· 流行病与统计方法 ·

出生体重对成年期骨密度变化的影响——一项基于英国生物银行的全基因组性状关联研究

于婷,郑思睿,韩韬,周进宇,姜侠,王露
四川大学华西公共卫生学院 / 四川大学华西第四医院,四川 成都 610041

摘要:目的 探究出生体重(BW)与成人估算骨密度(eBMD)的遗传关联,探讨两者间的共享遗传机制及其对骨质疏松症预防的潜在公共卫生意义。**方法** 基于英国生物银行和 EGG 联盟的大规模全基因组关联研究汇总数据,采用连锁不平衡分数回归(LDSC)、局部遗传相关性分析(SUPERGNOVA)、跨性状荟萃分析(CPASSOC)及两样本孟德尔随机化(MR)方法,系统解析 BW 与 eBMD 的遗传相关性、多效性基因位点及因果关联。**结果** BW 与 eBMD 存在显著负向全基因组遗传相关性($r_g = -0.052\,5$, $P = 0.021\,1$),鉴定出 57 个多效性基因座(含 5 个新发位点)。MR 分析显示,BW 和 eBMD 间存在负向因果关联($\beta = -0.081$, $P = 3.48 \times 10^{-3}$)。**结论** BW 与 eBMD 的负向因果关联支持"健康与疾病发育起源"假说(DOHaD),提示宫内发育状态可能通过多效性基因(如 *SNX*10、*RAC*1)调控成年期骨代谢。

关键词:出生体重;骨密度;全基因组关联研究;遗传多效性;孟德尔随机化
中图分类号:R179 **文献标志码:**A **文章编号:**1003 - 8507(2026)04 - 594 - 08
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202506095

The impact of birth weight on changes in bone mineral density during adulthood: A genome-wide phenotype association study based on the UK biobank

YU Ting, ZHENG Si-rui, HAN Tao, ZHOU Jin-yu, JIANG Xia, WANG Lu
West China School of Public Health / West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, *China*

Abstract: Objective To investigate the genetic association between birth weight (BW) and estimated bone mineral density (eBMD) in adults, and to explore their shared genetic mechanisms and potential public health implications for osteoporosis prevention. **Methods** Using large-scale genome-wide association study (GWAS) summary data from the UK Biobank and the EGG Consortium, we systematically analyzed the genetic correlation, pleiotropic loci, and causal relationship between BW and eBMD through linkage disequilibrium score regression (LDSC), local genetic correlation analysis (SUPERGNOVA), cross-trait meta-analysis (CPASSOC), and two-sample Mendelian randomization (MR). **Results** A significant negative genome-wide genetic correlation was observed between BW and eBMD ($r_g = -0.052\,5$, $P = 0.021\,1$). MR analysis revealed a negative causal association between BW and eBMD ($\beta = -0.081$, $P = 3.48 \times 10^{-3}$). **Conclusion** The inverse causal association between BW and eBMD supports the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis, indicating that intrauterine development may regulate adult bone metabolism through pleiotropic genes (e.g., *SNX*10, *RAC*1). These findings highlight the importance of early-life interventions for osteoporosis prevention.

Keywords: Birth weight; Bone mineral density; Genome-wide association study; Genetic pleiotropy; Mendelian randomization

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨密度(bone mineral density, BMD)降低和骨微结构破坏为特征的代谢性骨病,其临床特征为骨脆性增加及骨质疏松性骨折风险升高[1]。随着全球人口老龄化进程的加速,骨质疏松症已成为重大公共卫生问题。国际骨质疏松基金会统计数据显示,全球超过 1/5 的男性和 1/3 的女性在其生命周期内可能发生骨质疏松性骨折,这不仅严重影响患者生活质量,还给社会医疗保障体系带来沉重负担[2]。

作为诊断骨质疏松症的核心指标,BMD 不仅是临床诊断的重要依据,更是预测疾病发生发展的关键生物标志物。该指标具有显著遗传特征,其水平受性别、年龄、体重、体力活动、睡眠质量及炎症性疾病等

基金项目:四川省青年科技创新研究团队项目(2024NSFTD0030)
作者简介:于婷(2000—),女,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学
通信作者:王露,E-mail:78994168@qq.com

多重因素调控[3]。全基因组关联研究(genome - wide association studies, GWAS)已鉴定出数百个与 BMD、骨质疏松症及其相关骨折风险相关的遗传位点[4]。然而现有研究表明,仍有相当比例的 BMD 变异无法通过已知遗传和环境因素得到合理解释。

基于“健康与疾病发育起源”假说(The Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD)的理论框架,生命早期发育状态对个体全生命周期健康具有决定性影响[5]。作为反映胎儿宫内发育状况的核心指标,出生体重(birth weight, BW)在 DOHaD 理论体系中占据重要地位。已有研究证实,BW 不仅与新生儿死亡率和儿童生长发育密切相关,还可能影响成年期骨质疏松、心血管疾病及 2 型糖尿病等慢性疾病的发病风险[6-8]。近年来,成年期体重已被明确为骨质疏松的重要影响因素[9],而 BW 与成年期体重存在显著遗传相关性,基于此,学界开始关注 BW 与骨密度的潜在关联[10-12]。但这部分研究结论目前存在显著异质性:一项队列研究显示极低出生体重青少年 BMD 显著低于正常对照组[10],而另一项纵向研究却未发现低出生体重与成年期骨密度的显著关联[11],更有研究在调整体表面积后观察到两者呈现负相关[12]。这种差异可能源于研究设计、人群特征差异以及观察性研究固有的局限性(如反向因果关联和混杂因素干扰等)。

应用遗传学方法特别是孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究可有效克服传统观察性研究的局限性。已有两项 MR 研究探讨出生体重与估算骨密度(estimated bone mineral density, eBMD)的因果关系[13-14],结果显示低出生体重与骨密度降低存在负向关联。但这些现有研究尚存局限,样本量少,且对于 BW 和 eBMD 的遗传关联研究仅停留在纵向因果关系部分,缺乏对于遗传关联研究中水平基因多效性(即单个基因变异对多个表型的独立影响)的探究。通过遗传相关性分析、跨表现荟萃分析等方法可以更准确地探究水平基因多效性,有助于更全面的了解 BW 和 eBMD 间的遗传学关联。

为深入探究 BW 与 eBMD 的遗传学关联,本研究基于最新且最大规模的 GWAS 数据,采用全基因组跨性状分析方法[15],系统量化两个表型的共享遗传基础,识别影响两者的多效性位点,并通过双向两样本 MR 进行因果推断。整体研究设计旨在扩展之前的 MR 研究的发现结果,并揭示 BW 和 eBMD 之间的多效性效应。

1　对象与方法

1.1　*研究设计与数据来源*　迄今为止,规模最大的出生体重全基因组关联研究数据来源于 EGG 联盟(www. egg - consortium. org)2019 年发布的汇总数据[16]。该研究共纳入 321 223 名研究对象。估算骨密度数据源自 2018 年 GEFOS 联盟(http://www. gefos. org/)发表的 GWAS 研究[17]。该研究基于英国生物样本库(UK Biobank, UKB)的 462 824 名欧洲白人受试者。上述 GWAS 研究的基本信息详见表 1,原始研究均已通过伦理审查并获取受试者知情同意。

表 1　GWAS 汇总数据来源和描述

Table 1　Source and description of GWAS summary statistics

暴露	样本量	人群	参考基因组序列	Pubmed ID
出生体重	321 223	大部分为欧洲人群(90%)	GRCh37	31043758
估计骨密度	462 824	欧洲人群	GRCh37	30598549

1.2　*遗传相关性分析*　本研究采用跨性状连锁不平衡分数回归(linkage disequilibrium score regression, LDSC)评估 BW 与 eBMD 的整体遗传关联[18]。结果所得的遗传相关性(r_g)可量化两种性状间平均共享的遗传效应,其值域为 -1 至 +1,符号代表相关性方向。

进一步利用 SUPERGNOVA 进行局部遗传相关性分析[19],将基因组划分为 2 353 个 LD 独立区域,量化各区域内的遗传相关性。统计显著性采用 Bonferroni 校正($P < 0.05/2\ 353$)。

1.3　*跨性状荟萃分析*　采用跨表型关联分析(cross - phenotype association analysis, CPASSOC)识别同时影响 BW 和 eBMD 的多效性基因座[20]。该方法整合 GWAS 汇总数据,在控制人群结构和潜在亲缘关系后,检验 SNP 与两种性状的联合关联性。基于固定效应模型计算 S_{Het} 统计量,以增强异质性存在时的检验效能。

通过 PLINK 的聚类功能筛选独立基因座(参数设置:- - clump - p1 5×10^{-8}, - - clump - p2 1×10^{-5}, - - clump - r^2 0.01, - - clump - kb 500)[21],选取各基因座内 P 值最小的 SNP 作为索引 SNP。显著多效性 SNP 定义为 CPASSOC 结果显著($P < 5.0 \times 10^{-8}$)且在 BW 和 eBMD 的 GWAS 中均达到 $P < 1.0 \times 10^{-5}$ 的阈值,并进一步分类为:

(1)已知共享 SNP:在 BW 和 eBMD 中均达全基因组显著性($P_{BW} < 5 \times 10^{-8}$ 且 $P_{eBMD} < 6.6 \times 10^{-9}$);

(2)单性状驱动 SNP:仅在某一性状中达全基因组显著性($P_{BW} < 5 \times 10^{-8}$ 或 $P_{eBMD} < 6.6 \times 10^{-9}$);

(3)连锁不平衡标记 SNP:未达全基因组显著性($P_{BW} \geq 5 \times 10^{-8}$ 且 $P_{eBMD} \geq 6.6 \times 10^{-9}$),但与已报道的索引 SNP 存在 LD($r^2 \geq 0.2$)或位于索引 SNP ± 1 Mb 范围内);

(4)新发共享 SNP:未达全基因组显著性且与已知 SNP 无 LD 关联。

1.4 孟德尔随机化分析 采用双向两样本孟德尔随机化(MR)评估 BW 与 eBMD 的因果关系。基于 MR 研究的三个核心假设,选择符合关联性、独立性和排他性的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(instrumental variables, IVs)。具体流程如下:IVs 初始来源于 EGG 联盟 2019 年发表的 GWAS 研究(Pubmed ID: 31043758),设定全基因组显著性阈值为 $P < 5 \times 10^{-8}$,初步获得 211 个候选 SNP;通过 PLINK 软件进行连锁不平衡(LD)修剪,参数设置为 - - clump - r2 0.01、- - clump - kb 500,剔除 SNP 间 $r^2 \geq 0.01$ 的强 LD 位点;计算 F 统计量($F = Beta^2/se^2$),排除 $F < 10$ 的弱工具变量;检索 GWAS Catalog 数据库,排除已知与骨质疏松症、骨代谢相关混杂因素(如钙摄入、体力活动、炎症因子水平等)直接关联的 SNP,并采用 MR - Egger 回归分析评估水平多效性,验证排他性假设,最终剩余 198 个 IVs。

主分析采用逆方差加权法(inverse - variance weighted, IVW)[22],辅以加权中位数法[23]、MR - Egger 回归[24]进行敏感性检验。通过剔除多效性 SNP 验证结果稳健性。若 IVW 检验($P < 0.05$)且不同方法效应方向一致,则认为存在显著因果关联。

2 结 果

2.1 遗传相关性分析 遗传相关性分析发现 BW 与 eBMD 之间存在显著的遗传重叠。通过使用连锁不平衡分数回归(LDSC)方法,我们发现 BW 与 eBMD 之间存在显著的全基因组负向遗传相关性($r_g = -0.052\ 5$, $P = 0.021\ 1$)(图 1)。

SUPERGNOVA 方法检测到了 7 个 BW 与 eBMD 之间显著的局部信号(图 1)。其中最显著的信号位于 7p22 区域(chr7:2 480 729 - 2 930 941, $P = 2.09 \times 10^{-8}$),该区域包含许多基因,如 *SNX*10 基因是编码分选连接蛋白家族的一个成员,与破骨细胞活性高度相关[25];*USP*42 是编码泛素特异性肽酶的基因,可以使组蛋白去泛素化并调节转录活性[26];以及 *RAC*1 基因与发育迟缓和多种遗传有关[27],破骨细胞活性有关。其余信号区段分别是 3p21(chr3:38 080 101 - 38 723 967, $P = 8.59 \times 10^{-8}$)、4p15(chr4:16 521 003 - 18 752 293, $P = 6.48 \times 10^{-6}$)、6q25.1(chr6:151 100 484 - 151 929 942, $P = 1.19 \times 10^{-6}$)、9q33(chr9:125 545 194 - 126 926 376, $P = 8.22 \times 10^{-6}$)、13q32(chr13:98 594 975 - 100 043 997, $P = 7.54 \times 10^{-6}$)和 17q11 - q12(chr17:30 879 433 - 31 989 867, $P = 1.53 \times 10^{-5}$)。

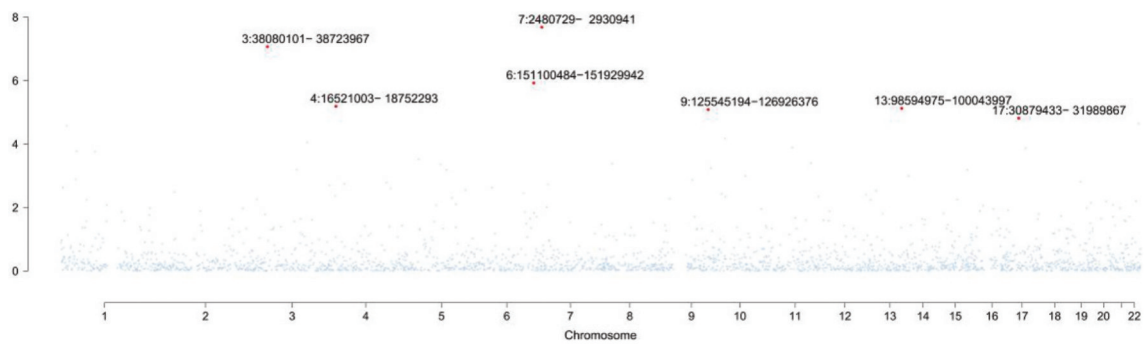


图 1 遗传相关性分析结果

Fig. 1 Results of genetic correlation analysis

2.2 跨性状荟萃分析 鉴于上述显著的整体和局部遗传相关性,接下来进行了跨性状荟萃分析,以检测多效性基因座。利用跨表型关联分析(CPASSOC)方法,我们共鉴定出 57 个显著的多效性基因座(图 2),其中大多数是“单性状驱动的”共享基因座(N = 26,占比 45.61%),或者是“已知的”共享基因座(N = 18,占比 31.57%),此外,还鉴定出 5 个全新的多效性基因座。在图 2 中,深蓝色为已知共享 SNP,浅蓝色为单性状驱动 SNP,暗红色为连锁不平衡标记 SNP,正红色为新发共享 SNP。

我们鉴定出的“已知的”共享基因座中,最显著的基因座是 rs1482852($P_{CPASSOC} = 5.49 \times 10^{-225}$),定位于

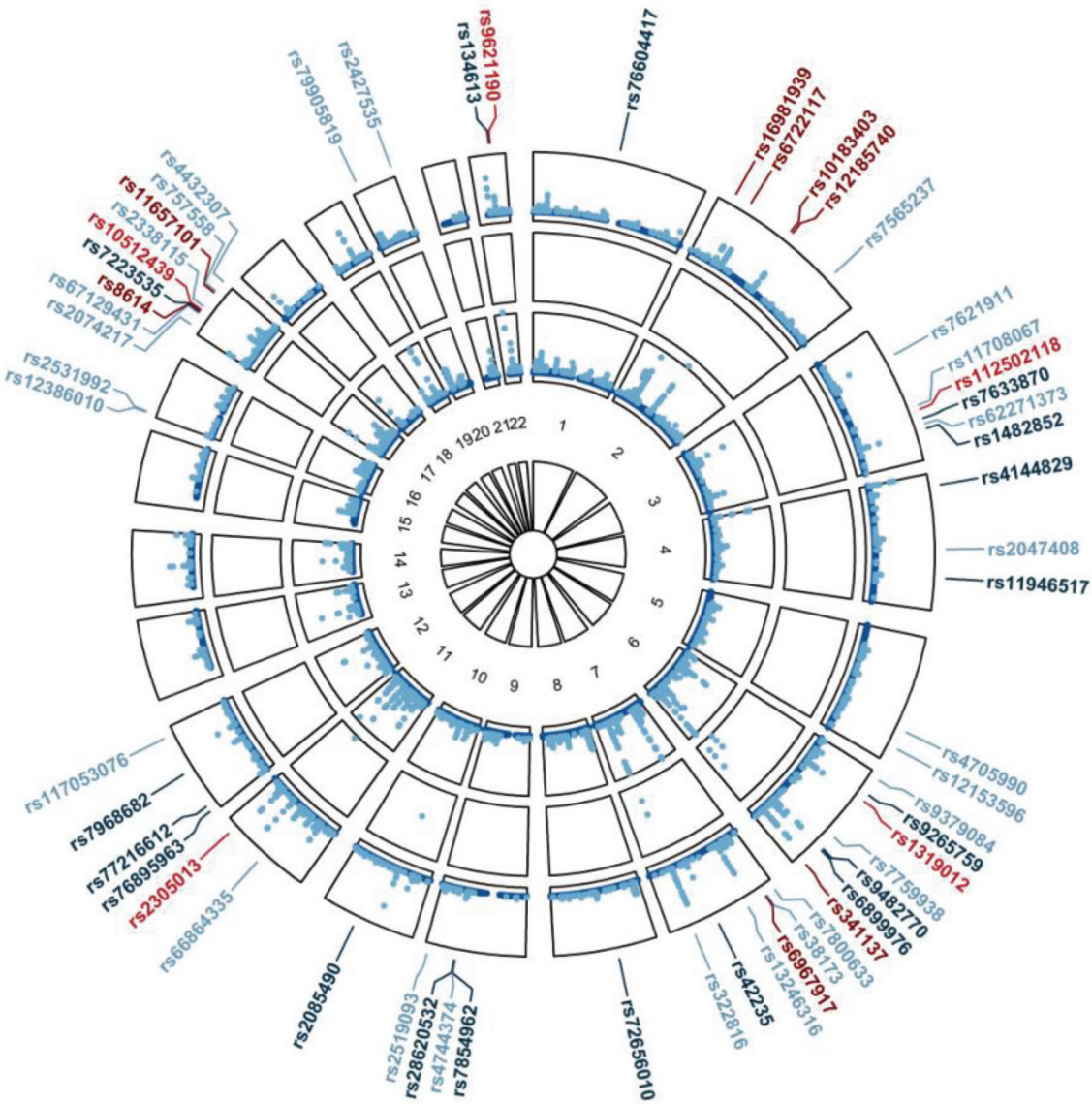


图 2　跨性状荟萃分析结果

Fig. 2　Results of cross – trait meta – analysis

*LINC*02029 基因，该基因是一个长基因间非编码 RNA 基因。其他具有代表性的基因座有 rs9482770，定位于 *RSPO*3 基因，与骨折和骨密度风险有关[28]。rs7633870（$P_{CPASSOC} = 2.36 \times 10^{-19}$），定位于 *XRN*1 基因，该基因与骨肉瘤相关，在骨形成中也发挥一定作用[29]。此外还有 rs11946517（$P_{CPASSOC} = 8.09 \times 10^{-32}$），定位于 *HHIP* 基因，与出生身高密切相关[30]。

在这 57 个共享基因座中，有 5 个被归类为新的多效性基因座。这些新的多效性基因座分别是 rs2305013（$P_{CPASSOC} = 6.11 \times 10^{-14}$），定位于 *ARHGEF*12 基因，该基因与白血病和青光眼密切相关[31-32]；rs1319012（$P_{CPASSOC} = 5.43 \times 10^{-12}$），定位于 *USP*49 基因，该基因与去泛素化有关[33]；rs10512439（$P_{CPASSOC} = 8.34 \times 10^{-12}$），定位于 *MYO*1*D* 基因，该基因与蛋白质结构域特异性结合活性有关，在动物的对称性进化中发挥一定作用[34]；rs112502118（$P_{CPASSOC} = 4.89 \times 10^{-11}$），定位于 *ISY*1 基因，参与 mRNA 剪切[35]。此外还发现了一个新的基因座 rs9621190（$P_{CPASSOC} = 4.41 \times 10^{-11}$），定位于未表征的 *LOC*105372995 基因。

2.3　孟德尔随机化分析　我们首先评估了工具变量（IV）的强度，并确认所有工具变量的 F 统计量均大于 10，这表明这些工具变量是有效的。

我们采用孟德尔随机化框架，证实了 BW 对 eBMD 存在负向因果关联（$\beta = -0.081$，$P = 3.48 \times 10^{-3}$）（图 3）。

所有基于 IVW 得出的结果，进一步得到了 MR – Egger 回归法、加权中位数法、以及排除多效性的敏感性分析的支持（图 3）。

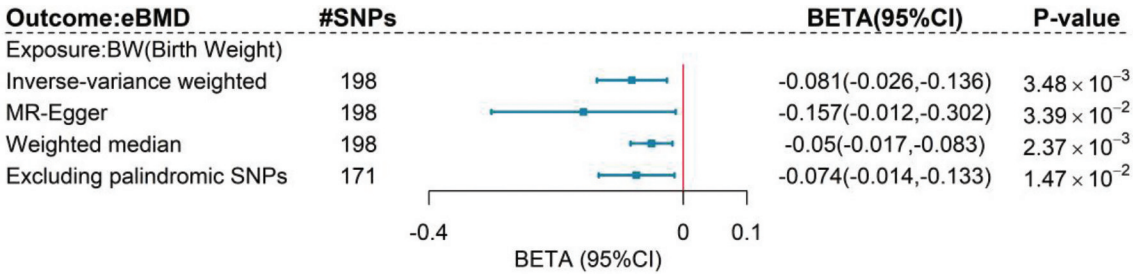


图 3　MR 分析结果

Fig. 3　MR Analysis results

3　讨　论

本研究基于迄今最大规模的出生体重与估算骨密度的全基因组关联研究,从多效性与因果关联两个维度系统解析了二者的遗传关联。通过遗传相关性分析和跨性状荟萃分析,我们首次证实 BW 与 eBMD 存在显著负向遗传相关性,并鉴定出 5 个全新多效性基因座。孟德尔随机化(MR)分析进一步验证了 BW 对 eBMD 的负向因果效应,这一发现与“健康与疾病发育起源”假说(DOHaD)高度契合[6],为出生体重在骨质疏松病因学中的作用提供了新视角。

全基因组遗传相关性分析(LDSC)显示,BW 与 eBMD 存在显著负向遗传相关性,遗传重叠可能源于发育相关通路的共享机制。SUPERGNOVA 方法在 7p22 区段检测到最显著的局部遗传相关性信号,该区域包含 *SNX*10 和 *RAC*1 等基因。已有研究表明,*SNX*10 通过调控破骨细胞分化影响骨代谢[25],而 *RAC*1 基因突变可导致发育迟缓等[27],提示该区域可能在胎儿期同时调控生长与骨发育。

跨性状荟萃分析(CPASSOC)鉴定的 57 个多效性基因座中,有多个基因座位于 SUPERGNOVA 识别的局部遗传相关区域,其中 rs7800633(*GNA*12 基因)与 rs4144829(*LCORL* 基因)的发现具有重要生物学意义。*GNA*12 在破骨细胞功能调控中的作用已被共定位研究证实[36],而 *LCORL* 基因同时关联胎儿出生体重与骨骼尺寸[37],暗示其可能通过影响骨骼发育速率协调生长与骨量积累。

我们对 CPASSOC 发现的 5 个全新的多效性基因座的部分功能做出了一些推测。rs2305013 定位的 *ARHGEF*12 基因是鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)。据 GTEx 数据库显示 *ARHGEF*12 在胎儿胎盘组织(TPM = 4.2)及成人胫骨(TPM = 3.8)中中等表达;HaploReg 注释显示该 SNP 位于增强子区域,且存在成骨细胞分化关键转录因子 *RUNX*2 的结合位点($P = 2.3 \times 10^{-4}$)。既往研究表明,*ARHGEF*12 可以通过激活 Rap1A 维持胎盘微血管屏障的完整性,避免炎症或缺氧导致的胎盘血管渗漏[38];同时已有研究证实,*ARHGEF*12 在骨组织(如胫骨)中可通过激活 RhoA(不同于血管内皮细胞中的底物特异性)影响成骨细胞功能[39]。我们认为,rs2305013 的变异可能通过改变 *ARHGEF*12 的增强子活性,同时调控胎盘血管发育与成骨细胞功能。

rs1319012 定位于 *USP*49 基因,该基因属于泛素特异性肽酶家族。STRING 数据库显示 *USP*49 与 *USP*4 存在间接蛋白互作(置信度 = 0.72);且 *USP*49 在成人股骨(TPM = 5.1)及胎儿肝脏(TPM = 4.7)中高表达;有研究认为 *USP*49 可能通过去泛素化修饰稳定 GLUT4,促进胎儿肝脏通过合成营养转运蛋白调控葡萄糖等营养素的利用[40]。同时有其他研究证实,*USP*4 可通过稳定成骨细胞分化关键转录因子 OSX(Osterix),促进成骨细胞成熟与骨形成[41]。据此,我们推测 *USP*49 可能与 *USP*4 协同,同时调控胎儿营养转运蛋白对葡萄糖等营养素的利用和稳定成骨细胞中的 OSX,影响出生体重与成骨细胞功能。

rs112502118 定位于 *ISY*1 基因,*ISY*1 是 mRNA 剪切体核心组分。GTEx 显示 *ISY*1 在胎儿脑组织(TPM = 7.2)及成人骨小梁(TPM = 4.5)中表达。已有文献证实,*ISY*1 通过正确剪切生长激素通路基因的前体 mRNA,确保生长激素正常合成[42];*ISY*1 也可以在骨小梁中剪切可以抑制破骨细胞活性的骨保护素(OPG)的前体 mRNA[43]。故而,我们认为 rs112502118 的变异会通过影响 *ISY*1 基因表达,同时调控生长激素和骨保护素的分泌,进而对出生体重和成年骨密度产生多效性影响。

最后一个新发现的多效性位点 rs9621190 定位于未表征基因 *LOC*105372995,该基因位于 17 号染色体,邻近骨代谢关键基因 *FGF*8(距离约 200 kb),其中 *FGF*8 已被证实可调控胎儿软骨细胞增殖与成年期骨修复[44]。ENCODE 数据库显示 *LOC*105372995 启动子区域与成骨细胞特异性转录因子 *SP*7 存在结

合峰($P = 3.1 \times 10^{-5}$)。我们推测 *LOC*105372995 为长链非编码 RNA(lncRNA),通过顺式调控邻近 *FGF*8 的表达发挥作用,rs9621190 可能通过改变 *LOC*105372995 与 *SP*7 的结合效率,间接调控 *FGF*8 表达,进而同时影响 BW 与 eBMD。

既往关于 BW 与 BMD/eBMD 的传统观察性研究结论存在异质性,除研究设计、人群特征差异及观察性研究固有局限性外,还存在其他因素的影响。如表型测量方面,BMD 测量方法、部位差异及 BW 定义、测量时机(回忆性报告 / 医学记录)等都存在差异;各项研究调整的混杂因素也并不一致,部分研究未拆分成年期体脂与瘦体重的介导作用,忽略性别激素、童年体力活动等修饰因素及孕期钙摄入、维生素 D 水平等关键暴露,这都会影响 BW 与 BMD/eBMD 的关联结论;此外,不同族群的遗传结构差异(如多效性基因等位基因频率)及人群分层校正不足,引发遗传效应的种群特异性差异;未排除的反向因果(如母亲隐性骨代谢疾病的代际影响)与残余混杂,也导致关联被高估或低估。但既往 MR 分析表明:基因预测的 BW 升高对 eBMD 具有因果损害效应[13-14]。本研究通过多种敏感性分析(加权中位数法、MR-PRESSO)验证了结果的稳健性。结合多效性基因座的功能特征,我们推测 BW 影响 eBMD 可能通过以下机制:(1)宫内代谢编程:如 *LCORL* 基因通过调节多梳蛋白抑制复合物 2(The polycomb repressive complex 2, PRC2)协调胎儿生长与骨骼发育;(2)细胞骨架重塑:*MYO*1*D* 与 *GNA*12 调控成骨细胞迁移与破骨细胞活性;(3)蛋白质稳态调控:*USP* 家族基因通过泛素-蛋白酶体系统维持骨代谢平衡。

本研究优势在于整合多种遗传学方法(LDSC、SUPERGNOVA、CPASSOC、MR),首次系统阐明 BW 与 eBMD 的遗传关联框架。由于 EGG 联盟的 BW 数据中部分纳入了 UKB 人群,而本研究 eBMD 数据完全基于 UKB 样本构建,因此两套 GWAS 汇总数据存在较高比例的样本重叠。有近期发表的方法学研究[45]指出,当 MR 分析采用汇总数据且 IVs 与混杂因素无显著关联时,样本重叠对结果的偏倚影响较小(偏倚程度 < 5%),不足以改变因果关联方向;本研究后续采用的 LDSC、SUPERGNOVA 方法本身对样本重叠具有较强鲁棒性,可通过内置统计模型校正潜在重叠偏倚;CPASSOC 通过控制人群结构和潜在亲缘关系,进一步降低了样本重叠对多效性位点鉴定的干扰。综上,本研究中样本重叠对整体结果的影响有限,结论具有可靠性。本研究的局限性包括:(1)数据局限于欧洲人群,需在非欧裔中验证结果普适性;(2)eBMD 仅代表部分骨骼部位特征,未来需结合特定部位骨密度数据;(3)多效性 SNP 的功能机制需通过实验进一步解析。

综上,本研究通过全基因组跨性状分析揭示了 BW 与 eBMD 的遗传关联网络,为骨质疏松的早期预防提供了新思路。基于遗传风险的高危人群筛查,结合孕期营养干预与儿童期骨健康监测,可能成为降低骨质疏松疾病负担的有效策略。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Burden AM, Tanaka Y, Xu L, et al. Osteoporosis case ascertainment strategies in European and Asian countries: a comparative review[J]. Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2021, 32(5): 817-829.

[2] Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis[J]. Eur J Rheumatol, 2017, 4(1): 46-56.

[3] Zhu XW, Zheng HF. Factors influencing peak bone mass gain[J]. Frontiers of Medicine, 2021, 15(1): 53-69.

[4] Zhu XW, Bai WY, Zheng HF. Twelve years of GWAS discoveries for osteoporosis and related traits: advances, challenges and applications[J]. Bone Res, 2021, 9(1): 23.

[5] Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease[J]. BMJ (Clinical Research ed.), 1990, 301(6761): 1111.

[6] Katsuragi S. Relationship between Birth Weight and Future Cardiovascular Risks in Japanese in View of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHad) Theory[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2022, 29(2): 146-147.

[7] Al SI, Hannawi S. Birth weight and gestational age: early Life management strategy to population health for non-communicable diseases[J]. Int J Pediatr Res, 2018, 4: 9.

[8] Al salmi I, M shaheen FA, Hannawi S. Birth weight, gestational age, and blood pressure: Early Life management strategy and population health perspective[J]. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia, 2019, 30(2): 299-308.

[9] Amariti JL, McGuire BD, Ogilvie AR, et al. Older women who are overweight or obese have vertebral abnormalities, partially degraded TBS, and BMD that worsen with weight loss[J]. Calcified Tissue International, 2022, 111(2): 137-144.

[10] Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study[J]. PLOS Medicine, 2009, 6(8): e1000135.

[11] Jones G, Hynes KL, Dwyer T. The association between breastfeeding, maternal smoking in utero, and birth weight with bone mass and fractures in adolescents: a 16-year longitudinal study[J]. Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2013, 24(5): 1605-1611.

[12] Steer CD, Tobias JH. Insights into the programming of bone development from the Avon Longitudinal Study of Parents and

Children (ALSPAC)[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2011, 94(6 Suppl): 1861S - 1864S.

[13] Xia JW, Zhang L, Li J, et al. Both indirect maternal and direct fetal genetic effects reflect the observational relationship between higher birth weight and lower adult bone mass[J]. BMC Medicine, 2022, 20(1): 361.

[14] Yu XH, Wei YY, Zeng P, et al. Birth weight is positively associated with adult osteoporosis risk: observational and Mendelian randomization studies[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2021, 36(8): 1469 - 1480.

[15] Zhu Z, Hasegawa K, Camargo CA, et al. Investigating asthma heterogeneity through shared and distinct genetics: insights from genome - wide cross - trait analysis[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2021, 147(3): 796 - 807.

[16] Warrington NM, Beaumont RN, Horikoshi M, et al. Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio - metabolic risk factors[J]. Nature Genetics, 2019, 51(5): 804 - 814.

[17] Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, et al. An Atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice [J]. Nature Genetics, 2019, 51(2): 258 - 266.

[18] Bulik - Sullivan B, Finucane HK, Anttila V, et al. An Atlas of genetic correlations across human diseases and traits[J]. Nature Genetics, 2015, 47(11): 1236 - 1241.

[19] Zhang YL, Lu QS, Ye YX, et al. SUPERGNOVA: local genetic correlation analysis reveals heterogeneous etiologic sharing of complex traits[J]. Genome Biology, 2021, 22(1): 262.

[20] Zhu XF, Feng T, Tayo BO, et al. Meta - analysis of Correlated Traits via Summary Statistics from GWASs with an Application in Hypertension [J]. The American Journal of Human Genetics, 2015, 96(1): 21 - 36.

[21] Purcell S, Neale B, Todd - Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole - genome association and population - based linkage analyses [J]. American Journal of Human Genetics, 2007, 81(3): 559 - 575.

[22] Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. European Journal of Epidemiology, 2015, 30(7): 543 - 552.

[23] 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.

[24] 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.

[25] Barnea - Zohar M, Winograd - Katz SE, Shalev M, et al. An SNX10 - dependent mechanism downregulates fusion between mature osteoclasts[J]. Journal of Cell Science, 2021, 134(9): jcs254979.

[26] Hock AK, Vigneron AM, Vousden KH. Ubiquitin - specific peptidase 42 (USP42) functions to deubiquitylate histones and regulate transcriptional activity [J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(50): 34862 - 34870.

[27] Seyama RE, Nishikawa MSH, Uchiyama Y, et al. A missense variant at the RAC1 - PAK1 binding site of RAC1 inactivates downstream signaling in VACTERL association [J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 9789.

[28] Nilsson KH, Henning P, El Shahawy M, et al. RSPO3 is important for trabecular bone and fracture risk in mice and humans [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 4923.

[29] Pashler AL, Towler BP, Jones CI, et al. Genome - wide analyses of XRN1 - sensitive targets in osteosarcoma cells identify disease - relevant transcripts containing G - rich motifs [J]. Rna - A Publication of the Rna Society, 2021, 27(10): 1265 - 1280.

[30] Van DVR, Kreiner - Møller E, Kooijman MN, et al. A novel common variant in DCST2 is associated with length in early Life and height in adulthood [J]. Human Molecular Genetics, 2015, 24(4): 1155 - 1168.

[31] Xie YY, Gao L, Xu CH, et al. ARHGEF12 regulates erythropoiesis and is involved in erythroid regeneration after chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia patients [J]. Haematologica, 2020, 105(4): 925 - 936.

[32] Verma SS, Gudiseva HV, Chavali VRM, et al. A multi - cohort genome - wide association study in African ancestry individuals reveals risk loci for primary open - angle glaucoma [J]. Cell, 2024, 187(2): 464 - 480. e10.

[33] Campos - Iglesias D, Fraile JM, Bretones G, et al. USP49 deubiquitinase regulates the mitotic spindle checkpoint and prevents aneuploidy[J]. Cell Death & Disease, 2023, 14(1): 60.

[34] Juan T, Géminard C, Coutelis JB, et al. Myosin1D is an evolutionarily conserved regulator of animal left - right asymmetry [J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 1942.

[35] Galej WP, Wilkinson ME, Fica SM, et al. Cryo - EM structure of the spliceosome immediately after branching[J]. Nature, 2016, 537(7619): 197 - 201.

[36] Mullin BH, Tickner J, Zhu K, et al. Characterisation of genetic regulatory effects for osteoporosis risk variants in human osteoclasts [J]. Genome Biology, 2020, 21(1): 80.

[37] Hatem G, Hjort L, Asplund O, et al. Mapping the cord blood transcriptome of pregnancies affected by early maternal anemia to identify signatures of fetal programming [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, 107(5): 1303 - 1316.

[38] Khan A, Ni WM, Baltazar T, et al. ArhGEF12 activates Rap1A and not RhoA in human dermal microvascular endothelial cells to reduce tumor necrosis factor - induced leak[J]. FASEB Journal, 2022, 36(4): e22254.

[39] Caillard S, Cellot E, Dantal J, et al. A French cohort study of kidney retransplantation after Post - Transplant lymphoproliferative disorders [J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2017, 12(10): 1663 - 1670.

[40] Nurdal V, Fairchild G, Stothart G. The effect of repetition priming on implicit recognition memory as measured by Fast Periodic Visual Stimulation and EEG [J]. International Journal of Psychophysiology, 2021, 161: 44 - 52.

[41] Shen J, Lin X, Dai F, et al. Ubiquitin - specific peptidases: Players in bone metabolism[J]. Cell Proliferation, 2023, 56(8): e13444.

[42] Zheng Y, Wang YY, Zhu XL, et al. Circ_0038467 regulates

lipopolysaccharide – mediated cell proliferation, apoptosis, and inflammatory response by miR – 195 – 5p/TLR4 axis through NF – κB pathway in MRC – 5 cells[J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2021, 85(7): 1639 – 1649.

[43] Dribin TE, Michelson KA, Zhang Y, et al. Are children with a history of asthma more likely to have severe anaphylactic reactions? a retrospective cohort study[J]. Jornal de Pediatria, 2020, 220: 159 – 164. e2.

[44] Armstrong SA, He AR. Immuno – oncology for Hepatocellular Carcinoma: The Present and the Future[J]. Clinics in Liver Disease, 2020, 24(4): 739 – 753.

[45] Burgess S, Davies NM, Thompson SG. Bias due to participant overlap in two – sample Mendelian randomization[J]. Genetic Epidemiology, 2016, 40(7): 597 – 608.

收稿日期:2025-06-05

(上接第 581 页)

[6] 张玮珊,胡新玲,律娜,等.后基因组时代诺如病毒的研究进展[J].食品安全质量检测学报,2021,12(17):6727 – 6734.
Zhang WS, Hu XL, Lv N, et al. Research progress of norovirus in post – genomic era[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2021, 12(17): 6727 – 6734. (In Chinese)

[7] Jin M, Wu SY, Kong XY, et al. Norovirus outbreak surveillance, China, 2016 – 2018[J]. Emerging Infectious Diseases, 2020, 26(3): 437 – 445.

[8] 李晖,莫艳玲,柯昌文,等.2005—2008 年广东省诺如病毒胃肠炎暴发的分子流行病学特征[J].病毒学报,2010,26(3):202 – 207.
Li H, Mo YL, Ke CW, et al. Molecular epidemiological characteristics of norovirus gastroenteritis outbreaks in Guangdong from 2005 to 2008[J]. Chinese Journal of Virology, 2010, 26(3): 202 – 207. (In Chinese)

[9] Ao AA, Wang JJ, Ling H, et al. Norovirus GII. P16/GII. 2 – Associated gastroenteritis, China, 2016[J]. Emerging Infectious Diseases, 2017, 23(7): 1172 – 1175.

[10] Xiao JP, Dai JY, Hu JX, et al. Co – benefits of nonpharmaceutical intervention against COVID – 19 on infectious diseases in China: A large population – based observational study[J]. The Lancet Regional Health – Western Pacific, 2021, 17: 100282.

[11] Lu Y, Zhang ZB, Xie HP, et al. The rise in Norovirus – Related acute gastroenteritis during the fight against the COVID – 19 pandemic in southern China[J]. Front Public Health, 2021, 9: 785373.

[12] 汤巧雨,高玺玉,宋杨,等.2007—2021 年我国诺如病毒急性胃肠炎暴发疫情流行特征及影响因素分析[J].中华流行病学杂志,2023,44(5):751 – 758.
Tang QY, Gao XY, Song Y, et al. Epidemiological characteristics of norovirus acute gastroenteritis outbreaks and influencing factors in China, 2007 – 2021[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2023, 44(5): 751 – 758. (In Chinese)

[13] Qin SW, Chan TC, Cai J, et al. Genotypic and epidemiological trends of acute gastroenteritis associated with noroviruses in China from 2006 to 2016[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2017, 14(11): 1341.

[14] Lian YY, Wu SY, Luo L, et al. Epidemiology of norovirus outbreaks reported to the public health emergency event surveillance system, China, 2014 – 2017[J]. Viruses, 2019, 11(4): 342.

[15] Rohayem J. Norovirus seasonality and the potential impact of climate change[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2009, 15(6): 524 – 527.

[16] Ahmed SM, Lopman BA, Levy K. A systematic review and meta – analysis of the global seasonality of norovirus[J]. PLOS One, 2013, 8(10): e75922.

[17] Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases[J]. Emerging Infectious Diseases, 2001, 7(3): 369 – 374.

[18] Kraut RY, Snedeker KG, Babenko O, et al. Influence of school year on seasonality of norovirus outbreaks in developed countries[J]. The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology, 2017, 17: 9258140.

[19] Maunula L, Miettinen IT, Von bonsdorff CH. Norovirus outbreaks from drinking water[J]. Emerging Infectious Diseases, 2005, 11(11): 1716 – 1721.

[20] Duret S, Pouillot R, Fanaselle W, et al. Quantitative risk assessment of norovirus transmission in food establishments: evaluating the impact of intervention strategies and food employee behavior on the risk associated with norovirus in foods[J]. Risk Analysis, 2017, 37(11): 2080 – 2106.

[21] Tan M, Tian Y, Zhang D, et al. Aerosol transmission of norovirus[J]. Viruses, 2024, 16(1): 151.

[22] Adams C, Young D, Gastañaduy PA, et al. Quantifying the roles of vomiting, diarrhea, and residents vs. staff in norovirus transmission in U. S. nursing home outbreaks[J]. PLOS Computational Biology, 2020, 16(3): e1007271.

[23] Lopman B. Air sickness: vomiting and environmental transmission of norovirus on aircraft[J]. Clinical Infectious Diseases, 2011, 53(6): 521 – 522.

[24] Ghosh S, Kumar M, Santiana M, et al. Enteric viruses replicate in salivary glands and infect through saliva[J]. Nature, 2022, 607(7918): 345 – 350.

[25] 朱曦,靳淼,段招军.诺如病毒流行病学及疾病负担研究进展[J].疾病监测,2021,36(8):769 – 773.
Zhu X, Jin M, Duan ZJ. Research progress on the epidemiology and disease burden of norovirus[J]. Disease Surveillance, 2021, 36(8): 769 – 773. (In Chinese)

[26] 朱曦,孔翔羽,章青,等.2016—2019 年我国诺如病毒暴发疫情的分子流行病学特征分析[J].疾病监测,2021,36(8):774 – 779.
Zhu X, Kong XY, Zhang Q, et al. Molecular epidemiological characteristics of norovirus outbreaks reported to Chinese norovirus outbreak laboratory surveillance network, 2016 – 2019[J]. Disease Surveillance, 2021, 36(8): 774 – 779. (In Chinese)

[27] Barret AS, Jourdan – da Silva N, Ambert – Balay K, et al. Surveillance for outbreaks of gastroenteritis in elderly long – term care facilities in France, November 2010 to May 2012[J]. Euro Surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles, 2014, 19(29): 20859.

收稿日期:2025-05-29