10.7554/elife.34408>
- [16] Raine, T., Liu, J.Z., Anderson, C.A., Parkes, M. and Kaser, A. (2014) Generation of Primary Human Intestinal T Cell Transcriptomes Reveals Differential Expression at Genetic Risk Loci for Immune-Mediated Disease. *Gut*, **64**, 250-259. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306657>
- [17] 王世浩, 付赛, 赵宇, 等. 两样本孟德尔随机化研究肾功能对骨质疏松症的因果关系[J]. 现代预防医学, 2022, 49(9): 1537-1542+1589.
- [18] Verbanck, M., Chen, C., Neale, B. and Do, R. (2018) Detection of Widespread Horizontal Pleiotropy in Causal Relationships Inferred from Mendelian Randomization between Complex Traits and Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
- [19] Burgess, S., Dudbridge, F. and Thompson, S.G. (2015) Combining Information on Multiple Instrumental Variables in Mendelian Randomization: Comparison of Allele Score and Summarized Data Methods. *Statistics in Medicine*, **35**, 1880-1906. <https://doi.org/10.1002/sim.6835>
- [20] Bowden, J., Davey Smith, G., Haycock, P.C. and Burgess, S. (2016) Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator. *Genetic Epidemiology*, **40**, 304-314. <https://doi.org/10.1002/gepi.21965>
- [21] Slob, E.A., Groenen, P.J., Thurik, A.R. and Rietveld, C.A. (2017) A Note on the Use of Egger Regression in Mendelian Randomization Studies. *International Journal of Epidemiology*, **46**, 2094-2097. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx191>
- [22] 杜冬杰, 陈健, 王诗悦, 等. 血残粒胆固醇水平与冠心病和心肌梗死风险的两样本孟德尔随机化研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 510-516.
- [23] Bowden, J., Davey Smith, G. and Burgess, S. (2015) Mendelian Randomization with Invalid Instruments: Effect Estimation and Bias Detection through Egger Regression. *International Journal of Epidemiology*, **44**, 512-525. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>
- [24] Gronau, Q.F. and Wagenmakers, E. (2018) Limitations of Bayesian Leave-One-Out Cross-Validation for Model Selection. *Computational Brain & Behavior*, **2**, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s42113-018-0011-7>
- [25] Wang, S., Zhu, H., Pan, L., Zhang, M., Wan, X., Xu, H., *et al.* (2023) Systemic Inflammatory Regulators and Risk of Acute-on-Chronic Liver Failure: A Bidirectional Mendelian-Randomization Study. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article ID: 1125233. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1125233>
- [26] Lovasz, B.D., Golovics, P.A., Vegh, Z. and Lakatos, P.L. (2013) New Trends in Inflammatory Bowel Disease Epidemiology and Disease Course in Eastern Europe. *Digestive and Liver Disease*, **45**, 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.08.020>
- [27] Gooding, I.R., Springall, R., Talbot, I.C. and Silk, D.B.A. (2008) Idiopathic Small-Intestinal Inflammation after Colectomy for Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 707-709. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.031>
- [28] Maaser, C., Sturm, A., Vavricka, S.R., Kucharzik, T., Fiorino, G., Annese, V., *et al.* (2018) ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial Diagnosis, Monitoring of Known IBD, Detection of Complications. *Journal of Crohn's and Colitis*, **13**, 144-164. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
- [29] Biamonte, P., D'Amico, F., Fasulo, E., Barà, R., Bernardi, F., Allocca, M., *et al.* (2023) New Technologies in Digestive Endoscopy for Ulcerative Colitis Patients. *Biomedicines*, **11**, Article No. 2139. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082139>
- [30] Raine, T., Bonovas, S., Burisch, J., Kucharzik, T., Adamina, M., Annese, V., *et al.* (2021) ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, **16**, 2-17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
- [31] Mcnamara, D. (2018) New IBD Guidelines Aim to Simplify Care. *Medscape Medical News*.
- [32] Himmel, M.E., Hardenberg, G., Piccirillo, C.A., Steiner, T.S. and Levings, M.K. (2008) The Role of T-Regulatory Cells and Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Human Inflammatory Bowel Disease. *Immunology*, **125**, 145-153. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02939.x>
- [33] Du, L. and Ha, C. (2020) Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*, **49**, 643-654. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005>
- [34] Ali, T., Lam, D., Bronze, M.S. and Humphrey, M.B. (2009) Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Medicine*, **122**, 599-604. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.01.022>
- [35] Lo, B., Holm, J.P., Vester-Andersen, M.K., Bendtsen, F., Vind, I. and Burisch, J. (2020) Incidence, Risk Factors and Evaluation of Osteoporosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Danish Population-Based Inception Cohort with 10 Years of Follow-Up. *Journal of Crohn's and Colitis*, **14**, 904-914. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa019>

- [36] Serrano-Montalbán, B., Arias, Á., Frigal-Ruiz, A.B. and Lucendo, A.J. (2017) The Use of the Fracture Risk Assessment (FRAX®) Tool in Predicting Risk of Fractures in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Densitometry*, **20**, 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.08.010>
- [37] Chedid, V.G. and Kane, S.V. (2020) Bone Health in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Clinical Densitometry*, **23**, 182-189. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.009>
- [38] Briot, K., Geusens, P., Em Bultink, I., Lems, W.F. and Roux, C. (2017) Inflammatory Diseases and Bone Fragility. *Osteoporosis International*, **28**, 3301-3314. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4189-7>
- [39] Boyce, B.F. and Xing, L. (2008) Functions of RANKL/RANK/OPG in Bone Modeling and Remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **473**, 139-146. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.018>
- [40] van Staa, T.P., Leufkens, H.G.M., Abenhaim, L., Zhang, B. and Cooper, C. (2000) Oral Corticosteroids and Fracture Risk: Relationship to Daily and Cumulative Doses. *Rheumatology*, **39**, 1383-1389. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.12.1383>
- [41] Staa, T.P.v., Staa, T.P.v., Staa, T.P.v., Leufkens, H.G.M. and Cooper, C. (2002) The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Osteoporosis International*, **13**, 777-787. <https://doi.org/10.1007/s001980200108>
- [42] Krishnan, A.V. and Feldman, D. (2011) Mechanisms of the Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Actions of Vitamin D. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **51**, 311-336. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100611>
- [43] Raman, M., Milestone, A.N., Walters, J.R.F., Hart, A.L. and Ghosh, S. (2010) Vitamin D and Gastrointestinal Diseases: Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **4**, 49-62. <https://doi.org/10.1177/1756283x10377820>
- [44] Ulitsky, A., Ananthakrishnan, A.N., Naik, A., Skaros, S., Zadvornova, Y., Binion, D.G., *et al.* (2011) Vitamin D Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **35**, 308-316. <https://doi.org/10.1177/0148607110381267>
- [45] Zhou, T., Pan, J., Lai, B., Cen, L., Jiang, W., Yu, C., *et al.* (2020) Bone Mineral Density Is Negatively Correlated with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Translational Medicine*, **9**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s40169-020-00270-0>
- [46] 李绍烁, 陈柏行, 陈浩, 等. 骨质疏松症与溃疡性结肠炎共病联系的生物信息学分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(7): 950-957.