

· 基础研究 ·

孟德尔随机化研究探索骨坏死风险[△]

席敬琪, 李宏宇*, 成文浩, 王丰幸

(广西骨伤医院, 广西南宁 530000)

摘要: [目的] 运用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究探索多种危险因素与骨坏死之间的因果关联。[方法] 暴露因素 (吸烟、酗酒、肥胖、焦虑、抑郁、糖皮质激素) 和结局事件 (骨坏死) 的单核苷酸多态性通过公开发表的全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 数据库和芬兰基因生物库 (FinnGen Biobank, FGB) 开展研究。采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW)、加权模型法 (weighted mode, WM) 和 MREgger 法进行检测和校对研究结果, 并进行异质性检验、敏感性分析、多效性检验验证结果稳定性。[结果] IVW 结果表明, 酗酒 ($OR=3.059$, $95\%CI: 1.080\sim8.665$, $P=0.039$)、抑郁 ($OR=1.542$, $95\%CI: 1.050\sim2.264$, $P=0.027$)、吸烟 ($OR=1.379$, $95\%CI: 1.073\sim1.773$, $P=0.012$)、糖皮质激素 ($OR=1.357$, $95\%CI: 1.046\sim1.760$, $P=0.021$) 与骨坏死的风险呈显著正相关。而与肥胖和焦虑无显著相关性 ($P>0.05$)。敏感性分析显示, 结果稳定可靠, 多效性检验显示不存在水平多效性。[结论] 本研究结果表明, 吸烟、酗酒、抑郁和糖皮质激素增加了骨坏死患病风险, 而没有足够的证据表明肥胖和焦虑与骨坏死之间存在因果关联。

关键词: 孟德尔随机化, 骨坏死, 危险因素, 因果关系

中图分类号: R681

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478 (2025) 11-1027-07

A Mendelian randomisation study to explore the risk of osteonecrosis // XI Jing-qi, LI Hong-yu, CHENG Wen-hao, WANG Feng-xing. Guangxi Orthopedic Hospital, Nanning 530000, Guangxi, China

Abstract: [Objective] A Mendelian randomization (MR) study was conducted to explore the causal association between multiple risk factors and osteonecrosis. **[Methods]** Relationship of the nucleotide polymorphisms of exposure factors, including smoking, alcohol abuse, obesity, anxiety, depression, glucocorticoids and outcome events (osteonecrosis) were investigated by means of publicly available genome-wide association study (GWAS) databases and the FinnGen Biobank (FGB). The inverse-variance weighted (IVW) method, supplemented by the MREgger method, weighted median (WME), weighted mode (WM), and simple mode (SM), were used to testing and calibrating the results of the study. Heterogeneity test, sensitivity analysis, and multiple validity test were conducted to verify the stability of the results. **[Results]** As results of IVW, smoking ($OR=1.379$, $95\%CI: 1.073\sim1.773$, $P=0.012$), alcohol abuse ($OR=3.059$, $95\%CI: 1.080\sim8.665$, $P=0.039$), depression ($OR=1.542$, $95\%CI: 1.050\sim2.264$, $P=0.027$), and glucocorticoids ($OR=1.357$, $95\%CI: 1.046\sim1.760$, $P=0.021$) were positively and causally associated with the risk of osteonecrosis. The sensitivity analyses showed the consequence was stable and reliable, while the tests for multiplicity showed no horizontal pleiotropy. **[Conclusion]** The results of this study suggest that smoking, alcohol abuse, depression, and glucocorticoids increase the risk of developing osteonecrosis, whereas there is insufficient evidence of a causal association between obesity and anxiety and osteonecrosis.

Key words: Mendelian randomization, osteonecrosis, risk factors, causal connection

骨坏死 (osteonecrosis, ON) 又称为缺血性骨坏死, 是常见且难治的骨科疾病^[1]。该病主要是由骨细胞死亡引起, 病变阻断骨血流、骨缺血, 常见的是股骨头骨坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ON-FH)^[2], 其他部位包括肱骨头、膝关节、足踝部和手

部的小骨头等。流行病学显示, 骨坏死患者集中在 30~59 岁年龄段^[3], 严重影响患者的生活质量, 最终可能需进行人工全髋关节置换术^[4]。骨坏死的发病机制尚不明确, 但与遗传、环境、性别、年龄等多种因素紧密关联, 给医生和患者带来一定的挑战^[5]。因

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110627

[△]基金项目: 广西自然科学基金面上项目 (编号: 2023GXNSFAA026208; 2014GXNSFAA118186); 南宁市青秀区科技计划项目 (编号: 2020042);

作者简介: 席敬琪, 硕士研究生, 研究方向: 脊柱与四肢退行性变的中医防治研究, (电子信箱) xijing72021@163.com

* 通信作者: 李宏宇, (电子信箱) lihongyu36@sohu.com

此, 深入研究骨坏死的病因和发病机制有助于促进骨坏死的防治。

先前的大量随机对照试验发现, 许多危险因素与骨坏死有关, 包括吸烟、酗酒、肥胖、焦虑、抑郁、使用糖皮质激素等^[6-8]。但由于伦理限制、双盲设计的有限性以及需要耗费大量的时间和人力, 使随机对照试验的顺利开展受到阻碍。孟德尔随机化研究 (Mendelian randomization, MR) 作为遗传流行病学中的一种统计学方法, 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为暴露因素的工具变量, 将遗传学和传统流行病学研究相结合, 更科学准确地评定暴露与结局之间的因果关联^[9]。尽管 MR 在探索危险因素方面被广泛使用^[10, 11], 但目前还没有采用这种方法的研究调查上述 6 种危险因素与骨坏死之间的因果关系。因此, 本团队采用两样本 MR 评估 6 种危险因素与骨坏死之间的因果关系, 以便为骨坏死的预防和诊治开拓新的思路。

1 资料与方法

1.1 孟德尔随机化研究设计

本研究运用两样本 MR 研究进行因果分析, 其中吸烟、酗酒、肥胖、焦虑、抑郁和使用糖皮质激素作为暴露因素, 骨坏死作为结局因素。对于 MR 分析, 主要运用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 对暴露因素与结局之间的因果效应作出推断。进行此项 MR 分析需满足以下 3 个关键性假设: (1) 选定的单核苷酸多态性与暴露因素 (6 种不良生活习惯) 显著关联; (2) 确保单核苷酸多态性与暴露因素和结局之间的潜在混杂因素无任何关联; (3) 单核苷酸多态性与结局 (骨坏死) 无直接关系, 只能通过危险因素进行因果联系^[12]。本 MR 具体流程见图 1。

1.2 数据来源

从已发表的公开检索数据库获得本次研究所使用的的数据。其中 6 种危险因素的数据均来源于 Ieu open GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), 骨坏死的数据来源于 FinnGen Biobank 数据库 (<https://www.finnngen.fi/en>), 整理后得到的数据见表 1。

1.3 工具变量筛选

依据 STROBE-MR 研究指南^[13], 每个危险因素的 SNP 的筛选步骤如下: (1) 采用全基因组显著性阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$, 若阈值过高导致 SNP 数量较少, 则扩大阈值为 $P < 5 \times 10^{-6}$; 通过 Clump 函数进行连锁不平衡检验, 设定标准 $r^2 < 0.001$, kb=10 000; (2) 运用 Phe-

noScanner 数据库 (<http://www.phenoscanter.medschl.cam.ac.uk/>) 剔除与结局相关的 SNP, 去除混杂因素; (3) 计算每个 SNP 的 F 统计量; (4) 采用 MR-PRESSO 检测异常值并对水平多效遗留进行调整。

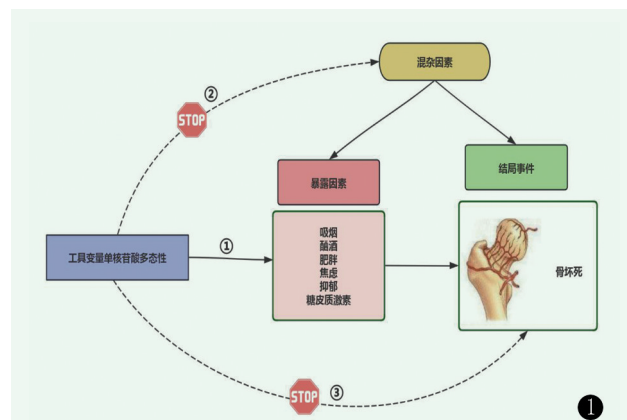


图 1. 孟德尔随机化研究示意图。

Figure 1. Schematic diagram of Mendelian randomisation study.

1.4 统计学方法

MR 分析采用逆方差加权法 (inverse variance-weighted, IVW) 和 MR-Egger 法评估潜在的因果效应, 并将 IVW 作为评估因果效应最可靠的主要工具^[15]。异质性检验采用 Cochran's Q, 观察 Cochran's Q rest 的值, $P < 0.05$ 代表 SNP 之间存在异质性。留一法的最佳效果应是逐一剔除某个 SNP 后, 结果并无显著性变化^[14]。采用 MR-Egger 法进行水平多效性检测和 MR-PRESSO 进行全局检验。在这项研究中, 所有分析均通过 R (V.4.4.1 版本) 软件中 TwoSampleMR (0.6.6 版) 包 MR-PRESSO (1.0 版) 完成, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 工具变量筛选结果

按照所设定标准筛选出符合 3 大假设的 SNPs, 剩余工具变量的 F 值均 > 10 。设置全基因组显著阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$ 时, 较少的可用 SNP 数量导致无法分析结果, 故依据 STROBE-MR 研究规范将 P 值设定为 $P < 5 \times 10^{-6}$ 。使用 IVW 方法评估吸烟、酗酒、肥胖、焦虑、抑郁、糖皮质激素与骨坏死之间的相关性, 具体结果见表 2。

2.2 6 种危险因素与骨坏死之间的因果效应

基因预测的 6 种危险因素对骨坏死疾病的影响如表 2 所示。其中、酗酒 ($OR = 3.059$, 95% CI: 1.080~8.665, $P = 0.039$)、抑郁 ($OR = 1.542$, 995% CI: 1.050~

2.264, $P=0.027$)、吸烟 ($OR=1.379$, 95% CI : 1.073~1.773, $P=0.012$)、糖皮质激素 ($OR=1.357$, 95% CI : 1.046~1.760, $P=0.021$) 与骨坏死的风险呈显著正相关。而与肥胖和焦虑无显著相关性 ($P>0.05$)。

表 1. 孟德尔随机化研究中全基因组关联研究数据来源信息 Table 1. Information on data sources in MR studies						
暴露/结局	数据来源	ID 号	样本量	SNP 个数	种族	年份
吸烟	Ieu open GWAS	ukb-e-recode2_AFR	1 074	15 562 893	非洲	2020
酗酒	Ieu open GWAS	ukb-e-20414_AFR	937	15 312 995	非洲	2020
肥胖	Ieu open GWAS	ukb-e-E66_AFR	6 636	15 525 483	非洲	2020
焦虑	Ieu open GWAS	ukb-d-20541	35 523	13 542 676	欧洲	2018
抑郁	Ieu open GWAS	ebi-a-GCST90018833	449 414	24 184 163	欧洲	2021
糖皮质激素	Ieu open GWAS	ebi-a-GCST90019000	205 700	14 256 400	欧洲	2021
骨坏死	FinnGen Biobank	finn-b-M13_OSTEONECROSIS	210 179	16 380 447	欧洲	2021

表 2. 6 种危险因素对骨坏死影响的孟德尔随机化研究结果 Table 2. Results of a MR study of the effect of six risk factors on osteonecrosis				
6 种危险因素	单核苷酸多态性 (SNPs) 数量	逆方差加权法 (IVW)		
		SE 值	P 值	OR (95% CI)
吸烟	9	0.322	0.012	1.379 (1.073~1.773)
酗酒	9	0.095	0.039	3.059 (1.080~8.665)
肥胖	8	0.049	0.142	1.075 (0.976~1.184)
焦虑	20	0.736	0.052	4.184 (0.990~17.692)
抑郁	21	0.196	0.027	1.542 (1.050~2.264)
糖皮质激素	63	0.133	0.021	1.357 (1.046~1.760)

2.3 敏感性分析

图 2 显示了 4 种危险因素对骨坏死疾病风险因果预测的散点图。为了避免过度偏倚,进行了一系列敏感性分析,以测试 MR 分析的可靠性并检测潜在的水平多效性。通过 MR-Egger 分析的方法来验证是否存在水平多效性: Egger 截距接近于 0, 且 $P>0.05$, 分析结果无统计学意义, 说明本研究所选择的 SNPs 不存在水平多效性; 通过 Cochran’s Q 检验检测本研究是否存在异质性, 检测结果显示 $P>0.05$, 分析结果无统计学意义, 提示本研究所选择的 SNPs 之间不存在异质性, 见表 3, 散点图见图 2。留一法检验分析用于评估单个 SNP 对总体结果的影响, 依次剔除每个 SNP 后, 剩余 SNPs 的 MR 分析结果相近, 未发现对因果关联估计值影响较大的 SNP, 该结果表明: 纳入研究的 SNPs 中, 单个 SNP 不能明显影响总体的效应值, 本研究的结果稳定可靠, 见图 3。

3 讨 论

笔者团队运用已公开发表的 GWAS 数据对多种危险因素与骨坏死之间的因果关系进行评估分析。分

析结果表明, 吸烟、酗酒、抑郁和糖皮质激素与增加骨坏死风险呈正相关, 而肥胖和焦虑与骨坏死之间无显著的因果关系。此外, 本研究因果分析并未受到潜在混杂因素的影响, Cochran’sQ 和留一法检验结果未发现任何 SNPs 对结果有显著影响, MR-Egger 法和 MR-PRESSO 检验均未检测到潜在的水平多效性 (P 值均 >0.05), 统计效力 Power 值均 $>80\%$, 本 MR 对因果关系结局分析具有一定的可靠性。

吸烟、酗酒、抑郁和糖皮质激素与骨坏死之间的作用已被广泛研究。许多观察性研究探讨了这些危险因素与骨坏死之间的关系, 吸烟是一个常见的健康和经济问题, 对骨代谢和肌肉骨骼疾病具有正向因果作用^[16]。尼古丁会损害外周血和氧气的分布, 对骨代谢和重要器官产生有害的影响。荟萃分析表明, 吸烟可显著增加骨坏死的患病率, 且重度吸烟人群比轻度吸烟人群更易增加骨坏死的风险^[17]。大量的研究为吸烟可能是骨坏死的独立危险因素提供了证据, 这与本 MR 分析研究结果是一致的。饮酒是一种普遍的生活习惯, 但过度饮酒会给全身的骨骼肌系统带来巨大影响, 流行病学研究清楚地表明, 酒精是骨坏死主要的危险因素之一^[18], Yoon 等^[19]通过对多项病例对照研究发现, 酒精摄入频次和剂量与骨坏死风险增加

呈正相关。多项研究表明,乙醇对骨细胞有多种直接作用,长期酒精摄入会显著降低成骨细胞活性,加速骨密度的丢失,使骨折的风险明显增加^[20, 21]。Eby 等^[22]通过体外实验发现,酒精抑制间充质干细胞的分化,进而阻碍早期软骨形成分化和后期软骨细胞成熟,最终影响骨折愈合的速度。骨坏死会增加焦虑和抑郁的风险概率,但焦虑和抑郁增加骨坏死的患病风险这一结论在既往的研究中并没有被广泛报道^[23], He 等^[24]将 641 例 60 岁以下股骨颈骨折患者分为抑郁组和非抑郁组,通过问卷评估患者的生活质量,随

访 28 个月后,得出抑郁可能会使术后股骨头坏死的风险增加,并极大地影响患者的生活质量。大量糖皮质激素的使用会引起血管损伤、骨内压升高、成骨分化破坏等一系列反应,导致股骨头骨组织恶化,是造成骨坏死最广泛的危险因素^[25]。一项横断面研究结果表明,较高的累积口服剂量和较长时间的口服糖皮质激素,对骨坏死关节数量的增加呈正相关^[26]。一项多中心队列研究也表明,糖皮质激素的剂量超过阈值是骨坏死的独立危险因素,糖皮质激素的限制使用可能会减少并延缓骨坏死的进展^[27]。

表 3. 6 种危险因素在骨坏死中的水平多效性和异质性检验

Table 3. Tests of horizontal multiplicity and heterogeneity of six risk factors in osteonecrosis

6 种危险因素	基因多效性检测			异质性检验					
	MR-Egger 法			MR-Egger 法			逆方差加权法 (IVW)		
	Egger-截距	SE 值	P 值	Q 值	Q_df	PVal	Q 值	Q_df	PVal
吸烟	-0.070	0.083	0.428	6.842	7	0.446	7.549	8	0.479
酗酒	0.093	0.070	0.223	3.749	7	0.808	5.535	8	0.699
肥胖	0.008	0.061	0.898	10.585	6	0.102	10.616	7	0.156
焦虑	0.029	0.027	0.303	18.006	18	0.455	19.132	19	0.448
抑郁	0.043	0.043	0.339	17.691	19	0.543	18.656	20	0.544
糖皮质激素	0.015	0.026	0.566	63.497	61	0.388	63.844	62	0.411

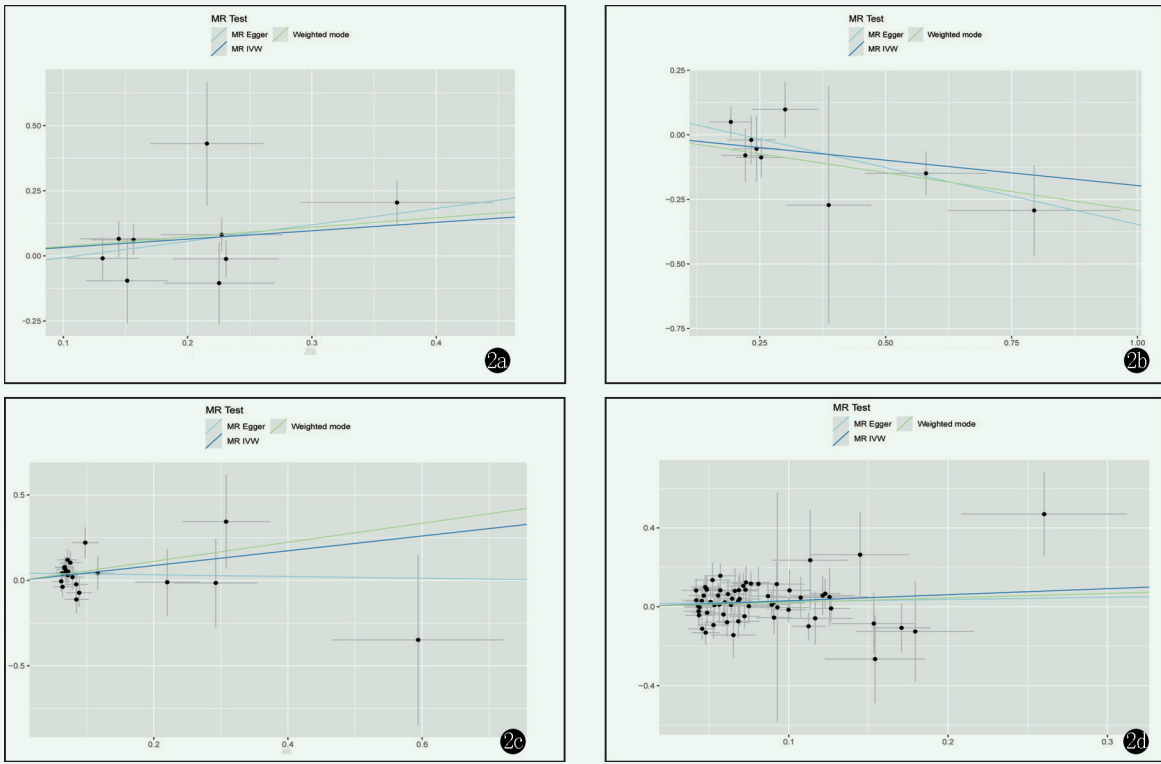


图 2. 4 种危险因素与骨坏死主效应散点图。2a: 吸烟与骨坏死; 2b: 酗酒与骨坏死; 2c: 抑郁与骨坏死; 2d: 糖皮质激素与骨坏死。

Figure 2. Scatterplot of the main effect of four risk factors and osteonecrosis. 2a: Smoking and osteonecrosis; 2b: Alcoholism and osteonecrosis; 2c: Depression and osteonecrosis; 2d: Glucocorticoids and osteonecrosis.

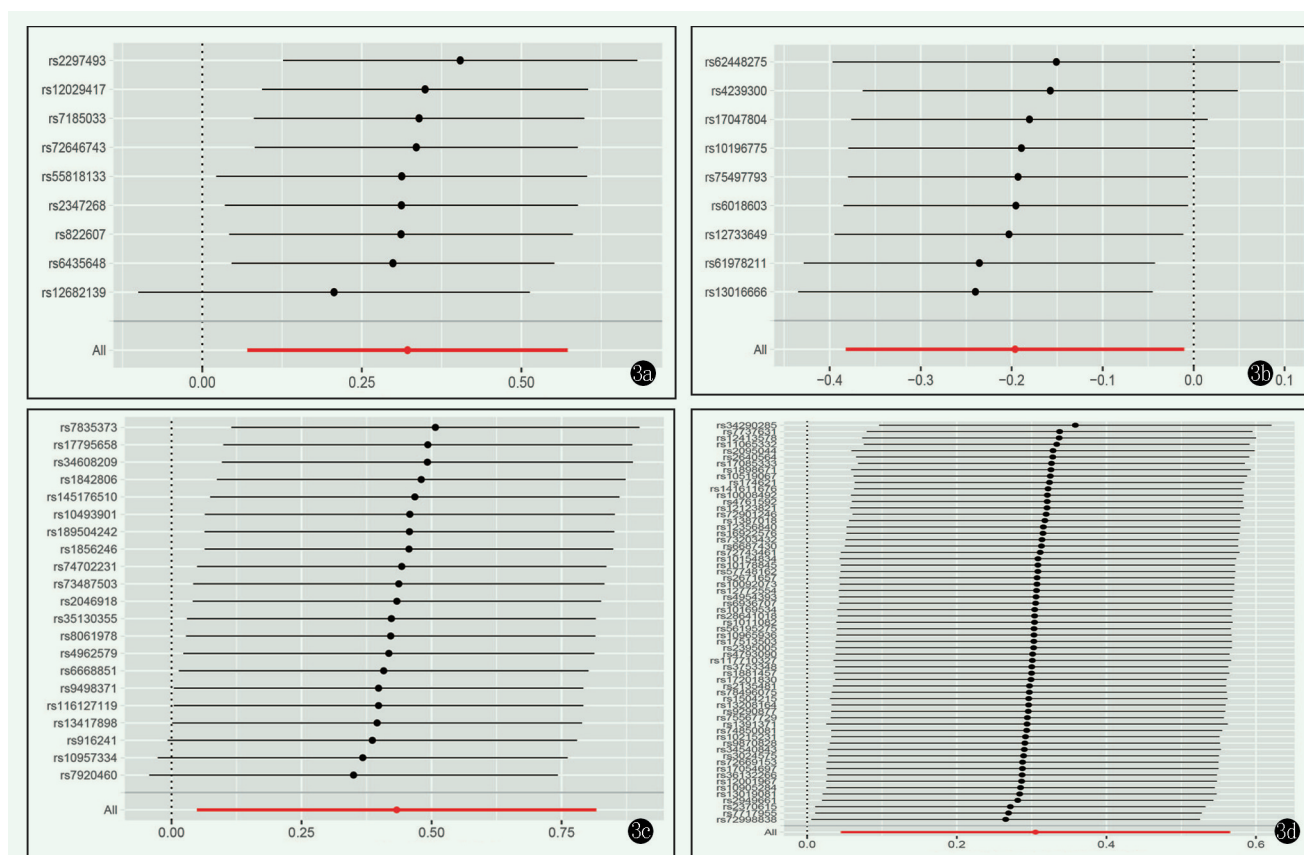


图 3. 4 种危险因素与骨坏死的“留一法”森林图。3a: 吸烟与骨坏死; 3b: 酗酒与骨坏死; 3c: 抑郁与骨坏死; 3d: 糖皮质激素与骨坏死。

Figure 3. Forest diagram of the four risk factors and osteonecrosis. 3a: Smoking and osteonecrosis; 3b: Alcoholism and osteonecrosis; 3c: Depression and osteonecrosis; 3d: Glucocorticoids and osteonecrosis.

然而, 传统的观察性研究在多种混杂因素的影响下, 缺乏一定的准确性和科学性, 很难从宏观上对危险因素与骨坏死之间因果关系作出更具有说服力的证明^[28]。MR 通过工具变量来探索暴露因素与结局事件的因果关系, 不仅规避混杂因素的影响, 还能排除反向因果关系的干扰。危险因素对骨坏死的发展和影响是不可否认的。然而, 在遗传水平上, 吸烟、酗酒、抑郁和糖皮质激素这些危险因素和骨坏死之间是否存在遗传因果关联尚不明确。本研究结果表明, 吸烟、酗酒、抑郁和糖皮质激素与骨坏死发病风险之间存在正向因果关系。从基因遗传方面的因果相关性角度证明了减少吸烟、酗酒和不良情绪以及控制糖皮质激素的使用, 可以有效降低和改善骨坏死的进展。本研究并未发现肥胖、焦虑和骨坏死之间的遗传因果关联, 受研究样本量有限、物种多样性以及受试者招募方法存在疏漏等大量不可控因素影响, 都可能导致因果结局为阴性。

本研究的局限性: (1) 本研究分析的 GWAS 数据库, 种族仅来自欧洲和非洲, 无其他种族, 这可能导致偏倚估计并影响普遍性, 今后仍需展开更多深入

全面的研究进行证明; (2) 多种危险因素的合并, 对骨坏死的判别效率相对有限, 仍需寻找更具关联的发病因素, 获得更具有实质性的临床应用价值; (3) 肥胖、焦虑与骨坏死之间没有证实因果关系, 这可能与数据库包含的 SNP 数量相对较少有关, 随着大量 GWAS 数据的不断更新完善, 更多的 SNPs 或扩大样本量将会解决这个问题。

综上所述, 从基因层面而言, 吸烟、酗酒、抑郁和糖皮质激素与骨坏死均存在正向因果关系。该研究结果为临床决策提供潜在方向, 同时进行相关基础实验进一步探讨这种因果关系的可能机制, 将有助于对骨坏死的预防及治疗提供新的靶点。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 席敬琪: 课题设计、实施、论文写作、统计分析; 李宏宇: 文章审阅、获取研究经费、指导、行政及技术支持、支持性贡献; 成文浩: 统计分析、文章审阅; 王丰幸: 行政及技术或材料支持、支持性贡献

参考文献

- [1] 徐玉娟, 马良辰, 田富宝, 等. TLR4/NF- κ B 信号通路在激素性股骨头坏死的作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2024, 32 (10): 895–

900. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.10.06.
- Xu YJ, Ma LC, Tian FB, et al. Role of TLR4 / NF- κ B signaling pathway in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Orthopedic Journal of China, 2024, 32 (10) : 895-900. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.10.06.
- [2] Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment [J]. EFORT Open Rev, 2019, 4 (3) : 85-97. DOI: 10.1302/2058-5241.4.180036.
- [3] Konarski W, Poboży T, Konarska K, et al. Osteonecrosis related to steroid and alcohol use—An update on pathogenesis [J]. Healthcare (Basel), 2023, 11 (13) : 1846. DOI: 10.3390/healthcare11131846.
- [4] Cohen-Rosenblum A, Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head [J]. Orthop Clin North Am, 2019, 50 (2) : 139-149. DOI: 10.1016/j.jocl.2018.10.001.
- [5] Cui Q, Jo WL, Koo KH, et al. ARCO consensus on the pathogenesis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. J Korean Med Sci, 2021, 36 (10) : e65. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e65.
- [6] Zhang J, Cao J, Liu Y, et al. Advances in the pathogenesis of steroid-associated osteonecrosis of the femoral head [J]. Biomolecules, 2024, 14 (6) : 667. DOI: 10.3390/biom14060667.
- [7] 田心保, 林瑞珠, 朱宁. 激素性股骨头缺血性坏死的发病机制 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (10) : 915-919. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.11.
- Tian XB, Lin RZ, Zhu N. Pathogenesis of steroid-induced avascular necrosis of femoral head [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (10) : 915-919. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.11.
- [8] 邓立庆, 罗月, 康鹏德. 骨免疫调控成骨在激素性股骨头坏死的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (21) : 1972-1976. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.21.09.
- Deng LQ, Luo Y, Kang PD. Role of bone immunoregulation osteogenesis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (21) : 1972-1976. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.21.09.
- [9] Chen LG, Tubbs JD, Liu Z, et al. Mendelian randomization: causal inference leveraging genetic data [J]. Psychol Med, 2024, 54 (8) : 1461-1474. DOI: 10.1017/S0033291724000321.
- [10] 张宇, 赵翔, 张良, 等. 超重与髋骨性关节炎基因关系的孟德尔法研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2024, 32 (11) : 1018-1022. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.11.11.
- Zhang Y, Zhao X, Zhang L. Mendelian method study on genetic relationship between overweight and hip osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2024, 32 (11) : 1018-1022. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.11.11.
- [11] Li W, Xu JW, Chai JL, et al. Complex causal association between genetically predicted 731 immunocyte phenotype and osteonecrosis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis [J]. Int J Surg, 2024, 110 (6) : 3285-3293. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001327.
- [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] Gibson MJ, Spiga F, Campbell A, et al. Reporting and methodological quality of studies that use Mendelian randomisation in UK Biobank: A meta-epidemiological study [J]. BMJ Evid Based Med, 2023, 28 (2) : 103-110. DOI: 10.1136/bmjebm-2022-112006.
- [14] 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]. Nat Genet, 2018, 50 (5) : 693-698. DOI: 10.1038/s41588-018-0099-7.
- [15] 罗伟东, 蒲彬, 古鹏, 等. 端粒长度与 10 种常见肌肉骨骼疾病的关系孟德尔随机化分析 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29 (3) : 654-660. DOI: 10.12307/2025.221.
- Luo WD, Pu B, Gu P, et al. Mendelian randomization study on the association between telomere length and 10 common musculoskeletal diseases [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2025, 29 (3) : 654-660. DOI: 10.12307/2025.221.
- [16] Larsson SC, Burgess S. Appraising the causal role of smoking in multiple diseases: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies [J]. EBioMedicine, 2022, 82: 104154. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104154.
- [17] Wen Z, Lin Z, Yan W, et al. Influence of cigarette smoking on osteonecrosis of the femoral head (ONFH): a systematic review and meta-analysis [J]. Hip Int, 2017, 27 (5) : 425-435. DOI: 10.5301/hipint.5000516.
- [18] Tani T, Ando W, Fukushima W, et al. Geographic distribution of the incidence of osteonecrosis of the femoral head in Japan and its relation to smoking prevalence [J]. Mod Rheumatol, 2022, 32 (1) : 186-192. DOI: 10.1080/14397595.2021.1899452.
- [19] Yoon BH, Kim TY, Shin IS, et al. Alcohol intake and the risk of osteonecrosis of the femoral head in Japanese populations: A dose-response meta-analysis of case-control studies [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36 (11) : 2517-2524. DOI: 10.1007/s10067-017-3740-4.
- [20] Lewis SA, Doratt BM, Qiao Q, et al. Integrated single cell analysis shows chronic alcohol drinking disrupts monocyte differentiation in the bone marrow [J]. Stem Cell Rep, 2023, 18 (9) : 1884-1897. DOI: 10.1016/j.stemcr.2023.08.001.
- [21] Yuan S, Michaëlsson K, Wan Z, et al. Associations of smoking and alcohol and coffee intake with fracture and bone mineral density: A mendelian randomization study [J]. Calcif Tissue Int, 2019, 105 (6) : 582-588. DOI: 10.1007/s00223-019-00606-0.
- [22] Eby JM, Sharieh F, Azevedo J, et al. Episodic alcohol exposure attenuates mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation during bone fracture callus formation [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2022, 46 (6) : 915-927. DOI: 10.1111/acer.14836.
- [23] Pereira DE, Momtaz D, Gonuguntla R, et al. Patients with preexisting anxiety and mood disorders are more likely to develop complex regional pain syndrome after fractures [J]. Clin Orthop Relat Res, 2024, 482 (2) : 222-230. DOI: 10.1097/CORR.0000000000002957.

- sue sarcoma: relationship between computerized tomographic and histological findings [J]. *Radiat Med*, 1994, 12 (5): 231-236.
- [13] Ozger H, Eralp L, Atalar AC. Articulated distraction of the hip joint in the treatment of benign aggressive tumors located around the hip joint [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2003, 123 (8): 399-403. DOI: 10.1007/s00402-003-0568-y.
- [14] 赵军, 杨蕴, 韩秀鑫, 等. 锁定加压接骨板治疗股骨远端良性骨肿瘤刮除植骨术后早期病理骨折的临床初步探讨 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2012, 20 (4): 317-320. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.
- Zhao J, Yang Y, Han XX, et al. The clinical efficacy of locking compression plate in early stage pathological fracture after curettage and grafting of the benign distal femur tumor [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2012, 20 (4): 317-320. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.
- [15] Peabody TD, Gibbs CP Jr, Simon MA. Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1998, 80 (8): 1204-1218. DOI: 10.2106/00004623-199808000-00016.
- [16] Hegde V, Burke ZDC, Park HY, et al. Is core needle biopsy reliable in differentiating between aggressive benign and malignant radiolucent bone tumors [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, 476 (3): 568-577. DOI: 10.1007/s11999-00000000000000062.
- [17] 李东升, 张志勇, 黄满玉, 等. 四肢长骨恶性肿瘤并发骨折的手术时机及方法 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2006, 14 (5): 331-333. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8478.2006.05.003
- Li Dongsheng, Zhang Zhiyong, Huang Manyu, et al. Methods and opportunity of operation for the malignant tumor intercurrent fracture of extremity [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2006, 14 (5): 331-333. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8478.2006.05.003
- [18] Menendez LR, Ahlmann ER, Kermani C, et al. Endoprosthetic reconstruction for neoplasms of the proximal femur [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 450 (1): 46-51. DOI: 10.1097/01.blo.0000229332.91158.05.
- (收稿: 2024-04-01 修回: 2024-11-16)
(同行评议专家: 王守丰, 余铭, 王友)
(本文编辑: 闫承杰)

(上接 1032 页)

- [24] He D, Xue Y, Li Z, et al. Effect of depression on femoral head avascular necrosis from femoral neck fracture in patients younger than 60 years [J]. *Orthopedics*, 2014, 37 (3): e244-e251. DOI: 10.3928/01477447-20140225-56.
- [25] Chen Y, Miao Y, Liu K, et al. Less sclerotic microarchitecture pattern with increased bone resorption in glucocorticoid-associated osteonecrosis of femoral head as compared to alcohol-associated osteonecrosis of femoral head [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1133674. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133674.
- [26] Krez A, Lane J, Heilbronner A, et al. Risk factors for multi-joint disease in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis [J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32 (10): 2095-2103. DOI: 10.1007/s00198-021-05947-x.
- [27] Mimura N, Iwamoto T, Furuta S, et al. Prevalence and risk factors of osteonecrosis of the femoral head in patients with ANCA-associated vasculitis: A multicentre cohort study [J]. *RMD Open*, 2023, 9 (1): e002787. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002787.
- [28] 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.
- (收稿: 2024-08-26 修回: 2025-03-10)
(同行评议专家: 杨建东, 黄勇, 曾平, 陈锋)
(本文编辑: 郭秀婷)