

核磁共振测定的脂蛋白谱与骨关节炎关联的孟德尔随机化研究

谭芷馨¹, 武璇¹, 邱伶俐¹, 姜侠¹, 李佳圆¹, 张本^{1,2}, 蒲小兵³

1. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 四川 成都 610041; 2. 海南医科大学附属海南总医院;

3. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院骨科

摘要:目的 采用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)探索核磁共振测定的脂蛋白谱与骨关节炎(osteoarthritis, OA)之间的因果关联。方法 利用核磁共振测定的116个脂蛋白和总体OA及膝OA、髌OA的全基因组关联研究汇总数据,采用单变量MR分析评估脂蛋白与OA的因果关联。结果 单变量MR结果显示,共有73个脂蛋白与总体OA显著相关,其中LDL直径($OR=1.07, 95\% CI: 1.03 \sim 1.11$)和小HDL磷脂($OR=1.05, 95\% CI: 1.01 \sim 1.08$)对总体OA起危险作用,其余脂蛋白均起保护作用,分布在载脂蛋白B、胆固醇类、中间密度脂蛋白类及极低密度脂蛋白类中。57个脂蛋白与膝OA显著相关,均可在总体OA中发现,其中LDL直径($OR=1.11, 95\% CI: 1.05 \sim 1.18$)对膝OA起危险作用,其他脂蛋白均起保护作用。90个脂蛋白与髌OA显著相关,其中7个脂蛋白呈现危险作用,分布在HDL胆固醇($OR=1.07, 95\% CI: 1.01 \sim 1.13$)及其大部分中大型亚类中,其他脂蛋白均起保护作用。结论 核磁共振测定的脂蛋白谱与OA存在因果关联,其不同尺寸、不同脂质成分对不同部位的OA效应不同。

关键词:孟德尔随机化;脂蛋白;核磁共振;骨关节炎

中图分类号:R684.3 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)10-1909-06

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202412174

Mendelian randomization study of the association between nuclear magnetic resonance determined lipoprotein profiles and osteoarthritis

TAN Zhi-xin*, WU Xuan, QIU Ling-li, JIANG Xia, LI Jia-yuan, ZHANG Ben, PU Xiao-bing

* West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: **Objective** To investigate the association between lipoproteins determined by nuclear magnetic resonance (NMR) and osteoarthritis (OA) using Mendelian randomization (MR). **Methods** Using the genome-wide association study (GWAS) of 116 NMR-based lipoproteins and total OA, knee OA, and hip OA, univariate MR analyses were conducted to assess the association between lipoproteins and osteoarthritis. **Results** Univariate MR results showed that 73 lipoproteins were significantly associated with total OA, LDL diameter ($OR=1.07, 95\% CI: 1.03-1.11$) and small HDL phospholipids ($OR=1.05, 95\% CI: 1.01-1.08$) presented risk effects on total OA, while the remaining lipoproteins were protective and were distributed in apolipoprotein B, cholesterol, intermediate density lipoprotein, and very-low-density lipoprotein subclasses. 57 lipoproteins were significantly associated with knee OA, all of which were found in total OA, with LDL diameter ($OR=1.11, 95\% CI: 1.05-1.18$) presenting a risk effect on knee OA, while the remaining lipoproteins were protective. 90 lipoproteins were significantly associated with hip OA, with 7 of which presenting risk effects, distributed among HDL cholesterol ($OR=1.07, 95\% CI: 1.01-1.13$) and most of its medium- and large-sized subclasses, while the remaining lipoproteins were protective. **Conclusion** NMR-based lipoproteins were causally associated with OA, as their different sizes and lipid compositions play different roles for OA at different sites.

Keywords: Mendelian randomization; Lipoproteins; Nuclear magnetic resonance; Osteoarthritis

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节疼痛、活动受限为主要临床表现的慢性退行性关节疾病^[1],

常见于膝、髌等关节^[2]。随着人口老龄化程度的加深,OA的患病率和发病率居高不下;据报道,我国OA的总患病率约为15%,并且随年龄增长而增加,60岁以上达50%,而70岁以上则可高达80%^[3],给个人和社会带来了巨大的经济负担。

OA的危险因素包括年龄、性别、肥胖和遗传

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC3600604)

作者简介:谭芷馨(2001—),女,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学

通信作者:蒲小兵, E-mail:metalli@126.com

等^[4-5],近年来有研究发现代谢稳态失衡也与其发病机制有关^[6]。一些观察性研究发现了可能与 OA 发生发展密切相关的脂质指标,包括甘油三酯(Total triglycerides, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(High-density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)。研究普遍认为 TG 和 TC 对 OA 起到危险作用^[7-8],然而 HDL 和 LDL 对 OA 的作用在不同研究中并不统一,Charles-Lozoya 等人的一项横断面研究报道了 HDL 对 OA 的保护作用($OR = 0.97, 95\% CI: 0.95 \sim 0.99$)^[9],但在另一项前瞻性队列研究中发现 HDL 对 OA 起到危险作用($OR = 1.05, 95\% CI: 1.02 \sim 1.07$)^[8],类似的争议还发生在 LDL 中^[7,10]。由于观察性研究容易受到反向因果和环境混杂因素的影响,可能会导致研究结果相互矛盾。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)通过遗传变异作为工具变量(instrumental variable, IV)来评估暴露-结果的因果关联^[11],可以克服传统流行病学的局限。迄今为止,已有 6 篇关于脂质指标与 OA 的 MR 研究,在 LDL、TG 和 TC 中都没有得到一致的结论^[12-17],且没有一篇研究发现 HDL 与 OA 存在因果关联。目前所有的研究都仅限于四种众所周知的“临床血脂”,而脂蛋白可通过基于核磁共振的代谢组学技术来进行更精确的测量,根据颗粒尺寸和脂质成分精细绘制脂蛋白图谱^[18-19],不同的组合可以发挥不同的生理功能作用^[20]。该技术已被用于多种代谢相关疾病,以阐明亚类脂蛋白的不同病因作用^[21-24],但其在 OA 中尚未有所应用。

因此,在本研究中,我们利用当前最大的核磁共振测定的脂蛋白谱和 OA(总体及膝关节、髌关节)全

基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)汇总数据,利用鉴定发现的工具变量,通过单变量 MR 分析,探讨脂蛋白谱与 OA 之间的因果关联,为 OA 防治提供潜在治疗靶点与策略。

1 方法

1.1 数据来源 本研究使用的 GWAS 均为可公开获得的汇总数据结果,基本信息见表 1。基于核磁共振技术测定的脂蛋白谱 GWAS 来源于目前最新且规模最大的一项全基因组关联研究汇总数据^[25],该研究涉及 136 016 名不同血统的成年个体(4 435 名东亚人、11 340 名南亚人、120 241 名欧洲人)。该研究将脂蛋白颗粒尺寸、颗粒浓度和脂质成分结合起来,测量并注释了 116 个脂质性状。在传统的脂蛋白分类(HDL、LDL、中间密度脂蛋白(Intermediate-density lipoprotein, IDL)和极低密度脂蛋白(Very-low-density lipoprotein, VLDL))基础上,根据核磁共振确定的脂蛋白颗粒尺寸进一步细分为不同亚类,分别注释为非常小(very small, XS)、小(small, S)、中(middle, M)、大(large, L)、非常大(very large, XL)和极大(extremely large, XXL)。同时,量化了这些亚类的总体颗粒特征,即颗粒浓度(particle concentration, P)和直径(diameter, D)。此外,还评估了这些亚类的脂质成分,包括总胆固醇(total cholesterol, C)、胆固醇酯(cholesteryl esters, CE)、游离胆固醇(free cholesterol, FC)、总脂质(total lipids, L)、磷脂(phospholipids, PL)和甘油三酯(triglycerides, TG)。比如:VLDL-D 表示 VLDL 的直径,S-HDL-P 表示小 HDL 的整体浓度,S-VLDL-TG 表示小 VLDL 的甘油三酯。

表 1 脂蛋白谱与骨关节炎 GWAS 汇总数据简要信息

Table 1 GWAS summary data of lipoprotein profiles and osteoarthritis

表型	SNP 数量	样本量 (病例/对照)	人群	性别	发表年份	PMID
暴露						
核磁共振测定的脂蛋白谱	20 ~ 65	136 016	混合人群(欧洲和亚洲,主要为欧洲)	男女混合	2024	38 448 586
结局						
总体骨关节炎	-	826 690(177 517/649 173)	欧洲	男女混合	2021	34 450 027
膝骨关节炎	-	396 054(62 497/333 557)	欧洲	男女混合	2021	34 450 027
髌骨关节炎	-	353 398(36 445/316 943)	欧洲	男女混合	2021	34 450 027

注:SNP 为单核苷酸多态性。“-”表示不存在该值。

OA 的汇总数据来源于骨关节炎遗传学(Genetics of Osteoarthritis, GO)联盟^[26],是迄今为止最大规模的 OA 全基因组关联研究荟萃分析,这项广泛的研究整合了 13 个国际 OA 队列的数据,多达 826 690 名参与者,参与者为欧洲血统并提供了知情同意。OA 的定

义如下:自我报告的骨关节炎、临床诊断、第十版国际疾病分类(International Classification of Diseases, Tenth Revision, ICD-10)代码或放射学,具体取决于队列中可用的数据。对照组为无骨关节炎患者或基于人群,有或没有 ICD 代码排除。从身体的不同部位

选择了骨关节炎表型,我们将任何部位的 OA(总体 OA)作为主要研究结果(177 517 例病例/649 173 例对照),并将不同部位的 OA(两个负重关节,即膝关节 OA(KOA)(62 497 例病例/333 557 例对照)和髌关节 OA(HOA)(36 445 例病例/316 943 例对照))作为次要研究结果。

1.2 工具变量的选择 对于 116 个脂蛋白,我们都逐一从其原始 GWAS 中提取了具有显著意义的独立单核苷酸多态性位点(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)作为工具变量($P < 5 \times 10^{-8}$, 距离 $< 1\ 000\ \text{kb}$, 连锁不平衡参数 $r^2 < 0.001$)。为避免弱工具变量偏倚,我们使用 F 统计量公式计算工具变量强度, $F > 10$ 说明不存在弱工具变量偏倚,计算公式为:

$$F = \left(\frac{N - K - 1}{K} \right) \left(\frac{R^2}{1 - R^2} \right)$$

N 指的是暴露表型的 GWAS 样本含量, K 指的是所选择的工具变量个数, R^2 (遗传工具变量解释的表型变异)从原始 GWAS 中提取,或使用 β (SNP 与暴露的估计遗传关联)和 MAF 通过公式计算得出:

$$R^2 = \sum 2 \times \text{MAF} \times (1 - \text{MAF}) \times \hat{\beta}^2$$

116 个脂蛋白的工具变量个数从 20 个到 65 个不等, R^2 从 2.8% 到 12.9% 不等, F 统计量从 15.4 到 38.5 不等,表明不存在弱工具变量偏倚。

1.3 统计分析 本研究使用单变量 MR 方法探究 116 个脂蛋白和 OA 之间的因果关联,分析原理见图 1。采用随机效应逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)作为主要分析方法来估计因果效应。IVW 是一种将结果效应系数与暴露效应系数进行回归的方法,不设置截距项,针对每个作为工具变量的 SNPs 计算 Wald Ratio,然后运用固定效应模型或随机效应模型进行多个 SNPs 位点 Wald Ratio 的合并,得到最终的效应值^[27]。此外还采用 MR-Egger 回归和加权中位数法(weighted median estimator, WME)作为敏感性分析进一步验证主要分析结果,确保分析结果的稳健性和一致性。MR-Egger 法允许作为工具变量的所有 SNPs 存在水平多效性,可以对暴露和结局的因果关联性提供准确估计^[28-29]。MR-Egger 法与 IVW 法的主要区别在于 MR-Egger 法要考虑截距项,并且通过截距进行定向水平多效性的检测^[28],截距项等于零或者不存在显著的统计学意义时($P > 0.05$),表示不存在水平多效性,因果关联的估计值则用其斜率表示。WME 法允许少于 50% 的 SNPs 具有水平多效性,将作为工具变量的所有遗传易感位点按照权重进行排序后,选取中位数作为统计分析的研究结果,该方法可以在 50% 无效工具变量的情况下仍

提供一致的效应估计值^[30]。FDR (false discovery rate)法用于校正多重比较,如果 IVW 方法能通过 FDR 校正($P_{\text{FDR}} < 0.05$),且 MR-Egger 回归和 WME 方法的结果方向与 IVW 方法一致,则认为该脂蛋白与 OA 的关联具有统计学意义。

根据 MR-Egger 回归截距判断是否存在水平多效性,当 $P < 0.05$ 时,提示水平多效性存在,并采用 Cochran Q 检验判断 SNPs 异质性,若检验 $P < 0.05$,则表示 SNPs 之间存在异质性。

所有分析均使用“Two Sample MR (0.5.7)”、“Mendelian Randomization (0.7.0)”在 R Version 4.3.1 软件中进行。

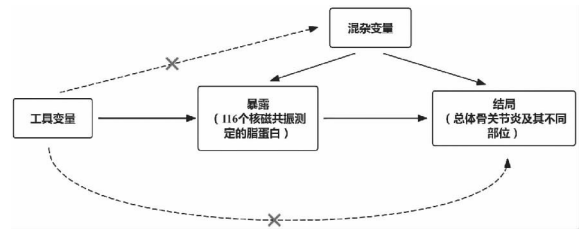


图 1 两样本 MR 设计框架

Fig. 1 Framework for the two-sample Mendelian randomization study design

2 结果

2.1 脂蛋白谱对总体 OA 的因果关联 异质性检验结果显示,存在部分统计量的 $P < 0.05$,提示 SNP 间存在异质性,故使用随机效应 IVW 模型。结果如图 2 所示,在 116 个遗传预测的脂蛋白中,有 73 个与总体 OA 显著相关($P_{\text{FDR}} < 0.05$),MR-Egger 回归法和 WME 法结果与 IVW 法一致,提示结果的稳健性。

在 LDL 类中,除 LDL-D 增加总体 OA 的发病风险外($OR = 1.07, 95\% CI: 1.03 \sim 1.11$),其他 LDL,包括 LDL-C ($OR = 0.95, 95\% CI: 0.92 \sim 0.98$)、LDL-TG ($OR = 0.95, 95\% CI: 0.91 \sim 0.98$)及其亚类(LDL 亚类: $OR = 0.93 \sim 0.95$)均降低总体 OA 的发病风险($P_{\text{FDR}} < 0.05$)。在 HDL 类中,尽管未发现 HDL-C 对总体 OA 的作用,但发现其亚型 HDL3-C 降低总体 OA 的发病风险($OR = 0.94, 95\% CI: 0.90 \sim 0.99$),其大部分亚类结果也与此一致($OR = 0.937 \sim 0.943, P_{\text{FDR}} < 0.05$),仅有 S-HDL-PL ($OR = 1.05, 95\% CI: 1.01 \sim 1.08$)增加总体 OA 的发病风险。

此外,其余的脂蛋白均降低总体 OA 发病风险,分别是载脂蛋白 B (ApoB; $OR = 0.94, 95\% CI: 0.91 \sim 0.96$),胆固醇类 ($OR = 0.94 \sim 0.95, P_{\text{FDR}} < 0.05$),所有的 IDL ($OR = 0.95 \sim 0.96, P_{\text{FDR}} < 0.05$)以及大部分

VLDL(包括 VLDL - C 及其亚类) ($OR = 0.93 \sim 0.96$, $P_{FDR} < 0.05$)。

2.2 脂蛋白谱对不同部位 OA 的因果关联 在不同部位 OA 中, KOA 的结果与总体 OA 大致相同, 共有 57 个脂蛋白与 KOA 显著相关($P_{FDR} < 0.05$), 均可在总体 OA 中发现。与总体 OA 结果一致, 除 LDL - D 增加 KOA 发病风险外 ($OR = 1.11$, $95\% CI: 1.05 \sim 1.18$), 其余脂蛋白都降低 KOA 的发病风险。

在 HOA 中, 共有 90 个脂蛋白与 HOA 显著相关 ($P_{FDR} < 0.05$)。与总体 OA 相比, 新增了血清 TG (Serum - TG; $OR = 0.92$, $95\% CI: 0.87 \sim 0.98$) 降低 HOA 的发病风险。在 VLDL 类中, 新增了 VLDL - TG ($OR = 0.92$, $95\% CI: 0.87 \sim 0.98$), 并进一步覆盖了所有的 VLDL 亚类 ($OR = 0.88 \sim 0.94$, $P_{FDR} < 0.05$),

均降低 HOA 的发病风险。此外, 尽管在总体 OA 中起危险作用的 2 个脂蛋白 (LDL - D、S - HDL - PL) 并没有在 HOA 中得到验证, 但新增了 7 个脂蛋白增加 HOA 的发病风险, 分布在 HDL - C ($OR = 1.07$, $95\% CI: 1.01 \sim 1.13$) 及其大部分中大型尺寸亚类中 ($OR = 1.06 \sim 1.11$, $P_{FDR} < 0.05$)。同为中型尺寸的 HDL, M - HDL - CE 增加 HOA 的发病风险 ($OR = 1.11$, $95\% CI: 1.01 \sim 1.21$), 而 M - HDL - TG 则降低 HOA 的发病风险 ($OR = 0.93$, $95\% CI: 0.87 \sim 0.99$)。其他脂蛋白都降低 HOA 的发病风险, 与总体 OA 保持一致。

MR - Egger 回归法截距显示不存在水平多效性 ($P > 0.05$), 以上结果说明结果均不受水平多效性或其他潜在偏移影响, 具有稳健性和可靠性。

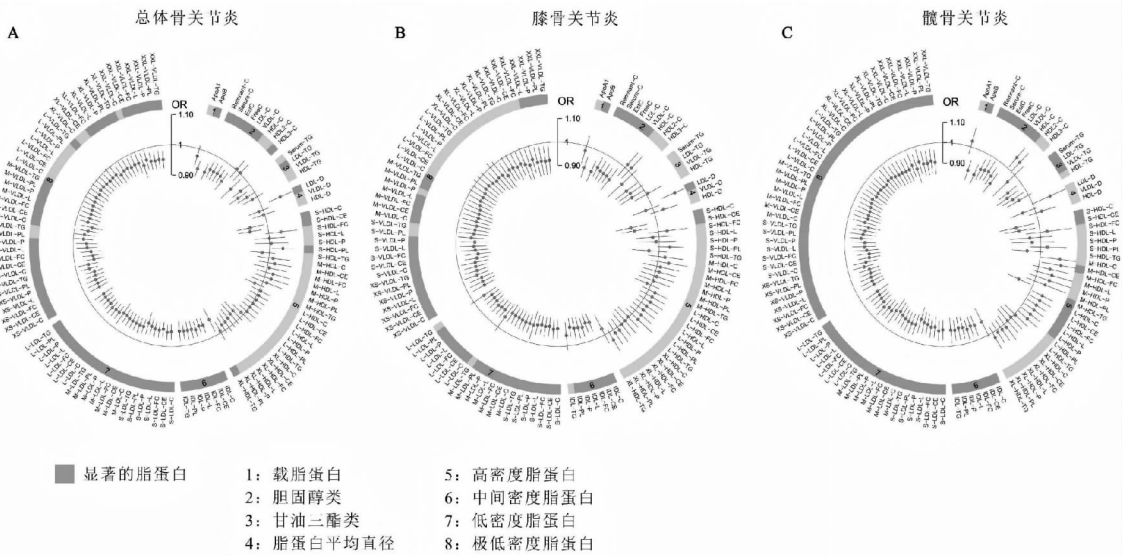


图 2 A 脂蛋白谱与总体骨关节炎因果关联的 OR 值与 $95\% CI$; B 脂蛋白谱与膝骨关节炎因果关联的 OR 值与 $95\% CI$; C 脂蛋白谱与髋骨关节炎因果关联的 OR 值与 $95\% CI$

Fig. 2 A The OR and $95\% CI$ for the causal associations between lipoprotein profiles and total osteoarthritis; B The OR and $95\% CI$ for the causal associations between lipoprotein profiles and knee osteoarthritis; C The OR and $95\% CI$ for the causal associations between lipoprotein profiles and hip osteoarthritis

3 讨论

本研究利用 GWAS 汇总数据, 运用单变量 MR 方法分析了核磁共振测定的脂蛋白谱与总体 OA、KOA、HOA 之间的因果关联。结果证实脂蛋白谱与 OA 之间存在因果关联, 且不同尺寸, 不同脂质成分组合的脂蛋白对不同部位的 OA 效应不一。本研究的发现为理解 OA 的复杂病理机制提供了新的视角, 提示了潜在的生物标志物, 可能作为不同 OA 患病人群疾病风险筛查和预后评估的指标, 有助于开发新的预防、诊断和治疗策略。

既往观察性研究发现 LDL 会增加 OA 的发病风险, 例如, Liu 等人研究发现高 LDL - C 水平与 KOA 的发生有关 ($OR = 1.79$, $95\% CI: 1.14 \sim 2.82$)^[7]。由于肥胖和高脂血症都是代谢综合征的表现, 而肥胖是 OA 的危险因素, 在观察性研究中 LDL 升高与 OA 有关可能是由于肥胖的干扰, 尽管 LDL 胆固醇通常被视为“坏胆固醇”, 我们的 MR 结果提供了另一种假设, 即遗传预测的 LDL 水平与 OA 风险降低相关, 这与此前 George, D. Gill、Wang 等的 MR 研究均发现 LDL 是 OA 的保护因素的结果一致^[12-13, 17]。可能的机制是 LDL 可以降低人原代软骨细胞和成纤维样滑

膜细胞中 ApoA1 水平及血清淀粉样蛋白 A 诱导的关节炎症^[31]。未来还需要进一步研究来解释肥胖、脂质代谢及 OA 之间的复杂机制。此外, LDL - D 在总体 OA 和 KOA 中都发挥危险作用, 这与其他 LDL 类的作用相矛盾, 提示我们需要进一步研究来明确 LDL 粒径在 OA 进展中的作用。作为 LDL 的载脂蛋白和 LDL 受体的配体, ApoB 对 OA 的保护作用可能是通过 LDL 介导的^[32]。ApoB 和 LDL 同时升高是否发挥保护作用尚不清楚, 需要进一步研究。

HDL 胆固醇通常被认为是一种“好胆固醇”, 尤其是在心血管代谢疾病方面, 但最近也有研究发现其亚类具有截然相反的作用。Li 等人进行了一项前瞻性队列研究, 涉及来自 UKBB 的 65 275 名 2 型糖尿病患者, 发现了不同尺寸 HDL 颗粒对心血管疾病风险的影响相反 (S - HDL - P: $HR = 0.78$, 95% $CI: 0.69 \sim 0.87$; L - HDL - P: $HR = 1.28$, 95% $CI: 1.12 \sim 1.45$)^[33]。这些结果与我们的 MR 结果相似, 我们不仅观察到了亚类 HDL 在 HOA 中的颗粒尺寸的异质性, 还发现了其脂质成分的异质性。例如, S - HDL - CE 与 HOA 负相关, 而 M - HDL - CE 与 HOA 正相关, 同为中型尺寸的 M - HDL - TG 却与 HOA 负相关。这一证据提示我们精细分型的脂蛋白谱相较于传统的粗略测量方法能提供更多的信息, 强调了不同脂蛋白颗粒尺寸和脂质成分的亚类 HDL 可能发挥不同的病因作用。具体的机制尚不清楚, 还需要更多实验室证据来支持这一结论。

VLDL 是一组主要由甘油三酯组成的脂蛋白, 可转运几乎所有的内源性甘油三酯^[34]。VLDL 释放甘油三酯降解后形成 IDL, 并可进一步降解为 LDL。相较于 TG 和 LDL, VLDL 和 IDL 在临床上的运用较少, 但它们也有其优越性, VLDL 相较于 TG 可以更全面反映脂质代谢, 而 IDL 水平的变化可能对早期异常脂质代谢更为敏感^[35]。目前越来越多的研究开始挖掘 IDLs 和 VLDL 及其亚类的潜在临床意义, 本研究提示了 VLDL 及其亚类及 IDLs 对 OA 的潜在价值, 未来的 OA 研究还可多关注 VLDLs 和 IDLs, 以综合评估疾病的发病情况并制定治疗策略。

本研究利用当前发表的最大最新的 GWAS 数据进行分析, 样本量充足, 具有较高的统计效能, 是第一个探讨精细分型的脂蛋白谱与 OA 之间关联的 MR 研究, 可为 OA 患者提供更精确的风险评估和药物开发提供更有意义的参考。但本研究仍有很多不足与有待发展的地方, 首先, 由于数据受限, 我们使用了混合了欧洲人群和部分亚洲人群的脂蛋白谱数据库, 而其他 GWAS 数据库均来自欧洲人群, 因此脂蛋白谱与 OA 之间的关联可能存在一定程度的不准确性。但欧

洲人在该数据库中占比大于 88%, 因此, 可以认为这种不准确性影响是有限的。其次, 本研究的人群主要由欧洲血统的个体组成, 这可能导致种族偏倚, 在将本研究的结果推广到其他种族背景的人群时, 需要保持谨慎, 未来需要更多在不同种族的 GWAS 研究, 以验证该结果的普适性。此外, 考虑到雌激素在骨代谢中的重要作用, 对性别和绝经状态进行分层分析可能提供更多信息^[36], 但由于缺乏相关的 GWAS 数据, 无法进行深入分析。关于肥胖、脂代谢和 OA 的复杂作用机制, 还需要进一步研究进行多维度地探索。

综上所述, 本研究应用 MR 方法探究核磁共振测定的脂蛋白谱与 OA 之间的因果关联, 发现 ApoB、胆固醇类、LDL、IDL、大部分 VLDL 类对 OA (总体及膝关节、髋关节) 发挥保护作用, LDL - D 对总体 OA 和 KOA 发挥危险作用, 而部分中大型 HDL 亚类对 HOA 发挥危险作用。该研究结论为进一步了解骨关节炎的潜在机制并寻找新的策略进行早期干预和延缓进展提供依据。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Taruc - Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and treatment of osteoarthritis [J]. Primary Care, 2013, 40(4): 821 - 836, vii.
- [2] 中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会, 叶志中, 刘维, 等. 骨关节炎中西医结合诊疗指南 [J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(6): 70 - 80.
Chinese Society of Integrated Traditional and Western Medicine Rheumatology Committee, Ye ZZ, Liu W, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of osteoarthritis with integrated Chinese and western medicine [J]. Rheumatism and Arthritis, 2023, 12(6): 70 - 80. (In Chinese)
- [3] 廖德发. 我国骨性关节炎流行病学调查现状 [J]. 微创医学, 2017, 12(4): 521 - 524.
Liao DF. Current status of epidemiological investigation of osteoarthritis in China [J]. Journal of Minimally Invasive Medicine, 2017, 12(4): 521 - 524. (In Chinese)
- [4] Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis [J]. Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2013, 39(1): 1 - 19.
- [5] Sun X, Zhen X, Hu X, et al. Osteoarthritis in the middle - aged and elderly in China: Prevalence and influencing factors [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019, 16(23): 4701.
- [6] Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome - associated osteoarthritis [J]. Current Opinion in Rheumatology, 2017, 29(2): 214 - 222.
- [7] Liu Y, Zhang HF, Liang NX, et al. Prevalence and associated factors of knee osteoarthritis in a rural Chinese adult population: an epidemiological survey [J]. BMC Public Health, 2016, 16: 94.
- [8] Zhang SY, Wang DN, Zhao JY, et al. Metabolic syndrome increases osteoarthritis risk: findings from the UK Biobank prospective cohort study [J]. BMC Public Health, 2024, 24(1):

- 233.
- [9] Charles – Lozoya S, Treviño – Bález JD, Ramos – Rivera JA, et al. Síndrome metabólico y otros factores asociados a gonartrosis [J]. *Gaceta Medica de Mexico*, 2017, 153(7): 775 – 780.
- [10] Huang GX, Zhong X, Zhang ML, et al. The association between lipid biomarkers and osteoarthritis based on the National Health and Nutrition Examination Survey and Mendelian randomization study [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 1357.
- [11] Smith GD, Ebrahim S. ‘Mendelian randomization’: Can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2003, 32(1): 1 – 22.
- [12] 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 [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2019, 71(6): 925 – 934.
- [13] Gill D, Karhunen V, Malik R, et al. Cardiometabolic traits mediating the effect of education on osteoarthritis risk: a Mendelian randomization study [J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2021, 29(3): 365 – 371.
- [14] Meng HE, Jiang L, Song ZJ, et al. Causal associations of circulating lipids with osteoarthritis: a bidirectional mendelian randomization study [J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1327.
- [15] 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 [J]. *Arthritis Care & Research*, 2022, 74(2): 274 – 280.
- [16] Wen MT, Liang XZ, Luo D, et al. Plasma lipids, alcohol intake frequency and risk of Osteoarthritis: a Mendelian randomization study [J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 1327.
- [17] Wang ZL, Liu MY, Zhou YX, et al. Effect of blood lipids and lipid – lowering therapies on osteoarthritis risk: A Mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 990569.
- [18] Suna T, Salminen A, Soininen P, et al. 1H NMR metabonomics of plasma lipoprotein subclasses: elucidation of metabolic clustering by self – organising maps [J]. *NMR in Biomedicine*, 2007, 20(7): 658 – 672.
- [19] Moreno – Gordaliza E, Van der lee SJ, Demirkan A, et al. A novel method for serum lipoprotein profiling using high performance capillary isotachopheresis [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2016, 944: 57 – 69.
- [20] Urbina EM, Mccoey CE, Gao ZQ, et al. Lipoprotein particle number and size predict vascular structure and function better than traditional lipids in adolescents and young adults [J]. *Journal of Clinical Lipidology*, 2017, 11(4): 1023 – 1031.
- [21] Zhao QY, Wang JS, Miao Z, et al. A mendelian randomization study of the role of lipoprotein subfractions in coronary artery disease [J]. *eLife*, 2021, 10: e58361.
- [22] Dikilitas O, Satterfield BA, Kullo IJ. Risk factors for polyvascular involvement in patients with peripheral artery disease: a Mendelian randomization study [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2020, 9(24): e017740.
- [23] Xiao JY, Hao Y, Wu XY, et al. Nuclear magnetic resonance – determined lipoprotein profile and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2023, 200(1): 115 – 126.
- [24] Hamilton F, Pedersen KM, Ghazal P, et al. Low levels of small HDL particles predict but do not influence risk of sepsis [J]. *Critical Care (London, England)*, 2023, 27(1): 389.
- [25] Karjalainen MK, Karthikeyan S, Oliver – Williams C, et al. Genome – wide characterization of circulating metabolic biomarkers [J]. *Nature*, 2024, 628(8006): 130 – 138.
- [26] Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations [J]. *Cell*, 2021, 184(18): 4784 – 4818. e17.
- [27] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genetic Epidemiology*, 2013, 37(7): 658 – 665.
- [28] Bowden J, Davey smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 44(2): 512 – 525.
- [29] Lee CH, Cook S, Lee JS, et al. Comparison of two Meta – Analysis methods: Inverse – Variance – Weighted average and weighted sum of Z – Scores [J]. *Genomics & Informatics*, 2016, 14(4): 173 – 180.
- [30] Bowden J, Davey smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with Some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genetic Epidemiology*, 2016, 40(4): 304 – 314.
- [31] de Seny D, Cobraiville G, Charlier E, et al. Apolipoprotein – A1 as a damage – associated molecular patterns protein in osteoarthritis: ex vivo and in vitro pro – inflammatory properties [J]. *PLOS One*, 2015, 10(4): e0122904.
- [32] Hirano T, Ito Y, Yoshino G. Measurement of small dense low – density lipoprotein particles [J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2005, 12(2): 67 – 72.
- [33] Li R, Chen JX, Lu Q, et al. Associations of lipoprotein subclasses with risk of all – cause and cardiovascular disease mortality in individuals with type 2 diabetes: A prospective cohort study [J]. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2023, 25(11): 3259 – 3267.
- [34] Huang JK, Lee HC. Emerging evidence of pathological roles of Very – Low – Density lipoprotein (VLDL) [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(8): 4300.
- [35] Yoshida H, Ito K, Manita D, et al. Clinical significance of intermediate – density lipoprotein cholesterol determination as a predictor for coronary heart disease risk in middle – aged men [J]. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2021, 8: 756057.
- [36] Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton [J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 2012, 23(11): 576 – 581.