

# 通过两样本孟德尔随机化方法研究茶摄入量与全身骨密度之间的因果关系

汪琨翔, 樊效鸿\*

成都中医药大学附属医院骨科, 四川 成都

收稿日期: 2026年8月15日; 录用日期: 2026年9月8日; 发布日期: 2026年9月16日

## 摘要

背景: 骨密度降低所带来的一系列症状严重影响人类生活质量, 故寻找茶摄入与骨密度的因果关系对健康有重要意义。目的: 利用两样本孟德尔随机化方法探究茶摄入量(Tea intake)与全身骨密度(Total body bone mineral density)之间是否存在因果关系。方法: 从公开的GWAS数据库网站中获得有关的茶摄入量全基因组关联分析数据和全身骨密度全基因组关联分析数据, 通过加权中位数法(Weighted median)逆方差加权法(Inverse variance weighted)、MR-Egger分析等两样本孟德尔随机化方法来评估茶摄入量与全身骨密度之间的因果关系, 最后应用敏感性分析评判结论是否可靠。结果: IVW逆方差加权法( $OR = 1.204308$ , 95% CI:  $1.0620635 \sim 1.365603$ ,  $P = 0.003744053$ )、MR-Egger分析( $OR = 1.062008$ , 95% CI:  $0.7962864 \sim 1.416400$ ,  $P = 0.684541424$ )、加权中位数法( $OR = 1.178897$ , 95% CI:  $0.9937853 \sim 1.398488$ ,  $P = 0.058963289$ ); 异质性检验(IVW Q-pval = 0.11, MR-Egger Q-pval = 0.12)、多效性检验(pval = 0.3474897)。结论: 孟德尔随机化结果显示茶摄入量与全身骨密度风险之间存在因果关系, 且饮茶有助于提高全身骨密度。

## 关键词

全基因组关联研究, 孟德尔随机化, 茶摄入, 骨密度

## Study on the Causal Relationship between Tea Intake and Systemic Bone Density Using a Two-Sample Mendelian Randomization Method

Kunxiang Wang, Xiaohong Fan\*

Department of Orthopedics, Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

\*通讯作者。

文章引用: 汪琨翔, 樊效鸿. 通过两样本孟德尔随机化方法研究茶摄入量与全身骨密度之间的因果关系[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1754-1761. DOI: [10.12677/acm.2026.1693218](https://doi.org/10.12677/acm.2026.1693218)

Received: August 15, 2026; accepted: September 8, 2026; published: September 16, 2026

## Abstract

**Background:** The series of symptoms caused by decreased bone density seriously affect human quality of life. Therefore, it is of great significance to explore the causal relationship between tea intake and bone density for health. **Objective:** To explore the causal relationship between tea intake and total body bone mineral density using a two sample Mendelian randomization method. **Method:** Genome wide association analysis data on tea intake and whole body bone density were obtained from the publicly available GWAS database website. The causal relationship between tea intake and whole body bone density was evaluated using two sample Mendelian randomization methods such as weighted median, inverse variance weighted, and MR Egger analysis. Finally, sensitivity analysis is applied to evaluate whether the conclusion is reliable. **Result:** IVW inverse variance weighting method (OR = 1.204308, 95% CI: 1.0620635~1.365603,  $P = 0.003744053$ ), MR Egger analysis (OR = 1.062008, 95% CI: 0.7962864~1.416400,  $P = 0.684541424$ ), weighted median method (OR = 1.178897, 95% CI: 0.9937853~1.398488,  $P = 0.058963289$ ); Heterogeneity test (IVW Q-pval = 0.11, MR Egger Q-pval = 0.12), pleiotropy test (pval = 0.3474897). **Conclusion:** Mendelian randomization results showed a causal relationship between tea intake and the risk of systemic bone density, and drinking tea helped improve systemic bone density.

## Keywords

Whole Genome Association Research, Mendelian Randomization, Tea Intake, Bone Density

Copyright © 2026 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. 引言

骨密度全称是骨骼矿物质密度(Bone Mineral Density, BMD), 是骨骼强度的一个重要指标, 亦是反应骨质量的一个重要标志。骨量的流失导致骨密度的下降, 骨脆性的增加, 提高了骨折的风险。因此临床上也常将 BMD 作为反映骨质疏松程度, 预测骨折危险性的重要依据[1]。根据 2021 年世卫组织发布的一份关于骨质疏松症流行病学趋势的 Meta 分析[2]显示, 全球骨质疏松症患病率约为 18.3%, 女性约为 23.1%、男性约为 11.7%, 女性患病率高于男性。2019 年, 全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)结果发布指出由低骨密度引起的全球伤残调整寿命年为 16647466.40 年[3]。根据相关公开研究表示, 预计到 2050 年我国骨质疏松症患者将增加到 2.9 亿[4]。由此可见, 基于低骨密度的骨质疏松症给人类特别是老年人群的生命健康和生活质量水平带来了不可忽视的巨大威胁。值得引起临床科研工作者的重视, 积极寻找对应措施, 加大对于相关疾病的预防研究。

饮茶是人类社会生活中普遍存在的行为, 并在中国等亚洲国家广为流行, 年产量高达数百万吨[5]。饮茶对健康的影响也是近年来的研究热点。国外研究人员通过动物实验发现, 茶叶中富含的多酚类化合物抑制破骨细胞的形成与分化从而提高骨密度、预防骨质疏松[6]。流行病学研究亦发现饮茶对成人全身、腰椎、臀部的骨矿物密度有显著的有益作用[7]。然而, 也有研究指出饮茶与呈负相关或者无相关[8]。来自明尼苏达大学食品科学与营养系的学者通过一项随机、平行、双盲、安慰剂对照研究发现长期补充绿茶提取物不会改变 BMD。因此目前对于茶摄入与 BMD 是否存在因果关系仍有争议。

孟德尔随机化(MR)是一种将遗传变异作为工具变量来探索暴露因素及结局变量之间因果关联的统计模型。因 MR 可规避剩余混杂因素对关联结果准确性的影响,使得关联结果论证强度比观察性研究甚至 RCT 试验还可靠[9]。国际上运用 MR 进行分析研究的论文数量正在逐年增加,已成为目前流行病学研究的热点[10]。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究设计与数据来源

本研究采用双样本孟德尔随机化方法,通过公开的大样本全基因组关联研究(GWAS)数据库探讨茶摄入量与全身骨密度之间是否存在潜在因果关系,其中暴露因素为茶摄入、结局变量为全身骨密度。本研究的茶摄入量及全身骨密度的 GWAS 数据均来源于 <https://gwas.mrcieu.ac.uk> 网站,具体样本信息详见表 1。

**Table 1.** Sample information  
**表 1.** 样本信息

|                                 | GWAS-ID          | Consortium | Sample size | Number of SNPs | Population |
|---------------------------------|------------------|------------|-------------|----------------|------------|
| Tea intake                      | ukb-b-6066       | MRC-IEU    | 447,485     | 9,851,867      | European   |
| Total body bone mineral density | ebi-a-GCST005348 | NA         | 56,284      | 16,162,733     | European   |

本次实验均是在基于 R 4.3.1 软件为基础上使用 Rstudio 平台运行 Two Sample MR version 0.5.7 版本进行的。首次查阅并运行 GWAS 的日期为 2023 年 8 月 21 日。

### 2.2. 工具变量

孟德尔随机化研究要求筛选暴露因素与结局变量相互独立且高度相关的全基因组意义的 SNPs 作为工具变量。本次实验,我们首先从茶摄入的 GWAS 数据中筛选(设定条件:  $P < 5e-08$ , 连锁不平衡( $r^2$ )参数设定为 0.001, 设置 kb (遗传距离) = 10,000)以保证各个 SNP 互相独立,得到有意义的 SNP。为了进一步量化遗传变异强度,避免弱工具变量产生偏倚,我们设置  $F > 10$  (计算公式:  $F = (N - 2) \times \frac{R^2}{1 - R^2}$ ,  $N$  为暴露 GWAS 的样本量;  $R^2$  为暴露 GWAS 中由 SNP 解释的变异所占的比例,其计算公式[11]:  $2 \times \text{EAF} \times (1 - \text{EAF}) \times \text{Beta}^2$ ),以确保筛选出的工具变量和暴露强相关。然后从全身骨密度 GWAS 数据中提取上述筛选出的茶摄入相关 SNP,缺失的 SNP 用与之具有高度连锁性( $r^2 > 0.8$ )的 SNP 代替再剔除无合适替代位点的 SNP。下一步汇总暴露与结局的数据信息,同时剔除与结局直接相关的 SNP,并采用 MR-PRESSO 剔除离群值(本研究未发现离群值)。通过上述一系列操作,最终得到 40 个可用于作为遗传工具的 SNP,以分析暴露(茶摄入)与结局(全身骨密度)的因果关系。

### 2.3. MR 分析

本研究以孟德尔随机化分析采用了加权中位数法(WM)、逆方差加权法(IVW)、MR-Egger 分析、Simple mode 法、Weighted Mode 法。其中因 IVW 具有较强的因果检测能力,故作为本实验的主要研究方法,通过 OR 值(即优势比)分析来确定茶摄入量与全身骨密度之间的因果关系,同时辅以 MR-Egger、WM 等加以分析论证暴露与结局之间的因果关系。

## 2.4. 敏感性分析

本实验的敏感性分析主要包括异质性检验、多效性检验和逐个剔除检验。其中异质性检验主要采用 Cochran's Q 检验来判断 IVW 和 MR-Egger 模型的异质性, 若  $P > 0.05$  表明差异无统计学意义, 可认为不存在异质性; 多效性检验采用 MR-Egger 回归分析检验截距判断是否存在水平多样性; 用逐个剔除检验判断结果是否稳健。

## 3. 结果

### 3.1. 工具变量

本次实验从 ukb-b-6066 GWAS 中共筛选出 41 个与暴露(Tea intake)具有高度相关性的工具变量 SNPs。经过上述一系列步骤, 结局(Total body bone mineral density) ebi-a-GCST005348 GWAS 获得 41 个 SNP。进一步筛选, 排除与结局相关的 SNP (rs2783129), 最终纳入 40 个 SNP 进入 MR 实验。41 个工具变量的  $R^2 < 0.001$ , 单一 SNP 对应的  $F$  统计量分布在  $30.10523 \sim 493.04566 > 10$ , 证明在此 MR 分析中未采用弱工具变量, 数据有效。SNP 基本信息见表 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 | EAF      | CHR | Beta       | P           | R <sup>2</sup> | F         |
|------------|----|----|----------|-----|------------|-------------|----------------|-----------|
| rs11587444 | G  | A  | 0.393464 | 1   | 0.0140328  | 1.00000e-10 | 9.398970e-05   | 42.06275  |
| rs11164870 | G  | C  | 0.604574 | 1   | -0.0119604 | 4.20001e-08 | 6.839685e-05   | 30.60852  |
| rs56188862 | C  | T  | 0.387454 | 1   | -0.0157568 | 4.30031e-13 | 1.178487e-04   | 52.74152  |
| .....      |    |    |          |     |            |             |                |           |
| rs1156588  | G  | A  | 0.210071 | 2   | -0.0154540 | 2.90001e-09 | 7.926217e-05   | 35.47129  |
| rs2273447  | T  | A  | 0.203788 | 20  | 0.0174715  | 3.29989e-11 | 9.905986e-05   | 44.33199  |
| rs4817505  | C  | T  | 0.389980 | 21  | 0.0150680  | 4.19952e-12 | 1.080258e-04   | 48.34495  |
| rs132904   | C  | G  | 0.778651 | 22  | 0.0166007  | 7.80010e-11 | 9.499554e-05   | 42.51293  |
| rs9624470  | A  | G  | 0.580054 | 22  | 0.0252071  | 1.29987e-31 | 3.095549e-04   | 138.56343 |

### 3.2. 暴露(Tea Intake)与结局(Total Body Bone Mineral Density)的孟德尔随机化分析

通过 IVW、MR-Egger 分析、Simple mode 法、WM 法等分析方法进行 MR 分析。查阅有关资料认为如果 IVW 方法结果显著( $P < 0.05$ ), 即使其他方法的结果不显著, 且没有发现多效性和异质性, 只要其他方法的  $\beta$  值方向相同, 也可以视为阳性结果[12], 故选 IVW 作为本次研究的主要 MR 分析并发现两者之间存在因果关系(见表 3、图 1)[OR 值为 1.204308,  $P = 0.003744053 < 0.05$ , 95% CI: 1.0620635~1.365603, 研究具有统计学意义], 遗传预测茶摄入量的增加与全身骨密度的增高呈正相关。以上 5 种方法得到的因果效应见图 2。

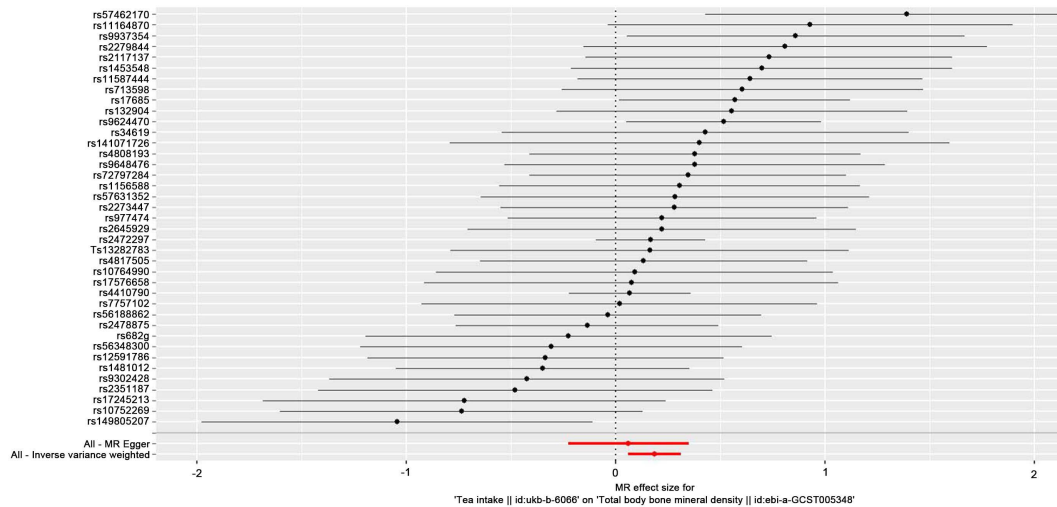
### 3.3. 敏感性分析结果

#### 3.3.1. 异质性检验

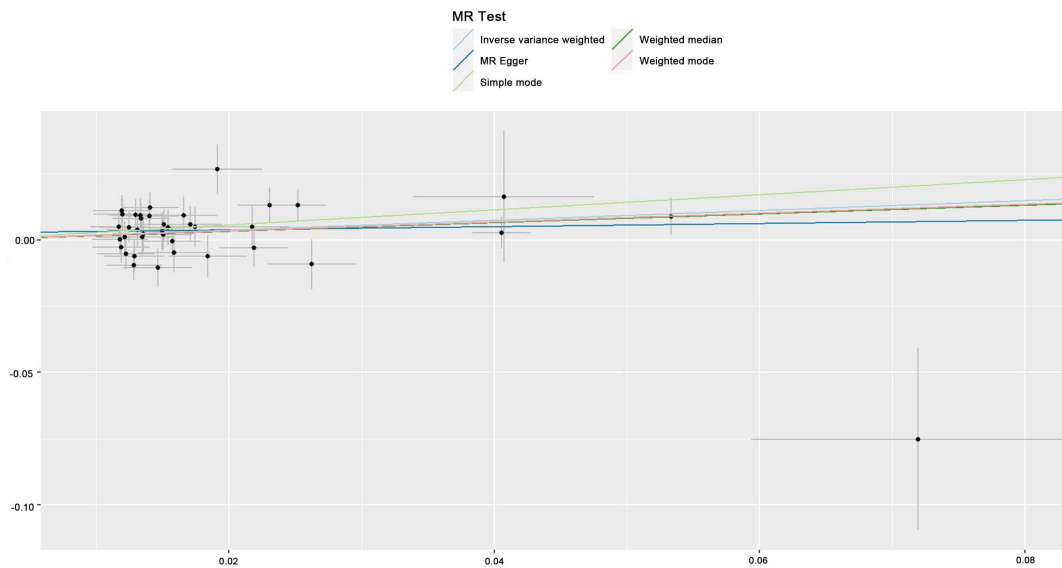
Cochran's Q 检验结果显示 IVW 和 MR-Egger 的 P 值均大于 0.05 (见表 3), 可认为无统计学意义即不存在异质性。又每个 SNP 在漏斗图(见图 3)中的因果效应分布基本对称, 故结论不存在异质性。

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

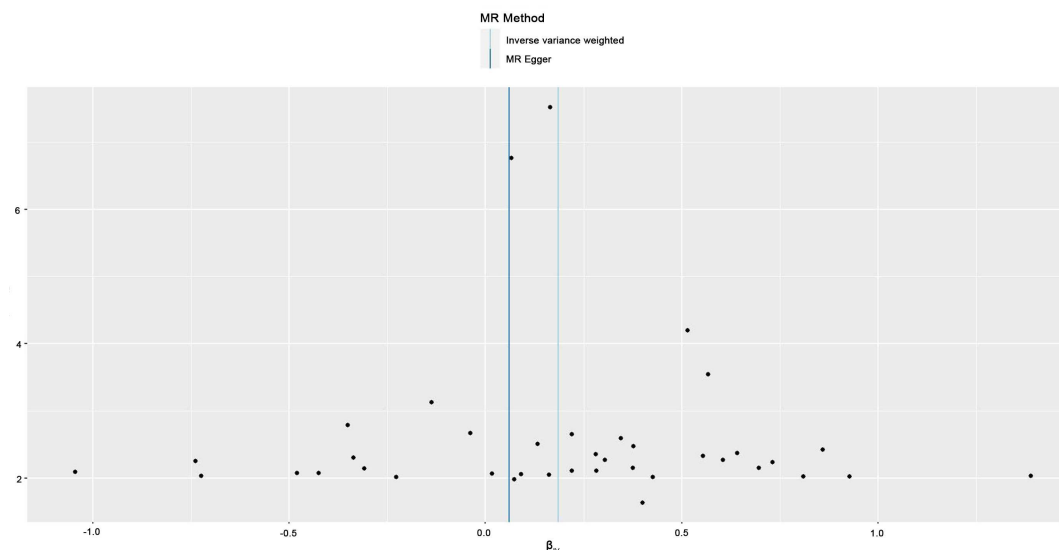
| Method (方法)               | Total body bone mineral density (暴露) |      |             |                      |
|---------------------------|--------------------------------------|------|-------------|----------------------|
|                           | OR (95% CI)                          | b    | pval        | Cochran's Q(P)       |
| MR-Egger                  | 1.062008 (0.80~1.42)                 | 0.06 | 0.684541424 | 47.53237 (0.1150219) |
| Weighted median           | 1.178897 (0.99~1.40)                 | 0.16 | 0.058963289 |                      |
| Inverse variance weighted | 1.204308 (1.06~1.37)                 | 0.19 | 0.003744053 |                      |
| Simple mode               | 1.329228 (0.91~1.93)                 | 0.28 | 0.144326750 |                      |
| Weighted mode             | 1.183122 (0.98~1.43)                 | 0.17 | 0.090538996 |                      |



**Figure 1.** Forest plot of the two-sample Mendelian randomization analysis  
**图 1.** 两样本孟德尔随机化分析结果森林图



**Figure 2.** Scatter plot of Mendelian randomization analysis results for two sample  
**图 2.** 两样本孟德尔随机化分析结果散点图



**Figure 3.** Funnel plot of Mendelian randomization results for two samples  
**图 3.** 两样本孟德尔随机化结果漏斗图

### 3.3.2. 多效性检验

MR-Egger 回归分析显示截距项与 0 差异不大且  $P$  值为  $0.3474897 > 0.05$ , 无统计学意义。加之在进行 MR 分析之前已通过 MR-PRESSO 检验后未再剔除 SNP, 故可认为筛选出的 SNP 与结局不存在水平多效性[13]。

### 3.3.3. 逐个剔除检验

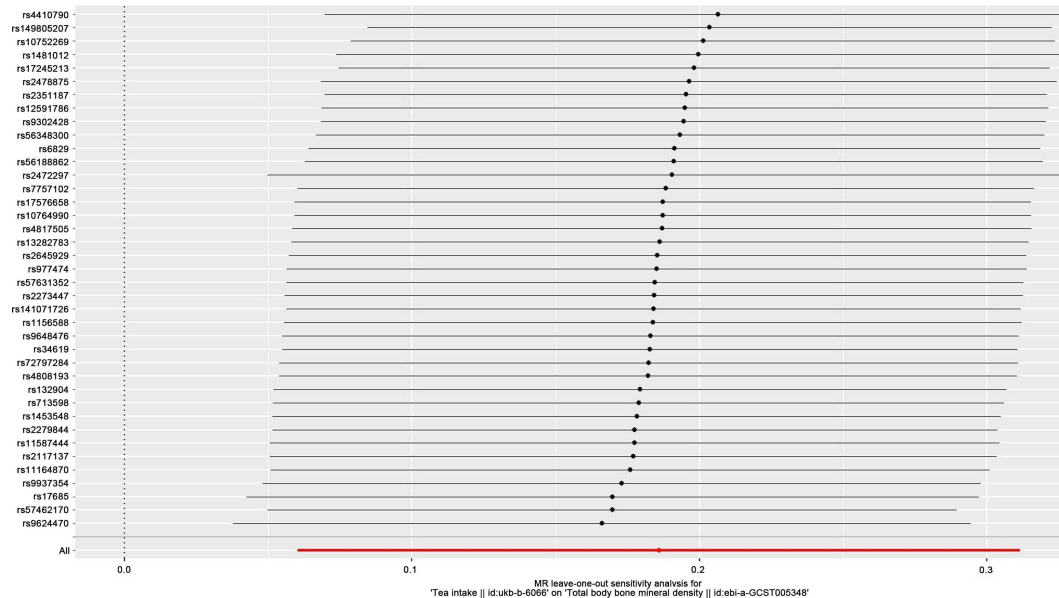
通过逐个剔除 SNP, 并用 IVW 法计算剩余的效应量, 未发现强影响的 SNP 位点, 且均分布在无效线的右侧(见图 4)。证明本次 MR 研究的结果是稳健的。

## 3.4. 实验结论

通过以上分析, 我们可以得出结论, 即茶摄入量与全身骨密度之间存在正相关的因果关系, 且增加茶摄入量能提高全身骨密度, 亦或能预防骨质疏松的发生。

## 4. 讨论

骨质疏松是目前中国社会不可忽视的健康隐患[14]。随着中国社会老龄化的进程, 骨质疏松将会给社会以及医疗卫生系统带来严重的负担[15]。全身骨密度作为衡量机体骨骼健康的指标, 定期行骨密度检查对于高危人群(绝经后女性及 50 岁以上男性)及早发现并治疗骨质疏松有着重要的临床意义[16]。中国作为茶叶主要生产与消费国, 饮茶习惯早已经深入大众消费习惯, 若能证明茶叶和骨密度之间存在因果关系那将对人民健康带来积极的影响。国外的诸多研究已表明饮茶对健康有诸多好处[17], 亦有研究证明了茶对于骨健康的重要意义[18]。有研究表明, 饮用茶与增加骨密度和预防骨质疏松密切相关, 茶中的一些成分对骨吸收和骨形成的平衡起着调节作用[19], 儿茶素是绿茶中发现的主要多酚类物质, 具有强大的抗氧化和抗炎作用, 可以抵消由骨质疏松症引起的成骨细胞和破骨细胞生成失衡的有害影响, 儿茶素可以直接作用于破骨前细胞/破骨细胞, 也可以通过激活核因子  $\kappa B$  (RANK)/RANK 配体(RANKL)/骨保护素(OPG)系统, 通过调节间充质干细胞(MSCs)/基质细胞对破骨前细胞起到间接调控作用[20], 儿茶素还可以通过促进骨髓间充质干细胞的成骨分化和增加成骨细胞的生存、增殖、分化和矿化来促进成骨细胞的



**Figure 4.** Sensitivity analysis results of “Leave-one-out”  
**图 4.** “Leave-one-out” 敏感性分析结果

生成[5], 此外通过实验发现, 茶多酚也可以抑制骨吸收过程中的骨破坏, 促进骨形成, 维持骨骼的健康[21]。Shen 等[22]通过绿茶多酚(GTP)干预骨质疏松大鼠模型中发现, GTP 不仅能预防大鼠的衰老, 还能预防由雌激素降低引起的股骨质量(即骨密度(BMD))的降低。

但目前国内研究还较少, 通过中国知网高级检索, 设定关键词为“茶”与“骨密度”, 仅搜索得到 37 篇文献, 且缺少临床研究数据。孟德尔随机化作为一门新兴的研究方法, 创造性地采用遗传变异作为工具分析行为与行为、行为与疾病之间的关系, 能帮助研究者们发现一些临床上难以进行实验的关联[23]。

本研究存在以下局限性: 1) 暴露(Tea intake)的 GWAS 数据来源于欧洲人群, 结论是否符合与亚洲人群, 还有待研究[24]。2) 茶摄入量不明确。对于茶的种类以及服用频次、具体剂量等未行具体研究。3) 关于全身骨密度数据的来源人群的年龄、性别、有无基础疾病等具体信息不详, 并且无数据报道, 无法进一步研究分析。4) MR 无法在生理学机制层面对结果进行阐述, 仅能反应两者之间是否存在关联。

作为第一个评估茶摄入量与全身骨密度的潜在因果关系的研究, 我们在基因的层面上对茶摄入量与全身骨密度进行数据分析并得出阳性正相关的结果。因此从该角度出发, 认为适当增加茶摄入量, 能提高全身骨密度、预防骨质疏松, 但该角度存在一定的局限性, 其具体的生物学机理还有待在临床层面上进行深入研究。

## 参考文献

- [1] Siris, E.S., Adler, R., Bilezikian, J., Bolognese, M., Dawson-Hughes, B., Favus, M.J., *et al.* (2014) The Clinical Diagnosis of Osteoporosis: A Position Statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporosis International*, **25**, 1439-1443. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2655-z>
- [2] 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>
- [3] Murray, C.J.L., Aravkin, A.Y., Zheng, P., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abbasi-Kangevari, M., *et al.* (2020) Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, **396**, 1223-1249. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30752-2)
- [4] 张少波, 刘芳, 彭岳文, 等. 中老年人维生素 D、骨密度水平与髌部脆性骨折的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志

- 志, 2022, 28(6): 812-817+824.
- [5] Shen, C.L., Chyu, M.C. and Wang, J.S. (2013) Tea and Bone Health: Steps Forward in Translational Nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **98**, 1694S-1699S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.058255>
  - [6] Oka, Y., Iwai, S., Amano, H., Irie, Y., Yatomi, K., Ryu, K., *et al.* (2012) Tea Polyphenols Inhibit Rat Osteoclast Formation and Differentiation. *Journal of Pharmacological Sciences*, **118**, 55-64. <https://doi.org/10.1254/jphs.11082fp>
  - [7] Wu, C.H., Yang, Y.C., Yao, W.J., Lu, F., Wu, J. and Chang, C. (2002) Epidemiological Evidence of Increased Bone Mineral Density in Habitual Tea Drinkers. *Archives of Internal Medicine*, **162**, 1001-1006. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.9.1001>
  - [8] Chen, C.C., Shen, Y.M., Li, S.B., Huang, S., Kuo, Y. and Chen, Y. (2023) Association of Coffee and Tea Intake with Bone Mineral Density and Hip Fracture: A Meta-Analysis. *Medicina*, **59**, Article No. 1177. <https://doi.org/10.3390/medicina59061177>
  - [9] 刘明, 高亚, 杨珂璐, 等. 孟德尔随机化研究的报告规范(STROBE-MR)解读[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(8): 978-987.
  - [10] 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>
  - [11] Codd, V., Nelson, C.P., Albrecht, E., *et al.* (2013) Identification of Seven Loci Affecting Mean Telomere Length and Their Association with Disease. *Nature Genetics*, **45**, 422-427.
  - [12] 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>
  - [13] Burgess, S. and Thompson, S.G. (2017) Interpreting Findings from Mendelian Randomization Using the MR-Egger Method. *European Journal of Epidemiology*, **32**, 377-389. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0255-x>
  - [14] 黄馨懿, 许爱丽, 王强, 等. 社区中老年人群骨质疏松与高血压共病的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(15): 3826-3830.
  - [15] 李红蓉, 李雅文, 陆璇等. 抗衰老——积极应对人口老龄化的根本措施[J]. 基层中医药, 2023, 2(3): 110-118.
  - [16] 尹玉萍, 刘嘉辰, 郭宁宁, 等. 双能 X 射线吸收法测量双侧股骨颈骨密度的差异及影响因素[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(13): 2081-2086.
  - [17] Dou, Q.P. (2019) Tea in Health and Disease. *Nutrients*, **11**, Article No. 929. <https://doi.org/10.3390/nu11040929>
  - [18] Biver, E., Herrou, J., Larid, G., Legrand, M.A., Gonnelli, S., Annweiler, C., *et al.* (2023) Dietary Recommendations in the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Joint Bone Spine*, **90**, Article ID: 105521. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105521>
  - [19] McAlpine, M.D., Gittings, W., MacNeil, A.J. and Ward, W.E. (2021) Black and Green Tea as Well as Specialty Teas Increase Osteoblast Mineralization with Varying Effectiveness. *Journal of Medicinal Food*, **24**, 866-872. <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0139>
  - [20] Chen, S.T., Kang, L., Wang, C., Huang, P., Huang, H., Lin, S., *et al.* (2019) (-)-Epigallocatechin-3-gallate Decreases Osteoclastogenesis via Modulation of RANKL and Osteoprotegerin. *Molecules*, **24**, Article No. 156. <https://doi.org/10.3390/molecules24010156>
  - [21] Lim, S., Kim, T.H., Ihn, H.J., Lim, J., Kim, G., Choi, Y.H., *et al.* (2020) Inhibitory Effect of Oolonghomobisflavan B on Osteoclastogenesis by Suppressing P38 MAPK Activation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **30**, Article ID: 127429. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127429>
  - [22] Shen, C., Yeh, J.K., Cao, J.J., Chyu, M. and Wang, J. (2011) Green Tea and Bone Health: Evidence from Laboratory Studies. *Pharmacological Research*, **64**, 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.03.012>
  - [23] 于天琦, 徐文涛, 苏雅娜, 等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1227-1234.
  - [24] 郝健亨, 王海军, 任佳, 等. 炎症性肠病的孟德尔随机化分析: 证据、机遇和挑战[J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(5): 1263-1270.