

# 遗传预测的氨基葡萄糖与骨折发生的关联研究

朱江波, 周进宇, 韩韬, 邓琴, 侯娇娇, 沙琳娜, 姜侠, 孙蕾

四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院, 四川 成都 610041

**摘要:**目的 采用两样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法分析氨基葡萄糖与骨折发生风险之间的因果关联。方法 本研究基于欧洲人群的氨基葡萄糖与骨折的全基因组关联研究汇总数据, 首先采用逆方差加权法、MR-Egger 回归法、加权中位数法和 MR-PRESSO 进行单变量 MR 分析。通过排除回文结构工具变量、逐个剔除检验和反向 MR 进行敏感性分析, 验证结果的稳健性。最后采用多变量 MR 分析评估氨基葡萄糖对骨折发生的独立效应。结果 单变量逆方差加权法的分析结果表明, 遗传预测的氨基葡萄糖与骨折发生风险降低有关 ( $OR=0.94, 95\%CI: 0.90 \sim 0.99, P=0.015$ )。此外, MR-Egger 回归法、加权中位数法和 MR-PRESSO 得出的结果与逆方差加权法一致。敏感性分析进一步验证了结果的稳定性。在多变量 MR 分析中, 经校正软骨素、维生素补充剂及骨关节炎的潜在影响后, 结果仍支持氨基葡萄糖与骨折发生风险之间存在负向因果关系(校正软骨素:  $OR=0.61, 95\%CI: 0.46 \sim 0.80, P=4.1 \times 10^{-4}$ ; 校正维生素:  $OR=0.87, 95\%CI: 0.81 \sim 0.93, P=1.1 \times 10^{-4}$ ; 校正骨关节炎:  $OR=0.46, 95\%CI: 0.29 \sim 0.73, P=9.7 \times 10^{-4}$ )。结论 氨基葡萄糖能够降低骨折发生风险。

**关键词:**氨基葡萄糖; 骨折; 孟德尔随机化; 因果推断

中图分类号: R683; R977.6 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)09-1705-08

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202501216

## Genetic prediction of the association between glucosamine and fracture occurrence

ZHU Jiang-bo, ZHOU Jin-yu, HAN Tao, DENG Qin, HOU Jiao-jiao, SHA Lin-na, JIANG Xia, SUN Lei

West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

**Abstract: Objective** To analyze the causal association between glucosamine and the risk of fracture using the two-sample Mendelian randomization (MR) method. **Methods** This study was based on the summary data of genome-wide association studies of glucosamine and fracture in the European population. First, univariate MR analysis was performed using the inverse-variance weighted method, MR-Egger regression method, weighted median method, and MR-PRESSO. Sensitivity analysis was conducted by excluding palindromic instrumental variables, leave-one-out analysis, and reverse MR to verify the robustness of the results. Finally, multivariate MR analysis was used to evaluate the independent effect of glucosamine on fracture occurrence. **Results** The results of the univariate inverse-variance weighted method showed that genetically predicted glucosamine was associated with a reduced risk of fracture ( $OR=0.94, 95\%CI: 0.90-0.99, P=0.015$ ). In addition, the results obtained by the MR-Egger regression method, weighted median method, and MR-PRESSO were consistent with those of the inverse-variance weighted method. Sensitivity analysis further verified the stability of the results. In the multivariate MR analysis, after adjusting for the potential effects of chondroitin, vitamin supplements, and osteoarthritis, the results still supported a negative causal relationship between glucosamine and the risk of fracture (adjusted for chondroitin:  $OR=0.61, 95\%CI: 0.46-0.80, P=4.1 \times 10^{-4}$ ; adjusted for vitamins:  $OR=0.87, 95\%CI: 0.81-0.93, P=1.1 \times 10^{-4}$ ; adjusted for osteoarthritis:  $OR=0.46, 95\%CI: 0.29-0.73, P=9.7 \times 10^{-4}$ ). **Conclusion** Glucosamine can reduce the risk of fracture.

**Keywords:** Glucosamine; Fracture; Mendelian randomization; Causal inference

骨折(fracture)是指骨质完整性及连续性部分或完全断裂的一种疾病, 通常是骨质疏松症的严重并发症, 多见于老年人, 最常发生在髋部、脊柱和桡骨远端。随着全球人口老龄化的加剧, 骨折已成为日益受

到关注的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。全球疾病负担研究报告显示, 2019 年全球新发骨折病例高达 1.78 亿<sup>[2]</sup>; 而 2019 年中国骨折的发病率已达到每 10 万人 1 496 例<sup>[3]</sup>, 骨折的发病率和疾病负担呈现逐年上升趋势。研究表明, 骨折的发生与种族、年龄、职业、生活方式及遗传因素密切相关<sup>[4]</sup>。识别并干预可改变的危险因素, 对于预防骨折发生具有重要的公共卫生意义。

基金项目: 四川省科技厅自然科学基金创新研究群体(2024NSFTD0030)

作者简介: 朱江波(1998—), 女, 硕士在读, 研究方向: 营养与健康

通信作者: 孙蕾, E-mail: 395364912@qq.com

氨基葡萄糖(glucosamine)是形成人体软骨细胞的重要组成成分,广泛用于缓解骨关节炎和关节不适<sup>[5]</sup>,同时也常作为营养补充剂使用<sup>[6]</sup>。现有研究表明,氨基葡萄糖具有抗炎作用<sup>[7]</sup>,并可能对多种疾病产生积极影响,包括预防结直肠癌<sup>[8]</sup>、心血管疾病<sup>[9]</sup>、2型糖尿病<sup>[10]</sup>和痴呆<sup>[11]</sup>等。在骨骼健康方面,除了用于治疗骨关节炎,研究还发现,氨基葡萄糖通过调节与骨代谢相关的信号通路(如 Wnt/ $\beta$ -catenin)<sup>[12]</sup>,可能有助于促进骨基质合成、减缓骨吸收,从而对降低骨折风险产生一定影响。然而,关于氨基葡萄糖与骨折之间的关系,目前的研究仍较为有限。部分动物实验和临床试验表明,氨基葡萄糖可能有助于骨折愈合<sup>[13-14]</sup>。而一项社区干预试验则表明,氨基葡萄糖联合运动对骨折发生率并无显著影响<sup>[15]</sup>。因此,关于氨基葡萄糖是否能够有效降低骨折发生风险,现有研究结果尚不一致。

传统流行病学研究设计易受混杂因素和反向因果关联的影响,而干预试验则常面临样本量小、干预时间短及研究对象易失访等限制。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种依托遗传学原理的因果分析方法<sup>[16]</sup>。该技术基于全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)的大规模数据,将基因中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(instrument variable, IV),以探讨暴露因素与结局之间的因果关系。然而,

目前尚未有 MR 研究探讨氨基葡萄糖与骨折发生之间的因果关联。因此,本研究使用公开的欧洲人群大样本 GWAS 汇总数据,通过两样本单变量 MR 分析探索氨基葡萄糖与骨折发生之间是否存在因果关联,并运用多变量 MR 方法调整与氨基葡萄糖使用相关的软骨素、维生素补充剂及骨关节炎,以评估氨基葡萄糖对骨折发生的独立效应。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

氨基葡萄糖、软骨素、维生素补充剂和骨关节炎的 GWAS 数据均来自英国生物银行(UK Biobank, UKB),其中,氨基葡萄糖、软骨素、维生素补充剂的摄入信息由参与者自我报告,骨关节炎由临床医生诊断或参与者自我报告<sup>[17]</sup>。本研究使用了基于 Neale 实验室(<http://www.nealelab.is/uk-biobank>)发布的 361 194 名英国白人参与者的 GWAS 汇总数据,具体包括 360 016 名参与者的氨基葡萄糖数据、361 141 名参与者的软骨素数据、54 162 名参与者的维生素数据以及 462 933 名参与者的骨关节炎数据<sup>[11]</sup>。骨折的 GWAS 数据来自 GEFOS (GEnetic Factors for Osteoporosis Consortium),该数据集包含 416 795 名欧洲血统参与者,其中骨折患者共 53 184 名,骨折病例的评估方式为临床医生诊断或参与者自我报告<sup>[18]</sup>。本研究使用的数据均为公开发表的 GWAS 汇总数据,所有原始研究均已获得伦理批准,无需额外的伦理批准。以上所有数据均在欧洲人群中获得,见表 1。

表 1 GWAS 汇总数据来源和描述

Table 1 Source and description of GWAS summary statistics

表型	样本量(病例数)	性别	人种	数据来源
氨基葡萄糖	360 016 (75 603)	男女混合	欧洲人群	UKB WGS consortium
软骨素	361 141 (6 498)	男女混合	欧洲人群	UKB WGS consortium
维生素补充剂	54 162 (23 289)	男女混合	欧洲人群	UKB WGS consortium
骨关节炎	462 933(38 472)	男女混合	欧洲人群	UKB WGS consortium
骨折	416 795 (53 184)	男女混合	欧洲人群	GEFOS

注:WGS 为全基因组测序。

### 1.2 研究设计

本研究首先运用单变量 MR 方法探索氨基葡萄糖与骨折发生之间的因果关联。将氨基葡萄糖作为暴露因素,选取与其显著相关的 SNPs 作为 IVs,以骨折作为结局变量。采用 MR 方法进行因果推断必须符合三个基本假设<sup>[19]</sup>:(1)IVs(G)必须与暴露因素(X)显著相关,即“相关性”假设;(2)IVs(G)需独立于暴露-结局(X-Y)之间的混杂因素(U),即“独立性”假设;(3)IVs(G)对结局变量(Y)的影响只能通过暴露因素(X)间接产生,而不能直接作用于结局,即“排他性”假设。相关原理见图 1A。

由于氨基葡萄糖使用者可能更倾向于同时使用

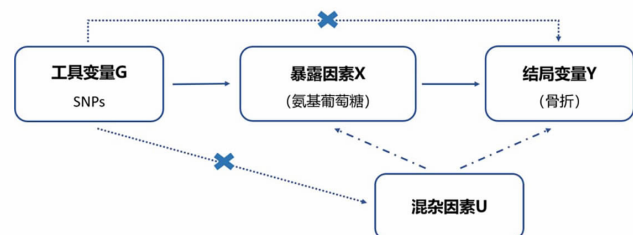
软骨素或其他维生素补充剂,是否患有骨关节炎也可能影响氨基葡萄糖的使用行为。因此,本研究进一步采用多变量 MR 方法,在调整软骨素、维生素补充剂及骨关节炎后,评估氨基葡萄糖对骨折发生的独立因果效应。相关方法原理见图 1B。

### 1.3 IVs 的选择

本研究筛选了每个暴露因素在 GWAS 中达到显著阈值的 SNPs 作为 IVs:对于维生素补充剂,由于其遗传信号解释力较弱,采用较宽松阈值( $P < 5 \times 10^{-6}$ );其他暴露因素的筛选标准均为  $P < 5 \times 10^{-8}$ 。同时,为确保 IVs 的独立性,筛选的 SNPs 需满足互不相关的要求(即 SNPs 之间相隔超过 10 000

kb 且  $R^2 < 0.001$ )。为满足“排他性”假设,排除了与结局密切相关的 SNPs。此外,本研究还剔除了回文 SNPs,并通过计算  $F$  统计量评估 IVs 的强度。 $F$  统计量的计算公式为:  $F = (\frac{N-k-1}{k}) \times (\frac{R^2}{1-R^2})$ , 其中,  $R^2$  采用近似公式  $R^2 = 2 \times EAF \times (1-EAF) \times \beta^2$  计算。这里  $N$  指氨基葡萄糖 GWAS 的样本量,  $k$  表示纳入的 SNPs 数量,  $R^2$  表示所选 SNPs 能够解释暴露因素的比例,  $EAF$  为效应等位基因频率,  $\beta$  是对暴露因素的遗传效应估计。当  $F \geq 10$  时, MR 分析中发生弱 IVs 偏倚的风险较低。

A 单变量孟德尔随机化



B 多变量孟德尔随机化

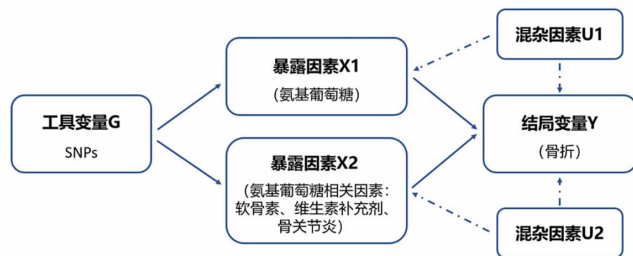


图 1 MR 方法示意图

Figure 1 Schematic diagram outlining the Mendelian randomization approach

1.4 统计分析 研究采用随机效应模型逆方差加权法 (inverse-variance-weighted, IVW) 作为主要分析工具, 并通过 MR-Egger 回归法、加权中位数法以及

MR-PRESSO 对结果的可靠性和一致性进行了验证。在 IVs 不具有多效性的情况下, 首选 IVW 法, 因为在这种条件下, IVW 法可以为因果效应提供无偏且最有效的估计值<sup>[20]</sup>。MR-Egger 回归法可有效降低“水平多效性”存在时可能引发的 MR 结果估计偏差<sup>[21]</sup>。然而, 若少于 50% 的 IVs 存在水平多效性, 则应考虑使用 MR-PRESSO 进行分析<sup>[22]</sup>。当至少 50% 的 SNPs 为有效 IVs 时, 采用加权中位数法可对 MR 分析的因果效应进行无偏估计<sup>[23]</sup>。若 IVW 方法的  $P < 0.05$ , 并且与其他 MR 分析方法所得结果方向一致, 则可认定因果关联有统计学意义。

本研究还进行了三项敏感性分析。首先, 采用 IVW 对去除回文结构后的效应值进行计算, 以确保效应等位基因能够被正确识别; 其次, 采取逐个剔除检验方法, 每次去除一个 SNP, 利用剩余的 SNPs 进行 IVW 分析, 以排除非特异性 SNP 对结果的影响<sup>[24]</sup>; 最后, 进行反向 MR 分析, 即以骨折为暴露因素、氨基葡萄糖为结局因素, 检验因果关系方向是否正确。

在上述分析基础上, 本研究运用多变量 MR 方法, 通过调整软骨素、维生素补充剂和骨关节炎以评估氨基葡萄糖对骨折发生的独立效应。

所有统计分析均在 R 4.2.3 软件中借助“TwoSampleMR”和“MRInstruments”等软件包实施, 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 IVs 筛选结果 经过筛选, 本研究共选取了 10 个与氨基葡萄糖显著相关的 SNPs 作为 IVs, 见表 2。每个 SNP 的  $F$  统计量均大于 10, 表明这些 SNPs 与氨基葡萄糖存在强相关性, 弱 IVs 偏倚的风险较低。此外, 用于多变量 MR 分析的软骨素、维生素补充剂及骨关节炎相关 IVs 的筛选结果分别见表 3 ~ 5。

表 2 作为 IVs 的氨基葡萄糖相关 SNPs 基本信息

Table 2 Summary information on glucosamine SNPs used as IVs

SNP	CHR	POS	A1	A2	Beta	$s_e$	P-value	F-statistics
rs10740101	10	64746142	G	A	0.127	0.001	$4.42 \times 10^{-8}$	56
rs10840899	12	17996887	A	G	-0.108	0.001	$4.75 \times 10^{-8}$	43
rs1509952	10	64739668	T	C	0.127	0.001	$3.96 \times 10^{-8}$	55
rs4746746	10	64699981	T	C	0.126	0.001	$4.81 \times 10^{-8}$	58
rs6479846	10	64655471	C	A	0.126	0.001	$4.87 \times 10^{-8}$	55
rs6479848	10	64659101	C	T	0.126	0.001	$4.94 \times 10^{-8}$	52
rs6479860	10	64745865	T	C	0.127	0.001	$4.58 \times 10^{-8}$	56
rs7100204	10	64640543	C	T	0.127	0.001	$4.02 \times 10^{-8}$	50
rs7100320	10	64640594	C	T	0.129	0.001	$2.91 \times 10^{-8}$	58
rs7665570	4	42152351	A	C	0.123	0.001	$4.34 \times 10^{-8}$	46

注: A1 效应等位基因; A2 其他等位基因; CHR 为染色体; POS 为碱基对位置;  $s_e$  为标准误。

表 3 作为 IVs 的软骨素相关 SNPs 基本信息  
**Table 3** Summary information on chondroitin SNPs used as IVs

SNP	CHR	POS	A1	A2	Beta	$s_{\bar{x}}$	<i>P</i> -value
rs10238899	7	153492868	C	T	-0.128	0.001	$2.81 \times 10^{-8}$
rs10246938	7	153466423	T	A	-0.129	0.001	$1.31 \times 10^{-8}$
rs10247195	7	153466623	G	A	-0.129	0.001	$1.34 \times 10^{-8}$
rs10263816	7	153470742	G	A	-0.129	0.001	$1.28 \times 10^{-8}$
rs10268402	7	153485627	C	T	-0.125	0.001	$3.73 \times 10^{-8}$
rs10282264	7	153492809	T	C	-0.125	0.001	$3.97 \times 10^{-8}$
rs11240229	1	204576522	T	C	0.163	0.001	$5.55 \times 10^{-9}$
rs11584700	1	204576983	G	A	0.163	0.001	$5.23 \times 10^{-9}$
rs11588857	1	204587047	A	G	0.164	0.001	$4.16 \times 10^{-9}$
rs12040459	1	204564558	A	G	0.157	0.001	$2.71 \times 10^{-8}$
rs12040520	1	204564762	A	G	0.153	0.001	$4.31 \times 10^{-8}$
rs12044599	1	204564714	G	A	0.153	0.001	$4.18 \times 10^{-8}$
rs12046747	1	204593696	A	G	0.154	0.001	$2.02 \times 10^{-8}$
rs16853666	1	204403856	C	T	0.154	0.001	$3.30 \times 10^{-8}$
rs16854023	1	204551830	C	T	0.170	0.001	$5.47 \times 10^{-9}$
rs2098112	7	153487944	A	G	-0.124	0.001	$4.19 \times 10^{-8}$
rs2159462	7	153478989	A	G	-0.127	0.001	$2.49 \times 10^{-8}$
rs2533123	7	153483021	G	A	-0.125	0.001	$3.61 \times 10^{-8}$
rs2533125	7	153473188	G	A	-0.128	0.001	$1.81 \times 10^{-8}$
rs2533126	7	153473086	A	G	-0.128	0.001	$1.81 \times 10^{-8}$
rs2533128	7	153471543	G	A	-0.127	0.001	$2.07 \times 10^{-8}$
rs2533133	7	153466068	A	G	-0.129	0.001	$1.47 \times 10^{-8}$
rs2533137	7	153465680	C	G	-0.128	0.001	$1.74 \times 10^{-8}$
rs2533145	7	153463438	G	T	-0.129	0.001	$1.29 \times 10^{-8}$
rs2533148	7	153462806	C	T	-0.130	0.001	$1.11 \times 10^{-8}$
rs2533196	7	153489530	A	G	-0.128	0.001	$2.85 \times 10^{-8}$
rs2533273	7	153485282	A	C	-0.131	0.001	$9.57 \times 10^{-9}$
rs2538462	7	153497853	C	T	-0.137	0.001	$3.73 \times 10^{-8}$
rs2622103	7	153496171	A	G	-0.138	0.001	$1.28 \times 10^{-8}$
rs2622166	7	153486905	A	G	-0.125	0.001	$4.10 \times 10^{-8}$
rs2622170	7	153486033	A	T	-0.125	0.001	$3.83 \times 10^{-8}$
rs2622171	7	153485893	G	A	-0.126	0.001	$3.20 \times 10^{-8}$
rs2622185	7	153472469	G	A	-0.129	0.001	$1.33 \times 10^{-8}$
rs2622217	7	153464429	C	G	-0.127	0.001	$2.05 \times 10^{-8}$
rs2622225	7	153492123	G	A	-0.125	0.001	$4.02 \times 10^{-8}$
rs2622226	7	153491516	G	A	-0.125	0.001	$3.55 \times 10^{-8}$
rs2907674	7	153471050	G	A	-0.128	0.001	$1.71 \times 10^{-8}$
rs3747630	1	204588140	A	G	0.156	0.001	$4.53 \times 10^{-9}$
rs3747631	1	204587569	C	G	0.163	0.001	$5.01 \times 10^{-9}$
rs3789044	1	204589101	A	G	0.154	0.001	$2.09 \times 10^{-8}$
rs55678522	1	204573481	A	G	0.163	0.001	$5.48 \times 10^{-9}$
rs55979051	1	204567041	G	A	0.156	0.001	$3.33 \times 10^{-8}$
rs59883612	7	153484125	C	T	-0.127	0.001	$3.99 \times 10^{-8}$
rs60009449	7	153489996	C	T	-0.129	0.001	$3.32 \times 10^{-8}$
rs61817482	1	204570347	A	G	0.157	0.001	$2.63 \times 10^{-8}$
rs6958769	7	153487814	T	C	-0.125	0.001	$4.14 \times 10^{-8}$
rs73488191	7	153465730	G	A	-0.129	0.001	$1.43 \times 10^{-8}$

注:A1 效应等位基因;A2 其他等位基因;CHR 为染色体;POS 为碱基对位置; $s_{\bar{x}}$ 为标准误。

表 4 作为 IVs 的维生素补充剂相关 SNPs 基本信息

Table 4 Summary information on vitamin supplement SNPs used as IVs

SNP	CHR	POS	A1	A2	Beta	$s_{\bar{x}}$	P-value
rs10005662	4	42178259	T	C	-0.042	0.004	$2.84 \times 10^{-6}$
rs10010204	4	42162182	C	G	-0.042	0.004	$2.31 \times 10^{-6}$
rs10034294	4	42187640	T	C	-0.051	0.005	$5.80 \times 10^{-7}$
rs10459544	14	74419191	G	C	-0.045	0.005	$3.72 \times 10^{-6}$
rs11159045	14	74378984	T	C	-0.045	0.005	$4.85 \times 10^{-6}$
rs11559994	12	40336494	A	G	-0.034	0.004	$4.50 \times 10^{-6}$
rs12590001	14	74368920	C	T	-0.045	0.005	$4.80 \times 10^{-6}$
rs1963798	14	74372862	C	T	-0.045	0.005	$4.79 \times 10^{-6}$
rs2079632	14	74421212	G	C	-0.046	0.005	$3.03 \times 10^{-6}$
rs28591364	4	42174012	G	T	-0.042	0.004	$2.73 \times 10^{-6}$
rs28668005	4	42174395	T	C	-0.042	0.004	$2.99 \times 10^{-6}$
rs28687702	4	42181516	T	G	-0.042	0.004	$3.00 \times 10^{-6}$
rs28719870	4	42157823	G	A	-0.052	0.005	$1.51 \times 10^{-7}$
rs34902783	4	42184017	C	A	-0.042	0.004	$2.84 \times 10^{-6}$
rs35079923	4	42184622	T	A	-0.042	0.004	$2.98 \times 10^{-6}$
rs4293573	2	161877629	T	G	0.032	0.003	$4.62 \times 10^{-6}$
rs4299622	4	42164386	G	A	-0.042	0.004	$2.55 \times 10^{-6}$
rs486112	10	43243510	G	A	-0.042	0.004	$4.40 \times 10^{-6}$
rs4903163	14	74451171	C	T	-0.046	0.005	$3.17 \times 10^{-6}$
rs493230	10	43247120	A	G	-0.042	0.004	$4.55 \times 10^{-6}$
rs507485	10	43250110	C	A	-0.059	0.005	$3.04 \times 10^{-7}$
rs538429	10	43251146	T	C	-0.042	0.004	$4.86 \times 10^{-6}$
rs56087460	4	42171632	A	G	-0.042	0.004	$2.74 \times 10^{-6}$
rs618687	10	43232419	G	A	-0.042	0.004	$3.98 \times 10^{-6}$
rs671429	10	43248258	C	T	-0.042	0.004	$4.28 \times 10^{-6}$
rs677749	10	43243001	C	A	-0.042	0.004	$3.98 \times 10^{-6}$
rs6811916	4	42183856	C	T	-0.042	0.004	$2.79 \times 10^{-6}$
rs6828811	4	42161066	C	T	-0.052	0.005	$1.23 \times 10^{-7}$
rs6857720	4	42158529	A	T	-0.051	0.005	$2.43 \times 10^{-7}$
rs7141392	14	74428286	G	A	-0.046	0.005	$3.17 \times 10^{-6}$
rs71608101	4	42168329	T	C	-0.042	0.004	$2.57 \times 10^{-6}$
rs71608102	4	42168399	T	G	-0.042	0.004	$2.55 \times 10^{-6}$
rs71648648	1	241472176	A	G	-0.077	0.008	$2.16 \times 10^{-6}$
rs7665570	4	42152351	A	C	-0.042	0.004	$4.22 \times 10^{-6}$
rs7960023	12	40329432	C	A	-0.034	0.004	$3.94 \times 10^{-6}$
rs8016802	14	74462213	G	A	-0.045	0.005	$4.64 \times 10^{-6}$

注:A1 效应等位基因;A2 其他等位基因;CHR 为染色体;POS 为碱基对位置; $s_{\bar{x}}$ 为标准误。

表 5 作为 IVs 的骨关节炎相关 SNPs 基本信息

Table 5 Summary information on osteoarthritis SNPs used as IVs

SNP	CHR	POS	A1	A2	Beta	$s_{\bar{x}}$	P-value
rs10218792	1	245750932	G	T	0.041	0.03	$2.03 \times 10^{-8}$
rs2061027	2	33434336	A	G	0.041	0.02	$3.21 \times 10^{-13}$
rs62262139	3	50022049	A	G	0.043	0.02	$9.16 \times 10^{-11}$
rs12154055	6	44449697	G	A	0.032	0.02	$2.73 \times 10^{-8}$
rs919642	9	116911147	T	A	0.054	0.03	$8.69 \times 10^{-15}$
rs11031191	11	30774280	T	G	0.036	0.02	$1.42 \times 10^{-8}$
rs1149620	11	76506572	T	A	0.043	0.03	$6.93 \times 10^{-10}$
rs317630	12	69637847	T	C	0.041	0.03	$2.05 \times 10^{-8}$
rs2171126	12	94167220	T	C	0.033	0.02	$9.16 \times 10^{-10}$
rs75621460	19	41833784	A	G	0.152	0.09	$1.61 \times 10^{-15}$
rs3771501	2	70717653	A	G	0.055	0.03	$4.20 \times 10^{-16}$

**2.2 单变量 MR 结果** 在单变量 MR 分析中,IVW 法显示遗传预测的氨基葡萄糖对骨折具有保护作用( $OR=0.94, 95\%CI:0.90 \sim 0.99; P=0.015$ )。MR-Egger 回归法、加权中位数法和 MR-PRESSO 的结果与 IVW 法一致。见图 2。

敏感性分析显示,在剔除回文结构 SNPs 后,氨基葡萄糖对骨折的保护性因果效应仍然存在,进一步证明了结果的稳健性,见图 2。逐个剔除检验的结果表明,逐一剔除 SNP 后,剩余 SNPs 的 IVW 分析 MR 结果无实质性变化,表明所得结果相对稳健,见图 3。反向 MR 未发现骨折对氨基葡萄糖存在因果效应(IVW:  $OR=1.01; 95\%CI: 1.00 \sim 1.02; P=0.08$ ),见图 4。

**2.3 多变量 MR 结果** 多变量 MR 结果显示,在调整软骨素 ( $OR=0.61, P=4.1 \times 10^{-4}$ )、维生素补充剂 ( $OR=0.87, P=1.1 \times 10^{-4}$ ) 和骨关节炎 ( $OR=0.46, P=9.7 \times 10^{-4}$ ) 后,氨基葡萄糖对骨折发生的保护作用仍然存在,与单变量 MR 结果一致,见图 2。

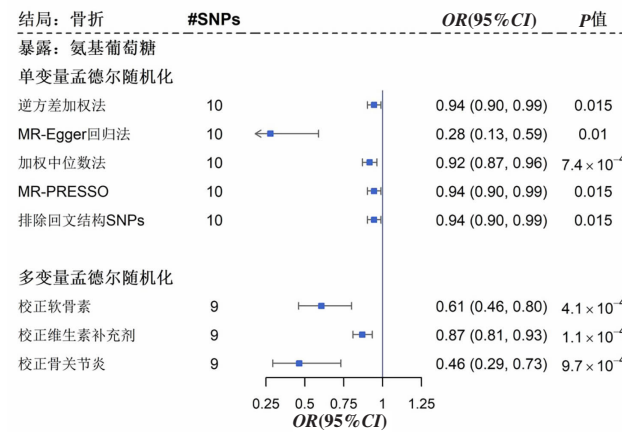


图 2 遗传预测的氨基葡萄糖与骨折发生的单变量及多变量 MR 结果

Figure 2 Results from univariable and multivariable Mendelian randomization analysis of genetically predicted glucosamine on incident fracture

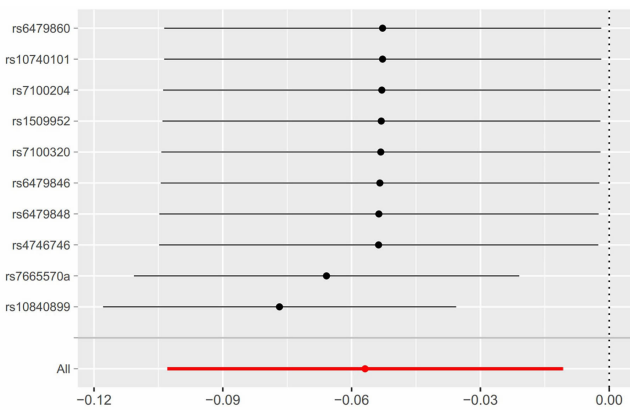


图 3 逐个剔除检验敏感性分析结果

Figure 3 Results from leave-one-out sensitivity analysis

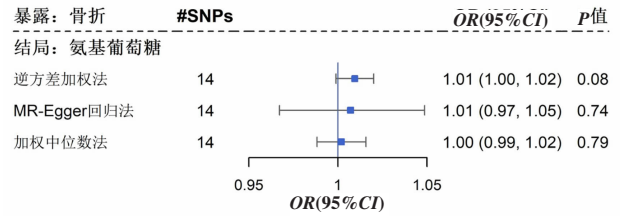


图 4 反向 MR 分析结果

Figure 4 Results from reverse Mendelian randomization analysis

### 3 讨论

本研究利用公开的欧洲人群大样本 GWAS 汇总数据,综合运用两样本单变量 MR 和多变量 MR 的研究设计,探究氨基葡萄糖与骨折发生之间的因果关联。单变量 MR 分析显示,氨基葡萄糖是骨折发生的保护因素,且不同的 MR 分析方法和敏感性分析结果均一致。在调整软骨素、维生素补充剂和骨关节炎后,多变量 MR 结果进一步支持了氨基葡萄糖对骨折发生的独立因果效应。上述研究结果提示,氨基葡萄糖能够降低骨折发生风险。

近年来,国内外已有较多研究探索了氨基葡萄糖与骨骼健康之间的关联及其作用机制,但目前关于氨基葡萄糖与骨折发生关联的研究仍然非常有限。国内一项社区干预研究将氨基葡萄糖、硫酸软骨素联合骨健康操作为干预措施,对 103 名绝经后女性进行为期 6 个月的干预,103 名对照组绝经后女性不作任何处理,结果显示干预组与对照组的骨折发生率无统计学差异( $P>0.05$ ),而干预组的跌倒发生率(5.94% vs. 17.00%)和骨密度值( $-1.83 \pm -0.34$  vs.  $-2.06 \pm -0.30$ )显著优于对照组( $P<0.05$ )<sup>[15]</sup>。该研究未观察到本研究发现的氨基葡萄糖对骨折发生的保护效应,可能与以下因素有关:样本量较小,导致统计效能不足;观察周期较短,骨折结局尚未出现;采用了氨基葡萄糖、硫酸软骨素联合骨健康操作的复合干预措施,难以区分氨基葡萄糖单独对骨折发生率的影响。另有研究探讨了氨基葡萄糖对骨折的治疗效果。一项研究评估了氨基葡萄糖联合骨康胶囊在胫骨平台骨折术后的临床疗效,结果显示,对照组(仅口服氨基葡萄糖胶囊)的治疗有效率为 75%,而干预组(氨基葡萄糖联合骨康胶囊)的治疗有效率为 92.5%,组间差异具有统计学意义,表明氨基葡萄糖对骨折愈合可能具有一定益处,且联合骨康胶囊的治疗效果更佳<sup>[13]</sup>。既往的动物实验探究了氨基葡萄糖对去卵巢小鼠骨骼代谢的影响,结果表明氨基葡萄糖能够以非雌激素的方式、通过抑制破骨细胞的分化和活性来降低骨质流失<sup>[14]</sup>。近年也有类似的动物实验探究氨基葡萄糖对衰老小鼠骨质疏松症是否存在延缓作用,其结果支持氨基葡萄糖

糖能够促进成骨细胞自噬和增殖、改善骨质疏松小鼠的骨密度和骨骼微结构,以延缓骨质疏松症的进展<sup>[25]</sup>。有研究发现氨基葡萄糖改善骨骼健康背后的作用机制可能是氨基葡萄糖激活蛋白 sirtuin 1,增强成骨细胞中转录因子 RUNX2 的表达,同时促进成骨细胞和骨细胞的自噬并抑制其凋亡,从而影响骨密度<sup>[26]</sup>。

本研究为首个利用 MR 分析探讨氨基葡萄糖与骨折发生之间关联的研究,克服了传统流行病学方法中的潜在混杂因素偏倚和反向因果关联的干扰,从而实现了更高可信度的因果推断。本研究所使用的大型 GWAS 数据样本量大,能够有效提高统计效能,且每个 IV 的  $F$  统计值均大于 10,表明无弱 IVs 偏倚影响。本研究在使用多种 MR 分析方法的基础上,还进行了几项重要的敏感性分析,并在调整潜在混杂因素后进行多变量 MR 分析,所有分析方法均得出一致结果,确保了研究结果的稳健性。然而,本研究仍然存在一些局限性。第一,本研究所选择的人群局限于欧洲血统,其结果不能直接外推到其他人。第二,尽管本研究使用的 IVs 与暴露因素显著相关,但由于氨基葡萄糖作为一个复杂表型可能还会受到多种环境因素的影响,IVs 仅能解释一部分遗传变异,不能作为暴露因素的精确代表,尚不能完全消除未知的水平多效性影响,因此,本研究在 IVW 方法的基础上,增加了 MR-Egger 回归法、加权中位数法及 MR-PRESSO 进行分析,以增强结果的可靠性。

综上所述,本研究运用两样本单变量 MR 和多变量 MR 研究方法,发现氨基葡萄糖对骨折发生存在保护效应。本研究结果提示,对于骨折高危人群尤其是骨质疏松症患者,氨基葡萄糖或有益于降低骨折发生风险,对减轻骨折所造成的疾病负担具有一定的公共卫生意义。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

[1] Collaborators G2F. Global, regional, and National burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Healthy Longev*, 2021, 2(9): e580–e592.

[2] Mitchell PJ, Chan DCD, Lee JK, et al. The global burden of fragility fractures – what are the differences, and where are the gaps [J]. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 2022, 36(3): 101777.

[3] 余星磊,蔡道章,张群,等. 1990–2019 年中国髋部骨折疾病负担与趋势变化分析 [J]. *现代预防医学*, 2022, 49(13): 2305–2311, 2316.

Yu XL, Cai DZ, Zhang Q, et al. Disease burden and trend change of fracture of hip in China, 1990–2019 [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2022, 49(13): 2305–2311, 2316. (In Chinese)

[4] Wiklund R, Toots A, Conradsson M, et al. Risk factors for hip fracture in very old People: a population-based study [J]. *Osteoporosis*

*International: a Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2016, 27(3): 923–931.

[5] Vo NX, Le NN, Chu TD, et al. Effectiveness and safety of glucosamine in osteoarthritis: A systematic review [J]. *Pharmacy*, 2023, 11(4): 117.

[6] Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, et al. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis [J]. *Rheumatology International*, 2012, 32(10): 2959–2967.

[7] Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, et al. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2012, 176(11): 1002–1013.

[8] Lee DH, Cao C, Zong X, et al. Glucosamine and chondroitin supplements and risk of colorectal adenoma and serrated polyp [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2020, 29(12): 2693–2701.

[9] Ma H, Li X, Sun DJN, et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank [J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2019, 365: 11628.

[10] Ma H, Li X, Zhou T, et al. Glucosamine use, inflammation, and genetic susceptibility, and incidence of type 2 diabetes: a prospective study in UK biobank [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(4): 719–725.

[11] Zheng JZ, Ni C, Zhang YC, et al. Association of regular glucosamine use with incident dementia: evidence from a longitudinal cohort and Mendelian randomization study [J]. *BMC Medicine*, 2023, 21(1): 114.

[12] Ma YH, Zheng WW, Chen HH, et al. Glucosamine promotes chondrocyte proliferation via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 42(1): 61–70.

[13] 林万忠,王东,劳锟,等. 骨康胶囊联合氨基葡萄糖治疗胫骨平台骨折的临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(9): 1934–1938.

Lin WZ, Wang D, Lao K, et al. Clinical study of Gukang Capsules combined with glucosamine in treatment of tibial plateau fracture [J]. *Drug Evaluation Research*, 2021, 44(9): 1934–1938. (In Chinese)

[14] Asai H, Nakatani S, Kato T, et al. Glucosamines attenuate bone loss due to menopause by regulating osteoclast function in ovariectomized mice [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2016, 39(6): 1035–1041.

[15] 马晓菊,刘峰,凌斌,等. 口服氨基葡萄糖硫酸软骨素结合骨健康操对绝经后女性骨关节健康影响的现场试验 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019, 27(3): 222–225.

Ma XJ, Liu F, Ling B, et al. A field trial of oral glucosamine chondroitin sulfate combined with bone health exercises on bone and joint health in postmenopausal women [J]. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases*, 2019, 27(3): 222–225. (In Chinese)

[16] Davies NM, Holmes MV, Davey smith G. Reading mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2018, 362: k601.

[17] Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age [J]. *PLOS Medicine*, 2015, 12(3): e1001779.

[18] Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, et al. An Atlas of genetic influences

- on osteoporosis in humans and mice[J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(2): 258–266.
- [19] 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.
- [20] Burgess S, Thompson SG. Multivariable mendelian randomization: the use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2015, 181(4): 251–260.
- [21] 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.
- [22] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(5): 693–698.
- [23] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with Some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genetic Epidemiology*, 2016, 40(4): 304–314.
- [24] 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.
- [25] Su W, Lv C, Huang LT, et al. Glucosamine delays the progression of osteoporosis in senile mice by promoting osteoblast autophagy [J]. *Nutrition & Metabolism*, 2022, 19(1): 75.
- [26] Mccarty MF, Lewis lujan L, Iloki assanga S. Targeting Sirt1, AMPK, Nrf2, CK2, and soluble guanylate cyclase with nutraceuticals: a practical strategy for preserving bone mass[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(9): 4776.

收稿日期:2025-01-13

## (上接第 1699 页)

- [6] 徐丽娟,贾莅莉,王文瑞. 内蒙古自治区 2011–2022 年学生肺结核发现和诊疗延迟情况及影响因素 [J]. *中国学校卫生*, 2023, 44(11): 1724–1728.  
Xu LJ, Jia LL, Wang WR. Delay on detection, and diagnosis of pulmonary tuberculosis and the influencing factors in Inner Mongolia students during 2011–2022 [J]. *Chin J Sch Health*, 2023, 44(11): 1724–1728.(In Chinese)
- [7] 李仁忠. 我国耐多药结核病防治管理中的常见问题及对策 [J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(6): 553–556.  
Li RZ. Common problems and countermeasures in the prevention and management of multidrug-resistant tuberculosis in China [J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2018, 40(6): 553–556.(In Chinese)
- [8] 张锐智,雷世光,李杨,等. 贵州结核病防治“三位一体”服务模式运行情况评价[J]. *微量元素与健康研究*, 2017, 34(2): 46–48.  
Zhang RZ, Lei SG, Li Y, et al. Evaluation on the operation of the "trinity" service model for tuberculosis prevention and control in Guizhou [J]. *Studies of Trace Elements and Health*, 2017, 34(2): 46–48.(In Chinese)
- [9] 尤媛媛,张国龙,陈裕. 120 例初治耐多药肺结核患者治疗依从性的影响因素分析[J]. *中国防痨杂志*, 2020, 42(3): 249–254.  
You YY, Zhang GL, Chen Y. Analysis of influencing factors of medication adherence among 120 newly diagnosed patients with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis [J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2020, 42(3): 249–254.(In Chinese)
- [10] 潘晶晶,周惠,钱林美,等. 以患者为中心的关怀服务对耐多药或利福平耐药肺结核患者治疗依从性的影响[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2024, 36(5): 494–501.  
Pan JJ, Zhou H, Qian LM, et al. Impact of patient-centered care services on the treatment compliance among patients with multidrug-resistant or rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis [J]. *Chinese Journal of Schistosomiasis Control*, 2024, 36(5): 494–501.(In Chinese)
- [11] 高磊,梁雅雪,刘盛盛,等. 144 例老年利福平耐药肺结核患者治疗转归及影响因素分析 [J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(7): 799–807.  
Gao L, Liang YX, Liu SS, et al. Analysis of treatment outcomes and influencing factors in 144 elderly patients with rifampicin drug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2024, 46(7): 799–807.(In Chinese)
- [12] 王大福,马晓雪,王芸,等. 2011–2022 年贵州省老年肺结核患者不良结局及其影响因素研究 [J]. *现代预防医学*, 2024, 51(10): 1901–1907.  
Wang DF, Ma XX, Wang Y, et al. Adverse outcomes and influencing factors of elderly pulmonary tuberculosis patients, Guizhou, 2011–2022 [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2024, 51(10): 1901–1907.(In Chinese)
- [13] 马晓雪,周建,陈慧娟,等. 2011–2020 年贵州省老年肺结核流行特征及治疗效果分析 [J]. *现代预防医学*, 2021, 48(20): 3667–3672, 3688.  
Ma XX, Zhou J, Chen HJ, et al. Analysis of epidemiological characteristics and treatment outcomes of elderly pulmonary tuberculosis in Guizhou Province from 2011 to 2020 [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2021, 48(20): 3667–3672, 3688.(In Chinese)
- [14] 倪妮,黄飞,王倪,等. 2016–2020 年全国流动人口肺结核流行特征分析[J]. *疾病监测*, 2023, 38(7): 819–824.  
Ni N, Huang F, Wang N, et al. Epidemic characteristics of pulmonary tuberculosis in migrants in China, 2016–2020 [J]. *Disease Surveillance*, 2023, 38(7): 819–824.(In Chinese)
- [15] 李莹莹,张宇,杨尚鹏,等. 2016–2020 年湖北省荆州市利福平耐药肺结核患者筛查及纳入治疗情况[J]. *疾病监测*, 2023, 38(1): 29–33.  
Li YY, Zhang Y, Yang SP, et al. Screening and treatment of rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis patients in Jingzhou, Hubei, 2016–2020 [J]. *Disease Surveillance*, 2023, 38(1): 29–33.(In Chinese)
- [16] 娄泉伟,陈洁颖,葛阳. 肺结核患者就诊与确诊延迟因素研究 [J]. *浙江预防医学*, 2015, 27(9): 889–892, 896.  
Lou QW. An analysis on the delay factors of the treatment and diagnosis among pulmonary tuberculosis patients [J]. *Zhejiang Prev Med*, 2015, 27(9): 889–892, 896.(In Chinese)

收稿日期:2024-12-25