

全基因组跨性状关联分析揭示饮酒与骨密度的共享遗传基础

郑思睿¹, 韩韬¹, 于婷², 周进宇¹, 姜侠^{1,2}, 赵琴³

1. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院营养与食品卫生学系, 四川 成都 610041;
2. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院流行病与统计学系;
3. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院超声医学科

摘要:目的 系统解析每周饮酒量(DrnkWk)与成人估算骨密度(eBMD)的遗传关联及共享机制。方法 基于英国生物银行和 GSCAN 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(SUPERGENOVA)、跨性状荟萃分析(PLEIO)、基因水平关联分析(MAGMA)及双向孟德尔随机化(MR)方法,全面评估 DrnkWk 与 eBMD 的遗传相关性、多效性基因位点及因果关联。结果 DrnkWk 与 eBMD 在全基因组水平未观察到显著遗传相关性($r_g = -0.018$, 95% CI: $-0.050 \sim 0.014$, $P = 0.26$),但 SUPERGENOVA 鉴定出 3 个显著信号区域。PLEIO 共发现 35 个多效性位点(含 9 个新发位点),MAGMA 分析识别出 30 个显著的多效性基因。双向 MR 分析未发现两性状间存在显著因果关联(正向 MR: $\beta = -0.051$, $P = 0.12$;反向 MR: $\beta = -0.009$, $P = 0.08$)。结论 饮酒与骨密度的流行病学关联主要源于共享的生物学通路与多效性遗传架构,而非直接因果效应,为骨质疏松的遗传风险分层与靶向干预提供了新思路。

关键词:饮酒;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:R816.8 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2026)14-2639-09
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202601227

Genome – wide cross – trait association analysis reveals the shared genetic architecture between alcohol consumption and bone mineral density

ZHENG Si – rui *, HAN Tao, YU Ting, ZHOU Jin – yu, JIANG Xia, ZHAO Qin
* Department of Nutrition and Food Hygiene, West China School of Public Health/West China
Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To systematically investigate the genetic association and shared biological mechanisms between weekly alcohol consumption (DrnkWk) and estimated heel bone mineral density (eBMD) in adults. **Methods** Leveraging large – scale genome – wide association study (GWAS) summary statistics from the UK Biobank and the GSCAN consortium, we integrated linkage disequilibrium score regression (LDSC), local genetic correlation analysis (SUPERGENOVA), cross – trait meta – analysis (PLEIO), gene – based association analysis (MAGMA), and bidirectional two – sample Mendelian randomization (MR) to comprehensively assess global and local genetic correlations, pleiotropic loci, and causal relationships between DrnkWk and eBMD. **Results** No significant genome – wide genetic correlation was observed ($r_g = -0.018$, 95% CI: $-0.050 - 0.014$, $P = 0.26$); while SUPERGENOVA identified 3 genomic regions with significant local genetic correlations. PLEIO revealed 35 pleiotropic loci (including 9 novel loci), and MAGMA implicated 30 shared genes. Bidirectional MR provided no evidence of a causal effect (forward MR: $\beta = -0.051$, $P = 0.12$; reverse MR: $\beta = -0.009$, $P = 0.08$). **Conclusion** The epidemiological association between alcohol consumption and bone density is likely driven by shared biological pathways and pleiotropic genetic architecture rather than direct causality, offering new insights for genetic risk stratification and targeted prevention strategies for osteoporosis.
Keywords:Alcohol consumption; Bone mineral density; Genome – wide association study; Genetic pleiotropy; Mendelian randomization

基金项目:四川省青年科技创新研究团队项目(2024NSFTD0030)

作者简介:郑思睿(2000—),女,硕士在读,研究方向:营养与食品卫生学

通信作者:赵琴,E – mail:962279023@qq.com

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以骨密度(bone mineral density, BMD)降低和骨微结构破坏为核心特征的代谢性骨病,可显著增加骨脆性和骨折风险^[1],

是全球老龄化背景下的重大公共卫生挑战。据统计,全球 OP 患者约 2 亿人,每年骨质疏松性骨折超 900 万例^[2],严重损害患者的生活质量,也带来了沉重的经济负担。

饮酒作为全球疾病负担的重要行为危险因素,其与 BMD 及 OP 的关联备受关注。其中,每周饮酒量作为量化饮酒行为的核心指标,被广泛用于评估饮酒对骨骼健康的长期影响。尽管临床实践证实饮酒是 BMD 降低的临床风险因素^[3-6],现有关于饮酒与 OP 关联的流行病学证据仍存在争议。一项纳入 11 项观察性研究的 meta 分析显示,轻度至中度饮酒者的 BMD 显著高于不饮酒者^[7];相反,另一项涵盖 8 项前瞻性队列研究的伞状 meta 分析则表明,饮酒量越低,OP 发病风险越低^[8]。但这些观察性研究结果可能受到偏倚、混杂因素或反向因果关系的影响^[9]。

全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 为突破传统流行病学的局限提供了可行途径。既往一项遗传学研究报告每周饮酒量与估算骨密度 (estimated heel bone mineral density, eBMD) 的遗传相关性无统计学意义 ($r_g = -0.013, P = 0.48$)^[10]。但整体遗传相关分析常存在因共享遗传变异的效应方向混杂而统计效力不足的问题^[11],通过区域或变异水平分析可以更精准地量化共享遗传成分^[12]。一项双变量 GWAS 研究已识别出多个同时影响饮酒行为与多部位 BMD 的多效性遗传位点 (如 *DYNC2H1*、*GRIK4*、*OPRM1*、*IL1RN*)^[13],提示饮酒与 OP 的表型关联至少在局部可以由共享遗传因素解释。然而,这类遗传关联的性质与程度仍有待进一步明确。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 以遗传变异作为工具变量 (instrumental variables, IVs),可有效减少混杂因素和反向因果关系的干扰,推断暴露对结局的因果效应^[14]。目前已有 3 项 MR 研究探讨饮酒与 BMD 的潜在因果关联,但结论存在矛盾。其中两项研究均未发现每周饮酒量与 eBMD 存在显著因果关联^[15-16],而 Choi 等人的单样本 MR 研究仅采用 1 个 IV,发现饮酒对男性髋部和腰椎 BMD 存在保护作用^[17],但有限的 IVs 数量可能降低该研究的统计效力与结果可靠性,存在假阳性风险。随 GWAS 样本量持续扩大,纳入更多与饮酒行为相关的 IVs,并结合能够有效校正多效性的新型分析策略,对既往存在矛盾的研究发现进行重新评估。

为深入探究饮酒与 eBMD 的遗传学关联,本研究基于迄今最大规模的 GWAS 数据,采用全基因组跨性状分析方法,系统解析两个表型的共享遗传基础,识别影响二者的多效性位点,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既往研究结果,揭示饮酒和 eBMD 之间的多效性效应,为识别潜在药物靶点、发展基于共享通路的精准预防策略提供遗传学依据。

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饮酒 GWAS 汇总数据来源于 GSCAN (<https://gscan.psych.umn.edu/>) 的 meta 分析^[10],以每周饮酒量 (drinks per week, DrnkWk) 为量化指标,共纳入 2 428 851 名欧洲受试者。研究报道了 501 个全基因组显著性 ($P < 5 \times 10^{-9}$) 的独立单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphisms, SNPs),作为本研究 MR 分析中的 IVs。

eBMD GWAS 汇总数据来源 GEFOS 联盟 (<http://www.gefos.org/>) 基于英国生物样本库 (UK Biobank, UKB) 的研究^[18],共纳入 462 824 名欧洲受试者。研究报道了 1 078 个全基因组显著 ($P < 6.6 \times 10^{-9}$) 的独立 SNPs,作为本研究 MR 分析中的 IVs。

上述原始研究均已通过伦理审查并获取受试者知情同意,基本信息详见表 1。

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	PMID
每周饮酒量	2 428 851	欧洲人群	GRCh37	36 477 530
估算骨密度	462 824	欧洲人群	GRCh37	30 598 549

1.2 全基因组与局部遗传相关性分析 采用连锁不平衡分数回归 (linkage disequilibrium score regression, LDSC)^[19] 评估 DrnkWk 与 eBMD 的全基因组遗传关联,使用基于 1000 Genomes 欧洲人群预计算的 LD 分数文件 (eur_w_ld_chr. tar. gz, Version v1),估算两性状间的遗传相关系数 (r_g),量化两性状在全基因组范围内共享遗传效应的方向与强度,其取值范围为 -1 至 +1。

采用 SUPERGENOVA 开展局部遗传相关性分析^[12],识别对 DrnkWk 与 eBMD 之间共享遗传有突出贡献的特定区域。参考 1000 Genomes Project 欧洲人群的 LD 结构,以 $r^2 < 0.05$ 为阈值,将全基因组划分为约 2 353 个相互独立的 LD 区域,在每个区块内量化两性状的局部遗传相关性,反映区域水平的遗传结构重叠。统计显著性阈值采用 Bonferroni 校正 ($P < 0.05/2\ 353$)。

1.3 跨性状全基因组 meta 分析 遗传相关性分析提示两个性状间有共享的遗传结构,但这可以来源于两个部分:一是水平多效性 (horizontal pleiotropy),简称多

效性,即单个遗传变异同时对两个或多个性状有独立的影响,是局部遗传相关性的底层生物学基础;二是垂直多效性(vertical pleiotropy),也就是因果效应,即遗传变异通过对一个性状的影响来影响另一个性状。本研究采用 Pleiotropic Locus Exploration and Interpretation using Optimal test (PLEIO) 方法进行跨性状全基因组 meta 分析,探索 DrnkWk 与 eBMD 共享的多效性位点。通过 PLINK 软件的 clump 函数识别独立的多效性位点^[20](--clump -pl 5e-8 --clump -p2 1e-5 --clump -r² 0.2 --clump -kb 250),参考既往 GWAS 研究的显著性阈值^[21-22],将具有统计学显著性的多效性位点定义为 $P_{\text{PLEIO}} < 5.0 \times 10^{-8}$ 且单个性状的 P 值 ($P_{\text{single-trait}}$) $< 1.0 \times 10^{-5}$ 。为进一步探索这些多效性位点的生物学意义,利用 Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) 工具^[23],基于最邻近基因原则筛选候选基因,为功能注释和机制研究提供线索。

1.4 基因水平关联分析 采用 Multi-marker Analysis of GenoMic Annotation (MAGMA) 软件进行基因水平关联分析^[24],识别在 DrnkWk 与 eBMD 中具有多效性的基因。MAGMA 通过多重回归模型整合映射至同一基因的所有 SNP 的联合效应,利用参考人群的 LD 结构校正 SNP 间相关性,从而有效避免假阳性。MAGMA 采用 NCBI 37.3 基因注释文件进行基因映射,窗口为基因转录起始位点上下游 35kb。根据映射基因总数(DrnkWk 映射 17 926 个基因,eBMD 映射 18 873 个基因),以 Bonferroni 校正后的 $P < 0.05$ 为显著性阈值。

1.5 孟德尔随机化分析 采用双向两样本 MR 分析

评估 DrnkWk 与 eBMD 之间的因果关联。以逆方差加权法 (Inverse - Variance Weighted, IVW) 为主要分析方法^[25],以 MR - Egger 回归和加权中位数法 (Weighted Median) 作为敏感性检验^[26-27]。通过剔除回文 SNPs 和多效性 SNPs (检索 GWAS Catalog 数据发现与混杂因素显著关联的 SNPs) 进一步验证结果的稳健性。此外,计算 IVs 对应的 F 统计量 ($F = \beta^2 / se^2$) 评估弱工具变量偏倚, F 值 > 10 被认为无显著弱工具偏倚。

2 结果

2.1 全基因组与局部遗传相关性 尽管未发现 DrnkWk 与 eBMD 之间存在显著的全基因组水平遗传相关性 ($r_g = -0.018$, 95% CI: $-0.050 \sim 0.014$, $P = 0.26$),但在将全基因组划分为 2 353 个独立 LD 区域后,SUPERGENOVA 识别出 3 个显著信号 (3p22.2、11q13.2 和 14q32.31) (图 1)。

其中最显著的局部遗传相关信号位于 11q13.2 区域 (chr11: 66 835 372 - 68 515 239; $P = 6.05 \times 10^{-7}$),该区域包含基因 *PPP6R3*,该基因同时与每周饮酒量及全身 BMD 显著相关^[10,28,29]。其次显著的信号位于 3p22.2 区域 (chr3: 38 080 101 - 38 723 967; $P = 8.46 \times 10^{-7}$),该区域包含 *XYLB*、*ACVR2B* 和 *EXOG* 等多个基因,均被既往研究证实与饮酒行为显著相关^[10,30]。另一显著信号位于 14q32.31 (chr14: 102 341 650 - 104 759 919; $P = 1.23 \times 10^{-5}$),其中包含 *MARK3* 基因,同时与 eBMD 和每周饮酒量存在关联^[10,18]。

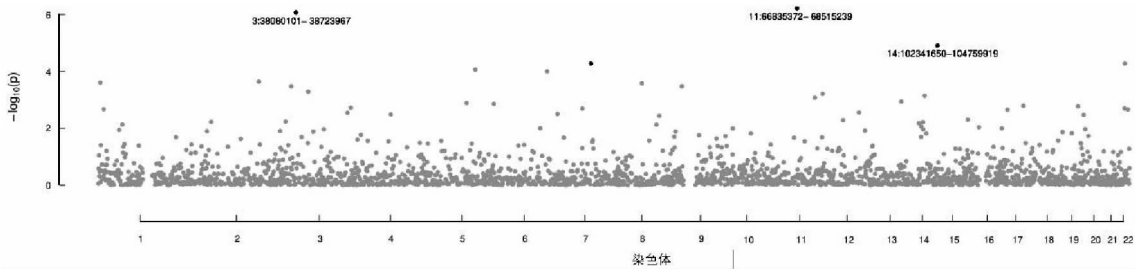


图 1 遗传相关性分析结果
Fig. 1 Results of genetic correlation analysis

2.2 跨性状全基因组 meta 分析 PLEIO 共鉴定出 35 个达到显著的多效性位点 ($P_{\text{PLEIO}} < 5 \times 10^{-8}$),其中“单性状驱动的”共享位点 14 个,“已知的”共享位点 9 个 (表 2),全新的多效性位点 9 个 (表 3)。

在“已知的”共享位点中,最显著的位点是 rs62641967 ($P_{\text{PLEIO}} = 5.13 \times 10^{-87}$),定位于 17q21.31 区域,覆盖 *CRHR1*、*MAPT* 等基因,其中 *CRHR1* 是下

丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的关键调控因子^[31],已被证实与成人酒精依赖患者的大量饮酒行为和 eBMD 相关^[32-33]。另一代表性位点 rs10838613 ($P_{\text{PLEIO}} = 1.27 \times 10^{-46}$) 位于 11p11.2 区域,映射 *CREB3L1* 等基因。*CREB3L1* 编码一个内质网应激激活的转录因子,在成骨细胞分化和骨基质矿化过程中发挥关键作用^[34]。此外,rs56094641 ($P_{\text{PLEIO}} = 9.78 \times 10^{-43}$) 位于 16q12.2

区域,映射的 *FTO* 基因是肥胖和能量代谢的核心调控因子,与每周饮酒量高度相关^[35]。

此外,本研究还鉴定了 9 个全新的多效性位点,其在任一单性状 GWAS 中虽未达到全基因组显著水平但 $P_{\text{single-trait}} < 1.0 \times 10^{-5}$,且不与已知 SNPs 连锁不平衡。其中,rs75494138 ($P_{\text{PLEIO}} = 7.04 \times 10^{-15}$) 位于

11q13.2, 同样映射到 *CREB3L1* 基因。另外,rs59243338 ($P_{\text{PLEIO}} = 1.39 \times 10^{-18}$) 定位于 2q22.2 – q22.3,映射的 *ARHGAP15* 基因编码 Rho GTP 酶激活蛋白,调控细胞骨架动态^[36]; rs74798865 ($P_{\text{PLEIO}} = 7.56 \times 10^{-14}$) 位于 14q32.33,覆盖 *TDRD9* 等基因,参与 piRNA 通路与生殖细胞发育过程^[37]。

表 2 每周饮酒量与估算骨密度间显著的多效性位点
Table 2 Significant Pleiotropic loci between DrnkWk and eBMD

SNP	染色体	碱基位置	效应/非效应 等位基因	DrnkWk	
				β	<i>P</i> 值
已知的共享 SNPs(在两个性状中均显著且 $PPLEIO < 5 \times 10^{-8}$ 的 SNPs)					
rs10066412	5	51304343	T/A	-0.01	5.34×10^{-09}
rs10491278	5	132884744	C/A	-0.01	2.96×10^{-08}
rs10838613	11	46690228	C/A	-0.01	9.92×10^{-09}
rs7107356	11	47654618	G/A	0.01	1.12×10^{-16}
rs56094641	16	53772541	G/A	-0.01	1.06×10^{-10}
rs2684641	17	45442752	G/A	-0.02	1.31×10^{-20}
rs55938136	17	45720994	G/A	-0.02	1.22×10^{-27}
rs62641967	17	45969850	G/T	-0.03	1.74×10^{-30}
rs1378358	17	46709946	T/C	-0.02	3.83×10^{-25}
单性状驱动的共享 SNPs(在单一性状中均显著且 $PPLEIO < 5 \times 10^{-8}$ 的 SNPs)					
rs6691053	1	173899817	T/C	-0.01	1.24×10^{-10}
rs72808612	2	54808212	C/T	0.02	7.92×10^{-07}
rs2048370	2	54659468	C/T	0.01	9.25×10^{-06}
rs112828099	3	142438693	A/G	0.01	1.68×10^{-06}
rs2726518	4	105252042	C/A	-0.01	4.97×10^{-06}
rs16877149	8	108077969	A/G	-0.01	9.64×10^{-06}
rs2005617	9	33791166	C/T	-0.01	2.48×10^{-06}
rs35677603	11	47246759	T/C	-0.01	6.27×10^{-11}
rs11228240	11	68450822	T/C	-0.01	8.22×10^{-06}
rs11169162	12	49813343	C/T	-0.01	1.70×10^{-06}
rs28929474	14	94378610	T/C	-0.05	3.28×10^{-14}
rs78733883	16	69412045	A/G	-0.02	1.37×10^{-06}
rs9788803	16	69658092	T/A	0.01	3.44×10^{-07}
rs112111542	17	2287092	C/T	0.01	8.62×10^{-06}
连锁不平衡的共享 SNPs(单一性状 GWAS 未达到全基因组显著性水平但 $P_{\text{single-trait}} < 1.0 \times 10^{-5}$, $PPLEIO < 5 \times 10^{-8}$, 且与已知 SNPs 连锁不平衡)					
rs2300669	3	38499827	A/C	-0.01	3.12×10^{-07}
rs2880663	16	24766425	T/G	-0.01	5.94×10^{-06}
rs72902690	18	45186271	G/A	-0.01	2.09×10^{-07}

SNP	eBMD		PPLEIO	聚类范围内的基因
	β	P 值		
已知的共享 SNPs(在两个性状中均显著且 PPLEIO < 5 × 10 ⁻⁸ 的 SNPs)				
rs10066412	-0.02	1.60 × 10 ⁻¹⁴	3.01 × 10 ⁻³³	<i>ISL1</i> , <i>LOC642366</i>
rs10491278	0.02	1.80 × 10 ⁻¹³	4.09 × 10 ⁻³⁴	<i>AFF4</i> , <i>GDF9</i> , <i>HSPA4</i> , <i>LEAP2</i> , <i>SHROOM1</i> , <i>SOWAHA</i> , <i>UQCRCQ</i> , <i>ZCCHC10</i>
rs10838613	-0.03	2.70 × 10 ⁻²²	1.27 × 10 ⁻⁴⁶	<i>AMBRA1</i> , <i>ARFGAP2</i> , <i>ARHGAP1</i> , <i>ATG13</i> , <i>C11orf49</i> , <i>CHRM4</i> , <i>CKAP5</i> , <i>CREB3L1</i> , <i>DGKZ</i> , <i>F2</i> , <i>HARBI1</i> , <i>LRP4</i> , <i>LRP4 - AS1</i> , <i>MDK</i> , <i>MIR3160 - 1</i> , <i>MIR3160 - 2</i> , <i>MIR4688</i> , <i>MIR5582</i> , <i>MIR6745</i> , <i>PACSN3</i> , <i>SNORD67</i> , <i>ZNF408</i>
rs7107356	-0.01	4.20 × 10 ⁻⁰⁹	4.36 × 10 ⁻²⁵	<i>AGBL2</i> , <i>C1QTNF4</i> , <i>CELF1</i> , <i>FAM180B</i> , <i>FNBP4</i> , <i>KBTBD4</i> , <i>MTCH2</i> , <i>MYBPC3</i> , <i>NDUFS3</i> , <i>NUP160</i> , <i>PSMC3</i> , <i>PTPMT1</i> , <i>RAPSN</i> , <i>SLC39A13</i> , <i>SPI1</i>
rs56094641	0.02	6.80 × 10 ⁻²⁰	9.78 × 10 ⁻⁴³	<i>FTO</i>
rs2684641	-0.02	2.00 × 10 ⁻²⁰	1.32 × 10 ⁻⁷⁴	<i>ARHGAP27</i> , <i>MIR4315 - 1</i> , <i>MIR4315 - 2</i> , <i>PLEKHM1</i>
rs55938136	-0.02	1.60 × 10 ⁻²¹	1.93 × 10 ⁻⁷⁶	<i>CRHR1</i>
rs62641967	-0.02	9.10 × 10 ⁻²¹	5.13 × 10 ⁻⁸⁷	<i>CRHR1</i> , <i>CRHR1 - IT1</i> , <i>KANSL1</i> , <i>KANSL1 - AS1</i> , <i>LOC644172</i> , <i>LRRC37A4P</i> , <i>MAPT</i> , <i>MAPT - AS1</i> , <i>MAPT - IT1</i> , <i>MGC57346</i> , <i>MIR4315 - 1</i> , <i>MIR4315 - 2</i> , <i>PLEKHM1</i> , <i>SPPL2C</i> , <i>STH</i>
rs1378358	-0.02	2.50 × 10 ⁻¹⁷	2.63 × 10 ⁻⁶⁹	<i>NSF</i> , <i>WNT3</i>
单性状驱动的共享 SNPs(在单一性状中均显著且 PPLEIO < 5 × 10 ⁻⁸ 的 SNPs)				

(续表)

SNP	eBMD		PPLEIO	聚类范围内的基因
	β	P 值		
rs6691053	-0.02	1.60×10^{-08}	5.88×10^{-28}	ANKRD45, CENPL, DARS2, GAS5, GAS5 - AS1, KLHL20, LOC730159, RABGAP1L, RC3H1, SERPINC1, SLC9C2, SNORD44, SNORD47, SNORD74, SNORD75, SNORD76, SNORD77, SNORD78, SNORD79, SNORD80, SNORD81, ZBTB37
rs72808612	0.05	8.60×10^{-22}	1.48×10^{-42}	EML6, SPTBN1
rs2048370	0.04	5.50×10^{-53}	1.73×10^{-110}	EML6, RPL23AP32, SPTBN1
rs112828099	-0.02	5.20×10^{-09}	2.20×10^{-21}	ATR, PCOLCE2, PLS1, TRPC1, XRN1
rs2726518	-0.01	2.00×10^{-10}	2.29×10^{-20}	PPA2, TET2
rs16877149	-0.02	3.20×10^{-10}	6.52×10^{-23}	EIF3E, EMC2, RSP02
rs2005617	0.01	1.10×10^{-10}	5.51×10^{-17}	DCAF12, KIF24, LINC01251, PRSS3, PTENP1, PTENP1 - AS, SNORD121A, SNORD121B, UBAP1, UBAP2, UBE2R2
rs35677603	-0.01	1.40×10^{-08}	1.18×10^{-23}	ACP2, ARFGAP2, C11orf49, DDB2, MADD, MIR6745, MYBPC3, NR1H3, PACSIN3
rs11228240	-0.04	8.00×10^{-77}	4.30×10^{-152}	GAL, LRP5, PPP6R3
rs11169162	0.01	2.80×10^{-10}	2.47×10^{-20}	BCDIN3D, BCDIN3D - AS1, FAIM2, NCKAP5L
rs28929474	-0.03	2.60×10^{-07}	5.11×10^{-25}	PPP4R4, SERPINA1, SERPINA2, SERPINA6, SERPINA10
rs78733883	0.03	8.10×10^{-10}	6.96×10^{-21}	CHTF8, CIRH1A, COG8, CYB5B, HAS3, MIR1538, NFAT5, NIP7, NOB1, NQO1, PDF, SNTB2, TANGO6, TERF2, TMED6, VPS4A, WWP2
rs9788803	-0.02	6.40×10^{-12}	3.40×10^{-22}	MIR1538, NFAT5, NOB1, NQO1, WWP2
rs112111542	0.02	5.60×10^{-10}	2.70×10^{-16}	DPH1, HIC1, LOC101927839, MIR132, MIR212, OVCA2, SMG6, SRR
连锁不平衡的共享 SNPs(单一性状 GWAS 未达到全基因组显著性水平但 $P_{\text{single-trait}} < 1.0 \times 10^{-5}$, $PPLEIO < 5 \times 10^{-8}$, 且与已知 SNPs 连锁不平衡)				
rs2300669	-0.01	5.20×10^{-06}	9.25×10^{-12}	ACVR2B, ACVR2B - AS1, EXOG, XYLB
rs2880663	0.01	3.70×10^{-07}	4.10×10^{-13}	SLC5A11, TNRC6A
rs72902690	0.01	2.20×10^{-06}	1.23×10^{-16}	SETBP1, SLC14A2

表 3 新发现的每周饮酒量与估算骨密度间显著的多效性位点
Table 3 Novel Significant Pleiotropic loci between DrnkWk and eBMD

SNP	染色体	碱基位置	效应/非效应 等位基因	DrnkWk	
				β	P 值
新发现的共享 SNPs(两个性状均未达到全基因组显著性水平但 $P_{\text{single-trait}} < 1.0 \times 10^{-5}$, $PPLEIO < 5 \times 10^{-8}$, 且不与已知 SNPs 连锁不平衡)					
rs74054769	1	15533652	C/A	-0.01	6.32×10^{-06}
rs146016966	1	15789386	T/C	-0.02	6.24×10^{-06}
rs11587434	1	72149435	A/G	-0.01	1.10×10^{-06}
rs60762909	2	73646375	T/C	0.01	3.20×10^{-06}
rs11885942	2	99387702	G/A	-0.01	5.27×10^{-06}
rs59243338	2	143527665	C/T	-0.01	3.04×10^{-06}
rs843461	2	239397395	T/C	0.01	1.69×10^{-06}
rs75494138	11	46443811	T/C	0.02	1.71×10^{-06}
rs74798865	14	103921780	T/A	-0.01	4.41×10^{-06}

SNP	eBMD		P_{PLEIO}	聚类范围内的基因
	β	P 值		
新发现的共享 SNPs(两个性状均未达到全基因组显著性水平但 $P_{\text{single-trait}} < 1.0 \times 10^{-5}$, $PPLEIO < 5 \times 10^{-8}$, 且不与已知 SNPs 连锁不平衡)				
rs74054769	0.01	7.50×10^{-06}	2.57×10^{-10}	<i>AGMAT</i> , <i>CASP9</i> , <i>CELA2A</i> , <i>CELA2B</i> , <i>DDI2</i> , <i>DNAJC16</i> , <i>PLEKHM2</i> , <i>RSC1A1</i>
rs146016966	0.03	2.00×10^{-08}	5.62×10^{-15}	<i>AGMAT</i> , <i>C1orf64</i> , <i>CLCNKA</i> , <i>CLCNKB</i> , <i>DDI2</i> , <i>DNAJC16</i> , <i>FAM131C</i> , <i>FBLN1</i> , <i>FLJ37453</i> , <i>HSPB7</i> , <i>PLEKHM2</i> , <i>RSC1A1</i> , <i>SLC25A34</i> , <i>SPEN</i> , <i>TMEM82</i> , <i>UQCRHL</i> , <i>ZBTB17</i>
rs11587434	0.01	1.00×10^{-06}	1.28×10^{-14}	<i>NEGR1</i>
rs60762909	0.01	3.30×10^{-06}	1.26×10^{-12}	<i>ALMS1</i> , <i>ALMS1-IT1</i> , <i>ALMS1P</i> , <i>NAT8</i> , <i>NAT8B</i>
rs11885942	0.01	9.30×10^{-08}	2.71×10^{-15}	<i>AFF3</i> , <i>C2orf15</i> , <i>EIF5B</i> , <i>LIPT1</i> , <i>LYG1</i> , <i>LYG2</i> , <i>MITD1</i> , <i>MRPL30</i> , <i>REV1</i> , <i>TSGA10</i> , <i>TXNDC9</i>
rs59243338	-0.01	4.30×10^{-08}	1.39×10^{-18}	<i>ARHGAP15</i>
rs843461	-0.01	4.40×10^{-08}	2.79×10^{-13}	<i>HDAC4</i>
rs75494138	0.02	3.90×10^{-06}	7.04×10^{-15}	<i>AMBRA1</i> , <i>CHRM4</i> , <i>CREB3L1</i> , <i>DGKZ</i> , <i>MDK</i> , <i>MIR3160-1</i> , <i>MIR3160-2</i> , <i>MIR4688</i>
rs74798865	-0.02	1.30×10^{-06}	7.56×10^{-14}	<i>C14orf2</i> , <i>RD3L</i> , <i>TDRD9</i>

2.3 基因水平关联分析 MAGMA 共识别 30 个显著的多效性基因,通过 GWAS Catalog 检索是否已报道与 DrnkWk 和 eBMD 显著相关,发现其中包括 17 个“单性状驱动的”共享基因,6 个“已知的”共享基因,此外还鉴定出 7 个全新的多效性基因(表 4)。

在“已知的”共享基因中 *AGBL2* ($P_{\text{DrnkWk}} = 1.83 \times$

10^{-15} ; $P_{\text{eBMD}} = 1.25 \times 10^{-6}$)、*FTO* ($P_{\text{DrnkWk}} = 3.13 \times 10^{-8}$; $P_{\text{eBMD}} = 1.46 \times 10^{-20}$)、*CREB3L1* ($P_{\text{DrnkWk}} = 5.63 \times 10^{-7}$; $P_{\text{eBMD}} = 3.83 \times 10^{-15}$)均在前述 PLEIO 分析中被鉴定出来,提示这些基因在 DrnkWk 与 eBMD 关联中的潜在作用。

本研究鉴定的 7 个全新的共享基因中,*NR1H3* ($P_{\text{DrnkWk}} = 1.08 \times 10^{-8}$; $P_{\text{eBMD}} = 3.50 \times 10^{-14}$) 位于

11p11.2,在肝脏、脂肪组织、巨噬细胞等部位中高度表达,参与脂质稳态和炎症反应等生物过程^[38]; *MTL5* ($P_{\text{DrnkWk}} = 2.67 \times 10^{-6}$; $P_{\text{eBMD}} = 8.67 \times 10^{-13}$) 位于 11q13.2 – q13.3,在高 BMD 人群中呈现出高表达^[39]; *MADD* ($P_{\text{DrnkWk}} = 3.52 \times 10^{-7}$; $P_{\text{eBMD}} = 5.00 \times 10^{-10}$)位于 11p11.2,可以通过激活 MAP 激酶调节细胞的应激反应和凋亡信号^[40]。

表 4 每周饮酒量与估算骨密度间显著的基因
Table 4 Significant Pleiotropic genes between DrnkWk and eBMD

基因名	染色体	起始碱基位置	终止碱基位置	DrmkWk			eBMD		
				N _{SNPs}	Z 值	P 值	N _{SNPs}	Z 值	P 值
已知的共享基因									
AUTS2	7	69 063 905	70 257 885	4 138	7.477	3.82 × 10 ⁻¹⁴	4 134	4.771	9.16 × 10 ⁻⁰⁷
BDNF	11	27 676 440	27 743 605	169	5.482	2.11 × 10 ⁻⁰⁸	200	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰
CREB3L1	11	46 299 189	46 342 972	148	4.868	5.63 × 10 ⁻⁰⁷	142	7.773	3.83 × 10 ⁻¹⁵
AGBL2	11	47 681 143	47 736 928	184	7.866	1.83 × 10 ⁻¹⁵	199	4.708	1.25 × 10 ⁻⁰⁶
FTO	16	53 737 875	54 148 379	1 892	5.411	3.13 × 10 ⁻⁰⁸	1 858	9.222	1.46 × 10 ⁻²⁰
SLC14A2	18	42 792 947	43 263 072	1 989	5.296	5.91 × 10 ⁻⁰⁸	2 306	4.823	7.07 × 10 ⁻⁰⁷
单性状驱动的共享基因									
BMPRI1B	4	95 679 128	96 079 601	2 174	5.714	5.50 × 10 ⁻⁰⁹	1 859	5.649	8.07 × 10 ⁻⁰⁹
CYP3A4	7	99 354 583	99 381 811	93	5.260	7.19 × 10 ⁻⁰⁸	66	4.578	2.35 × 10 ⁻⁰⁶
DGKZ	11	46 354 455	46 402 104	117	5.998	1.00 × 10 ⁻⁰⁹	126	6.644	1.53 × 10 ⁻¹¹
AMBRA1	11	46 417 962	46 615 619	414	6.344	1.12 × 10 ⁻¹⁰	449	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰
HARBI1	11	46 624 856	46 638 933	27	5.927	1.54 × 10 ⁻⁰⁹	31	7.283	1.64 × 10 ⁻¹³
ATG13	11	46 638 826	46 697 569	142	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰	141	6.803	5.11 × 10 ⁻¹²
ARHGAP1	11	46 698 625	46 722 215	66	6.037	7.86 × 10 ⁻¹⁰	70	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰
F2	11	46 740 743	46 761 056	45	5.523	1.67 × 10 ⁻⁰⁸	85	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰
LRP4	11	46 878 268	46 940 173	173	4.852	6.12 × 10 ⁻⁰⁷	179	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰
DDB2	11	47 236 493	47 260 769	102	4.670	1.50 × 10 ⁻⁰⁶	81	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰
MYBPC3	11	47 352 957	47 374 253	106	7.245	2.17 × 10 ⁻¹³	72	7.659	9.38 × 10 ⁻¹⁵
CPT1A	11	68 522 088	68 611 878	267	4.621	1.91 × 10 ⁻⁰⁶	291	9.096	4.71 × 10 ⁻²⁰
DNAH2	17	7 620 631	7 737 058	527	6.247	2.09 × 10 ⁻¹⁰	496	5.049	2.23 × 10 ⁻⁰⁷
COPZ2	17	46 103 533	46 120 908	119	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰	63	6.818	4.62 × 10 ⁻¹²
NFE2L1	17	46 125 686	46 138 907	91	7.474	3.89 × 10 ⁻¹⁴	43	6.564	2.61 × 10 ⁻¹¹
CBX1	17	46 147 414	46 178 883	220	7.068	7.88 × 10 ⁻¹³	121	5.958	1.28 × 10 ⁻⁰⁹
SNX11	17	46 184 911	46 200 109	101	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰	63	5.537	1.54 × 10 ⁻⁰⁸
全新的共享基因									
NR1H3	11	47 269 851	47 290 584	68	5.598	1.08 × 10 ⁻⁰⁸	71	7.488	3.50 × 10 ⁻¹⁴
MADD	11	47 290 927	47 351 582	196	4.960	3.52 × 10 ⁻⁰⁷	220	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰
MTL5	11	68 474 908	68 518 988	152	4.546	2.73 × 10 ⁻⁰⁶	133	7.054	8.67 × 10 ⁻¹³
SLC11A2	12	51 373 566	51 422 118	177	5.881	2.04 × 10 ⁻⁰⁹	168	6.077	6.11 × 10 ⁻¹⁰
CSRNP2	12	51 454 988	51 477 454	55	5.792	3.48 × 10 ⁻⁰⁹	83	5.142	1.36 × 10 ⁻⁰⁷
TFCP2	12	51 487 539	51 566 926	244	6.109	5.00 × 10 ⁻¹⁰	316	6.000	9.90 × 10 ⁻¹⁰
PNPO	17	46 018 889	46 026 674	37	7.672	8.55 × 10 ⁻¹⁵	26	5.783	3.68 × 10 ⁻⁰⁹

2.4 孟德尔随机化分析 本研究采用双向两样本 MR 评估 DrnkWk 与 eBMD 的潜在因果关系。所选 IVs 的平均 *F* 统计量大于 70,提示弱工具变量偏倚可忽略不计。在以 DrnkWk 为暴露,eBMD 为结局的正向 MR 分析中,IVW 法结果显示,DrnkWk 对 eBMD 无显著因果效应($\beta = -0.051, P = 0.12$)。进一步的敏感性分析以及剔除回文 SNP 或多效性 SNP 后重复分析均得到一致结论(图 2)。在反向 MR 分析中(以

eBMD 为暴露,DrnkWk 为结局),同样未发现 eBMD 对饮酒存在因果关联($\beta = -0.009, P = 0.08$)。

3 讨论

本研究基于迄今最大规模的每周饮酒量与估算骨密度 GWAS 汇总数据,整合遗传相关性、多效性位点、基因水平关联及因果推断,全面解析酒精摄入与 eBMD 之间的遗传基础。尽管二者的全基因组遗传

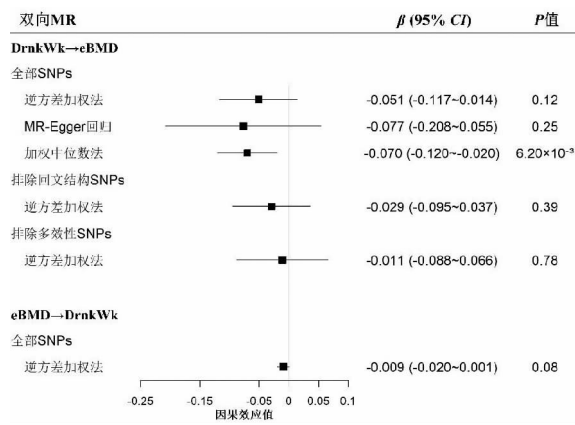


图2 MR分析结果
Fig.2 MR Analysis results

相关性并不显著,但在三个特定基因组区域存在显著的局部共享遗传基础。该结果也得到跨性状关联分析所鉴定的 35 个多效性位点及基因水平关联研究识别的 30 个共享基因的验证。综合证据表明,每周饮酒量与 eBMD 之间的流行病学关联更可能源于共享的生物学通路或致病机制,而非直接的因果效应。

本研究的全基因组遗传相关结果与既往大型研究的结论一致^[10]。但通过 SUPERGENOVA 成功识别出三个具有高度统计学意义的局部遗传相关信号。其中,11q13.2 区域信号最为突出,该区域包含的 PPP6R3 基因是蛋白磷酸酶 6 的调节亚基,既是调控股骨几何形态、骨密度及椎体微结构的关键因子^[29],也被证实与饮酒行为相关^[10],提示其可能作枢纽基因协调物质代谢与骨代谢过程。

本研究双向 MR 分析结果与既往两项 MR 研究一致,均未发现每周饮酒量与 BMD 之间存在显著的因果关联^[15,16]。需注意的是,本研究基于大样本 GWAS 数据,纳入多种 MR 敏感性分析方法,统计效能虽已大幅提升,但仍不能排除饮酒与 BMD 之间的真实因果效应极其微弱、现有样本量不足以稳定检出的可能。而另一项仅依赖单个 IV 的单样本 MR 研究报道,男性每日饮酒对全髋 BMD ($\beta = 0.01 \text{ g/cm}^2$, 95% CI: 0.004 ~ 0.010) 和腰椎 BMD ($\beta = 0.01 \text{ g/cm}^2$, 95% CI: 0.005 ~ 0.013) 具有保护作用^[17]。这一不一致很可能源于该研究 IVs 数量严重不足,分析易受水平多效性或潜在混杂因素的影响^[25],统计效能与结果可靠性存在局限。

此外,PLEIO 和 MAGMA 分析共同揭示了丰富的多效性遗传区域。PLEIO 分析识别的 35 个显著的多效性位点中,有多个基因座位于局部遗传相关显著区域。其中,rs10838613 和 rs75494138 共同映射了 CREB3L1 基因。该基因编码的转录因子是成骨细胞

分化、胶原合成及骨基质矿化的关键调控因子,其功能缺失可导致严重骨发育异常^[34]。CREB3L1 同时作为神经内分泌调控枢纽参与应激响应^[41],而酒精暴露可诱导内质网应激并改变 CREB3L1 的剪切活化状态^[42],提示 CREB3L1 可能通过“神经-骨骼轴”同时影响应激相关饮酒行为与骨代谢稳态。

MAGMA 分析进一步确认了 30 个显著的多效性基因,除 CREB3L1 外,FTO 基因也在 PLEIO 和 MAGMA 分析中被重复识别。FTO 是能量平衡与脂质代谢的核心调控因子^[43],既与高热量饮食偏好及酒精摄入增加相关^[44],也可通过调控 RNA m⁶A 甲基化修饰影响成骨/破骨细胞谱系决定,介导脂肪组织对骨微环境的旁分泌调节^[45]。其双重调控作用为饮酒-骨密度关联提供了合理的生物学解释。此外,全新的 NR1H3 基因作为胆固醇代谢与炎症感应器,其表达增加与酒精摄入高度相关^[46],同时也参与调节内质网介导的成骨分化^[47]。类似的,MADD 基因是细胞应激反应、细胞凋亡及 MAPK 信号通路的核心调控因子^[48],可通过激活 ERK/MAPK 信号通路,调控酒精暴露诱导的神经细胞凋亡与氧化应激反应^[49]和成骨细胞增殖、分化与凋亡^[50]。MTLS 基因作为金属硫蛋白样家族成员,亦可通过调控氧化应激^[51],同时参与酒精暴露的组织损伤响应与骨代谢稳态维持。

本研究具有多项优势,研究利用大规模遗传数据,充分考虑水平多效性影响,并通过多种敏感性分析严格验证孟德尔随机化模型假设。从公共卫生视角看,饮酒与 eBMD 通过生物学多效性相互关联,提示应加强对饮酒人群的骨质疏松风险筛查,并在骨质疏松患者管理中关注其饮酒行为。深入解析这一关联背后的共享机制,不仅有助于深化对骨生物学的理解,也为未来开发靶向共同通路的骨质疏松创新疗法提供理论依据。当然,本研究亦存在若干局限。首先,所有分析均基于欧洲血统人群,限制了结果向其他族群的外推。其次,尽管本研究对多效性位点和基因进行了深入的生物信息学注释和功能推测,但其确切的分子机制仍需通过体内外实验验证。第三,本研究纳入的 GWAS 数据存在一定程度的样本重叠,尽管采用了多种敏感性分析方法验证结果稳健性,仍无法完全排除样本重叠以及残余多效性的影响。此外,GWAS 汇总数据无法进行性别分层分析,可能掩盖了饮酒行为和骨密度的性别特异性效应。最后,本研究仅采用 eBMD 作为 OP 的替代表型,未纳入腰椎、股骨颈等其他部位的骨密度指标,而 eBMD 与临床常用的腰椎、髋部 BMD 相关性中等,结果外推至其他骨骼部位需谨慎。未来需依托更大规模、部位特异性的 GWAS 数据,以明确酒精相关遗传变异对不同骨骼区

域的潜在差异性影响。

综上所述,本研究基于迄今最大规模的全基因组遗传数据与先进的统计遗传学方法,系统分析发现饮酒对骨质疏松的发生无直接因果效应,但二者存在显著的生物学多效性。该结果深化了对既往观察性关联的理解,并从遗传学层面为骨质疏松的早期预防及可干预策略提供了理论依据。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Patel D, Saxena B. Decoding osteoporosis: understanding the disease, exploring current and new therapies and emerging targets [J]. *Journal of Orthopaedic Reports*, 2025, 4(4): 100472.
- [2] Porter JL, Osteoporosis VMA. Osteoporosis (Archived) [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
- [3] GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990 – 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1223 – 1249.
- [4] Alcohol G2, Collaborators DU. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990 – 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(12): 987 – 1012.
- [5] Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, et al. American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(Suppl 1): 1 – 46.
- [6] Gregson CL, Armstrong DJ, Aygerinou C, et al. The 2024 UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Archives of Osteoporosis*, 2025, 20(1): 119.
- [7] Godos J, Giampieri F, Chisari E, et al. Alcohol consumption, bone mineral density, and risk of osteoporotic fractures: a dose – response meta – analysis [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(3): 1515.
- [8] Feng WL, Wang XP, Huang DQ, et al. Role of diet in osteoporosis incidence: umbrella review of meta – analyses of prospective observational studies [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2023, 63(19): 3420 – 3429.
- [9] Zhu ZZ, Hasegawa K, Camargo CA, et al. Investigating asthma heterogeneity through shared and distinct genetics: Insights from genome – wide cross – trait analysis [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021, 147(3): 796 – 807.
- [10] Saunders GRB, Wang X, Chen F, et al. Genetic diversity fuels gene discovery for tobacco and alcohol use [J]. *Nature*, 2022, 612(7941): 720 – 724.
- [11] Frei O, Holland D, Smeland OB, et al. Bivariate causal mixture model quantifies polygenic overlap between complex traits beyond genetic correlation [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 2417.
- [12] 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.
- [13] Lu S, Zhao LJ, Chen XD, et al. Bivariate genome – wide association analyses identified genetic pleiotropic effects for bone mineral density and alcohol drinking in Caucasians [J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2017, 35(6): 649 – 658.
- [14] Bowden J, Holmes MV. Meta – analysis and Mendelian randomization: a review [J]. *Research Synthesis Methods*, 2019, 10(4): 486 – 496.
- [15] Guo R, Wu L, Fu Q. Is there causal relationship of smoking and alcohol consumption with bone mineral density? a mendelian randomization study [J]. *Calcified Tissue International*, 2018, 103(5): 546 – 553.
- [16] Yuan S, Michaëlsson K, Wan ZH, et al. Associations of smoking and alcohol and coffee intake with fracture and bone mineral density: a mendelian randomization study [J]. *Calcified Tissue International*, 2019, 105(6): 582 – 588.
- [17] Choi CK, Kweon SS, Lee YH, et al. Association between alcohol and bone mineral density in a Mendelian randomization study: the Dong – gu study [J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2022, 40(1): 167 – 173.
- [18] Morris JA, Kemp JP, Youtten SE, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice [J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(2): 258 – 266.
- [19] Bulik – Sullivan BK, Loh PR, Finucane HK, et al. LD score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome – wide association studies [J]. *Nature Genetics*, 2015, 47(3): 291 – 295.
- [20] 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.
- [21] Jannot AS, Ehret G, Perneger T. $P < 5 \times 10^{-8}$ has emerged as a standard of statistical significance for genome – wide association studies [J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2015, 68(4): 460 – 465.
- [22] Domschke K, Schiele MA, Crespo Salvador Ó, et al. Epigenetic markers of disease risk and psychotherapy response in anxiety disorders: a longitudinal analysis of the DNA methylome [J]. *Molecular Psychiatry*, 2025, 30(10): 4529 – 4542.
- [23] Zerbino DR, Achuthan P, Akanni W, et al. Ensembl 2018 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D754 – D761.
- [24] De LC, Mooij JM, Heskes T, et al. Generalized gene – set analysis of GWAS data [J]. *PLoS Computational Biology*, 2015, 11(4): e1004219.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.

[28] 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.

[29] Al – Barghouthi BM, Rosenow WT, Du KP, et al. Transcriptome – wide association study and eQTL colocalization identify potentially causal genes responsible for human bone mineral density GWAS associations[J]. Elife, 2022, 11(1) : e77285.

[30] Cole JB, Florez JC, Hirschhorn JN. Comprehensive genomic analysis of dietary habits in UK Biobank identifies hundreds of genetic associations[J]. Nature Communications, 2020, 11(1) : 1467.

[31] Sanchez – Roige S, Palmer AA, Clarke TK. Recent efforts to dissect the genetic basis of alcohol use and abuse[J]. Biological Psychiatry, 2020, 87(7) : 609 – 618.

[32] Treutlein J, Kissling C, Frank J, et al. Genetic association of the human corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHR1) with binge drinking and alcohol intake patterns in two Independent samples[J]. Molecular Psychiatry, 2006, 11(6) : 594 – 602.

[33] Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging polygenic functional enrichment to improve GWAS power [J]. American Journal of Human Genetics, 2019, 104(1) : 65 – 75.

[34] Zhao Y, Yu Z, Song YJ, et al. The regulatory network of CREB3L1 and its roles in physiological and pathological conditions [J]. International Journal of Medical Sciences, 2024, 21(1) : 123 – 136.

[35] Liu MZ, Jiang Y, Wedow R, et al. Association studies of up to 1. 2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use[J]. Nature Genetics, 2019, 51(2) : 237 – 244.

[36] Seoh ML, Ng CH, Yong J, et al. ArhGAP15, a novel human RacGAP protein with GTPase binding property1[J]. FEBS Letters, 2003, 539(1) : 131 – 137.

[37] Hu KQ, Sha X, Zu CW, et al. Novel homozygous variants in piRNA pathway factors Lead to male infertility in humans [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2025, 51(3) : 104974.

[38] Collins JM, Lu R, Wang XW, et al. Transcriptional regulation of carboxylesterase 1 in human liver; role of the nuclear receptor subfamily 1 group H member 3 and its splice isoforms[J]. Drug Metabolism and Disposition, 2022, 50(1) : 43 – 48.

[39] Liu K, Tan LJ, Wang P, et al. Functional relevance for associations between osteoporosis and genetic variants[J]. PLoS One, 2017, 12(4) : e0174808.

[40] Yang L, Niu KW, Wang JL, et al. Nucleolin lactylation contributes to intrahepatic cholangiocarcinoma pathogenesis via RNA splicing regulation of MADD [J]. Journal of Hepatology, 2024, 81(4) : 651 – 666.

[41] Greenwood M, Bordieri L, Greenwood MP, et al. Transcription factor CREB3L1 regulates vasopressin gene expression in the rat hypothalamus[J]. Journal of Neuroscience, 2014, 34(11) : 3810 – 3820.

[42] Sushma, Mishra S, Kanchan S, et al. Alcohol induces ER stress and apoptosis by inducing oxidative stress and disruption of calciumhomeostasis in glial cells[J]. Food Chem Toxicol, 2023, 182(1) : 114192.

[43] Cronin RM, Field JR, Bradford Y, et al. Phenome – wide association studies demonstrating pleiotropy of genetic variants within FTO with and without adjustment for body mass index[J]. Front Genet, 2014, 5(2) : 250.

[44] Cai WJ, Forsell Y, Lavebratt C, et al. Examining the association between the FTO gene and neuroticism reveals indirect effects on subjective well – being and problematic alcohol use[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1) : 17566.

[45] Li RR, Kuang Y, Niu YY, et al. FTO – mediated RNA m6A methylation regulates synovial aggression and inflammation in rheumatoid arthritis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(7) : 167341.

[46] Bala SS, Csak T, Saha B, et al. The pro – inflammatory effects of miR – 155 promote liver fibrosis and alcohol – induced steatohepatitis[J]. Journal of Hepatology, 2016, 64(6) : 1378 – 1387.

[47] Zeng LS, Chen X, Kang K, et al. Protective functions of liver X receptor α on calcified aortic valve: involvement of regulating endoplasmic reticulum – mediated osteogenic differentiation [J]. Cardiovascular Research, 2025, 121(6) : 957 – 970.

[48] Schneeberger PE, Kortüm F, Korenke GC, et al. Biallelic MADD variants cause a phenotypic spectrum ranging from developmental delay to a multisystem disorder[J]. Brain,2020, 143(8) : 2437 – 2453.

[49] Zhang Y, Wang BC, Liu LS, et al. The mechanistic study of quercetin in the treatment of alcoholic brain injury via the JNK/P38 MAPK signaling pathway[J]. Apoptosis, 2025, 30(7) : 1875 – 1892.

[50] Wojdasiewicz P, Turczyn P, Lach – Gruba A, et al. The role of rosavin in the pathophysiology of bone metabolism[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(4) : 2117.

[51] Shen XM, Liu W, Chen YJ, et al. Diagnostic significance of metallothionein members in recognizing Cadmium exposure in various organs under low – dose exposure [J]. Chemosphere, 2019, 229(1) : 32 – 40.

收稿日期:2026-01-14

(上接第 2638 页)

Gao YY, Sun H, Yan W, et al. A cross – sectional study on the knowledge and recommendation willingness of recipients of herpes zoster vaccine in Dongcheng district in Beijing [J]. China Preventive Medicine, 2023, 24(9) : 986 – 990. (In Chinese)

[23] Gao H, Zhao Q, Li L, et al. The multi – dimensional impact of different sources of information on influenza vaccination of college students in China[J]. Journal of American College Health, 2024, 72(4) : 995 – 1000.

收稿日期:2025-11-14