基于“肾其华在发”挖掘自然发色与男性不育的因果关系:双向孟德尔随机化研究*

马思成[1],张宸铭[1],郝晓慧[1],刘稳榜[1],马瑞敏[1],于雯霖[1],胡静[1],王祖龙[2]

1. 河南中医药大学,河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000

摘要:目的:基于“肾其华在发”理论,利用双向孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)分析的方法挖掘自然发色与男性不育风险之间的因果关系。方法:研究数据来自全基因组关联研究(genome – wide association study,GWAS)汇总数据集,包括 5 种不同自然发色及男性不育患者的 GWAS 数据。使用逆方差加权法、加权中位数法和 MR – Egger 回归分析进行双向 MR 分析,以 OR 值评估自然发色与男性不育之间的因果关系。使用 Cochran Q 方法检验异质性,MR – Egger 及 MR – PRESSO 法检验多效性。结果:逆方差加权法的结果表明,自然发色为金色与男性不育风险增高具有因果关系($P = 0.003$,OR:3.235,95% CI:1.483 ~ 7.055)。自然发色为红色和淡棕色与男性不育风险之间无因果关系。自然发色为深棕色($P = 0.014$,OR:0.559,95% CI:0.352 ~ 0.889)及自然发色为黑色($P = 0.024$,OR:0.099,95% CI:0.013 ~ 0.736)与男性不育风险降低具有因果关系。男性不育风险对自然发色无因果效应($P > 0.05$)。Cochran Q 方法表明本研究所纳入的 SNPs 不存在异质性($P > 0.05$)。MR – Egger 及 MR – PRESSO 方法的结果表明,暴露因素和结局变量之间不存在水平多效性($P > 0.05$)。结论:自然发色越浅者患有男性不育的风险越高,自然发色越深者患有男性不育的风险越低。

关键词:男性不育;自然发色;孟德尔随机化;肾其华在发
DOI:10.16368/j.issn.1674 – 8999.2025.01.008
中图分类号:R277.582　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1674 – 8999(2025)01 – 0044 – 06

Causal Relationship Between Natural Hair Color and Male Infertility Based on "Hair Showing Kidney Brilliance" Theory: A Bidirectional Mendelian Randomization Analysis

MA Sicheng[1],ZHANG Chenming[1],HAO Xiaohui[1],LIU Wenbang[1],MA Ruimin[1],
YU Wenlin[1],HU Jing[1],WANG Zulong[2]

1. Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou Henan China 450046; 2. The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou Henan China 450000

Abstract:Objective:Based on the theory of "hair showing Kidney brilliance",the causal relationship between natural hair color and male infertility risk was investigated by two – way Mendelian randomization (MR) analysis. Methods:The study data were obtained from the genome – wide association study (GWAS) pooled dataset,including five different natural hair colors and GWAS data of male infertility patients. Two – way MR analyses were performed using the inverse variance weighting method,weighted median method,and MR – Egger regression analysis to assess the causal relationship between natural hair color and male infertility in terms of ORs. Heterogeneity was tested using the Cochran Q method,and multivariate validity was tested by MR – Egger and MR – PRESSO methods. Results:The

* **基金项目**:中国博士后科研基金特别资助(站中)项目(2023T160201);中国博士后基金面上项目(2022M721068);国家中医临床研究基地科研专项项目(2021JDZX2056);河南省高等学校重点科研项目计划项目(23A360005);河南省重点研发与推广专项项目(232102311199);国家级大学生创新创业训练计划项目(202310471011)

results of the inverse variance weighting method showed that natural hair color blonde was causally associated with increased risk of male infertility ($P=0.003$, OR:3.235, 95% CI:1.483 – 7.055). There was no causal association between natural hair color of red and light brown and risk of male infertility. Natural hair color of dark brown ($P=0.014$, OR:0.559, 95% CI:0.352 – 0.889) and natural hair color of black ($P=0.024$, OR:0.099, 95% CI:0.013 – 0.736) were causally associated with reduced risk of male infertility. There was no causal effect of male infertility risk on natural hair color ($P>0.05$). The Cochran Q method showed that there was no heterogeneity in the SNPs included in this study ($P>0.05$). The results of the MR – Egger ($P>0.05$) and MR – PRESSO methods ($P>0.05$) showed that there was no horizontal pleiotropy between the exposure factors and outcome variables. Conclusion: The risk of male infertility is higher in those with lighter natural hair color and lower in those with darker natural hair color.

Key words: male infertility; natural hair color; Mendelian randomization; hair showing Kidney brilliance

中医认为，“肾其华在发”，即头发的生机源自肾气，而人体内的肾气状态可以通过头发的外在特征来表现[1]。此外，发色也与肾的关系十分密切，《素问・上古天真论》曰：“六八，阳气衰竭于上，面焦，发鬓斑白。”《诸病源候论》曰：“足少阴肾经，气盛则发润而黑。肾气弱，则骨髓枯竭，故发白也。”中医认为，肾藏精。《素问・六节藏象论》曰：“肾者，主蛰，封藏之本，精之处也，其华在发。”《灵枢・经脉》曰：“足少阴气绝则骨枯……故齿长而垢，发无泽。”说明肾藏精的功能与头发的发泽密切相关。肾主司人体正常生长发育与生殖，若肾精亏虚，则生殖之精化原不足，天癸失充，发为不育[2]。由此可见，肾精对发色及人体的生殖功能同样重要。因此，本文拟从“肾其华在发”这一理论出发，利用双向孟德尔随机化分析（Mendelian randomization，MR）的方法挖掘自然发色与男性不育风险之间的因果关系。MR 研究是一种利用与暴露因素强相关的单核苷酸多样性（single nucleotide polymorphism，SNP）作为工具变量（instrumental variable，IV）进行自然实验条件的方法，旨在评估暴露因素对结果的因果效应[3]。其基本假设是基因变异在受孕时是随机分配的，并且与环境因素无关。因此，通过使用与暴露因素关联的遗传变异作为工具变量，可以模拟随机对照试验的特性，从而在观察性数据中评估因果关系。其在流行病学、遗传学和其他领域中被广泛应用，为了解因果关系提供了一种有力的分析方法[4]。

1　资料与方法

1.1　研究设计　本研究采用全基因组关联研究（GWAS）汇总数据集进行双向 MR 分析，以评估自然发色与男性不育风险之间的因果关系。此外，本研究进行了敏感性分析以检验结果的可靠性。

1.2　数据来源　5 种自然发色的遗传数据源于英国生物样本库（https://www.ukbiobank.ac.uk/）中独立欧洲人群的汇总数据。男性不育相关数据则从芬兰数据库（https://www.finngen.fi/en）中独立欧洲人群的汇总数据中获取。研究数据具体情况见表 1。

表 1　研究数据具体情况

变量	ID	对照组/例	病例组/例	SNP 数量/个	时间
发色：金色	ukb – d – 1747_1	319 092	41 178	13 586 531	2018 年
发色：红色	ukb – d – 1747_2	343 655	16 615	13 586 531	2018 年
发色：浅褐色	ukb – d – 1747_3	212 710	147 560	13 586 531	2018 年
发色：深褐色	ukb – d – 1747_4	225 643	134 627	13 586 531	2018 年
发色：黑色	ukb – d – 1747_5	344 461	15 809	13 586 531	2018 年
男性不育	finn – b – N14_MALEINFERT	72 799	680	16 377 329	2021 年

1.3　MR 的基本假设　（1）关联性假设：只有确保遗传变异和暴露之间的显著关联性，才能保证研究结果准确无误。选择关联性较弱的遗传变异进行研究可能会导致结果偏差，因此必须非常小心谨慎。（2）独立性假设：遗传变异必须与影响“暴露和结局”的混杂因素独立。因此，在选择 IV 时，必须仔细考虑，并确保 IV 只与暴露因素相关。通过严格的变量选择和控制，可以提高结果的可靠性和有效性。（3）排他性假设：遗传变异只能通过暴露对结局发生作用，而不能通过其他途径。只有当排除了其他可能的途径，才能得出准确的因果推断结论。

1.4　IV 筛选　为了满足第 1 个 MR 假设，即 SNPs 必须与结局强相关，在全基因组水平上挑选与结局显著相关的 SNPs（$P<5\times10^{-8}$），连锁不平衡参数

(r^2) <0.001,遗传距离 = 10 000 kb,通过 F 统计量来评估 IVs 的工具变量强度。F 值的计算方法如下:

$$F = \frac{beta^2}{se^2}$$

其中 beta 表示 SNPs 的 beta 值;se 表示 SNPs 的标准误。若所有 IVs 的 F < 10,则代表存在弱工具变量的可能。

为了确保第 2 个 MR 假设,即遗传变异必须与影响“暴露和结局”的混杂因素独立,在 PubMed 数据库中进行了查询,以确定所包含的 SNPs 与已知的混杂因素无关。通过异质性检验剔除显著异质的 SNPs,最终得到与结局显著相关的 SNPs 作为 IVs。

为了确保第 3 个 MR 假设,采取 *MR Egger*[5] 和 *MR PRESSO*[6] 方法来判断 SNPs 与结局因素之间是否存在水平多效性。

1.5　MR

1.5.1　因果推断　本研究使用 3 种不同的方法推断暴露因素与结局因素之间的因果效应,包括 MR 检验方法中的加权中值方法(WME)、逆方差加权分析方法(IVW)和 *MR – Egger* 回归方法。为了确保检验结果的准确性和稳定性,本研究采用统计软件 R 4.3.1,并将检验水准设定为 $\alpha = 0.05$。

回归分析中,IVW 方法不涉及截距项,而是利用各 IV 方差倒数的权重对数据进行拟合,从而得到更加准确的结果。通过计算 IV 效应值的加权平均值,最终可以得出结果[7]。WME 法是一种常用的 MR 方法,其利用基因型数据计算出各 IV 的权重,并根据权重对 IV 效应值进行加权平均[8]。该方法要求有效 IV 超过 50% 才能保证结果的可靠性。在进行 SNPs 的排列时,需要按照权重大小进行排序,并选取中位数作为结果,使得权重较大的 IV 对效应值产生更大的影响。MR – Egger 回归分析相当于在 IVW 方法中添加了一个截距项和斜率项的误差项,以此考虑遗传变异的随机性[9]。这种方法可以检测到因果效应估计值的偏差,并进行校正,从而提高结果的准确性。

1.5.2　数据敏感性分析　采用异质性检验以验证 IVW 方法的可靠性,以确保研究结果的准确性。采用 *Cochran Q* 检验方法对各个 IV 间的差异进行检验,差异越大,异质性越强。

使用 *MR – Egger* 回归和 *MR – PRESSO* 方法探究 SNPs 与结局之间的基因多效性。当 *MR – Egger* 回归的截距项接近于 0 时,说明基因多效性的可能性较小。*MR – PRESSO* 方法的核心是计算在去除每一个 SNP 后的 IVW 结果,并计算每个 SNP 的效应与 IVW 结果的残差平方和[10]。最后,将所有 SNP 的残差平方和相加,值越大表示多效性越显著。如果发现存在多效性,则采用 *MR – PRESSO* 方法剔除异常 SNP,并进行矫正后的结果估计。通过这些方法以减少基因多效性对研究结果的影响。

1.5.3　统计学方法　本研究采用 R 4.3.1 软件中的 TwoSampleMR 包的 *MR – Egger*、*IVW* 和 *WME* 3 种回归模型验证自然发色与男性不育风险之间的因果关系。使用 *Cochran Q* 检验来评估 SNP 的异质性,采用留一法进行敏感性分析。显著性水平设定为 $\alpha = 0.05$,最终的结果以比值比(odds ratio,OR)和 95% 置信区间(95% *CI*)表示,其中 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　自然发色对男性不育风险的因果关系　所选取 IV 的最小 F 值均大于 10,表示不存在弱工具变量偏倚。IVW 分析表明,自然发色为金色与男性不育风险增高具有因果关系($P = 0.003$,*OR*:3.235,95% *CI*:1.483 ~ 7.055)。自然发色为红色和淡棕色与男性不育风险之间无因果关系。自然发色为深棕色($P = 0.014$,*OR*:0.559,95% *CI*:0.352 ~ 0.889)及自然发色为黑色($P = 0.024$,*OR*:0.099,95% *CI*:0.013 ~ 0.736)与男性不育风险降低具有因果关系,见表 2。数据敏感性分析结果表明(表 3),本研究所纳入的 SNPs 均不存在异质性($P_{Cochran's\ Q} > 0.05$),且暴露因素和结局变量之间不存在水平多效性($P_{MR\ Egger} > 0.05$,$P_{MR\ PRESSO} > 0.05$),因此结果更加稳定可靠。

2.2　男性不育风险对自然发色的因果关系　由于男性不育 GWAS 数据集 finn – b – N14_MALEINFERT 中 SNP 数量较少,因此调整 SNPs 的筛选范围($P < 5 \times 10^{-8}$,$r^2 < 0.01$,遗传距离 = 10 000 kb),以求获得尽可能多的 IVs。所选取 IV 的最小 F 值大于 10,表示不存在弱工具变量偏倚。MR 分析表明,男性不育风险对自然发色无因果效应($P_{IVW} > 0.05$),见表 4。数据敏感性分析结果表明(表 5),所纳入的 SNPs 均不存在异质性($P_{Cochran's\ Q} > 0.05$)及水平多效性($P_{MR\ Egger} > 0.05$,$P_{MR\ PRESSO} > 0.05$)。

表 2　自然发色对男性不育风险的因果关系

暴露	SNP 数量	方法	Beta	OR(95% *CI*)	*P* 值	最小 *F* 值
发色:金色	146	IVW	1.174	3.235(1.483 ~ 7.055)	0.003	29.931
		MR Egger	0.476	1.609(0.546 ~ 4.743)	0.390	
		WME	0.353	1.423(0.423 ~ 4.792)	0.570	
发色:红色	30	IVW	0.255	1.290(0.468 ~ 3.556)	0.622	30.291
		MR Egger	0.083	1.087(0.357 ~ 3.310)	0.884	
		WME	0.178	1.194(0.344 ~ 4.142)	0.779	
发色:淡棕色	44	IVW	0.733	2.082(0.881 ~ 4.920)	0.095	29.904
		MR Egger	0.465	1.592(0.513 ~ 4.944)	0.426	
		WME	0.249	1.283(0.403 ~ 4.085)	0.673	
发色:深棕色	129	IVW	−0.581	0.559(0.352 ~ 0.889)	0.014	29.777
		MR Egger	−0.316	0.729(0.404 ~ 1.721)	0.296	
		WME	−0.160	0.853(0.422 ~ 1.721)	0.656	
发色:黑色	53	IVW	−2.308	0.099(0.013 ~ 0.736)	0.024	29.777
		MR Egger	−1.576	0.207(0.013 ~ 3.383)	0.274	
		WME	−1.282	0.278(0.017 ~ 4.452)	0.365	

表 3　自然发色对男性不育风险因果关系的敏感性分析

暴露	*Cochran's Q*		*MR Egger*		*MR PRESSO*	
	Q 值	*P* 值	截距	*P* 值	Global test RSSobs	Global test *P* 值
发色:金色	127.425	0.864	0.014	0.070	134.109	0.852
发色:红色	16.477	0.970	0.012	0.472	17.426	0.966
发色:浅棕色	35.565	0.782	0.009	0.480	42.244	0.730
发色:深棕色	119.333	0.696	−0.011	0.157	125.427	0.685
发色:黑色	53.126	0.431	−0.010	0.464	56.711	0.508

表 4　男性不育风险对自然发色的因果关系

结局	SNP 数量	方法	Beta	*OR*(95% *CI*)	*P* 值	*F* 值
发色:金色	19	IVW	−0.001	0.999(0.998 ~ 1.001)	0.313	19.633
		MR Egger	−0.001	0.999(0.997 ~ 1.000)	0.129	
		WME	−0.001	0.999(0.998 ~ 1.000)	0.181	
发色:红色	20	IVW	−0.000	1.000(0.999 ~ 1.001)	0.736	19.633
		MR Egger	0.000	1.000(0.999 ~ 1.001)	0.615	
		WME	−0.000	1.000(0.999 ~ 1.001)	0.716	
发色:淡棕色	20	IVW	0.000	1.000(0.999 ~ 1.001)	0.898	19.633
		MR Egger	0.001	1.001(0.998 ~ 1.002)	0.629	
		WME	−0.000	1.000(0.998 ~ 1.002)	0.836	
发色:深棕色	20	IVW	0.000	1.000(0.999 ~ 1.002)	0.691	19.633
		MR Egger	0.000	1.000(0.998 ~ 1.002)	0.916	
		WME	0.002	1.002(0.999 ~ 1.004)	0.145	
发色:黑色	20	IVW	0.000	1.000(0.999 ~ 1.001)	0.993	19.633
		MR Egger	0.000	1.000(0.999 ~ 1.001)	0.762	
		WME	−0.000	1.000(0.999 ~ 1.001)	0.546	

表 5　男性不育风险对自然发色因果关系的敏感性分析

暴露	*Cochran's Q*		*MR Egger*		*MR PRESSO*	
	Q 值	*P* 值	截距	*P* 值	Global test RSSobs	Global test *P* 值
发色:金色	24.487	0.721	0.000	0.237	26.591	0.729
发色:红色	15.723	0.676	0.000	0.321	17.375	0.709
发色:浅棕色	16.922	0.595	0.001	0.586	18.507	0.636
发色:深棕色	28.542	0.074	0.001	0.830	31.863	0.072
发色:黑色	22.883	0.243	0.000	0.684	26.468	0.233

3　讨论

MR 是一种利用 IVs 研究暴露因素对结果的因果效应分析的方法，其通常利用遗传变异对暴露因素的影响进行评估，而不是直接评估暴露因素本身[11]。这是因为遗传变异更可能是独立于混杂因素和结果的，并且不受反向因果的影响。通过比较与遗传变异相关的暴露因素和结果之间的关联性，可以得出对于因果效应的估计。孟德尔随机化研究具有一些优势[12]。首先，它可以减少反向因果和混杂的潜在问题，因为基因变异通常不受结果的影响。其次，它可以提供更接近于随机对照试验的证据，尤其适用于难以进行随机对照试验的情况，如道德不可行或费用过高的情况[4]。然而，尽管该方法可为中医药理论现代化做出贡献，但目前中医药领域缺乏应用这一新技术阐释中医理论内涵的研究[13]。本文从“肾其华在发”这一理论出发，利用双向孟德尔随机化分析的方法挖掘自然发色与男性不育风险之间的因果关系，充分体现了中医药的与时俱进。

本研究采用 3 种不同的方法：IVW、MR - Egger 和 WME，评估暴露和结局的效应，每种方法都有自己的要求。IVW 方法的假设最为严格，要求 IV 不存在多效性，并且回归线通过原点。这种方法的优点在于提供了可靠的筛选标准，但是可能过于严格。如果 IV 之间存在一定程度的相关性，或回归线并不通过原点，那么结果可能会失真。相比之下，MR - Egger 方法允许 IV 存在定向基因多效性，并考虑回归线中截距项的存在，但不要求回归线经过原点[14]。这种方法对于定向多效性的处理更为灵活，并且可以估计 IV 对因果效应的方向和大小，但是也存在模型假设与选项的不确定性。WME 方法放宽了无效 IV 的假设，并要求所选 IV 中至少有 50% 是有效的[15]。因此，IVW 方法所得到的结果最为严谨。使用 Cochran Q 分析发现，本研究选择的 SNP 均不存在异质性。多效性检验的结果表明本研究不存在多效性，也就是说 IV 只通过暴露因素直接影响结果。

目前，学界尚未明确自然发色与男性生育能力之间存在直接的关联。但有相关研究认为，自然发色与女性子宫内膜异位存在一定的关系[16]，这提示自然发色可能是判断生育能力的一个新视角。男性生育能力的许多因素可能与自然发色相关联。例如，长期慢性压力和心理压力可能对生育能力产生负面影响[17-18]，而这些压力因素可能与男性的自尊心[19]、情绪和心理状态[20]密切相关，从而影响到头发健康和颜色[21]。有研究表明，Wnt 信号通路可能是发色深浅与“肾精”盛衰关系的现代医学实质，某些补肾类中药可能通过介导 Wnt 信号通路诱导黑色素的形成，从而影响发色[22]。Wnt 信号通路与男性不育密切相关，其通过多个位点影响睾丸发育，维持减数分裂后期生殖细胞正常功能，对于正常精子发生过程至关重要[23]。本研究发现，自然发色为金色与男性不育风险增高具有因果关系；自然发色为红色和淡棕色与男性不育风险之间无因果关系；自然发色为深棕色及自然发色为黑色与男性不育风险降低具有因果关系，而男性不育风险对自然发色无因果效应。这与中医理论不谋而合。

中医认为，肾具有封藏的生理特性，主藏精，人的生育能力与肾精的盛衰关系密不可分。肾精分为“先天之精”与“后天之精”[24]。“先天之精”秉自父母，为构成胚胎的最基础物质，藏于肾中。“后天之精”由饮食水谷所化，经脾胃化生后输布四旁化为脏腑之气[25]。二者相互依存，不可分割，“先天之精”为肾精的主体，依靠“后天之精”的供养，而“后天之精”又有赖于“先天之精”的资助。肾精是维持人体正常生长发育与繁殖的最基本物质，肾藏精就是肾主生殖的基础。生殖之精为肾精在性成熟后由天癸催发而化，因此人的生育能力与肾精的盛衰密不可分。头发的颜色与肾精密切相关，自然发色可用于推断肾精的盛衰。“肾其华在发”这一说法最早见于《素问·六节藏象论》，言：“肾者，封藏之本，精之处也，其华在发。”《金匮要略》载：“失精家……目眩发落，脉芤脉迟。”时常遗精者，易表现为目眩发落，说明头发与肾精密切相关。巢元方认为：“肾气强则骨髓充满，故发黑”“足少阴肾经，气盛则发润而黑”“肾气弱，则骨髓枯竭，故发白也。”即头发的颜色与肾精的盛衰密切相关。由此可见，古人已开始通过发色来判断肾精的盛衰。

总之，头发的颜色与人体的生育能力都为肾精盛衰的外在表现，肾精亏虚者其发白，可发为不育，肾精充盛者发黑，生育能力正常。本研究发现，自然发色越浅者，其患男性不育的风险越高；自然发色越深者，其患男性不育的风险越低。这与中医理论不谋而合。反过来，男性不育与自然发色无因果关系。我们可以据此推测，中国古人在总结这一现象时，是通过发现了发色浅者更易患有男性不育而非男性不育者发色更浅，进而总结出了“肾其华在发”的理论。

本研究存在一定的局限性。首先，受限于数据库公开情况，本研究所纳入的人群均为欧洲人群，故

发色深浅分类比中国人群更为宽泛，其中还包括了中国人群中较为罕见的金色与红色，但中医药不仅是中国人的中医药，更是世界的中医药，本研究所得出的结论较充分地阐释了中医理论在世界范围内的正确性及普适性。其次，自然发色为人生而俱来，难以受外界因素影响，且先前暂无研究证明自然发色与男性不育具有相关性，故本研究所得出的因果关系只为男性不育的诊断提供一定的预测。两者之间是否具有确切关联及其具体作用机制仍须进一步探索。

综上，本研究得出的结论为自然发色越浅者患有男性不育的风险越高，自然发色越深者患有男性不育的风险越低。

参考文献：

[1]王林群，巴元明. “肾其华在发”理论研究概况[J]. 中医杂志，2014，55(7)：620－623.
[2]陈贞月，邓高丕. 基于“肾主生殖”理论探讨同源框基因A10表达对子宫内膜容受性的作用[J]. 中华中医药杂志，2022，37(8)：4848－4851.
[3]EMDIN C，KHERA A，KATHIRESAN S. Mendelian randomization[J]. JZMA，2017，318(19)：1925－1926.
[4]秦雪英，陈大方，胡永华. 孟德尔随机化方法在流行病学病因推断中的应用[J]. 中华流行病学杂志，2006，27(7)：630－633.
[5]MARMOT M. Social justice，epidemiology and health inequalities[J]. Eur J Epidemiol，2017，32(7)：537－546.
[6]ONG J S，MACGREGOR S. Implementing MR－PRESSO and GCTA－GSMR for pleiotropy assessment in Mendelian randomization studies from a practitioner′s perspective[J]. Genet Epidemiol，2019，43(6)：609－616.
[7]LIN Z T，DENG Y Q，PAN W. Combining the strengths of inverse－variance weighting and Egger regression in Mendelian randomization using a mixture of regressions model[J]. PLoS Genet，2021，17(11)：e1009922.
[8]BOWDEN J，DAVEY SMITH G，HAYCOCK P C，et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. Genet Epidemiol，2016，40(4)：304－314.
[9]BURGESS S，THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR－Egger method[J]. Eur J Epidemiol，2017，32(5)：377－389.
[10]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.
[11]于天琦，徐文涛，苏雅娜，等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性[J]. 中国循证医学杂志，2021，21(10)：1227－1234.
[12]胡湘红，彭衡，杨灿，等. 基因大数据的集成分析[J]. 大数据，2019，5(4)：67－88.
[13]谢朝荣，陶庆锋，胡缤予，等. 孟德尔随机化研究及其在中医药领域的应用展望[J]. 中医杂志，2023，64(5)：438－442，447.
[14]BOWDEN J，DAVEY S G，BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments：effect estimation and bias detection through egger regression[J]. Int J Epidemiol，2015，44(2)：512－525.
[15]BURGESS S，BUTTERWORTH A，THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol，2013，37(7)：658－665.
[16]LIN X N，ZHOU F，WEI M L，et al. Randomized，controlled trial comparing the efficacy of intrauterine balloon and intrauterine contraceptive device in the prevention of adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis[J]. Fertil Steril，2015，104(1)：235－240.
[17]李冬. 不孕不育夫妇生育压力及其影响因素的交互作用研究[D]. 十堰：湖北医药学院，2020.
[18]毛子文. 不孕不育人群黑暗三联征、生育相关压力、负性情绪及生活质量的关系研究[D]. 郑州：郑州大学，2021.
[19]冯娜娜. 男性不育患者生育困难压力与角色冲突及自尊的相关性研究[D]. 天津：天津医科大学，2018.
[20]郝睿楠，张倩. 男性不育症患者心理健康状况 自尊 社会支持及婚姻满意度调查[J]. 临床心身疾病杂志，2022，28(4)：52－57.
[21]耿柳娜，王雪，相鹏，等. 慢性压力的生理指标：头发皮质醇[J]. 心理科学进展，2015，23(10)：1799－1807.
[22]李子鸿，曾粤睿，封鑫宇，等. 基于 Wnt 信号的“肾其华在发”实质研究[J]. 西部中医药，2023，36(6)：26－28.
[23]傅文婷，江惠华，钟兴明，等. Wnt 信号通路与男性不育相关性的研究进展[J]. 中国医药导报，2019，16(4)：72－74.
[24]陈好远，冯新玲，曹继刚，等. “肾精”再识[J]. 中华中医药杂志，2022，37(10)：5708－5711.
[25]马迎民，徐德成，范吉平. 中医“肾精化生元气和脏腑之气”的现代医学机制[J]. 中医杂志，2016，57(12)：1000－1004.

收稿日期：2024－08－13
作者简介：马思成(2002－)，男，河南新蔡人，硕士研究生，研究方向：中医药防治生殖系统疾病。
通信作者：张宸铭，医学博士。E－mail：zcmhnzy24@163.com
编辑：秦小川