

# 孟德尔随机化探究肌少症与高血压的因果关联及久坐行为的中介作用

吴思淇, 李红越, 王孟樵

成都医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室, 四川 成都 610599

**摘要:**目的 利用孟德尔随机化方法探究肌少症与高血压的因果关联及久坐行为的中介作用。方法 在 IEU Open GWAS 数据库网站获取肌少症各指标、久坐行为(电视观看、电脑使用和驾驶)和高血压的汇总统计数据。首先使用单变量孟德尔随机化调查肌少症各指标与高血压的关联;再使用两步孟德尔随机化探究久坐行为(电视观看、电脑使用和驾驶)是否介导了该因果关联。结果 单变量孟德尔随机化结果显示,肌少症的四个指标均与高血压呈负相关,包括四肢瘦组织( $OR=0.92, 95\% CI: 0.88 \sim 0.96$ )、左握力( $OR=0.78, 95\% CI: 0.66 \sim 0.92$ )、右握力( $OR=0.78, 95\% CI: 0.66 \sim 0.91$ )和步速( $OR=0.20, 95\% CI: 0.14 \sim 0.30$ );此外,两步孟德尔随机化结果显示,电视观看分别在左握力(22.92%)和右握力(23.62%)与高血压的因果关联中起了部分中介作用。结论 肌少症四个指标均与高血压存在负向因果关联,并且电视观看介导了部分左握力和右握力与高血压的因果关联。

**关键词:**孟德尔随机化;肌少症;高血压;久坐行为

中图分类号:R195.1;R544.1 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)22-4165-06

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202408033

## Exploring the causal relationship between sarcopenia and hypertension and the mediating role of sedentary behavior using Mendelian randomization

WU Si - qi, LI Hong - yue, WANG Meng - qiao

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610599, China

**Abstract: Objective** To investigate the causal association between sarcopenia and hypertension and the mediating role of sedentary behavior using Mendelian randomization. **Methods** The summary statistical data of sarcopenia - related indicators, sedentary behavior (television watching, computer use and driving) and hypertension were extracted from IEU Open GWAS database website. Univariate Mendelian randomization was used to explore the association between the indicators of sarcopenia and hypertension, and two - step Mendelian randomization was used to investigate whether sedentary behaviors (television watching, computer use and driving) mediated the causal association. **Results** Univariate Mendelian randomization revealed that all four indicators of sarcopenia were negatively associated with hypertension, including appendicular lean mass ( $OR=0.92, 95\% CI: 0.88 - 0.96$ ), left grip strength ( $OR=0.78, 95\% CI: 0.66 - 0.92$ ), right grip strength ( $OR=0.78, 95\% CI: 0.66 - 0.91$ ) and walking pace ( $OR=0.20, 95\% CI: 0.14 - 0.30$ ). Furthermore, two - step Mendelian randomization showed that television watching partially mediated the causal association between left grip strength (22.92%) and right grip strength (23.62%) and hypertension, respectively. **Conclusion** All four indicators of sarcopenia had negative causal associations with hypertension and that television watching mediated part of the causal association between left and right grip strength and hypertension.

**Keywords:** Mendelian randomization; Sarcopenia; Hypertension; Sedentary behavior

肌少症是一种神经肌肉疾病,其特征在于肌肉萎缩、肌力降低和下肢肌肉功能受损,2019 年欧洲老年

人肌少症工作组指出,肌少症的诊断应考虑三重表现,包括肌肉质量减少、肌肉力量降低和身体机能受损<sup>[1]</sup>。高血压是全球死亡率和残疾的重要因素,是心血管疾病、慢性肾病和认知障碍最常见的可预防风险因素,成功预防和治疗高血压是减少疾病负担和促进世界人口长寿的关键<sup>[2]</sup>。

基金项目:四川省自然科学基金项目(2022NSFC0666)

作者简介:吴思淇(2000—),女,硕士在读,研究方向:流行病学与卫生统计学

通信作者:王孟樵, E-mail: mengqiaowang\_yy@163.com

肌少症患者具有较低的肌肉质量,低肌肉质量与心血管风险因素直接相关,其中包括动脉僵硬度的增加,表明低肌肉质量对血压会产生影响<sup>[1]</sup>。有研究结果显示,肌少症患者中,收缩压更高的人具有更高的死亡率<sup>[3]</sup>。此外,肌少症会导致肌肉功能下降,从而使运动能力降低,损害独立进行日常活动的的能力,增加久坐行为的概率,从而可能导致高血压的发生<sup>[4]</sup>。有许多横断面研究调查了肌少症与高血压之间的因果关联,但其结果可能会受到混杂因素的影响;此外,目前还没有调查久坐行为在肌少症与高血压因果关联间的中介作用的研究。

本研究使用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法调查肌少症与高血压之间的因果关联,探究久坐行为是否介导肌少症与高血压之间的因果关联。孟德尔随机化研究是一种遗传流行病学方法,使用单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量,探索暴露对疾病结局的因果影响,该方法可以减少由于混杂因素和反向因果关系导致的偏倚。研究肌少症与高血压之间的潜在中介因素,可以增强对肌少症导致高血压的发病机制的理解,并识别肌少症患者中的高血压高危人群,通过对该人群进行干预从而降低由于肌少症导致的高血压患病风险,给高血压预防干预政策的建立提供证据。

## 1 研究方法与数据来源

**1.1 研究设计** 孟德尔随机化研究基于全基因组关联数据(Genome-wide association study, GWAS)来估计暴露因素与所关注结局之间的因果关系。工具变量的选择需要满足相关性假设、独立性假设和排他性假设。本研究以握力(左、右)和步速分别作为肌肉力量和身体机能的指标,以四肢瘦组织作为肌肉质量的指标;以电视观看、电脑使用和驾驶行为作为久坐行为指标。首先进行单变量 MR 分析,探索肌少症与高血压的因果关联(效应值记为 $\beta_0$ );然后进行两步 MR 分析:1)第一步:利用单变量 MR 探索肌少症与久坐行为的因果关联(效应值记为 $\beta_1$ );2)利用多变量 MR 分别调整肌少症各指标,分析久坐行为与高血压的因果关联(效应值记为 $\beta_2$ )。使用系数积法计算中介效应( $\beta_1 \times \beta_2$ ),中介比例为中介效应与总效应的比值( $\beta_1 \times \beta_2 / \beta_0$ ),使用 delta 方法计算标准误。暴露与中介变量不能存在双向因果关联,以避免影响中介模型的有效性<sup>[5]</sup>;同时,暴露对结局的直接效应与经中介产生的间接效应的方向应一致<sup>[6]</sup>。

**1.2 数据来源及工具变量提取** 本研究所使用的数据均来源于公开的 GWAS 数据库网站 IEU Open

GWAS(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>),其中四肢瘦组织、步速、左握力、右握力的 GWAS 数据来自英国生物银行,分别纳入了 450 243、459 915、461 026 和 461 089 个样本;高血压的 GWAS 数据来自芬兰生物银行,包含了 55 917 个病例和 162 837 个对照;电视观看、电脑使用和驾驶的 GWAS 数据来自于 GWAS 研究,分别纳入 437 887、360 895 和 310 555 个样本。每个变量的 SNPs 按照严格标准进行筛选:(1)工具变量筛选阈值为全基因组显著性水平( $P < 5 \times 10^{-8}$ );(2)设置相应参数(遗传连锁参数 $r^2 < 0.001$ 和遗传距离 $< 10\ 000$  kb)去除连锁不平衡(Linkage disequilibrium, LD);(3)去除回文工具变量;(4)使用  $F$  统计量来评估工具变量的强度,选择  $F > 10$  的工具变量,以避免弱工具变量偏倚。单变量 MR 的工具变量筛选过程见表 1。

表 1 单变量 MR 工具变量筛选过程

Table 1 Univariate variable MR Instrumental variable screening process

| 变量    | 步骤 1    | 步骤 2 | 步骤 3 | 步骤 4 |
|-------|---------|------|------|------|
| 四肢瘦组织 | 199 463 | 670  | 479  | 479  |
| 左握力   | 15 199  | 151  | 122  | 122  |
| 右握力   | 15 948  | 173  | 138  | 138  |
| 步速    | 3 643   | 57   | 47   | 47   |

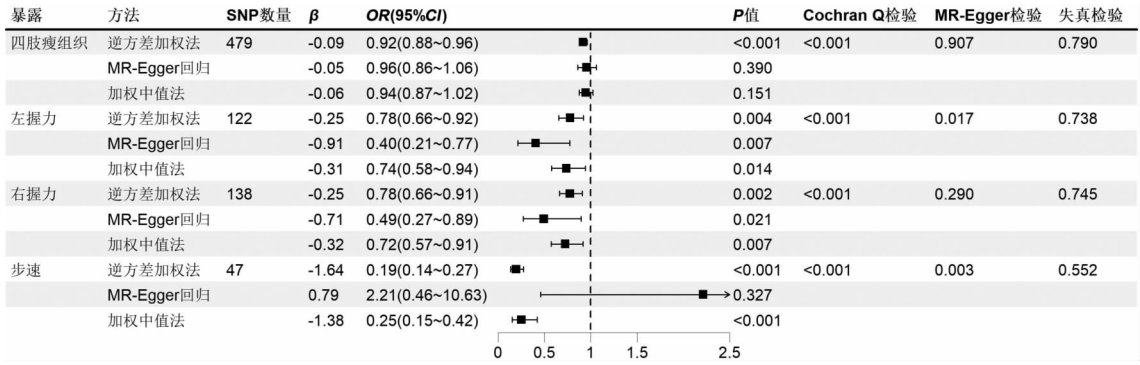
**1.3 统计分析方法** 在单变量 MR 中,逆方差加权(inverse-variance weighted, IVW)法是主要的分析方法,当存在异质性时使用随机效应 IVW,否则使用固定效应 IVW,并采用 MR-Egger 回归和加权中值方法以增加结果的稳定性。采用 Cochran  $Q$  统计量和 MR-Egger 截距评估工具变量的异质性和多效性<sup>[7]</sup>。使用孟德尔随机化多效性残差和离群值(Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)方法剔除具有潜在多效性的工具变量,并利用失真检验评估去除多效性工具变量前后结果是否存在差异<sup>[8-9]</sup>。结合逐一排除法去除使结果产生偏差的 SNP。MR-Steiger 检验用于检验暴露和中介间是否存在反向因果关联<sup>[10]</sup>。在多变量 MR 中, MVMR-IVW 法作为主要分析方法, MVMR-Egger 方法作为补充。使用 Cochran  $Q$  统计量和 MVMR-Egger 截距来评估工具变量之间的异质性和多效性。如果结果的汇总统计量中没有暴露的 SNPs,则用在线平台 LD link(<https://ldlink.nci.nih.gov/>)上确定的高 LD( $r^2 > 0.8$ )的替代 SNPs 来代替。

## 2 结果

### 2.1 单变量 MR

**2.1.1 肌少症各指标与高血压的因果关联** MR 结果见图 1,四肢瘦组织、左握力、右握力和步速均与高血压存在显著因果关联,增加的四肢瘦组织 ( $OR = 0.92, 95\% CI: 0.88 \sim 0.96$ )、左握力 ( $OR = 0.78, 95\% CI: 0.66 \sim 0.92$ )、右握力 ( $OR = 0.78, 95\% CI: 0.66 \sim 0.91$ )和步速 ( $OR = 0.19, 95\% CI: 0.14 \sim 0.27$ )与更低的高血压患病风险有关。Cochran  $Q$  检验结果均 <

0.05,参考随机效应 IVW 结果。MR - Egger 检验结果显示,四肢瘦组织和右握力的  $P > 0.05$ ,不存在多效性;而左握力和步速的  $P < 0.05$ ,提示存在多效性,进一步使用 MR - PRESSO 剔除离群值后,失真检验结果均大于 0.05,表示剔除离群值前后的 MR 结果没有统计学差异。



注:OR:比值比;CI:置信区间。

图 1 肌少症各指标与高血压的因果估计

Fig. 1 Causal estimates of sarcopenia - related indicators and hypertension

**2.2 两步 MR**

**2.2.1 肌少症各指标与久坐行为的因果关联** MR 结果显示四肢瘦组织与电脑使用 ( $OR = 1.05, 95\% CI: 1.04 \sim 1.06$ )和驾驶 ( $OR = 1.02, 95\% CI: 1.01 \sim 1.03$ )呈正相关;与电视观看呈负相关 ( $OR = 0.95, 95\% CI: 0.95 \sim 0.96$ )。左握力与电脑使用 ( $OR = 1.07, 95\% CI: 1.03 \sim 1.11$ )、驾驶 ( $OR = 1.09, 95\% CI: 1.06 \sim 1.11$ )呈正相关;与电视观看 ( $OR = 0.89, 95\% CI = 0.86 \sim 0.92$ )呈负相关。右握力与电脑使用 ( $OR = 1.05, 95\% CI: 1.02 \sim 1.09$ )、驾驶 ( $OR = 1.06, 95\% CI: 1.03 \sim 1.09$ )呈正相关,而与电视观看 ( $OR = 0.90, 95\% CI: 0.87 \sim 0.93$ )呈负相关。步速与电脑使用 ( $OR = 1.23, 95\% CI = 1.13 \sim 1.33$ )呈正相关,与电视观看 ( $OR = 0.60, 95\% CI: 0.55 \sim 0.65$ )和驾驶 ( $OR = 0.86, 95\% CI: 0.80 \sim 0.92$ )呈负相关。Cochran  $Q$  检验结果均 < 0.05,参考随机效应 IVW 模型结果。MR - Egger 检验结果显示不存在多效性。MR -

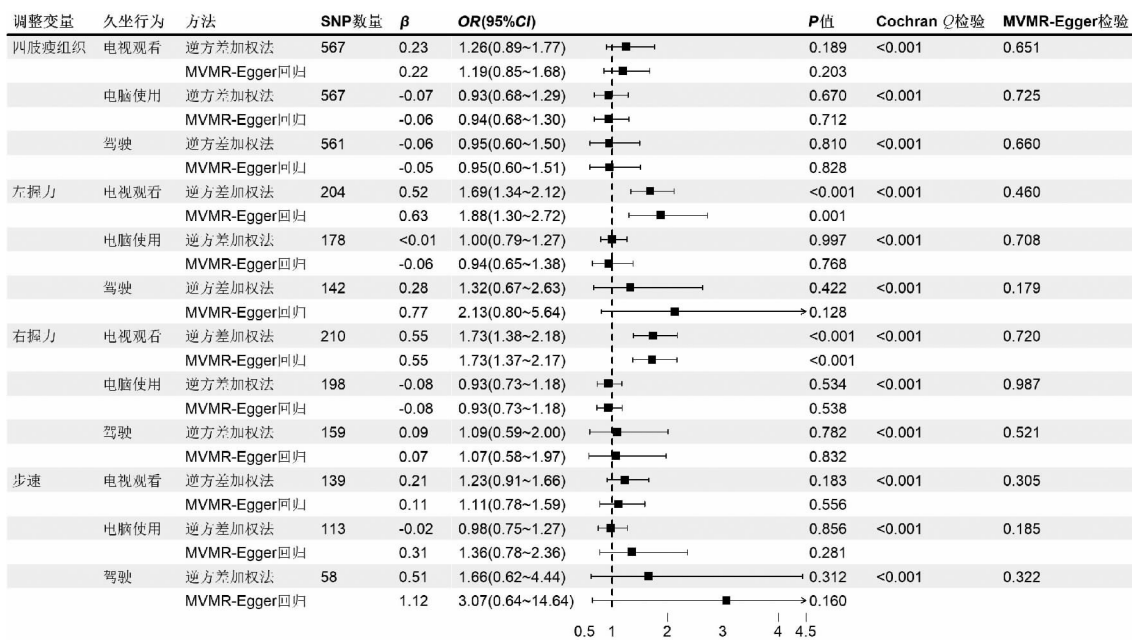
Steiger 检验结果得肌少症各指标与久坐行为之间不存在双向因果关联。

**2.2.2 潜在中介因素与高血压的因果关联** 与各肌少症指标存在显著因果关联的久坐行为进行多变量 MR 分析。结果显示,电视观看独立于左握力 ( $OR = 1.69, 95\% CI: 1.34 \sim 2.12$ )和右握力 ( $OR = 1.73, 95\% CI: 1.38 \sim 2.18$ )与高血压显著相关,结果见图 2。Cochran  $Q$  检验结果均 < 0.05,参考随机效应 IVW 模型结果,MVMR - Egger 检验结果显示不存在多效性。

**2.3 中介效应及中介比例** 第二步中与高血压存在显著因果关联的久坐行为作为最终纳入的中介变量,其中介效应与直接效应方向均相同,中介效应等信息见表 2。左握力与高血压的因果关系中,电视观看的中介效应为 -0.06 (-0.09 ~ -0.03),介导了 22.92% 的因果效应;右握力与高血压的因果关系中,电视观看的中介效应为 -0.06 (-0.09 ~ -0.03),介导了 23.62% 的因果效应。

表 2 中介效应及其比例  
Table 2 Mediation effects and their proportions

| 中介   | $\beta_0 (SE)$ | $\beta_1 (SE)$ | $\beta_2 (SE)$ | 中介效应(95% CI)         | 中介比例(%) |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------------|---------|
| 左握力  |                |                |                |                      |         |
| 电视观看 | -0.25(0.09)    | -0.11(0.02)    | 0.52(0.12)     | -0.06(-0.09 ~ -0.03) | 22.92%  |
| 右握力  |                |                |                |                      |         |
| 电视观看 | -0.25(0.08)    | -0.11(0.02)    | 0.55(0.12)     | -0.06(-0.09 ~ -0.03) | 23.62%  |



注:OR:比值比;CI:置信区间。

图 2 显著久坐行为与高血压的因果估计

Fig. 2 Causal estimation of significant sedentary behavior and hypertension

### 3 讨论

我们的研究综合评估了肌少症与高血压的遗传关联,结果显示,肌肉质量减少、肌肉力量不足和身体机能受损是高血压的危险因素,提示对肌肉质量、力量以及身体机能的监测是预防肌少症人群患高血压的关键因素。此外,本次研究结果提示肌少症患者的久坐行为风险的提高可能会增加高血压的患病风险。

在老年人中进行的一项横断面研究结果显示,患有肌少症的老年人具有更高的高血压患病风险<sup>[11]</sup>;同样的,两项 Meta 分析结果均表明肌少症是高血压的危险因素<sup>[4,12]</sup>。还有观察性研究以 ASM/Wt(四肢骨骼肌质量除以重量)代表肌肉质量,结果显示 ASM/Wt 是高血压的保护因素<sup>[13]</sup>。我们的 MR 研究结果显示遗传预测的四肢瘦组织与更低的高血压患病风险有关,与先前的研究结果一致。手握力在研究中被广泛用作肌肉力量的指标,一项横断面研究结果表明,中年人和身体残疾老年人的手握力越高,患高血压的风险越低<sup>[14]</sup>。在先前进行的一项为期 12 年的队列研究调查了步速与高血压的关联,结果表明更快的步速与更低的高血压患病风险相关;另一项队列研究结果同样认为,即使是轻微的步速增加,也与高血压的发病呈反向因果关联<sup>[15]</sup>,与我们的 MR 研究结果相同。

本研究以握力作为肌肉力量指标,结果显示,肌肉力量的增加会导致电视观看这种久坐行为的减少。研究表明,肌少症患者肌肉质量的退化会导致肌肉力

量降低,随后影响身体机能,使身体活动能力受损,主要表现为身体虚弱、平衡能力降低和活动受限。一项观察性研究结果显示,肌少症患者比非肌少症患者具有更高的久坐行为<sup>[16]</sup>。由于肌少症患者具有更低的肌肉质量和肌肉强度,导致肌肉协调性降低,从而直接影响下肢运动系统<sup>[17]</sup>,此外,由肌少症导致的虚弱会减少体育锻炼的发生,而经常久坐不动的人群中,体育锻炼耗能仅占其每日能量消耗的 25%,该结果与我们的研究结果暗示肌少症对于久坐人群的危害可能更大<sup>[18]</sup>。Cuoco 等学者<sup>[19]</sup>使用 1 次重复最大值(1 repetition maximum, 1RM)作为肌肉力量指标,测量老年人中的肌肉力量与身体功能的关联。结果显示肌肉力量与习惯性步态速度、爬楼梯和从椅子上起身存在正相关,这表明肌肉力量的增加有助于下肢肌肉功能的表现,从而减少久坐行为。然而,久坐行为可能导致高血压的发生。有观察性研究在高血压高危人群中,通过短暂的步行中断久坐行为,结果表明可显著降低静息收缩压和舒张压<sup>[20]</sup>。一项基于英国生物库的队列研究调查了不同久坐行为与高血压发病的关联,结果显示电视观看这种久坐行为与新发性高血压存在正向关联<sup>[21]</sup>。有研究表明,常见的久坐行为(电视观看、电脑使用等)所需新陈代谢需求较低,由于肌肉内的低代谢需求导致的毛细血管闭合而减少了血流<sup>[22]</sup>。因此,血管切应力降低,通过相关内皮介质促进血管收缩,从而增加外周阻力并通过血管树多个层次导致高血压。此外,白天长时间的坐姿会导致下肢液体积聚,该积聚现象在夜晚转移到大脑喙

侧,可能引发夜间高血压<sup>[23]</sup>。以上发现表明,应该更加重视以电视观看为主的久坐行为在肌少症患者中的变化,进行早期干预可能会降低高血压的发病率。总之,我们的研究为预防高血压提供了理论基础,监测这些风险变化有助于降低高血压的患病率,从而降低心血管疾病的死亡率。

本次研究使用 MR 研究,可以最大限度的避免观察性研究局限性(反向因果关系和混杂因素)引起的偏差;此外,本次研究选择的工具变量与暴露显著相关,每个工具变量的  $F$  值均大于 10,从而避免了弱工具变量偏倚;逐一排除法未发现使结果产生显著差异的工具变量。同时,本次研究也存在一定局限性。由于本次使用的 GWAS 数据均来自欧洲人群,将研究结论应用于不同种族人群时,可能会出现差异。同时,由于四肢瘦组织与年龄和性别密切相关,由于缺乏个体水平数据,本次研究未能在各亚群中调查四肢瘦组织与高血压之间的关联,从而缺乏针对不同人群亚组的高血压进展机制的研究结果。

综上所述,本研究确定了肌少症与高血压之间的因果关联,并发现久坐行为在肌少症与高血压的因果关联中起一定中介作用。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

- Jurdana M, Žibera L. Sarcopenic obesity and hypertension in elderly patients: a narrative review of pathophysiology and management strategies [J]. *Annali Dell' Istituto Superiore di Sanita*, 2023, 59(3): 231–239.
- Xu XP, Guo T, Liu ZF, et al. A systematic review of patient preferences, expectations, and values for the management and treatment of hypertension[J]. *Patient Preference and Adherence*, 2022, 16: 2867–2876.
- Yamaguchi R, Katayama O, Lee S, et al. Association of sarcopenia and systolic blood pressure with mortality: A 5-year longitudinal study [J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2023, 110: 104988.
- Quan YW, Wang C, Wang LF, et al. Geriatric sarcopenia is associated with hypertension: A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Hypertension*, 2023, 25(9): 808–816.
- Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2021, 36(5): 465–478.
- Ye CJ, Kong LJ, Wang YN, et al. Causal associations of sarcopenia-related traits with cardiometabolic disease and Alzheimer's disease and the mediating role of insulin resistance: A Mendelian randomization study[J]. *Aging Cell*, 2023, 22(9): e13923.
- Zhao YY, Quan EX, Zeng T, et al. Type 1 diabetes, its complications, and non-ischemic cardiomyopathy: a mendelian randomization study of European ancestry [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2024, 23(1): 31.
- Bowden J, Spiller W, Del Greco MF, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two-sample summary data Mendelian randomization via the Radial plot and Radial regression[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2018, 47(6): 2100.
- Qiu YJ, Wei XZ, Tao YC, et al. Causal association of leisure sedentary behavior and cervical spondylosis, sciatica, intervertebral disk disorders, and low back pain: a Mendelian randomization study[J]. *Frontiers in Public Health*, 2024, 12: 1284594.
- Huang QY, Guo JL, Zhao HJ, et al. The associations of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease with bone mineral density and the mediation of serum 25-Hydroxyvitamin D: A bidirectional and two-step Mendelian randomization [J]. *PLOS One*, 2023, 18(10): e0292881.
- Han K, Park YM, Kwon HS, et al. Sarcopenia as a determinant of blood pressure in older Koreans: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2008–2010[J]. *PLOS One*, 2014, 9(1): e86902.
- Bai TT, Fang F, Li FK, et al. Sarcopenia is associated with hypertension in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Geriatrics*, 2020, 20(1): 279.
- Park SH, Park JH, Song PS, et al. Sarcopenic obesity as an Independent risk factor of hypertension [J]. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2013, 7(6): 420–425.
- Xu LY, Cai XW, Zhang YM, et al. The offsetting relationship between hand grip strength and hypertension: A cross-sectional study from physically disabled over 50 years old in China [J]. *PLOS One*, 2024, 19(6): e0300314.
- Etzig C, Gea A, Martínez-González MÁ, et al. The association between self-perceived walking pace with the incidence of hypertension: the 'Seguimiento Universidad de Navarra' cohort [J]. *Journal of Hypertension*, 2021, 39(6): 1188–1194.
- Haigis D, Wagner S, Pomiersky R, et al. [Sarcopenia, physical activity and sedentary behavior among nursing home residents in Germany][J]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 2024, 57(5): 395–401.
- 王焕如,于翰,邵晋康.肌肉减少症研究进展[J].*中国骨质疏松杂志*,2022,28(2):304–307.
- Wang HR, Yu H, Shao JK. Research progress on sarcopenia[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2022, 28(2): 304–307. (In Chinese)
- Freiberger E, Sieber C, Pfeifer K. Physical activity, exercise, and sarcopenia – future challenges [J]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2011, 161(17–18): 416–425.
- Cuoco A, Callahan DM, Sayers S, et al. Impact of muscle power and force on gait speed in disabled older men and women[J]. *The Journals of Gerontology. Series a, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2004, 59(11): 1200–1206.
- Larsen RN, Kingwell BA, Sethi P, et al. Breaking up prolonged sitting reduces resting blood pressure in overweight/obese adults [J]. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 2014, 24(9): 976–982.

临床诊疗和疾病管理过程中应重点关注初诊为脑型、文化程度低、社会支持水平低、药物依从性差的患者, 加强健康宣教, 提高治疗依从性, 改善治疗效果。此外, 适度的低铜饮食对于 WD 维持治疗中疾病改善仍是具有重要意义。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease[J]. *Seminars in Liver Disease*, 2000, 20(3): 353-364.
- [2] 程楠, 韩咏竹. 肝豆状核变性的分子诊断与治疗[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2018, 10(4): 217-221, 227.  
Cheng N, Han YZ. Molecular diagnosis and therapy of hepatolenticular degeneration[J]. *Journal of Molecular Diagnosis and Therapy*, 2018, 10(4): 217-221, 227. (In Chinese)
- [3] Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease[J]. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2018, 4(1): 21.
- [4] Guindi M. Wilson disease[J]. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2019, 36(6): 415-422.
- [5] 中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组. 肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(1): 9-20.  
Genetic Metabolic Liver Disease Cooperative Group of Liver Disease Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration (2022 edition)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2022, 30(1): 9-20. (In Chinese)
- [6] 肖水源. 《社会支持评定量表》的理论基础与研究应用[J]. *临床精神医学杂志*, 1994, (2): 98-100.  
Xiao SY. Theoretical basis and research application of the Social Support Rating Scale[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1994, (2): 98-100. (In Chinese)
- [7] Morisky DE, Ang A, Krousel-wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting[J]. *Journal of Clinical Hypertension*, 2008, 10(5): 348-354.
- [8] 韩永升, 王训, 韩咏竹, 等. 中文版统一肝豆状核变性评分量表的信度和效度的研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2013, 26(4): 241-243.  
Han YS, Wang X, Han YZ, et al. Study of reliability and validity of Chinese version of united Wilson's disease rating scale[J]. *Journal of Clinical Neurology*, 2013, 26(4): 241-243. (In Chinese)
- [9] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: wilson's disease[J]. *Journal of Hepatology*, 2012, 56(3): 671-685.
- [10] Leinweber B, Möller JC, Scherag A, et al. Evaluation of the unified wilson's disease rating scale (UWDRS) in German patients with treated wilson's disease[J]. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 2008, 23(1): 54-62.
- [11] 章悦. 中国肝豆状核变性患者的量表编制及头影测量研究[D]. 上海: 复旦大学, 2014.  
Zhang Y. Scale preparation and cephalometric measurement in Chinese patients with Wilson disease[D]. Shanghai: Fudan University, 2014. (In Chinese)
- [12] Hatchell N, Ball N, Wynne-Cattanach K, et al. WED-134 Treatment adherence and associated clinical outcomes for Wilson disease patients: a real-world, retrospective, multinational survey[J]. *Journal of Hepatology*, 2024, 80: S707.
- [13] 付鹏钰, 叶冰, 韩涵, 等. 河南省居民膳食中铜摄入量及其风险评估[J]. *中国食品卫生杂志*, 2023, 35(6): 878-883.  
Fu PY, Ye B, Han H, et al. Risk assessment of food Copper content in He'nan population[J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2023, 35(6): 878-883. (In Chinese)
- [14] 许炎煌, 范建高. 肝豆状核变性的限铜饮食治疗[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(1): 148-151.  
Xu YH, Fan JG. Dietary Copper restriction in patients with hepatolenticular degeneration[J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2022, 25(1): 148-151. (In Chinese)
- [15] Russell K, Gillanders LK, Orr DW, et al. Dietary Copper restriction in Wilson's disease[J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2018, 72(3): 326-331.
- [16] 牛飞. 肝豆状核变性患者中西药服用依从性调查及影响因素分析[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.  
Niu F. Investigation of compliance and analysis of influencing factors in patients with Wilson disease[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2023. (In Chinese)
- [17] 李小云, 张银萍, 郭晓元. 社会支持与护理[J]. *国外医学: 护理学分册*, 2002, 21(12): 545-549.  
Li XY, Zhang YP, Guo XY. Social support and nursing care[J]. *Foreign Medical Sciences*, 2002, 21(12): 545-549. (In Chinese)
- [18] 刘艳华. 肝豆状核变性患者生存质量与社会支持状况及其相关分析[J]. *现代临床护理*, 2013(3): 44-47.  
Liu YH. Correlation between the Life quality and social supports in patients with hepatolenticular degeneration[J]. *Modern Clinical Nursing*, 2013(3): 44-47. (In Chinese)
- [21] Yang S, Ye Z, Liu M, et al. Different sedentary behaviors, genetic susceptibility of hypertension, and new-onset hypertension: Mediating effects of body mass index and grip strength[J]. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2024, 34(1): e14539.
- [22] Lee JH, Lee HS, Cho AR, et al. Relationship between muscle mass index and LDL cholesterol target levels: Analysis of two studies of the Korean population[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 325: 1-7.
- [23] Dempsey PC, Larsen RN, Dunstan DW, et al. Sitting less and moving more: implications for hypertension[J]. *Hypertension*, 2018, 72(5): 1037-1046.

收稿日期: 2024-08-12

收稿日期: 2024-08-03

(上接第 4169 页)