

• 基础研究 •

拇外翻与膝骨关节炎基因关系的孟德尔随机化研究[△]

成文浩¹, 孟林^{2*}, 李宏宇², 李慕杨¹

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530000; 2. 广西骨伤医院, 广西南宁 530000)

摘要: [目的] 采用双向两样本孟德尔随机化研究探讨拇外翻和膝骨关节炎之间的因果关系。[方法] 基于全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据库, 应用逆方差加权 (inverse-variance weighted, IVW)、加权众数法 (weighted mode) 和 MR-Egger 进行双向两样本孟德尔随机化研究分析。[结果] 拇外翻是膝骨关节炎发生的危险因素, IVW 结果 ($OR=1.14, P=0.015$); 膝骨关节炎也是拇外翻发生的危险因素, IVW 结果 ($OR=1.65, P=1.51e-05$)。双向两样本孟德尔随机化研究中均没有水平多效性的存在 ($P>0.05$)。“留一法”分析显示, 双向两样本孟德尔随机化研究的结果都是可靠的。[结论] 从大样本和遗传学角度上来看, 拇外翻是膝骨关节炎风险增加的危险因素, 膝骨关节炎同样是拇外翻风险增加的危险因素, 且两结果之间具有独立性和可靠性。

关键词: 拇外翻, 膝骨关节炎, 因果关系, 孟德尔随机化研究

中图分类号: R684.3

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478 (2025) 06-0541-07

A Mendelian randomized study of the genetic relationship between hallux valgus and knee osteoarthritis // CHENG Wen-hao¹, MENG Lin², LI Hong-yu², LI Mu-yang¹. 1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi, China; 2. Guangxi Orthopedic Hospital, Nanning 530000, Guangxi, China

Abstract: [Objective] A bidirectional two-sample Mendelian randomization study was conducted to investigate the causal relationship between hallux valgus and knee osteoarthritis. [Methods] Based on GWAS (Genome-wide Association Study) database, IVW (inverse-variance weighted), weighted mode and MR-Egger were used to conduct bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis. [Results] There was a positive causal relationship between hallux valgus and increased risk of knee osteoarthritis, with IVW ($OR=1.14, 95\%CI: 1.03\sim 1.27, P=0.015$). There was also a positive causal relationship between knee osteoarthritis and increased risk of hallux valgus with IVW ($OR=1.65, 95\%CI: 1.31\sim 2.06, P<0.001$). There was no horizontal pleiotropy in the bidirectional two-sample Mendelian randomization study ($P>0.05$). The results of bidirectional two-sample Mendelian randomization are robust. [Conclusion] From a large sample size and genetics, hallux valgus is a risk factor for knee osteoarthritis. On other hand, knee osteoarthritis is also a risk factor for hallux valgus, and there is independence and stability between the two outcomes.

Key words: hallux valgus, knee osteoarthritis, causality, Mendelian randomization

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 属于难治性的临床疾病之一, 其发病的核心是膝关节软骨的退变, 会出现不健康步态的改变^[1]。根据流行病学调查报告显示^[2], KOA 患者相较于健康患者来说有着更高的残疾率和死亡率, 随着人口老龄化进程的不断加快, 这种情况正在不断恶化。KOA 的早期治疗一直是临床上的研究热点。其中一种主流观点认为^[3], 通过对 KOA 的相关致病因素进行精准的早期干预, 可

以有效降低 KOA 的患病风险。

拇外翻 (hallux valgus, HV) 属于常见的足部畸形疾病, 临床表现为拇趾向外倾斜的角度 $>15^\circ$, 伴有足部疼痛和行走功能障碍^[4]。相关研究表明^[5], HV 常常和 KOA 在同一个患者身上发生, HV 和 KOA 之间的发病可能存在着某种关联性。国内外已有基于这两者关联开展的研究, Guler 等^[6]通过对 115 例 KOA 女性患者研究发现: 足部畸形的存在增

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100740

△基金项目: 广西壮族自治区青年岐黄学者培养项目 (编号: 桂中医药科教发[2022]13 号); 广西中医药民族医药适宜技术推广与应用课题 (编号: GZSY23-13); 广西中医药重点研究室建设项目 (桂中医药科教发[2023]9 号)

作者简介: 成文浩, 硕士研究生在读, 研究方向: 骨关节退变疾病的防治研究, (电子信箱) 1139204160@qq.com

*** 通信作者:** 孟林, (电子信箱) 14262618@qq.com

加了 KOA 患者的残疾率。Kawakami 等^[7]报告患有 HV 的 25 例年轻女性患者相较于健康群体足关节运动稳定性降低。Roddy 等^[8]通过对 4 249 份调查问卷统计分析后发现, HV 的标准化患病率为 28.4%, 使用二元病例对照研究模型计算结果 (adjusted OR 1.41; 95%CI: 1.15~1.72), 认为 HV 的发病与 KOA 有关。但是上述研究为小样本或问卷调查研究, 其中可能掺杂大量的混杂因素, 同时也缺少随机对照试验等更高的证据支持, 并不能明确 HV 与 KOA 之间准确的因果关联。基于此, 笔者开展了本项双向两样本孟德尔随机化研究, 以期提供遗传学上的证据支持。

孟德尔随机化研究 (Mendelian randomization, MR) 是基于全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据库来进行统计学分析的一种研究方法^[9]。是以自然界中基因的分配严格遵循孟德尔第二遗传定律, 不会受到混杂因素的影响为前提, 从 GWAS 上筛选生物学上与暴露因素强相关联的单核苷酸多样性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 将其当做工具变量 (instrumental variable, IV), 然后利用这些 IV 来推断遗传学上暴露因素与疾病结局间的因果关联^[10, 11]。

1 材料与方法

1.1 孟德尔随机化研究设计

在设计此项研究之前, 需明确以下几点: (1) 研究过程中所采用的数据均来源于公共数据库, 因此不

需要获得参与者授权和伦理批准; (2) 本次研究严格遵循 STROBE-MR 声明^[12]; (3) 本次研究均基于 R 软件 (版本 4.3.1) 中的 “TwoSampleMR” 包开展; (4) MR 流程遵循以下 3 个核心假设, 假设 1: IV 必须与暴露因素强相关; 假设 2: IV 不得与任何混杂因素 (与暴露因素和结局相关的因素) 相关联; 假设 3: IV 必须只通过暴露影响结局, 不与结局直接相关^[13]。基于上述前提, 笔者设计了双向两样本 MR。正向 MR 是将 HV 设置为暴露因素, 将 KOA 设置为结局。反向则是将 KOA 设置为暴露因素, 将 HV 设置为结局, 具体流程见图 1。

1.2 数据来源

通过检索 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 网站获取 HV 和 KOA 的 GWAS 数据。其中 HV 的数据来源于 FinnGen 数据库, KOA 的数据来源于 NHGRI-EBI GWAS 数据库。整理获取的 GWAS 数据结果特征见表 1。

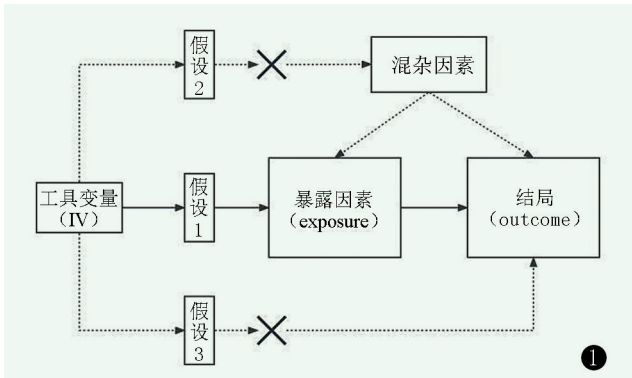


图 1. 孟德尔法设计流程示意图。
Figure 1. Design process diagram of Mendelian randomization.

表 1. 两样本孟德尔随机化研究中全基因组关联研究数据的简要信息
Table 1. Summary of the GWAS included in this two-sample MR study

暴露/结局	ID	样本量	单核苷酸多态性个数	种族	数据年份
踝外翻	finn-b-M13_HALLUXVALGU	147 221	16 380 195	欧洲	2021
膝骨关节炎	ebi-a-GCST007090	403 124	29 999 696	欧洲	2019

1.3 工具变量筛选

设置参数 ($P<5\times10^{-7}$) 为筛选标准, 筛选与暴露因素强相关的 SNP, 再设置参数 $r^2=0.001$, kb=10 000, 排除连锁不平衡的影响, 筛选满足随机性的 SNP^[14]。初步筛选后的 SNP 可能与混杂因素相关, 使用 PhenoScannerV2 (<http://www.phenoscanter.medschl.cam.ac.uk/>) 检索每个 SNP 影响的表型, 剔除与混杂因素相关的 SNP^[15]。筛选出 $F<10$ 的 SNP 以剔除弱工具变量^[16]。经过上述处理后, 可以得到具有和暴露因素显著相关, 且不与混杂因素相关的 SNP, 将其

作为 IV 进行下一步分析。

1.4 统计学方法

采用逆方差加权 (inverse-variance weighted, IVW)、加权众数法 (Weighted mode) 和 MR-Egger 进行统计学分析^[17]。其中选用 IVW 作为主要工具, 因为不存在水平多效性时, IVW 能提供最可靠的结果, 并且不用考虑截距的存在对分析的影响^[18]。

1.5 敏感性分析

敏感性分析包括多效性检验、Cochran Q 异质性检验、“留一法”^[19]。多效性检验是以 MR-Egger 的

截距项 `egger_intercept` 和 0 进行统计检验, 如果 $P < 0.05$ 则表示有多效性存在, 表示 IV 可以不经暴露因素对结果直接产生影响, 违反了假设 3, 说明 MR 的结果不可靠^[20]。Cochran Q 异质性检验, 如果 $P > 0.05$ 则表示有异质性存在^[21]。“留一法”分析是指, 通过去除 1 个 SNP 后, 观察其余 SNP 的综合效应是否和整体效应一致, 如果一致, 则表示去除的单个 SNP 对 MR 分析的结果没有显著性影响^[22]。

2 结 果

2.1 IV 的筛选结果

2.1.1 暴露因素为 HV 时的 IV

单核苷酸多态性 (SNPs) 的基本信息见表 2。经过上述的一系列处理后, 暴露因素为 HV 时与暴露显著相关且具备独立性的 IV 的 SNP 数量共有 16 个 (rs9945126 与混杂因素相关被剔除), F 均 > 10 。

2.1.2 暴露因素为 KOA 时的 IV

单核苷酸多态性 (SNPs) 的基本信息见表 3。暴露因素为 KOA 时与暴露显著相关且具备独立性的 IV 的 SNP 数量共有 29 个 (rs10244815、rs17567417、rs6499244 与混杂因素相关被剔除), F 均 > 10 。

表 2. 单核苷酸多态性 (SNPs) 的基本信息						
Table 2. Basic information of the single nucleotide polymorphisms (SNPs)						
单核苷酸多态性 (SNPs)	效应位点	其他位点	效应值	效应值的标准误	P 值	F 值
rs113536929	A	G	0.2028	0.0347	5.25E-09	34.2
rs72811447	G	A	-0.156	0.0286	4.41E-08	30.1
rs2001296	G	A	0.1754	0.034	2.54E-07	26.6
rs6737944	A	G	0.1162	0.0223	1.87E-07	27.1
rs2303597	C	T	0.1157	0.0198	4.87E-09	34.1
rs11734777	C	A	-0.096	0.018	8.82E-08	28.7
rs171867	T	C	0.1376	0.0203	1.17E-11	45.9
rs1145630	A	C	-0.149	0.0253	3.16E-09	35.1
rs2466405	G	A	0.0994	0.0185	7.35E-08	28.9
rs2140480	C	T	-0.101	0.0187	4.93E-08	29.6
rs3793626	A	G	-0.106	0.0209	2.99E-07	26.2
rs11007337	A	G	0.1053	0.0198	1.05E-07	28.3
rs72973328	C	T	0.1506	0.0267	1.76E-08	31.8
rs11236204	A	G	-0.116	0.0222	1.85E-07	27.3
rs111689747	A	G	-0.309	0.0613	4.52E-07	25.5
rs224333	A	G	-0.179	0.0183	9.71E-23	96.2

注: 效应值, 数值正为有益突变而负为有害突变; F 检验值, 效应位点频率并代表单核苷酸多态性效应的强弱。

2.2 双向两样本孟德尔随机化分析

2.2.1 HV 对 KOA 的因果影响 (正向)

HV 对 KOA 影响的孟德尔随机化研究结果见表 4。HV 设置为暴露因素, KOA 设置为结局。最主要的分析方法 IVW 结果显示 ($P < 0.05$), 并且 3 种分析方法的方向都一致 (OR 均 > 1)。由此, 可以得出结论: HV 是 KOA 发生的危险因素。

2.2.2 KOA 对 HV 的因果影响 (反向)

KOA 对 HV 影响的孟德尔随机化研究结果见表 5。KOA 设置为暴露因素, 将 HV 设置为结局。最主要的分析方法 IVW 结果显示 ($P < 0.05$), 并且 3 种分析方法的方向都一致 (OR 均 > 1), 由此, 可以得出结论: KOA 是 HV 发生的危险因素。

2.3 多效性检验

多效性检验见表 6。双向两样本孟德尔随机化的研究中均未发现有多效性的存在 ($P > 0.05$), 未违背 MR 的基本原则, 结果都是可靠的。

2.4 异质性检验和“留一法”分析

使用 IVW 和 MR-Egger 进行 Cochran Q 异质性检验。正向两样本 MR 的异质性检验结果, IVW (Cochran's $Q = 69.9$, $Q_{df} = 14$, $P < 0.05$), MR-Egger (Cochran's $Q = 89.6$, $Q_{df} = 15$, $P < 0.05$)。反向两样本 MR 的异质性检验结果, IVW (Cochran's $Q = 92.2$, $Q_{df} = 27$, $P < 0.05$), MR-Egger (Cochran's $Q = 95.5$, $Q_{df} = 28$, $P < 0.05$)。说明双向两样本 MR 中均有异质性存在。虽然结果显示有异质性的存在, 但是水平多效性检验结

果显示 IV 不存在水平多效性，这并未违背 MR 的基本原则，并且在双向两样本孟德尔随机化分析过程中，IVW 结果均显示存在因果关联 ($P<0.05$)。所以异质性可能是 SNP 数据的来源、检测方法和纳入人

群的差异造成的，本项研究的结果仍然可靠。“留一法”分析结果显示在双向两样本 MR 中均没有单个 SNP 对分析结果产生显著性影响 (图 2)。

表 3. 单核苷酸多态性 (SNPs) 的基本信息						
Table 3. Basic information of the single nucleotide polymorphisms (SNPs)						
单核苷酸多态性 (SNPs)	效应位点	其他位点	效应值	效应值的标准误	P 值	F 值
rs10181210	G	A	0.0838	0.0158	1.13E-07	28.1
rs13086966	C	G	-0.0540	0.0100	6.02E-08	29.3
rs73093407	A	C	0.0815	0.0158	2.42E-07	26.6
rs3958122	T	C	0.0504	0.0098	2.76E-07	26.5
rs10053979	G	A	0.0571	0.0108	1.38E-07	27.9
rs35611929	A	G	0.0559	0.0098	1.21E-08	32.5
rs6940215	A	G	0.0539	0.0107	4.78E-07	25.4
rs12664526	C	T	-0.055	0.0101	5.93E-08	29.3
rs9277552	T	C	-0.064	0.0114	1.97E-08	31.5
rs9357004	C	T	-0.048	0.0093	2.10E-07	26.8
rs10228472	C	T	0.0503	0.0098	2.84E-07	26.3
rs2908729	G	A	-0.051	0.0101	4.01E-07	25.6
rs2294098	A	G	0.1354	0.0249	5.23E-08	29.6
rs3892354	G	T	0.0482	0.0094	3.32E-07	26.3
rs1078301	T	A	0.0679	0.0106	1.27E-10	41.0
rs17659798	C	A	-0.054	0.0104	1.82E-07	26.9
rs3764002	T	C	-0.0564	0.0106	9.15E-08	28.3
rs7305875	A	T	0.0479	0.0095	4.29E-07	25.4
rs11612970	C	T	0.0688	0.0135	3.33E-07	25.9
rs56116847	A	G	0.0612	0.0097	3.19E-10	39.8
rs4775006	A	C	0.0578	0.0094	8.40E-10	37.8
rs12913453	G	A	0.0552	0.0106	1.99E-07	27.1
rs2472297	T	C	0.0557	0.0105	1.11E-07	28.1
rs79359532	G	T	0.0705	0.0130	6.23E-08	29.4
rs8067895	A	G	0.0616	0.0103	1.89E-09	35.8
rs8067763	A	G	-0.0566	0.0095	2.39E-09	35.5
rs9890032	G	C	-0.0519	0.0096	5.45E-08	29.2
rs12986150	T	C	-0.0703	0.0135	1.79E-07	27.1
rs143384	G	A	-0.0935	0.0095	4.77E-23	96.9

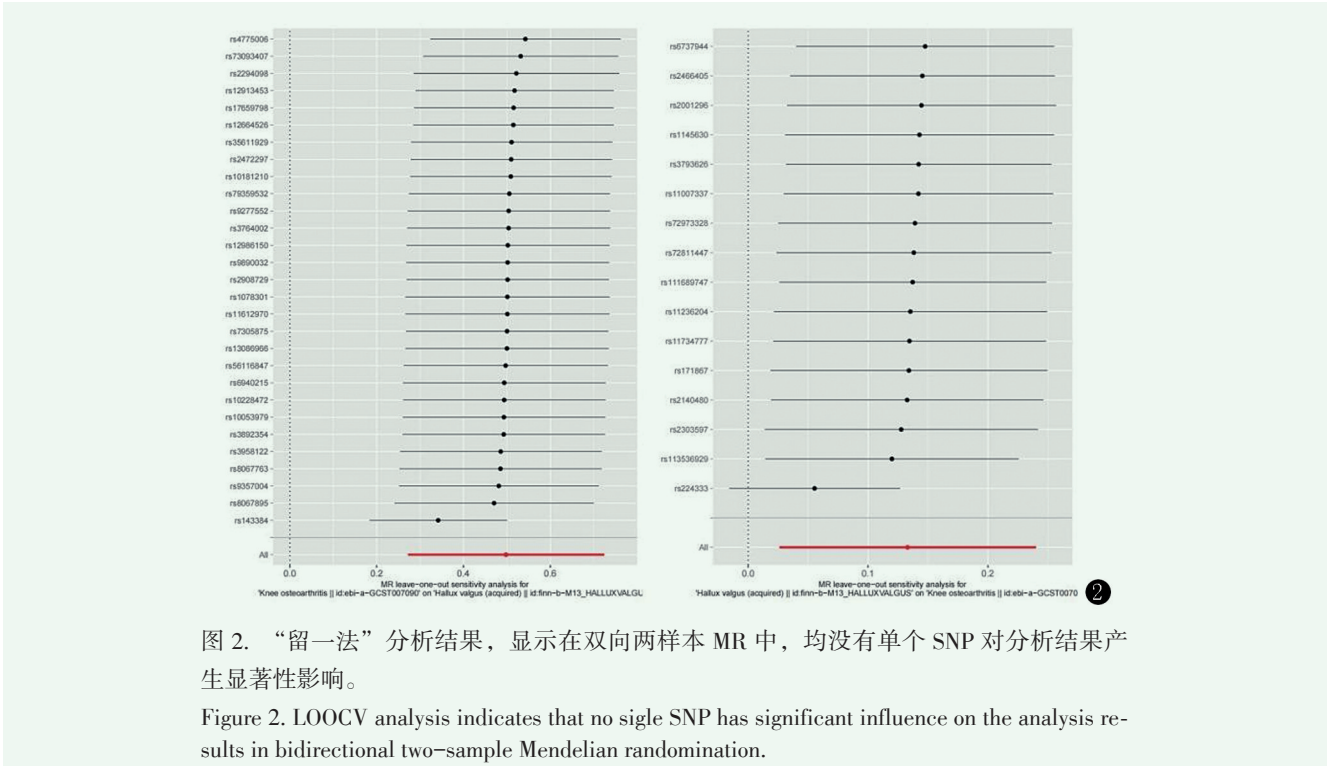
表 4. 踝外翻对膝关节关节炎影响的孟德尔随机化研究结果			
Table 4. Mendelian randomization analysis of the effect of HV on KOA			
踝外翻的 GWAS 数据库 ID	统计学方法	OR (95% CI)	P 值
finn-b-M13_HALLUXVALGUS	MR-Egger	1.71 (1.13~2.58)	0.023
finn-b-M13_HALLUXVALGUS	逆方差加权 (IVW)	1.14 (1.03~1.27)	0.015
finn-b-M13_HALLUXVALGUS	加权众数法	1.06 (0.96~1.17)	0.285

表 5. 膝骨关节炎对踝外翻影响的孟德尔随机化研究结果
Table 5. Mendelian randomization analysis of the effect of KOA on HV

膝骨关节炎的 GWAS 数据库 ID	统计学方法	OR (95% CI)	P 值
ebi-a-GCST007090	MR-Egger	2.65 (1.00~7.06)	0.061
ebi-a-GCST007090	逆方差加权 (IVW)	1.65 (1.31~2.06)	1.51E-05
ebi-a-GCST007090	加权众数法	1.43 (1.00~2.06)	0.062

表 6. 多效性检验
Table 6. Test for directional horizontal pleiotropy

暴露因素	结局	MR-Egger 截距	标准误	P 值
踝外翻	膝骨关节炎	-0.054	0.027	0.067
膝骨关节炎	踝外翻	-0.030	0.031	0.334



3 讨 论

从大样本和遗传学角度来看，踝外翻是膝骨关节炎风险增加的危险因素；膝骨关节炎同样是踝外翻风险增加的危险因素，且两结果之间具有独立性和稳定性。

既往有相关研究与上述结果一致，Shih 等^[23]以 12 例患有双侧 HV 的女性患者为实验组，1 例健康女性为对照组，分别测量两组的三维运动学和动力学数据，发现 HV 患者的压力中心向外侧移动，膝关节外展力矩增加，膝关节内侧负荷也随之升高。Ohi 等^[24]对 88 例 KOA 患者（年龄 61~91 岁；女性占比

65.9%）使用 Nazca 软件在负重位置的前后短视图计算前解剖轴角来评估平面膝关节的对齐情况，使用三维足迹自动测量仪器评估三维足部姿势，通过多元回归分析发现，KOA 患者的影像学额平面膝关节对齐的改变与 HV 角相关。Golightly 等^[25]基于 1 502 名具有完整临床和人口统计数据的参与者（平均年龄 68 岁，平均体重指数 31.3 kg/m²）开展的一项横断面研究，结果显示 HV 的发病与 KOA 显著相关。Nishimura 等^[26]通过访谈和问卷调查获得宫川山村的 403 名日本居民包括年龄、性别等数据，使用多变量 Logit 模型分析计算 HV 的危险因素，发现 HV 的风险增加与女性性别和 KOA 显著相关。上述研究为横断面研究或观察性研究，均存在着样本量少、样本特

征局限、存在混杂因素干扰等缺点。而基于 GWAS 数据库开展的双向两样本 MR 正好能弥补上述不足。首先本次研究纳入了 550 345 例样本和 4 637 891 个 SNP, 样本量足够大, 并且 SNP 的分配遵循孟德尔第二遗传定律。所以, 结论受混杂因素的干扰更小, 更有可信度。在大样本和遗传学的基础上, 补充了相关支持证据。

本次研究对于临床方面来说也具有一定的参考意义。就 HV 和 KOA 这两种疾病而言, 在现有的医疗水平上, HV 的治疗方式比 KOA 更为成熟且相对简单, 治疗风险更低; 轻中度 HV 患者使用矫形鞋垫就能有效减轻症状, HV 严重畸形者经过局部组织松解手术或 Chevron 截骨术等矫形手术即可获得满意的疗效^[27]。结合本项研究结果, 如果及时进行 HV 畸形干预性矫正, 从遗传学和大数据的角度上来说, 可以在一定程度上降低 KOA 的风险。同样对于单纯的 KOA 患者, 也可以预见性地关注患者的足部健康状况, 进行早期筛查, 降低 HV 发生的风险。本次研究为 HV 和 KOA 的临床治疗方案的制定, 从大样本和遗传学的角度提供了可靠的参考意义。

当然, 本项研究也存在一定的局限性: 首先, HV 和 KOA 的 GWAS 数据均来自于欧洲血统的人群, 暂时缺乏相关证据证实本研究结果是否也适用于亚洲或者其他族群; 其次, 在大样本数据研究的前提下, 缺乏证据去评估是否存在数据重叠。本次研究为了最大程度降低上述局限性造成的影响, 尽可能地从不同的数据库中获得 KOA 和 HV 的 GWAS 数据, 以避免样本数据的重叠。并通过“留一法”分析验证了该项研究中没有单个 SNP 对分析结果产生显著性影响, 同时作为 HV 的 SNP 的 F 检验值均 >10 , 这说明即使可能存在潜在的样本重叠而产生的偏倚, MR 分析所得出的结果仍然是可靠的^[28]; 最后, 本次研究因为受 GWAS 数据本身存在的不足, 所以无法进一步开展分层研究, 随着未来 GWAS 数据库的不断完善, 希望有学者能够在不同层面进行更深入的 MR 分析。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 成文浩: 酝酿和设计研究、实施研究、采集数据、起草文章、统计分析; 孟林: 酝酿和设计研究、文章审阅、获取研究经费、提供行政及技术或材料支持、指导、支持性贡献; 李宏宇: 文章审阅、提供行政及技术或材料支持、指导、支持性贡献; 李慕杨: 采集数据、文章审阅

参考文献

[1] 车向东, 张战峰, 李茂山, 等. 3D 打印辅助胫骨高位截骨治疗

内翻型膝骨关节炎 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (24): 2215–2220. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.24.02.

Che XD, Zhang ZF, Li MS, et al. 3D printing–assisted high tibial osteotomy for varus knee osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (24): 2215–2220. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.24.02.

[2] Safiri S, Kolahi AA, Smith E. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79 (6): 819–828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.

[3] 靳文舒, 王哲, 岳耀辉, 等. 关节内注射脐带血单个核细胞治疗膝骨关节炎 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (6): 555–558. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.06.16.

Jin WS, Wang Z, Yue YH, et al. Intra-articular injection of umbilical cord blood mononuclear cells for treatment of knee osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (6): 555–558. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.06.16.

[4] 卜鹏飞, 马鑫榆, 浦路桥, 等. 改良单螺钉 Scarf 截骨矫正外翻畸形 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (9): 847–850. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.09.16.

Bu PF, Ma XY, Pu LQ, et al. Modified single-screw Scarf osteotomy for hallux valgus [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (9): 847–850. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.09.16.

[5] Senga Y, Nishimura A, Ito N, et al. Prevalence of and risk factors for hallux rigidus: A cross-sectional study in Japan [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22 (1): 786. DOI: 10.1186/s12891-021-04666-y.

[6] Guler H, Karazincir S, Turhanoglu AD. Effect of coexisting foot deformity on disability in women with knee osteoarthritis [J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2009, 99 (1): 23–27. DOI: 10.7547/0980023.

[7] Kawakami W, Iwamoto Y, Takeuchi Y. Young females with hallux valgus show lower foot joint movement stability compared to controls: an investigation of coordination patterns and variability [J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2022, 94: 105624. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2022.105624.

[8] Roddy E, Zhang W, Doherty M. Prevalence and associations of hallux valgus in a primary care population [J]. Arthritis Rheum, 2008, 59 (6): 857–862. DOI: 10.1002/art.23709.

[9] Sang N, Gao RC, Zhang MY. Causal relationship between sleep traits and risk of systemic lupus erythematosus: a two-sample mendelian randomization study [J]. Front Immunol, 2022, 13: 918749. DOI: 10.3389/fimmu.2022.918749.

[10] Chang L, Zhou G, Xia J. mGWAS–Explorer 2.0: Causal analysis and interpretation of metabolite–phenotype associations [J]. Metabolites, 2023, 13 (7): 826. DOI: 10.3390/metabo13070826.

[11] Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. BMJ, 2018, 362: k601. DOI: 10.1136/bmj.k601.

[12] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: The STROBE–MR statement [J]. JAMA, 2021,

- 326 (16) : 1614–1621. DOI: 10.1001/jama.2021.18236.
- [13] Lin L, Luo P, Yang M, et al. Causal relationship between osteoporosis and osteoarthritis: a two-sample Mendelian randomized study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1011246. DOI: 10.3389/fendo.2022.1011246.
- [14] Baumeister SE, Karch A, Bahls M, et al. Physical activity and risk of Alzheimer disease: A 2-sample mendelian randomization study [J]. *Neurology*, 2020, 95 (13) : e1897–e1905. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010013.
- [15] Staley JR, Blackshaw J, Kamat MA, et al. PhenoScanner: a database of human genotype-phenotype associations [J]. *Bioinformatics*, 2016, 32 (20) : 3207–3209. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw373.
- [16] Burgess S, Thompson SG. CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40 (3) : 755–764. DOI: 10.1093/ije/dyr036.
- [17] Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023 [J]. *Wellcome Open Res*, 2023, 4: 186. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15555.3.
- [18] Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization [J]. *Stat Med*, 2017, 5: 1783–802. DOI: 10.1002/sim.7221.
- [19] 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. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000559.
- [20] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32 (5) : 377–389. DOI: 10.1007/s10654-017-0255-x.
- [21] Chen S, Chen T, Chen Y, et al. Causal association between tea consumption and bone health: a mendelian randomization study [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 872451. DOI: 10.3389/fnut.2022.872451.
- [22] Meng H, Jiang L, Song Z, et al. Causal associations of circulating lipids with osteoarthritis: a bidirectional mendelian randomization study [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (7) : 1327. DOI: 10.3390/nu14071327.
- [23] Shih KS, Chien HL, Lu TW. Gait changes in individuals with bilateral hallux valgus reduce first metatarsophalangeal loading but increase knee abductor moments [J]. *Gait Posture*, 2014, 40 (1) : 38–42. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2014.02.011.
- [24] Ohi H, Iijima H, Aoyama T. Association of frontal plane knee alignment with foot posture in patients with medial knee osteoarthritis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18 (1) : 246. DOI: 10.1186/s12891-017-1588-z.
- [25] Golightly YM, Hannan MT, Dufour AB. Factors associated with hallux valgus in a community-based cross-sectional study of adults with and without osteoarthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67 (6) : 791–798. DOI: 10.1002/acr.22517.
- [26] Nishimura A, Fukuda A, Nakazora S. Prevalence of hallux valgus and risk factors among Japanese community dwellers [J]. *J Orthop Sci*, 2014, 19 (2) : 257–262. DOI: 10.1007/s00776-013-0513-z.
- [27] Wülker N, Mittag F. The treatment of hallux valgus [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2012, 109 (49) : 857–867; quiz 868. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0857.
- [28] Lin L, Luo P, Yang M, et al. Causal relationship between osteoporosis and osteoarthritis: a two-sample Mendelian randomized study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1011246. DOI: 10.3389/fendo.2022.1011246.

(收稿:2023-10-20 修回:2024-05-20)

(同行评议专家:袁普卫, 宫德峰, 熊春翔)

(本文编辑:宁桦)