·流行病与统计方法·

腹型肥胖与不同年龄阶段骨密度的横断面与孟德尔随机化联合分析

Camilo Alberto Pinzon Galvis[1],江宇虹[2],黄昱皓[1],李宁[1],鲁凌云[1]
1.四川大学华西医院中西医结合中心,中西医结合内科,四川 成都 610041;
2.四川大学华西医院中西医结合中心,胰腺炎中心

摘要:目的 探究腹型肥胖与不同年龄阶段人群骨密度的相关性及潜在因果关联。**方法** 本研究联合了横断面研究与孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)分析。横断面研究数据来源于美国国家健康与营养调查 2011—2018 年数据。共纳入 7 452 名 20~60 岁参与者,采用加权线性回归分析探究体型指数(a body shape index,ABSI)与全身去头骨密度(total body less head bone mineral density,TB-BMD)的关联。MR 研究采用双样本 MR 分析,探究遗传预测的腹型肥胖指数(waist circumference-adjusted for body mass index,WCadjBMI)与 TB-BMD 的因果关系。**结果** 横断面分析显示,ABSI 与 TB-BMD 呈负相关关系(β=-3.53, 95%*CI*: -4.146~-2.915, P<0.001),并且在男性及 45~60 岁人群中此特征更为突出。在 45~60 岁人群中,ABSI 与骨盆骨密度存在"倒 U 型"非线性关系(拐点 =0.076)。MR 分析结果显示,WCadjBMI 与 TB-BMD 存在负向因果关系(β=-0.16, 95%*CI*: -0.26~-0.07, P<0.01),且在<15 岁、30~45 岁及>60 岁年龄组中关系显著。**结论** 腹型肥胖对骨密度下降具有明确的关联性,且在不同年龄和性别的人群中存在差异。在骨量发生显著流失之前将腹部脂肪控制在较低水平,对于维持骨骼健康至关重要。

关键词:腹型肥胖;骨密度;体型指数;孟德尔随机化;NHANES
中图分类号:R580 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-8507(2026)01-46-07
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202508178

A combined cross-sectional and mendelian randomization analysis of the association between abdominal obesity and bone mineral density in different age groups

Camilo Alberto Pinzon Galvis*, JIANG Yu-hong, HUANG Xian-hao, LI Ning, LU Ling-yun
Division of Internal Medicine, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the correlation and potential causal association between abdominal obesity and bone mineral density (BMD) in people of different age groups. **Methods** This study combined a cross-sectional study with Mendelian randomization (MR) analysis. Cross-sectional study data were derived from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011—2018. A total of 7 452 participants aged 20-60 years were included. Weighted linear regression analysis was employed to investigate the association between a body shape index (ABSI) and total body less head bone mineral density (TB-BMD). The MR study utilized a two-sample MR analysis to explore the causal relationship between genetically predicted waist circumference-adjusted for body mass index (WCadjBMI), an index of abdominal obesity, and TB-BMD. **Results** Cross-sectional analysis revealed a significant negative correlation between ABSI and TB-BMD (β=-3.53, 95% *CI*: -4.146~-2.915, P<0.001), which was more pronounced in males and individuals aged 45-60 years. In the 45-60 age group, an "inverted U-shaped" non-linear relationship was observed between ABSI and pelvic BMD (inflection point= 0.076). MR analysis indicated a negative causal relationship between WCadjBMI and TB-BMD (β=-0.16, 95% *CI*: -0.26~-0.07, P<0.01), which was significant across age groups of <15 years, 30-45 years, and >60 years. **Conclusion** Abdominal obesity is clearly associated with bone loss, and this negative effect varies among different age and sex groups. Maintaining abdominal fat at a low level before significant bone loss occurs is crucial for preserving skeletal health.

Keywords: Abdominal obesity; Bone mineral density; A body shape index; Mendelian randomization; NHANES

基金项目:国家自然青年科学基金项目(82204847)
作者简介: Camilo Alberto Pinzon Galvis(1990—),男,硕士在读,研究方向:中西医结合临床
通信作者:鲁凌云,E-mail:18583955132@163.com

骨质疏松症是一种以骨密度降低和骨微结构退化为特征的骨骼疾病,目前已成为了重大的公共卫生问题[1]。与此同时,肥胖的发生率亦日益攀升[2]。然而

肥胖与骨密度的关系仍存争议。传统观点认为，一定程度的肥胖由于机械负荷的增加对骨骼具有保护作用[3]，但越来越多的研究提示，肥胖——尤其是伴随的代谢异常的肥胖状态可能对骨骼健康产生不利影响[4]。

这些相互矛盾的研究结果，一定程度上归因于单纯依赖身体质量指数（body mass index, BMI）这一单一指标进行肥胖评估[5-6]。BMI 无法有效区分脂肪与瘦组织，反应脂肪分布，可能掩盖某些类型的肥胖（比如腹型肥胖）产生的潜在病理影响[7]。因此，越来越多的研究开始探究更能反映脂肪分布的肥胖指标，如腰围，以及对腰围进行 BMI 调整以排除 BMI 干扰的衍生指标：经 BMI 调整的腰围（waist circumference-adjusted for BMI，WCadjBMI）、体型指数（a body shape index, ABSI）等。这些指标被证明能更好地评估与内脏脂肪相关的病理性肥胖所带来的健康风险[8]。

尽管已有研究探究了腹型肥胖与骨骼健康的关系，但对于腹型肥胖在骨骼发育的不同阶段的作用仍然缺乏系统的了解。人体骨骼在儿童青少年期快速生长、成年后达到平台期，老年后出现加速流失，呈现截然不同的代谢特征。因此腹型肥胖对骨骼影响很可能在不同年龄阶段存在差异[9-10]。为填补这一空白，本研究首先利用了美国国家健康与营养调查（National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES, 2011—2018）的大样本数据，并采用 ABSI 作为腹型肥胖指标，旨在全面探究 ABSI 与不同年龄阶段人群骨密度的相关性模式。同时，为了避免横断面研究的潜在混杂因素和反向因果的干扰，我们采用了孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）分析，利用与 WCadjBMI 相关的遗传变异作为工具变量，进一步探究了遗传预测的腹型肥胖与骨密度下降之间是否存在明确的因果关系，以及这样的关系在不同年龄阶段是否存在差异。旨在为制定分阶段、精准化的骨质疏松症防治策略，以及不同年龄段人群的肥胖管理，提供有力科学依据。

1　材料与方法

1.1　研究数据来源　横断面研究数据来源于 NHANES 2011—2018。该项目经美国国家健康统计中心伦理审查委员会批准，所有参与者均签署知情同意书。根据预设纳入排除标准（主要排除年龄＜20 岁、缺乏暴露与结局相关数据、患有影响骨密度的慢性或重大疾病的人群），最终纳入 7 452 名成年受试者进行分析。MR 分析流程见图 1。

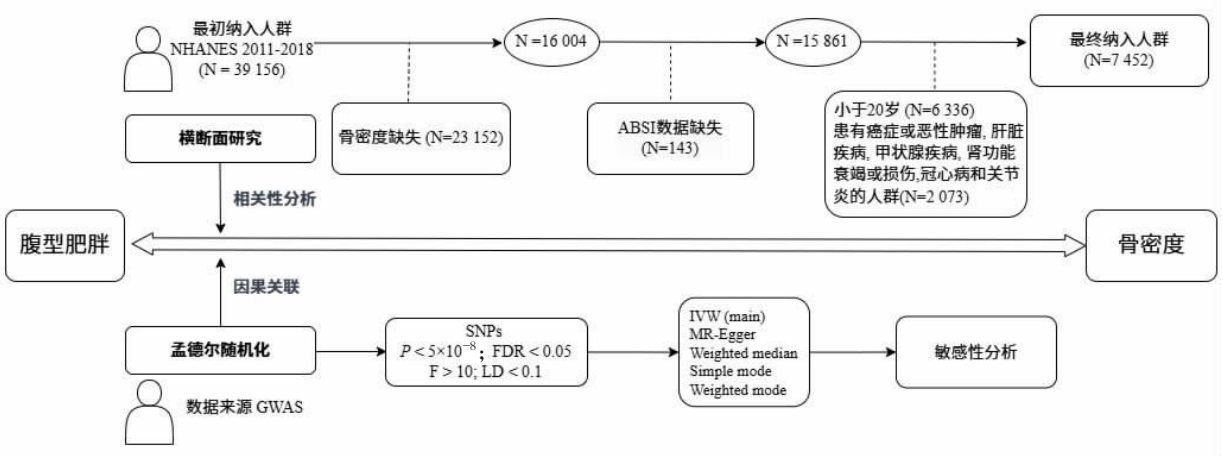


图 1　研究对象纳入流程

Figure 1　Flowchart of study participant inclusion

1.2　变量评估　横断面研究选择常用于反映腹部脂肪分布的肥胖指标—ABSI 作为暴露指标[8]，具体计算公式如下。$ABSI=\frac{WC}{BMI^{2/3}\times Height^{1/2}}$ 其中，WC 为腰围（m），BMI 单位为 kg/m²，Height 为身高（m）。采用双能 X 线吸收法评估结局指标骨密度：包括全身去头骨密度（total body less head bone mineral density, TB-BMD）、骨盆骨密度（pelvic bone mineral density, PE-BMD）和腰椎骨密度（lumbar spiner bone mineral density,LS-BMD）[11]。MR 研究采用遗传流行病学中常用于反映腹部脂肪分布的肥胖指标—WCadjBMI 作为暴露指标，其 GWAS 汇总数据来自 GIANT 联盟，该研究纳入了 142 762 名混合种族的受试者[12]。结局指标为 TB-BMD，其 GWAS 汇总数据来自 GEFOS 联盟，共纳入 56 284 名混合种族受试者[13]。

1.3　统计分析　横断面研究所有分析均采用推荐的样本权重。分类变量用频率（%）表示，组间比较采用加权 χ^2 检验；连续变量以（$\bar{x}\pm s$）或 $M(IQ_R)$ 表示，组间比较采用加权线性回归或 Kruskal-Wallis 检验。考虑到骨骼发育的年龄特异性，我们在亚组分析中将人群划分为三个年龄段：20～30 岁（骨量累积期）、30～45 岁（骨量平台期）和 45～60 岁（骨量快速流失期），以

系统探究腹型肥胖在不同骨骼发育阶段的影响模式。采用多重加权线性回归模型评估 ABSI 与 TB-BMD 的关联，结果以 β 系数和 95% *CI* 表示，同时将 ABSI 分为三等分以进行趋势检验（*P* for trend＜0.05）。基于既往文献和临床经验，我们确定了潜在的混杂因素[14]，并在回归模型中进行控制。模型 3 控制了所有混杂因素，包括性别、年龄、种族、家庭收入贫困比、教育水平、吸烟、饮酒、中等强度活动、糖尿病、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、肌酐、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、磷、钙及维生素 D。采用平滑曲线拟合和阈值效应分析评估潜在的非线性关联，这包括使用递归算法识别拐点，并在拐点两侧应用分段线性回归模型。进一步采用分层线性回归模型进行亚组分析，同时纳入预先设定的潜在效应修饰因子。通过在模型中包含交互项并进行似然比检验来评估亚组间的异质性，并识别这些效应修饰因子（*P* for interaction＜0.05）。

MR 研究基于逆方差加权法（inverse-variance weighted, IVW）构建主分析模型，并辅以 MR-Egger、加权中位数法等多种模型进行稳健性检验。选取的 SNPs 满足以下条件：显著性阈值（$P<5\times10^{-8}$）、校正后显著性［错误发现率（false discovery rate，FDR）＜0.05］、*F* 统计量（＞10）和连锁不平衡（linkage disequilibrium,LD）（$r^2<0.1$），以减少工具变量的偏倚。为保证结果的可靠性，我们进一步进行了一系列敏感性分析，具体如下：Cochran *Q* 检验评估异质性；MR-Egger 截距项和 MR-PRESSO 检验水平多效性；“留一法”分析评估单个 SNP 的影响；Steiger 检验验证因果方向；计算 *F* 统计量以排除弱工具变量偏倚（*F*＞10）；采用 Benjamini-Hochberg 法控制 FDR；采用交换暴露与结局变量构建反向 MR 模型排除反向因果干扰。

所有统计分析均使用 R 4.3.1，并辅以 EmpowerStats、TwoSampleMR 等软件包进行分析。对于所有分析，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 *横断面研究回归分析* 7 452 名受试者统计分析结果显示，人群基线特征随 ABSI 三分位分组呈现一定差异，见表 1。处于高 ABSI 区间的人群倾向于具有较低的 TB-BMD、PE-BMD 和 LS-BMD 水平。多重加权线性回归分析结果进一步表明，在调整了潜在混杂因素后，ABSI 与 TB-BMD 呈显著负相关。具体而言，ABSI 每增加 1 个单位，TB-BMD 将降低 3.531 个单位（β=-3.531，95% *CI*: -4.146 ~ -2.915，*P*＜0.001）。此外，我们将 ABSI 分为三分位以分析其潜在的趋势效应。结果显示，处于高分位组中的 ABSI 与 TB-BMD 的负相关性较中、低 ABSI 组更强。趋势性检验具有统计学意义（*P* for trend＜0.05）。见表 2。

表 1 基于 ABSI 三分位分组的人群基线特征［$M(P_{25},P_{75})$，n(%)］

Table 1 Baseline characteristics of the population by ABSI tertiles［$M(P_{25}, P_{75})$, n(%)］

特征	总(n=7 452) (0.058 ~ 0.099)	低(n=2 484) (0.058 ~ 0.078)	中 (n=2 484) (0.078 ~ 0.082)	高 (n=2 489) (0.082 ~ 0.099)	*P* 值
年龄（岁）	35.59 (35.34,35.84)	31.38 (31.02,31.75)	35.69 (35.28,36.11)	40.24 (39.79,40.68)	＜0.001
20 ~ 29	2 257 (30.29)	1 139 (45.85)	707 (28.46)	411 (16.55)	
30 ~ 44	3 029 (40.65)	947 (38.12)	1 101 (44.32)	981 (39.49)	
45 ~ 59	2 166 (29.07)	398 (16.02)	676 (27.21)	1 092 (43.96)	
种族					＜0.001
墨西哥裔美国人	1 210 (16.24)	296 (11.92)	445 (17.91)	469 (18.88)	
其他西班牙裔	775 (10.40)	248 (9.98)	262 (10.55)	265 (10.67)	
非西班牙裔白人	2 348 (31.51)	661 (26.61)	811 (32.65)	876 (35.27)	
非西班牙裔黑人	1 597 (21.43)	812 (32.69)	434 (17.47)	351 (14.13)	
其他种族	1 522 (20.42)	467 (18.80)	532 (21.42)	523 (21.05)	
FIPR	1.88(1.84,1.93)	1.85(1.78,1.92)	1.96 (1.89,2.04)	1.84(1.77,1.91)	0.046
教育水平					＜0.001
高中以下	1 365 (18.32)	360 (14.50)	463 (18.64)	542 (21.82)	
高中毕业	1 652 (22.17)	519 (20.91)	549 (22.10)	584 (23.51)	
大学及以上	4 433 (59.50)	1 603 (64.59)	1 472 (59.26)	1 358 (54.67)	
吸烟					＜0.001
是	2 661 (35.73)	756 (30.43)	890 (35.86)	1 015 (40.89)	
否	4 787 (64.27)	1 728 (69.57)	1 592 (64.14)	1 467 (59.11)	
饮酒					＜0.001
是	820 (13.58)	221 (10.77)	274 (13.47)	325 (16.64)	
否	5 219 (86.42)	1 831 (89.23)	1 760 (86.53)	1 628 (83.36)	

（续表）

特征	总(n=7 452) (0.058 ~ 0.099)	低(n=2 484) (0.058 ~ 0.078)	中 (n=2 484) (0.078 ~ 0.082)	高 (n=2 489) (0.082 ~ 0.099)	P 值
中等体力活动					0.585
是	2 987 (40.08)	1 011 (40.70)	1 000 (40.26)	976 (39.29)	
否	4 465 (59.92)	1 473 (59.30)	1 484 (59.74)	1 508 (60.71)	
糖尿病					<0.001
是	385 (5.25)	58 (2.36)	103 (4.21%)	224 (9.23)	
否	6 954 (94.75)	2 404 (97.64)	2 346 (95.79)	2 204 (90.77)	
ALP (U/L)	63.75 (63.30,64.20)	60.25 (59.55,60.96)	63.22 (62.47,63.97)	68.00 (67.15,68.85)	<0.001
ALT (U/L)	22.17 (21.91,22.44)	20.04 (19.65,20.44)	22.79 (22.33,23.27)	23.85 (23.35,24.36)	<0.001
AST (U/L)	22.94 (22.75,23.12)	22.40 (22.10,22.71)	23.00 (22.69,23.30)	23.41 (23.06,23.78)	<0.001
肌酐 (mg/dl)	0.82(0.81,0.82)	0.84(0.84,0.85)	0.82 (0.81,0.82)	0.80 (0.79,0.80)	<0.001
总胆固醇 (mg/dl)	185.25 (184.36,186.14)	177.11 (175.67,178.56)	186.56 (185.06,188.07)	192.35 (190.75,193.96)	<0.001
HDL-C (mg/dl)	50.11 (49.78,50.45)	53.25 (52.66,53.85)	49.48 (48.92,50.05)	47.78 (47.24,48.33)	<0.001
磷 (mg/dl)	3.67 (3.66,3.68)	3.69 (3.67,3.72)	3.66 (3.64,3.68)	3.66 (3.63,3.68)	0.038
钙 (mg/dl)	9.36 (9.35,9.37)	9.38 (9.37,9.40)	9.35 (9.34,9.37)	9.35 (9.34,9.36)	0.002
25(OH)D(nmol/L)	53.97 (53.45,54.50)	52.92 (51.99,53.87)	54.24 (53.36,55.14)	54.77 (53.87,55.69)	0.118
BMI (kg/m^2)	27.66 (27.52,27.79)	26.98 (26.75,27.22)	27.69 (27.46,27.92)	28.31 (28.07,28.55)	<0.001
身高 (cm)	167.66 (167.44,167.88)	167.37 (167.00,167.74)	167.82 (167.44,168.20)	167.79 (167.41,168.18)	0.079
腰围 (cm)	94.47 (94.13,94.82)	87.51 (86.99,88.03)	94.80 (94.26,95.34)	101.64 (101.04,102.24)	<0.001
TB-BMD(g/cm^2)	0.97(0.97,0.98)	1.00(0.99,1.00)	0.97(0.97,0.98)	0.95(0.95,0.96)	<0.001
PE-BMD (g/cm^2)	1.24(1.24,1.24)	1.26(1.25,1.26)	1.24(1.24,1.25)	1.22(1.22,1.23)	<0.001
LS-BMD(g/cm^2)	1.02(1.02,1.03)	1.07(1.07,1.08)	1.02(1.02,1.03)	0.98(0.98,0.99)	<0.001

注：FIPR 为家庭收入贫困比；ALP 为碱性磷酸酶；ALT 为丙氨酸氨基转移酶；AST 为天门冬氨酸氨基转移酶；HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇；BMI 为体重指数；WC 为腰围；人群根据 ABSI 值分为低、中、高三组；连续变量表示为均数(95% *CI*)，分类变量表示为[n(%)]；P 值用于检验各特征在三个 ABSI 组间的统计学差异。

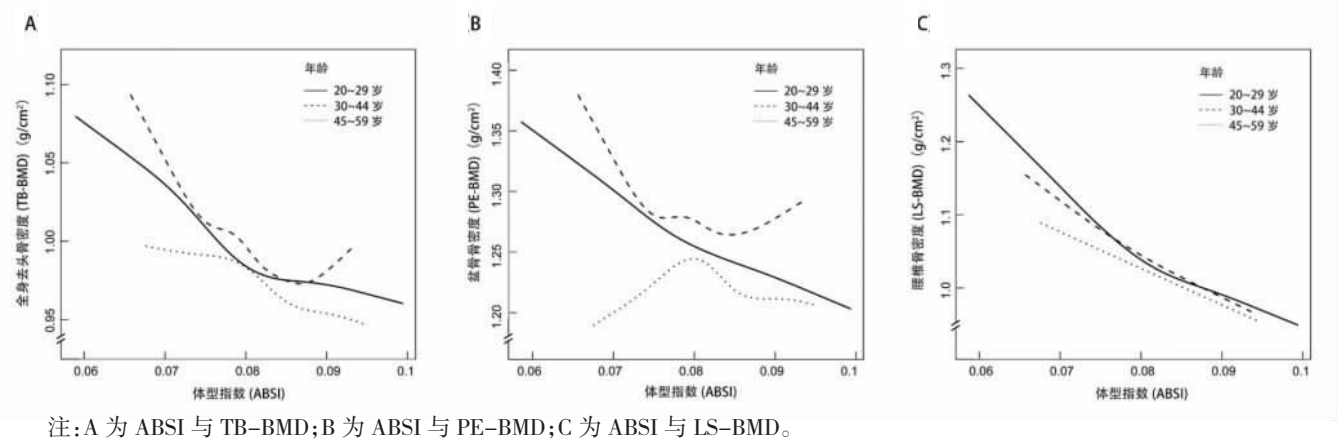
表 2　ABSI 与 TB-BMD 的线性回归分析

Table 2　Linear regression analysis of ABSI and TB-BMD

暴露	模型 1[a] β(95% *CI*)	P 值	模型 2[b] β(95% *CI*)	P 值	模型 3[c] β(95% *CI*)	P 值
ABSI (连续)	−4.345 (−4.897 ~ −3.792)	<0.001	−3.923 (−4.42 ~ −3.421)	<0.001	−3.531 (−4.146 ~ −2.915)	<0.001
ABSI (三分位)						
低	Ref		Ref		Ref	
中	−0.018 (−0.023 ~ −0.012)	<0.001	−0.017 (−0.022 ~ −0.012)	<0.001	−0.017 (−0.023 ~ −0.011)	<0.001
高	−0.038 (−0.044 ~ −0.033)	<0.001	−0.035 (−0.040 ~ −0.030)	<0.001	−0.032 (−0.038 ~ −0.026)	<0.001
P for trend		<0.001		<0.001		<0.001

注：[a] 模型 1 未调整；[b] 模型 2 调整性别、年龄、种族；[c] 模型 3 调整性别、年龄、种族、家庭收入贫困比、教育水平、吸烟、饮酒、中等强度活动、糖尿病、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、肌酐、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、白蛋白、磷、钙及维生素 D。

2.2 平滑曲线拟合与阈值效应分析 考虑到骨骼在不同生长发育阶段呈现不同的骨代谢模式，我们将不同年龄人群进一步分为三个组：20～30 岁（峰值前骨量组）、30～45 岁（峰值骨量组）和 45～60 岁（峰值后骨量组），并采用平滑曲线拟合和阈值效应分析，评估腹型肥胖与骨密度在不同年龄阶段的相关性模式差异。结果显示，在不同年龄分层中，ABSI 与骨密度的关系存在差异，并具有统计学意义，见图 2。特别是在 45～60 岁年龄组中，ABSI 与 PE-BMD 之间并非持续的负相关关系，而呈现类似“倒 U 型”曲线，见图 2B。进一步使用加权两段线性回归模型和递归算法进行的阈值效应分析显示，拐点（K 值）为 0.076。即 ABSI 在达到 0.076 之前与 PE-BMD 呈正相关（β=9.202, 95% *CI*：0.185～18.219，*P*=0.046），而在此之后呈负相关（β=−3.221, 95% *CI*：−5.419～−1.023, *P*=0.004）。然而，在 20～30 岁和 30～45 岁年龄组中，0.076 并非拐点，而仅作为转折点，ABSI 与骨密度呈现出类似 L 形曲线的关系。相反的是，在 30～45 岁年龄组中，曲线显示 ABSI 与 TB-BMD 和 PE-BMD 在超过 0.086 的转折点后呈正相关，但这种关系并无统计学显著性（*P*>0.05）。见图 2A、B。



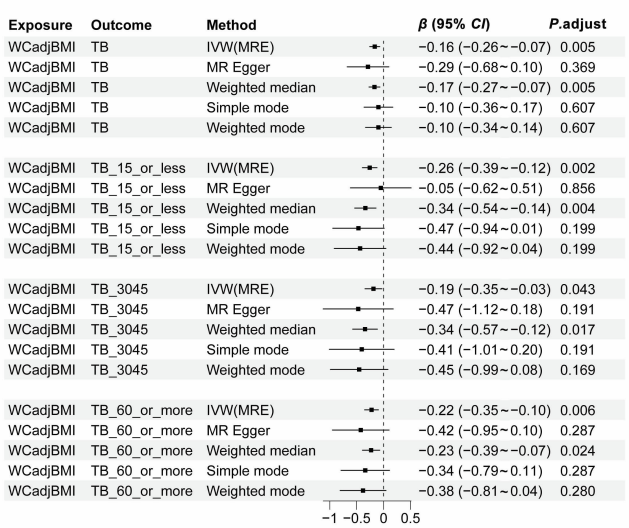
注：A 为 ABSI 与 TB-BMD；B 为 ABSI 与 PE-BMD；C 为 ABSI 与 LS-BMD。

图 2 ABSI 与骨密度的平滑曲线拟合

Figure 2 Smooth curve fitting plots of the relationship between ABSI and BMD

2.3 亚组分析 为了评估 ABSI 与 TB-BMD 之间的负相关性结果的敏感性，我们进一步进行了亚组分析。结果显示，在不同性别、年龄、种族等分层中，ABSI 与 TB-BMD 之间均为负相关，结果具有良好的稳定性。然而值得注意的是，该负相关效应的程度在不同性别、年龄和活动水平中存在具有统计学意义的差异（*P* for interaction<0.05）。ABSI 对 TB-BMD 的负面影响在 45～60 岁年龄组（峰值后骨量）中最为显著（β=−7.530, 95% *CI*：−9.246～−5.814）。同时值得注意的是，ABSI 的增加对 TB-BMD 的负面影响在男性群体中似乎更为显著（β=−5.601, 95% *CI*：−6.589～−4.614），而在女性群体中的影响相对较小（β=−1.624, 95% *CI*：−2.375～−0.873）。高 ABSI 的男性 TB-BMD 丢失量约为女性的 3.46 倍。

2.4 MR 分析 为了避免横断面研究的潜在混杂因素和反向因果的干扰，我们进一步采用了 MR 分析，以明确腹型肥胖增加与骨密度下降之间的潜在因果关联。IVW 结果表明，WCadjBMI 与 TB-BMD 之间存在负向因果关联（β=−0.16；95% *CI*：−0.26～−0.07），且这种负向关联在特定年龄段中尤为显著：<15 岁（β=−0.26；95% *CI*：−0.39～−0.12），30～45 岁（β=−0.19；95% *CI*：−0.35～−0.03），>60 岁（β=−0.22；95% *CI*：−0.35～−0.10），见图 3。即 WCadjBMI 的增加可能导致这些年龄组 TB-BMD 的减少。加权中位数法进一步验证了上述结果的稳健性（*P*<0.05）。



注：TB 为全年龄段 TB-BMD；TB_15_or_less 为 <15 岁人群 TB-BMD；TB_3045 为 30～45 岁人群 TB-BMD；TB_60_or_more 为 >60 岁人群 TB-BMD。

图 3 MR 森林图（WCadjBMI 与 TB-BMD 的因果关联）

Figure 3 Forest plot of the causal association between WCadjBMI and TB-BMD

2.5　MR 敏感性分析　在敏感性分析中，我们首先通过留一法评估了各年龄组 WCadjBMI 与 TB-BMD 因果关联的稳健性。结果显示，剔除任一 SNP 后，汇总效应量均未发生显著偏移，表明结果对单个遗传工具变量的依赖性较低。进一步通过漏斗图检验潜在偏倚，发现数据点呈对称分布，未检测到明显的水平多效性证据。Steiger 方向性检验进一步证实了 WCadjBMI 对 TB-BMD 因果关系的方向性。同时，为全面验证结论的可靠性，我们进行了反向 MR 分析，结果显示不同年龄组的 TB-BMD 对 WCadjBMI 均无显著因果效应。进一步验证了 WCadjBMI 与 TB-BMD 的负向因果关系方向明确，并且具有年龄特异性。

3　讨　论

本研究结合了大规模人群横断面研究与 MR 分析，旨在系统阐明腹型肥胖与不同骨骼发育阶段骨密度的复杂关系。结果显示，腹型肥胖与骨密度存在明确负相关，且相关性模式在不同年龄阶段呈现异质性。

在横断面研究中，我们发现 ABSI 与 TB-BMD 的负相关关系，这一结果与部分既往研究的结论一致[14-9]。人体骨量在儿童期稳步增加，在青春期加速增长，并在 25～30 岁之间达到峰值并保持稳定[15]，直到在 45～60 岁后出现明显下降[16]。因此，为系统探究腹型肥胖在骨骼发育的不同阶段的作用是否存在差异，我们进一步将年龄分为三个组：20～30 岁（峰值前骨量组）、30～45 岁（峰值骨量组）和 45～60 岁（峰值后骨量组），并首次揭示了腹型肥胖在不同年龄阶段对骨密度的影响模式。

在 45～60 岁的中老年人群中，ABSI 与 TB-BMD 的负向关联表现得尤为显著，提示腹型肥胖可能加剧了老年性骨丢失的进程。同时，在该年龄层中，我们发现了 ABSI 与 PE-BMD 并不只是呈简单的随着 ABSI 升高 PE-BMD 下降的负相关关系，而是存在一个“倒 U 型”的非线性关系，拐点位于 ABSI=0.076。即当 ABSI 低于该阈值时，随着 ABSI 的升高，PE-BMD 也升高，而超过该阈值后则转为负相关关系。这一现象提示，在处于骨量下降时期时，腹型肥胖对于骨密度的影响具有复杂性。轻度的腹型肥胖可能通过机械负荷刺激增加或雌激素代偿分泌等机制[17]，对骨骼存在一定正向作用；然而一旦超过一个临界点，其潜在的代谢性损害（如炎症、胰岛素抵抗）将可能占据主导地位，最终导致骨丢失。这一发现为理解“肥胖悖论”的复杂性，以及为中老年人群骨质疏松的风险分层与精准干预提供了关键的量化依据。

为了进一步探究腹型肥胖与骨丢失的因果关联，我们进一步进行了 MR 分析。MR 分析结果清晰地揭示了遗传预测的腹型肥胖（WCadjBMI）对 TB-BMD 存在负向因果效应。这一结论不仅与我们横断面研究的发现高度吻合，也印证了一项早期基于足跟骨测量的 MR 研究[18]。值得注意的是，本研究中横断面分析与 MR 分析的结果形成了强有力的相互支持，显著增强了研究结论的可靠性。具体而言，横断面研究仅能提示 ABSI 与骨密度间的关联性，但无法排除潜在的混杂因素或反向因果关系。而 MR 分析利用遗传变异作为工具变量，有效地规避了这些干扰，为腹型肥胖是导致骨密度下降的直接原因提供了更为坚实的证据。值得注意的是，ABSI 与 WCadjBMI 虽名称不同，但其核心都是对腰围进行 BMI 调整后的度量。因此，尽管两种分析采用了不同的评估指标，但其结果的一致性共同指向一个明确的结论：腹部脂肪的过度堆积会直接引发骨量流失。此外，本研究采用了 TB-BMD作为主要结局指标，这是对各个年龄段骨密度进行无偏评估的最可靠方法[13,19]。MR 分析进一步揭示了腹型肥胖对骨密度的负面影响贯穿于不同的骨骼发育阶段，这与我们的横断面研究中观察到的年龄特异性模式高度一致。

本研究中观察到的腹型肥胖与骨密度之间的负相关性可能主要归因于内脏脂肪的积累。内脏脂肪组织作为一种活跃的内分泌器官，能够分泌大量促炎细胞因子（如 TNF-α，IL-6），这些促炎因子一方面直接促进破骨细胞的骨吸收活性[20-21]，另一方面抑制成骨细胞的增殖与分化[22]，从而破坏骨重塑平衡，导致骨丢失。此外，在横断面研究中我们通过进一步亚组分析发现，腹型肥胖对男性骨量的负面影响似乎比女性更为显著。这种差异可能源于性别之间不同的脂肪分布模式和激素差异。在同等程度的肥胖情况下，男性表现出内脏脂肪组织的优先积累，而女性的脂肪则优先沉积于皮下脂肪组织[23]。男性的内脏脂肪通过释放炎症因子和芳香化酶转化产生的雌激素，抑制下丘脑－垂体－性腺轴，导致睾酮水平下降[24]。睾酮是促进成骨的关键代谢激素，其水平降低将对男性骨骼健康造成不利影响[25]。而女性的皮下脂肪代谢活性较低、炎症水平较弱，并且可提供额外的非卵巢来源的骨保护性雌激素[26-27]，可能减轻了腹型肥胖对女性骨骼健康的潜在危害。

然而，本研究仍存在一定局限性。首先，我们在横断面与 MR 分析中，分别采用了 ABSI 和 WCadjBMI 作为腹型肥胖的代表指标。这一选择是基于数据可及性的考量——前者易于在横断面研究中直接测量，而后者则具备成熟的遗传工具变量用于 MR 分析。尽管两项指标的核心都是对腰围进行 BMI 校正，旨在分离腹部脂肪的独立效应，但其计算方式的差异仍可

能导致结果解释上的不一致。未来的研究应采用基于影像学直接测量的内脏脂肪组织作为金标准，以获得更精确的因果推断。其次，尽管横断面分析已对多种潜在混杂因素进行了调整，但仍可能存在未被充分测量的生活方式因素等所导致的残余混杂。另一方面，本研究的主要结局指标为骨密度，而非骨质疏松性骨折这一临床硬终点。由于 NHANES 数据库中关于新发骨折事件的数据有限，我们未能直接评估腹型肥胖与骨折风险之间的因果关联。骨密度虽是骨强度的关键决定因素和骨折风险的重要预测指标，但它并不能完全代表骨骼的整体健康状况。因此，未来的研究方向应聚焦于大规模前瞻性队列，以验证我们发现的非线性关系，并最终阐明腹型肥胖对骨折风险的直接影响，从而为骨质疏松的精准预防提供更强的临床证据。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Zeng Q, Li N, Wang QQ, et al. The prevalence of osteoporosis in China, a nationwide, multicenter DXA survey[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2019, 34(10): 1789–1797.

[2] Chen K, Shen ZW, Gu WJ, et al. Prevalence of obesity and associated complications in China: A cross–sectional, real–world study in 15.8 million adults [J]. Diabetes Obesity & Metabolism, 2023, 25(11): 3390–3399.

[3] Asomaning K, Bertone–Johnson ER, Nasca PC, et al. The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for a bone mineral density examination [J]. Journal of Women's Health (2002), 2006, 15(9): 1028–1034.

[4] Rinonapoli G, Pace V, Ruggiero C, et al.Obesity and bone: a complex relationship[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22 (24): 13662.

[5] Ma WW, Zhou XH, Huang X, et al. Causal relationship between body mass index, type 2 diabetes and bone mineral density: Mendelian randomization[J]. PLOS One, 2023, 18(10): e0290530.

[6] Wang GX, Fang ZB, Li HL, et al. Effect of obesity status on adolescent bone mineral density and saturation effect: A cross–sectional study [J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 994406.

[7] Heymsfield SB, Cefalu WT. Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk?[J]. JAMA : the Journal of the American Medical Association, 2013, 309(1): 87–88.

[8] Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index [J]. PLOS One, 2012, 7(7): e39504.

[9] Lin RB, Tao YA, Li C, et al. Central obesity May affect bone development in adolescents: association between abdominal obesity index ABSI and adolescent bone mineral density[J]. BMC Endocrine Disorders, 2024, 24(1): 81.

[10] Wang XH, Yang S, He GS, et al. The association between weight–adjusted–waist index and total bone mineral density in adolescents: NHANES 2011–2018 [J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1191501.

[11] Sun Y, Wang YX, Liu C, et al. Exposure to trihalomethanes and bone mineral density in US adolescents: a Cross–Sectional study (NHANES)[J]. Environmental Science & Technology, 2023, 57(51): 21616–21626.

[12] Shungin D, Winkler TW, Croteau–Chonka DC, et al.New genetic loci Link adipose and insulin biology to body fat distribution [J]. Nature, 2015, 518(7538): 187–196.

[13] Medina–Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, et al. Life–Course genome–wide association study meta–analysis of total body BMD and assessment of Age–Specific effects [J]. American Journal of Human Genetics, 2018, 102(1): 88–102.

[14] Zhang MY, Hou Y, Ren XH, et al. Association of a body shape index with femur bone mineral density among older adults: NHANES 2007–2018[J]. Archives of Osteoporosis, 2024, 19(1): 63.

[15] Bailey DA, Mckay HA, Mirwald RL, et al. A six–year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The university of saskatchewan bone mineral accrual study [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 1999, 14 (10): 1672–1679.(In Chinese)

[16] Chevalley T, Rizzoli R. Acquisition of peak bone mass [J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, 36 (2): 101616.

[17] Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, et al. Age–related changes in total and regional fat distribution[J]. Ageing Research Reviews, 2009, 8(4): 339–348.

[18] Du DK, Jing ZP, Zhang GY, et al. The relationship between central obesity and bone mineral density: a Mendelian randomization study [J]. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2022, 14(1): 63.

[19] Rand T, Seidl G, Kainberger F, et al. Impact of spinal degenerative changes on the evaluation of bone mineral density with dual energy X–ray absorptiometry (DXA)[J]. Calcified Tissue International, 1997, 60(5): 430–433.

[20] Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin–6: depot difference and regulation by glucocorticoid [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998, 83(3): 847–850.

[21] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor–alpha: direct role in obesity–linked insulin resistance[J]. Science, 1993, 259(5091): 87–91.

[22] Maurin AC, Chavassieux PM, Frappart L, et al. Influence of mature adipocytes on osteoblast proliferation in human primary cocultures[J]. Bone, 2000, 26(5): 485–489.

[23] Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2015, 402: 113–119.

[24] Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, et al.Adipose tissue dysfunction and Obesity–Related male hypogonadism [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(15): 8194.

[25] Shigehara K, Izumi K, Kadono Y, et al. Testosterone and bone health in men: a narrative review[J]. J Clin Med, 2021, 10(3): 530.

[26] Xu J, Cao B, Li CY, et al. The recent progress of endocrine therapy–induced osteoporosis in estrogen–positive breast cancer therapy[J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1218206.

[27] Steiner BM, Berry DC. The regulation of adipose tissue health by estrogens[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 889923.

收稿日期：2025–08–12