

炎性细胞因子与 5 种肌腱疾病的因果关系： 一项孟德尔随机化研究

曾璐¹, 李洪涛², 孙晓伟³

1. 黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院骨伤一科;

3. 黑龙江中医药大学附属第一医院康复二科

摘要:目的 分析炎性细胞因子与跟腱炎、肱二头肌肌腱炎、肩部钙化性肌腱炎、臀肌肌腱炎及髌腱炎之间是否具有因果关联。方法 本研究选取大规模全基因关联研究数据中的单核苷酸多态性作为工具变量, 采用双向孟德尔随机化以及多变量孟德尔随机化方法, 探究炎性细胞因子与跟腱炎、肱二头肌肌腱炎、肩部钙化性肌腱炎、臀肌肌腱炎及髌腱炎发生风险的因果效应。结果 正向孟德尔结果显示, 单核细胞趋化蛋白-3 ($OR = 0.896, 95\% CI: 0.806 \sim 0.995$)、血管内皮生长因子 ($OR = 0.917, 95\% CI: 0.845 \sim 0.995$) 为跟腱炎潜在保护因素, 干扰素 γ 诱导的单核因子 ($OR = 1.158, 95\% CI: 1.029 \sim 1.302$) 为跟腱炎潜在危险因素, 单核细胞趋化蛋白-3 ($OR = 1.214, 95\% CI: 1.034 \sim 1.426$) 为肱二头肌肌腱炎潜在危险因素, 肝细胞生长因子 ($OR = 0.661, 95\% CI: 0.489 \sim 0.893$) 为肱二头肌肌腱炎潜在保护因素, 肝细胞生长因子 ($OR = 0.730, 95\% CI: 0.557 \sim 0.957$) 为肩部钙化性肌腱炎潜在保护因素, 白细胞介素-13 ($OR = 0.828, 95\% CI: 0.714 \sim 0.960$) 为臀肌肌腱炎潜在保护因素, 白细胞介素-8 ($OR = 0.649, 95\% CI: 0.444 \sim 0.949$) 为髌腱炎潜在保护因素, 肿瘤坏死因子- α ($OR = 1.707, 95\% CI: 1.085 \sim 2.685$) 为髌腱炎潜在危险因素。在多变量孟德尔分析中, 肝细胞生长因子 ($OR = 0.687, 95\% CI: 0.511 \sim 0.924$) 依旧为肱二头肌肌腱炎的保护因素。敏感性分析表明, 主要分析结果稳健, 无离群值、异质性和水平多效性。结论 5 种肌腱疾病均提示与炎性细胞因子存在潜在的因果关系。

关键词: 炎性细胞因子; 肌腱疾病; 孟德尔随机化

中图分类号: R195.4 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)22-4045-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202405416

Causal relationship between inflammatory cytokines and five tendon diseases: a Mendelian randomization study

ZENG Lu*, LI Hong-tao, SUN Xiao-wei

* Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, China

Abstract: Objective To analyze whether there is a potential causal association between inflammatory cytokines and various tendinopathies, including Achilles tendonitis, bicipital tendinitis, calcific tendinitis of the shoulder, gluteal tendinitis, and patellar tendinitis. **Methods** In this study, single nucleotide polymorphisms from the data of a large-scale genome-wide association study were selected as instrumental variables, and bidirectional Mendelian randomization as well as multivariate Mendelian randomization, were used to investigate the causal effects of inflammatory cytokines and the risk of developing Achilles tendonitis, Bicipital tendinitis, Calcific tendinitis of shoulder, Gluteal tendinitis and Patellar tendinitis. **Results** In forward Mendelian analyses, monocyte chemoattractant protein-3 ($OR = 0.896, 95\% CI: 0.806 \sim 0.995$) and vascular endothelial growth factor ($OR = 0.917, 95\% CI: 0.845 \sim 0.995$) were potential protective factors for Achilles tendonitis, and monokine induced by interferon- γ ($OR = 1.158, 95\% CI: 1.029 \sim 1.302$) was a potential risk factor for Achilles tendonitis. Monocyte chemoattractant protein-3 ($OR = 1.214, 95\% CI: 1.034 \sim 1.426$) was a potential risk factor for Bicipital tendinitis, while hepatocyte growth factor ($OR = 0.661, 95\% CI: 0.489 \sim 0.893$) as a potential protective factor for Bicipital tendinitis. Hepatocyte growth factor ($OR = 0.730, 95\% CI: 0.557 \sim 0.957$) was a potential protective factor for Calcific tendinitis of shoulder. Interleukin-13 ($OR = 0.828, 95\% CI: 0.714 \sim 0.960$) was a potential protective factor for Gluteal tendinitis. Interleukin-8 ($OR = 0.649, 95\% CI: 0.444 \sim 0.949$) as a Patellar tendinitis potential protective factor and tumor necrosis

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题项目(20220404071118); 黑龙江省博士后科研启动金项目(LBH-Q19182); 黑龙江中医药大学优秀创新人才支持计划项目(2018RCD11); 黑龙江中医药大学校杰出青年基金项目(2019JC05)

作者简介: 曾璐(1999—), 女, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合治疗骨与关节损伤的临床研究

通信作者: 李洪涛, E-mail: 6678843@qq.com

factor $-\alpha$ ($OR = 1.707, 95\% CI: 1.085 - 2.685$) was a potential risk factor for Patellar tendinitis. In multivariate Mendelian analysis, hepatocyte growth factor ($OR = 0.687, 95\% CI: 0.511 - 0.924$) remained a protective factor for Bicipital tendinitis. Sensitivity analyses showed that the main analyses were robust without outliers, with no significant outliers, heterogeneity, or horizontal pleiotropy. **Conclusion** The study suggests a potential causal relationship between inflammatory cytokines and the five tendon diseases investigated.

Keywords: Inflammatory cytokines; Tendinitis; Mendelian randomization

自 21 世纪初以来,随着全民运动的普及,肌腱病的发病率在全球范围内一直在增加,导致所有年龄的运动员和非运动员的长期或永久性功能障碍^[1-2]。人群中肌腱疾病的患病率约为 5.9%,而运动员中肌腱疾病的患病率高达 23.9%^[3]。肌腱是连接肌肉和骨骼的复杂结构,有两个主要目的:传递力量、储存和释放能量。肌腱病是一种以疼痛和功能障碍为主要特征的损伤性慢性疾病,其主要的组织学和分子特征包括胶原纤维的解体、微血管和感觉神经支配的增加、细胞外基质稳态失调、免疫细胞和炎症介质增加以及细胞凋亡增强^[1]。常见于肩部肌腱、肘部肌腱、臀部肌腱、膝关节肌腱、跟腱等日常活动量较大的部位。对其而言,现有的保守治疗及手术治疗都不能取得令人满意的疗效。肌腱病的病因及发病机制有着多重因素,主要包括“力学理论”、“炎症理论”、“凋亡理论”等^[1],可以肯定的是任何一个理论都不太可能完全解释肌腱病理学的病因以及疼痛和功能之间的复杂相互作用。既往的研究使用单克隆抗体证明了巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞在慢性腱病中的存在^[4],并且可以确定的是炎症和过度使用并不相互排斥,两者共同促进肌腱病的发展。但是具体是哪些炎症因子在疾病过程中的因果关联还不明确。尽管观察性研究试图阐明炎症细胞因子和肌腱疾病之间的关系,但由于混杂变量的干扰,确定明确的因果关系十分困难。孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)能够通过遗传信息的工具变量(instrumental variables, IVs)推断各因素之间的因果关系,并且减少因为环境因素引起的混杂,同时避免反向因果带来的偏倚,从而为因果推断的结论提供强有力的证据。

因此本研究基于炎症细胞因子与 5 种肌腱疾病,包括:肩部钙化性肌腱炎(Calcific tendinitis of shoulder, CT of shoulder)、肱二头肌肌腱炎(Bicipital tendinitis, BT)、臀肌肌腱炎(Gluteal tendinitis, GT)、髌腱炎(Patellar tendinitis, PT)、跟腱炎(Achilles tendinitis, AT)的全基因组关联研究(Genome-wide Association Studies, GWAS)汇总数据,采用双向 MR 及多变量孟德尔随机化^[5](multivariate mendelian randomization, MVMR)的方法探索炎症细胞因子与 5 种肌腱疾病之间是否存在因果关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究旨在通过双向 MR 及 MVMR 方法分析探讨炎症细胞因子与 5 种肌腱疾病之间的潜在因果关系。MR 分析由三个核心假设指导:相关性假设、独立性假设和排他性假设。相关性假设即假设工具变量、有效遗传变异与暴露密切相关;独立性假设表明工具变量与暴露到结果关联中的任何混杂因素无关;排他性假设规定工具变量应仅通过暴露影响结果^[6]。当考虑多个暴露因素可能共同影响一个结局时,可以采用多变量模型来分别估计每个暴露的独立因果效应^[5]。在本研究的正向孟德尔随机化过程中,得到多个炎症细胞因子与一种肌腱疾病有一对一的潜在因果关系后,将该多个炎症细胞因子视为多个暴露因素采用多变量孟德尔随机化分析可以得到单个炎症细胞因子对结局的独立因果关系。

1.2 数据来源 炎症细胞因子的公开汇总数据来自一项共计 8 293 名芬兰参与者的 GWAS 研究,该项研究汇总了一项由年轻群体组成的心血管风险研究(平均年龄 37 岁)、两项于 1997 年和 2002 年用于研究芬兰慢性病风险因素的横断面研究(平均年龄 60 岁)^[7],汇总后的数据共包括 41 种炎症细胞因子。5 种肌腱疾病的 GWAS 数据均来源于芬兰数据库,发布于 2023 年的 R10 版本^[8]。鉴于炎症细胞因子与 5 种肌腱疾病的 GWAS 数据重叠有限($< 2.8\%$),本研究认为两个数据集之间的样本重叠导致的偏倚风险很小^[9]。由于本研究中使用的数据来自公开可用的资料库,不需要额外的伦理批准或患者同意。

1.3 工具变量的选择 为了确保炎症细胞因子与肌腱疾病间因果关系结论的真实性和准确性,研究采用如下的筛选条件选择单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为最佳的 IVs:由于低于全基因组显著性阈值($P < 5 \times 10^{-8}$)的合格 IVs 数量极少,基于既往的研究^[10],两个数据集都选择了一个相对不太严格的阈值($P < 5 \times 10^{-6}$),以求获得更全面的结果。基于 MR 的独立性假设,各个 SNP 需相互独立,为确保各 IV 间不存在连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD),设定 LD 系数 R^2 为 0.001,遗传距离为 10 000 kb 来排除强连锁不平衡中的变异,并确保每个 SNP 的独立性^[11]。本研究排除了 F 统计量

<10(衡量这些 IVs 强度的指标)的 SNP,以避免弱仪器偏差。并且使用 PhenoScanner V2 数据库(<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/>)研究每个 IV,并在 $R^2 > 0.80$ 的阈值上去除和混杂因素(如运动、血糖、血脂等)相关的 SNP^[1,12]。

1.4 统计学分析 采用 R 4.3.2 中 TwoSample MR 等 R 包进行分析。本研究选择了逆方差加权法(inverse variance weighted method, IVW)、MR-Egger 回归、加权中位数法(weighted median, WME)进行评估。其中 IVW 为主要分析方法,当工具变量中不存在多效性时,该方法具有最高的统计效应和有效性^[13-14]。MR-Egger 回归在所有 IVs 都具有基因多效性的情况下也能提供有效的因果效果评估,而当无效的 IVs 所占比例高达 50%,且 IVs 间估计的精度差异较大时,WME 仍能提供一致的效应估计值^[14]。因此,本研究将 MR-Egger 回归和 WME 作为补充的方法。同时为了验证研究结果是否受多重检验的影响,研究采用了 Bonferroni 方法, P 值小于 0.001 2 的关联被认为是强有力的证据,而 P 值范围从 0.001 2 到 0.05 被认为暗示了潜在的因果关联。

1.5 敏感性分析 为了进一步检验研究结果的稳定性和可靠性,对结果使用留一法(Leave-one-out)对研究结果进行敏感性分析,评估一个 SNP 是否显著影响因果关系估计^[15]。Cochran 的 Q 统计量和相应的 P 值用于检验所选 IVs 之间的异质性^[16]。此外,本研究使用 MR-Egger 回归^[14]来测试潜在的水平多效性效应。

2 结果

2.1 炎症细胞因子对 5 种肌腱疾病的影响 本研究结果显示单核细胞趋化蛋白-3(monocyte chemoattractant protein-3, MCP-3/CCL7)水平升高和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平升高与 AT 的风险下降有关,而干扰素 γ 诱导的单核因子(monokine induced by interferon-gamma, MIG/CXCL9)水平升高与 AT 的风险增加有关。MCP-3 水平与 BT 呈正相关,并且肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)水平与 BT 呈负相关。HGF 水平升高提示肩部钙化性肌腱炎的风险下降。白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)水平与 GT 呈负相关。白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)水平与 PT 呈负相关,而肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平升高提示 PT 的风险增加。具体结果如图 1 所示。敏感性分析的结果(如表 1)显示,Cochran Q 检验没有观察到 SNP 之间存在异质性,MR-Egger 截距检验

显示不存在水平多效性,并且留一法敏感性分析显示不存在对因果关系影响较大的 SNP。

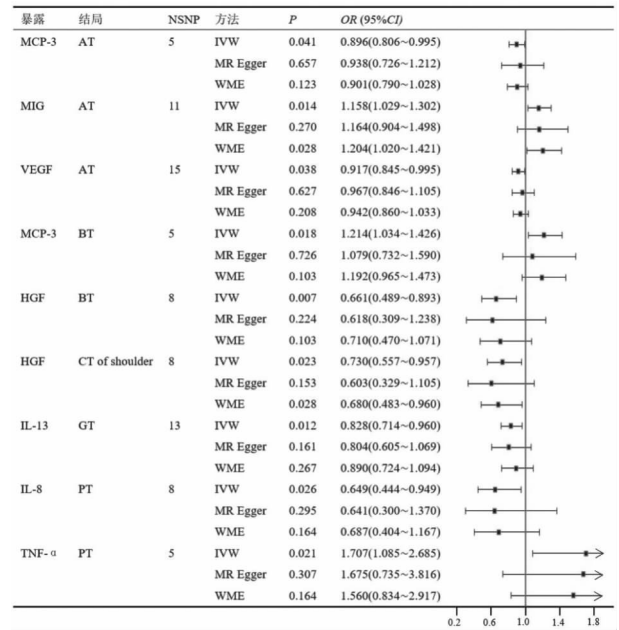


图 1 炎症细胞因子与 5 种肌腱疾病的正向 MR 分析结果
Fig. 1 Results of forward MR analysis of inflammatory cytokines and five tendon diseases

表 1 炎症细胞因子与 5 种肌腱疾病的敏感性分析结果
Table 1 Results of sensitivity analyses of inflammatory cytokines and five tendon diseases

暴露	结局	MR-Egger 回归		Cochran Q 检验	
		截距	$P_{截距}$	Q 值	P_Q 值
MCP-3	AT	-0.014	0.726	0.668	0.955
MIG	AT	-0.001	0.964	10.102	0.432
VEGF	AT	-0.014	0.346	15.089	0.372
MCP-3	BT	0.037	0.559	2.265	0.687
HGF	BT	0.010	0.840	6.399	0.494
HGF	CT of shoulder	0.027	0.515	2.692	0.912
IL-13	GT	0.009	0.820	7.115	0.850
IL-8	PT	0.003	0.972	7.187	0.410
TNF- α	PT	0.005	0.960	3.283	0.512

2.2 5 种肌腱疾病对炎症细胞因子的影响 肌腱疾病对炎症细胞因子的反向孟德尔研究结果(如图 2)显示,在正向 MR 分析中对肱二头肌肌腱炎存在潜在保护作用的 HGF 在反向 MR 分析中与其具有反向因果关联。该敏感性分析的结果(如表 2)显示,Cochran Q 检验没有观察到 SNP 之间存在异质性,MR-Egger 截距检验显示不存在水平多效性,并且留一法敏感性分析显示不存在对因果关系影响较大的 SNP。

2.3 炎症细胞因子与肌腱疾病的 MVMR 结果 作为单变量 MR 的衍生,MVMR 可以通过将所有暴露纳入同一模型来估计每个暴露对结局的独立因果效应。

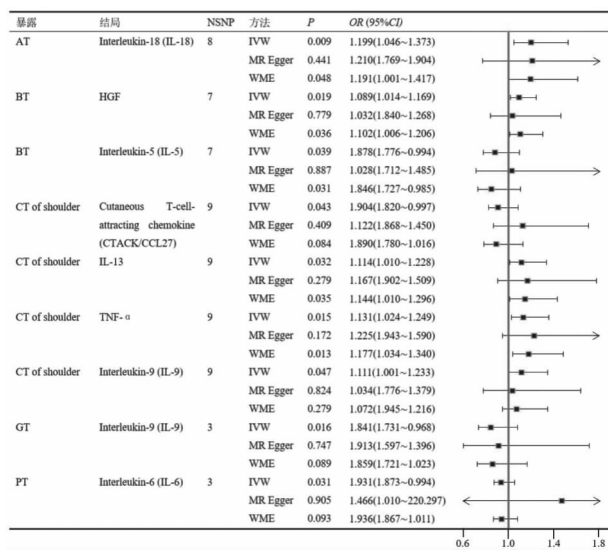


图 2 炎性细胞因子与 5 种肌腱疾病的反向 MR 分析结果

Fig. 2 Results of reverse MR analysis of inflammatory cytokines and five tendon diseases

表 2 HGF 与 BT 的敏感性分析结果

Table 2 Results of sensitivity analyses of HGF and BT

暴露	结局	MR - Egger 回归		Cochran Q 检验	
		截距	P _{截距}	Q 值	P _{Q 值}
BT	HGF	0.017	0.559	2.002	0.919

在本研究中提示 MCP-3、MIG 及 VEGF 与 AT 存在潜在的因果关系, MCP-3 和 HGF 与 BT 存在潜在的因果关系, IL-8 和 TNF-α 与 PT 存在潜在的因果关系。将上述结果通过 MVMR 分析以矫正多种阳性炎性细胞因子对结局的影响。本研究显示在 MVMR 的结果(如图 3)中, 仅有 HGF 对 BT 仍起到保护作用。MCP-3、MIG、VEGF 在 MVMR 的方法下均与 AT 不存在因果关系, 并且 IL-8 和 TNF-α 在经过 MVMR 后, 调控一方则另外一方对 PT 不存在因果关联。

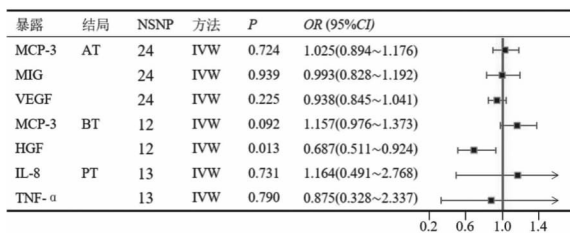


图 3 炎性细胞因子与肌腱疾病的 MVMR 分析结果

Fig. 3 Results of MVMR analysis of inflammatory cytokines and tendon diseases

3 讨论

在这项研究中, 本研究采用双向 MR 及 MVMR 分

析来全面评估炎性细胞因子与 5 种肌腱疾病之间的潜在因果关系。目前, 许多研究表明炎性细胞因子确实参与肌腱疾病的发病过程^[17-19]。在肩袖撕裂患者采集的冈上肌腱和肩胛下肌腱中, IL-18、IL-15、IL-6、TNF-α 和 MIF 的 mRNA 和蛋白表达上调^[20]。此外, 在跟腱病患者中, 肌腱细胞中 TNF-α 及其受体的表达更强^[21]。受伤肌腱的愈合遵循经典的伤口愈合过程, 包括炎症、细胞增殖和重塑过程^[22]。炎症发生在组织损伤的早期阶段, 可导致血管通透性增加、新生血管形成和炎性细胞的局部募集, 抑制这种反应有利于受伤肌腱的愈合。

MCP-3 作为单核细胞趋化蛋白家族中的一种碱性蛋白, 与 CC 家族受体结合后能够引导多种炎症细胞的趋化和激活, 进而促进炎症的发生。有研究发现, MCP-3 的蛋白水平在受伤肌肉中上调^[23], 从而促进炎症进程。但是有其他研究发现 MCP-3 具有趋化多功能干细胞至损伤部位的功能, 因而在组织损伤修复过程中发挥重要作用, 促进受损组织愈合^[24-25]。MCP-3 具有促进炎症发展又促进组织修复的复杂作用或许能够解释其能够作为 AT 的保护因素, 但同时也是 BT 的风险因素。MIG 主要分布在 Th1、B 细胞和自然杀伤细胞中, 具有介导和调节免疫及炎症反应的作用。有研究发现, 炎症反应激活后, MIG 分泌到胞外与 VEGF 结合, 会阻碍 VEGF 与血管内皮细胞表面的 VEGFR 受体结合, 从而抑制 VEGF 介导的血管生成^[26]。本研究提示 MIG 与 AT 风险增加有潜在的因果关系, 并且在 MVMR 分析后, 调控 VEGF 以及 MCP-3 后该因果关系不存在, 可见 MIG 对于肌腱组织的具体作用过程复杂, 需要进一步的研究探索。TNF-α 水平的增加升高了髌腱炎的风险, 肌腱细胞被 TNF 刺激以激活炎症途径。一方面, TNF 激活 NF-κB 信号; 另一方面, TNF 诱导炎症形成和 IL-1β 表达^[27-28], 从而促进肌腱疾病向炎症发展。缺氧是细胞经历的最基本的环境应激之一, 在肌腱疾病的早期阶段有着重要作用, 因为在缺氧环境下导致活性氧产生, 从而使得肌腱炎性标志物(包括 IL-1β 和 TNF-α) 升高^[29], 进一步促进肌腱疾病的炎症发展进程。肌腱来源的基质细胞一旦暴露于炎性细胞因子环境, 就会激活炎症通路如 NF-κB, 而该通路的激活又驱动许多促炎因子的产生。因此在肌腱愈合过程中通常会出现持续的炎症反应, 使肌腱细胞长期暴露于持续的炎症环境中, 不利于肌腱愈合, 并且最终可能会导致肌腱组织粘连^[30]。减少炎性细胞因子的生成从而抑制该通路, 能够达到减缓疾病进展, 甚至促使其转向愈合。值得注意的是虽然 IL-8 被证实促进肌腱疾病急性炎症过程^[31], 但是在本研究中

发现其与髌腱炎具有潜在的保护作用。

此外,HGF 分别对肱二头肌肌腱炎和肩部钙化性肌腱炎,VEGF 对跟腱炎,IL - 13 对臀肌肌腱炎具有潜在的保护作用。IL - 13 能够抑制炎症反应,积极参与胶原合成,并且促进血管生成,进而达到促进组织修复的作用^[32],这或许是其抑制臀肌肌腱炎风险的作用机制。HGF 能够促进血管内皮细胞增生及新生血管形成,并且调节胶原纤维的合成以促进损伤愈合,抑制炎症反应,可在抗炎、抗纤维化、调控细胞分化等各方面促进肌腱损伤的修复。VEGF 不但具有促进体内血管生成的作用,还可以增加血管壁通透性以及促进血管内皮细胞和血管周围细胞的生长和增殖。研究发现 VEGF 可以促进肌腱骨愈合,诱导大鼠血管生成和肩袖重建^[33]。HGF 和 VEGF 两者都能够起到对组织修复的作用,从而达到对肌腱疾病的保护作用。富血小板血浆(platelet - rich plasma, PRP)中含有丰富的生物活性细胞因子,如 HGF、VEGF、转化生长因子 β 和胰岛素样生长因子 1 等^[34],正因如此,PRP 疗法在治疗肌腱病中促进肌腱细胞向肌腱损伤区域定向迁移和分化,能为细胞修复和损伤组织的再生提供血供和营养支持,表现出良好的促恢复作用^[35-36]。

同时,本研究发现 HGF 对肱二头肌肌腱炎有着反向因果关系,这提示 HGF 可能同时位于肱二头肌肌腱炎疾病进程的上游及下游,即其抑制疾病发生又提示疾病发展。并且,在 MVMR 的结果中,只有 HGF 在调控其他炎性细胞因子后仍然提示与 BT 存在保护性的作用,HGF 将是未来研究 BT 发病保护机制及疾病进展过程中一个重要的炎性细胞因子。

本研究也存在一定局限性:首先,研究中包括的个体具有欧洲血统,需要进一步的调查来确定结果对其他人群的普遍性。其次,本研究中检测的炎性细胞因子的范围和 GWAS 的样本量有限,并且没有严格按照筛选 SNP,这可能会导致假阳性的结果。此外,本研究的结果在 Bonferroni 校正后均暗示潜在的因果关联,这提示结果存在假阳性的可能,后续应该需纳入更大样本量的数据库以及更多观察性研究进行验证本研究结果。因此,未来的研究应该集中在验证本研究的发现,以更好地了解炎性细胞因子和肌腱疾病之间的关系。

综上所述,本研究通过对炎性细胞因子与 5 种肌腱疾病进行 MR 分析,发现 MCP - 3、MIG、和 VEGF 提示与 AT 病因有关,HGF 和 MCP - 3 提示与 BT 病因有关,HGF 提示与 CT 病因有关,IL - 13 提示与 GT 病因有关,IL - 8 和 TNF - α 提示与 PT 病因有关,同时 HGF 对 BT 具有潜在的反向因果关联。并且,在

MVMR 分析后,HGF 仍然提示与 BT 存在正向因果关联。需要关注的是,与 BT 具有双向因果关联的 HGF 可能是其发病保护机制及疾病进展过程中的一个重要标志物。这能够为肌腱疾病的病因、诊断和治疗提供新的线索。然而,需要进一步的研究来充分了解本研究所涉及的确切生物学机制。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, et al. Tendinopathy [J]. Nature Reviews. Disease Primers, 2021, 7(1): 1.
- [2] Hopkins C, Fu SC, Chua E, et al. Critical review on the socio - economic impact of tendinopathy [J]. Asia - Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation and Technology, 2016, 4: 9 - 20.
- [3] Riel H, Lindström CF, Rathleff MS, et al. Prevalence and incidence rate of lower - extremity tendinopathies in a Danish general practice: a registry - based study [J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2019, 20(1): 239.
- [4] Schubert TEO, Weidler C, Lerch K, et al. Achilles tendinosis is associated with sprouting of substance P positive nerve fibres [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2005, 64(7): 1083 - 1086.
- [5] Sanderson E. Multivariable Mendelian randomization and mediation [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2021, 11(2): a038984.
- [6] Vanderweele TJ, Tchetgen tchetgen EJ, Cornelis M, et al. Methodological challenges in Mendelian randomization [J]. Epidemiology, 2014, 25(3): 427 - 435.
- [7] Ahola - Olli AV, Würtz P, Havulinna AS, et al. Genome - wide Association Study identifies 27 Loci influencing concentrations of circulating Cytokines and growth factors [J]. American Journal of Human Genetics, 2017, 100(1): 40 - 50.
- [8] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well - phenotyped isolated population [J]. Nature, 2023, 613(7944): 508 - 518.
- [9] Burgess S, Davies NM, Thompson SG. Bias due to participant overlap in two - sample Mendelian randomization [J]. Genetic Epidemiology, 2016, 40(7): 597 - 608.
- [10] Pan SX, Wu SF, Wei YT, et al. Exploring the causal relationship between inflammatory cytokines and inflammatory arthritis: A Mendelian randomization study [J]. Cytokine, 2024, 173: 156446.
- [11] Sudmant PH, Rausch T, Gardner EJ, et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes [J]. Nature, 2015, 526(7571): 75 - 81.
- [12] Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype - phenotype associations [J]. Bioinformatics, 2019, 35(22): 4851 - 4853.
- [13] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. Genetic Epidemiology, 2013, 37(7): 658 - 665.
- [14] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR - Egger method [J]. European Journal of Epidemiology, 2017, 32(5): 377 - 389.
- [15] Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from mendelian randomization analyses with multiple genetic variants [J]. Epidemiology, 2017, 28(1): 30 -

- 42.
- [16] Grecom FD, Minelli C, Sheehan NA, et al. Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome[J]. *Medicine Statistics*, 2015, 34(21): 2926–2940.
- [17] Dakin SG, Coles M, Sherlock JP, et al. Pathogenic stromal cells as therapeutic targets in joint inflammation [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2018, 14(12): 714–726.
- [18] Akbar M, Gilchrist DS, Kitson SM, et al. Targeting danger molecules in tendinopathy: the HMGB1/TLR4 axis [J]. *RMD Open*, 2017, 3(2): e000456.
- [19] Sunwoo JY, Eliasberg CD, Carballo CB, et al. The role of the macrophage in tendinopathy and tendon healing [J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2020, 38(8): 1666–1675.
- [20] Millar NL, Wei AQ, Molloy TJ, et al. Cytokines and apoptosis in supraspinatus tendinopathy[J]. *Journal of Bone and Joint Surgery – British Volume*, 2009, 91(3): 417–424.
- [21] Gaida JE, Bagge J, Purdam C, et al. Evidence of the TNF- α system in the human Achilles tendon; expression of TNF- α and TNF receptor at both protein and mRNA levels in the tenocytes[J]. *Cells Tissues Organs*, 2012, 196(4): 339–352.
- [22] Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling [J]. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2006, 6(2): 181–190.
- [23] Lu HY, Huang DP, Ransohoff RM, et al. Acute skeletal muscle injury: CCL2 expression by both monocytes and injured muscle is required for repair[J]. *The FASEB Journal*, 2011, 25(10): 3344–3355.
- [24] Bousquenaud M, Schwartz C, Léonard F, et al. Monocyte chemoattractant protein 3 is a homing factor for circulating angiogenic cells[J]. *Cardiovascular Research*, 2012, 94(3): 519–525.
- [25] Shinohara K, Greenfield S, Pan H, et al. Stromal cell-derived factor-1 and monocyte chemoattractant protein-3 improve recruitment of osteogenic cells into sites of musculoskeletal repair[J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2011, 29(7): 1064–1069.
- [26] Huang B, Wang WH, Li QC, et al. Osteoblasts secrete Cxcl9 to regulate angiogenesis in bone[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 13885.
- [27] Van loo G, Bertrand MJM. Death by TNF: a road to inflammation [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2023, 23(5): 289–303.
- [28] Rathinam VAK, Zhao Y, Shao F. Innate immunity to intracellular LPS[J]. *Nature Immunology*, 2019, 20(5): 527–533.
- [29] Jiang L, Liu TZ, Lyu K, et al. Inflammation-related signaling pathways in tendinopathy[J]. *Open Life Science*, 2023, 18(1): 20220729.
- [30] Best KT, Nichols AEC, Knapp E, et al. NF- κ B activation persists into the remodeling phase of tendon healing and promotes myofibroblast survival[J]. *Science Signaling*, 2020, 13(658): eabb7209.
- [31] Millar NL, Murrell GAC, McInnes IB. Inflammatory mechanisms in tendinopathy – towards translation [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2017, 13(2): 110–122.
- [32] Allen JE. IL-4 and IL-13: regulators and effectors of wound repair[J]. *Annual Review of Immunology*, 2023, 41: 229–254.
- [33] Huang Y, Pan M, Shu H, et al. Vascular endothelial growth factor enhances tendon-bone healing by activating Yes-associated protein for angiogenesis induction and rotator cuff Reconstruction in rats[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2020, 121(3): 2343–2353.
- [34] Zhou YQ, Wang JHC. PRP treatment efficacy for tendinopathy: a review of basic science studies[J]. *BioMed Research International*, 2016, 2016: 9103792.
- [35] Vander doelen T, Jelley W. Non-surgical treatment of patellar tendinopathy: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 2020, 23(2): 118–124.
- [36] Padilla S, Sánchez M, Vaquerizo V, et al. Platelet-Rich plasma applications for Achilles tendon repair: a bridge between biology and surgery [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(2): 824.

收稿日期:2024-05-27

(上接第 4037 页)

- [12] Liu H, Ma Y, Lin L, et al. Association between activities of daily living and depressive symptoms among older adults in China; evidence from the CHARLS[J]. *Frontiers in Public Health*, 2023, 11: 1249208.
- [13] Cunha C, Voss G, Andrade R, et al. Is formal social participation associated with cognitive function in middle-aged and older adults? A systematic review with meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Behavioral Sciences*, 2024, 14(4): 262.
- [14] Ai F, Li E, Dong A, et al. Association between disability and cognitive function in older Chinese people: a moderated mediation of social relationships and depressive symptoms[J]. *Frontiers in Public Health*, 2024, 12: 1354877.
- [15] Wang J, Liu N, Zhao X. Association of playing cards or mahjong with cognitive function in Chinese older adults[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(15): 9249.
- [16] Rosenthal E, Brennan L, Xie S, et al. Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia[J]. *Movement Disorders; Official Journal of the Movement Disorder Society*, 2010, 25(9): 1170–1176.
- [17] Pan C, Cao N, Kelifa MO, et al. Age and cohort trends in disability among Chinese older adults [J]. *Frontiers in Public Health*, 2023, 11: 998948.
- [18] Chae SE. Trajectories of activities of daily living according to dementia among middle-aged and older people in South Korea; a longitudinal study from 2006 to 2020 (14 years)[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2024, 15: 1356124.
- [19] Masugi Y, Kawai H, Ejiri M, et al. Early strong predictors of decline in instrumental activities of daily living in community-dwelling older Japanese People [J]. *PLOS One*, 2022, 17(4): e0266614.
- [20] 何福逵,周钰山,谢松洪,等. 休闲生活方式与老年人健康关联研究[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(1): 133–137, 142. He FK, Zhou YS, Xie SH, et al. Association study of leisure lifestyle and health in the elderly [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2024, 51(1): 133–137, 142. (In Chinese)
- [21] Rieker JA, Reales JM, Muinos M, et al. The effects of combined cognitive-physical interventions on cognitive functioning in healthy older adults: A systematic review and multilevel meta-analysis [J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2022, 16: 838968.

收稿日期:2024-06-17