

YU T Q, ZUO Y M, WANG Y G, et al. Treatment of radial neck fracture in severely displaced children with elastic intramedullary nail internal fixation[J]. Chin J Bone Jt Inj, 2018, 33(7): 764-765. Chinese.

[11] 许真, 胡美进. 微创弹性髓内钉治疗儿童桡骨颈骨折 18 例[J]. 中国骨伤, 2017, 30(10): 961-964.

XU Z, HU M J. Minimally invasive elastic intramedullary nailing for the treatment of radial neck fracture in children; a report of 18 cases [J]. China J Orthop Traumatol, 2017, 30(10): 961-964. Chinese.

[12] GAGLIARDI I D A C, MOURARIA G G, FUNAYAMA B, et al. Evaluation of children with radial neck fractures treated with flexible intramedullary nail[J]. Acta Ortop Bras, 2016, 24(2): 81-84.

[13] ÇEVİK N, CANSABUNCU G, AKALIN Y, et al. Functional and radiological results of percutaneous K-wire aided Métaizeau technique in the treatment of displaced radial neck fractures in children[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2018, 52(6): 428-434.

[14] 刘帅, 林伟枫. 闭合复位与切开复位内固定治疗儿童桡骨颈骨折的对比研究[J]. 中华手外科杂志, 2022, 38(2): 96-100.

LIU S, LIN W F. Comparative study of close reduction and open reduction and internal fixation in the treatment of radial neck fractures in children [J]. Chin J Hand Surg, 2022, 38(2): 96-100. Chinese.

[15] 林红明, 马一平, 胡成挺, 等. 改良 Métaizeau 法治疗 Judet III 型或 IV 型儿童桡骨颈骨折[J]. 中国骨伤, 2018, 31(9): 790-793.

LIN H M, MA Y P, HU C T, et al. Modified Métaizeau's technique for the treatment of radial neck fractures of Judet III or IV in children [J]. China J Orthop Traumatol, 2018, 31(9): 790-793. Chinese.

[16] 李阳, 谢康, 袁毅, 等. 造影下克氏针撬拨复位弹性髓内钉固定治疗低龄儿童 Judet IV 型桡骨颈骨折效果观察[J]. 中华全科医学, 2021, 19(9): 1459-1462.

LI Y, XIE K, YUAN Y, et al. Treatment of Judet IV type radial neck fracture in young children with Kirschner wire percutaneous leverage reduction and elastic intramedullary nail fixation under elbow arthrography [J]. Chin J Gen Pract, 2021, 19(9): 1459-1462. Chinese.

(收稿日期: 2023-10-11 本文编辑: 李宜)

# 特应性疾病与骨关节炎的因果关系: 一项孟德尔随机化研究

张明琛<sup>1</sup>, 林安<sup>1</sup>, 桑志成<sup>2</sup>, 葛琳<sup>1,3</sup>

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

**【摘要】** 目的: 探讨采用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究探讨特应性疾病(哮喘和特应性皮炎)与骨关节炎(osteoarthritis, OA)之间的因果关系。方法: 选择哮喘和特应性皮炎作为工具变量, 通过 IEU 数据库进行检索, 选择最新及病例数、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)数量较多的数据, 使用 R 语言对数据进行收集处理, 采用逆方差加权(inverse-variance weighted, IVW)方法作为主要的 MR 评估方法, 根据全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)中膝及髌关节汇总数据进行单一线性回归估计因果关系。绘制森林图对结果进行可视化处理, 散点图、漏斗图等进行基因多效性分析及敏感性分析。同时选择哮喘、特应性皮炎、身体质量指数(body mass index, BMI)、骨质疏松症与 OA 进行多变量 MR 分析排除 GWAS 数据中水平多效性对结果的影响。结果: MR-IVW 结果显示, 哮喘与 OA 存在因果关系 [ $OR=1.41, 95\%CI(1.07, 1.85), P=0.02$ ], 使用多变量孟德尔随机化法(multivariate Mendelian randomization, MVMR)对 BMI、骨质疏松症进行调整后, 结果发现哮喘对 OA 的因果效应保持不变 [ $OR=1.57, 95\%CI(1.03, 2.39), P=0.03$ ]。特应性皮炎与 OA 的两样本 MR 结果为 [ $OR=1.01, 95\%CI(0.97, 1.04), P=0.76$ ], MVMR 结果为 [ $OR=1.02, 95\%CI(0.99, 1.05), P=0.25$ ], 均提示二者无明确的因果关系。讨论: 哮喘会增加 OA 的发病风险, 特应性皮炎与 OA 的发病无明显关系, 特应性疾病与 OA 的关系仍需讨论。

**【关键词】** 特应性疾病; 骨关节炎; 哮喘; 特应性皮炎; 孟德尔随机化

中图分类号: R684.3

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20230868

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Causality between atopic diseases and osteoarthritis: a Mendelian randomization study

ZHANG Ming-chen<sup>1</sup>, LIN An<sup>1</sup>, SANG Zhi-cheng<sup>2</sup>, GE Lin<sup>1,3</sup> (1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 3. Guang'anmen Hospital, Chi-

通讯作者: 桑志成 E-mail: sangzhch@126.com

Corresponding author: SANG Zhi-cheng E-mail: sangzhch@126.com

na Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China)

**ABSTRACT Objective** To explore causal relationship between atopic diseases (asthma and atopic dermatitis) and osteoarthritis (OA) by using mendelian randomization (MR). **Methods** Asthma and atopic dermatitis as instrumental variables were selected, searched them through IEU database, and selected the latest data with a large number of cases and single nucleotide polymorphism (SNP). Data were collected and processed using R language, inverse variance weighted (IVW) method was adopted as main MR Evaluation method. Single linear regression was performed to estimate causality based on pooled knee and hip data from genome-wide association studies (GWAS). The forest map was drawn to visualize the results, and gene pleiotropy and sensitivity were analyzed by scatter plot and funnel plot. At the same time, asthma, atopic dermatitis, body mass index (BMI), osteoporosis and OA were selected for multivariate MR Analysis to exclude the effect of horizontal pleiotropy on the results in GWAS data. **Results** Analysis of MR-IVW results showed asthma was positively correlated with causal effect of OA [ $OR=1.41, 95\%CI(1.07, 1.85), P=0.02$ ], multivariate Mendelian randomization (MVMR) adjusted for BMI and osteoporosis and a direct causal effect on OA was observed [ $OR=1.57, 95\%CI(1.03, 2.39), P=0.03$ ]. MR Results of two samples of atopic dermatitis and OA were [ $OR=1.01, 95\%CI(0.97, 1.04), P=0.76$ ], and MVMR results were [ $OR=1.02, 95\%CI(0.99, 1.05), P=0.25$ ], indicating no clear causal relationship between two samples. **Conclusion** Asthma could increase risk of OA, atopic dermatitis has no obvious relationship with OA, and the relationship between atopic diseases and OA still needs to be discussed.

**KEYWORDS** Atopic disease; Osteoarthritis; Asthma; Atopic dermatitis; Mendelian randomization

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是常见的退行性骨关节疾病,膝关节及髌关节其好发部位,同时是导致老年人下肢残疾的主要原因<sup>[1]</sup>。尽管 OA 的患病率高,经济负担很大,对患者生活质量影响较大<sup>[2]</sup>,但目前的治疗手段有限,主要集中在症状控制上。目前为止,还没有有效的药物可以阻止、减缓或逆转 OA 的进展<sup>[3]</sup>。在哮喘与特应性皮炎的病程中,白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)的产生至关重要,IL-4 能够驱动 B 细胞异型转换和免疫球蛋白 E (immune globulin E, IgE) 合成,最终引起特应性疾病症状的加重<sup>[4-5]</sup>。而一些新的证据表明,慢性、低程度的炎症可能是 OA 发病的关键因素<sup>[6]</sup>。研究主要包括动物实验、临床研究和基因 3 个层面,其中动物实验证实 IgE 介导的肥大细胞激活在 OA 发病中的作用<sup>[7]</sup>;同时也证实局部炎症与全身性的慢性炎症会导致 OA 的关节退化,最终导致 OA 的发生<sup>[6,8]</sup>。临床试验发现 OA 患者的肥大细胞数量与 Kellgren-Lawrence 分级的增加之间存在关联的趋势<sup>[9]</sup>。在 IL-4 相关基因的研究中,其单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与特应性疾病有关,同时也与 OA 相关<sup>[10-11]</sup>。BAKER 等<sup>[12]</sup>根据上述证据认为 OA 的发生可能与特应性疾病相关,进行了一项 10 万人以上的回顾性队列研究,证实了哮喘或特应性皮炎会增加 OA 的发病率,非特应性疾病的患者也可能通过抑制肥大细胞和过敏性细胞因子的疗法来治疗或预防 OA。横断面研究同样证实了哮喘患者的 OA 患病率高于慢性阻塞性肺病患者或对照组<sup>[13]</sup>。然而目前特应性疾病与 OA 的因果关系尚不明确。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究是利用与暴露具有较强相关关系的遗传变异,即

SNP 位点作为工具变量 (instrumental variable, IV),采用 MR 回归(单一线性回归模型)的方法评价暴露与结局的因果关系。MR 因基于配子形成时,遵循“亲代等位基因随机分配给子代”的 MR 分配定律理论,以排除环境、社会经济地位、行为等常见混杂因素的影响,所以在推断表型与疾病之间的因果关联时具有独特的优势<sup>[14]</sup>。故本研究采用 MR 探讨哮喘和特应性皮炎与 OA 之间的因果关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

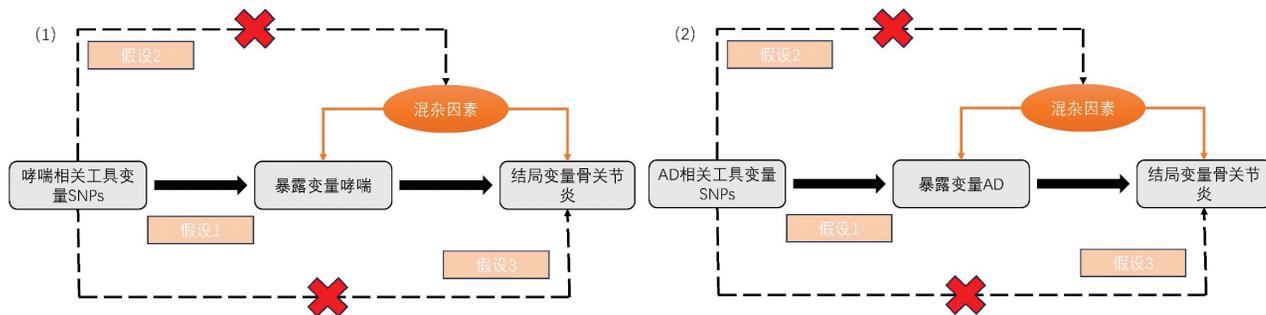
采用两样本 MR 的方法和不同的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)汇总数据集来解释欧洲人群中特应性疾病与 OA 的因果关系,同时将 OA 的危险因素身体质量指数(body mass index, BMI)和骨质疏松症作为可能产生混杂的来源,进行多变量孟德尔随机化(multivariate Mendelian randomization, MVMR)分析,排除结果的水平多效性,最终得出结论。具体流程见图 1。

### 1.2 数据来源与获取

数据来源于综合流行病学组(Integrative Epidemiology Unit, IEU)建立的开放式 GWAS 数据库(<https://gwasmrcieu.ac.uk/>),数据集在很大程度上是公开的,可以在 IEU 网站或使用 R 进行下载。其中各个表型具体信息见表 1,数据类型根据二分类变量及连续性变量分为两类。

### 1.3 与特应性疾病和 OA 相关的 SNP 筛选

以  $P<5\times 10^{-8}$  为筛选条件,从哮喘和特应性皮炎中选择具有统计学意义的 SNP 位点作为初步筛选的工具变量,设置连锁不平衡系数  $r^2=0.001$ ,设定区域宽度为 10 000 kb,以保证各个 SNP 之间相互独



注:工具变量 SNPs 的选择需要遵循以下 3 个假设:工具变量与暴露变量强相关,工具变量独立于观察到或未观察到的混杂因素,工具变量仅通过暴露影响结果。SNP 为单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism),AD 为特应性皮炎(atopic dermatitis)

图 1 孟德尔随机化流程图

Fig.1 Flowchart of Mendelian randomization

表 1 暴露与结局的数据来源及信息描述

Tab.1 Data sources and description of information on exposure and outcomes

表型	作者(年份)	样本量(病例数/对照数)	数据类型	人种	GWAS ID
哮喘	Ben Elsworth(2018)	53 598/ 409 335	二分类	欧洲人	ukb-b-18113
特应性皮炎	NA(2021)	5 321/213 146	二分类	欧洲人	finn-b-ATOPIC_STRICT
骨质疏松症	Ben Elsworth(2018)	7 547/455 386	二分类	欧洲人	ukb-b-12141
BMI	Ben Elsworth(2018)	461 460	连续性	欧洲人	ukb-b-19953
骨关节炎(膝/髌)	Tachmazidou I(2019)	39 427/ 378 169	二分类	欧洲人	ebi-a-GCST007092

立<sup>[15]</sup>,对齐哮喘、特应性皮炎和 OA 的效应等位基因。在对齐效应等位基因时,删除具有中间等位基因频率的回文 SNP。使用  $F$  统计量计算工具变量的效力,具体计算公式: $F=\beta^2/SE^2$ , $\beta$  为等位基因效应值, $SE$  为标准误,将  $F<10$  的工具变量剔除。

1.4 效应估计

采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 作为最主要的统计方法,此方法具有较强的检测能力,但其结果忽略了基因水平多效性的存在<sup>[16]</sup>,因此,本研究还使用了 MR-Egger<sup>[17]</sup>和加权中位数 (weighted median, WM)<sup>[18]</sup>方法,作为 IVW 的补充。在 MVMR 分析中,IVW 模型也是主要方法,MR-Egger 是补充方法。

1.5 敏感性分析

采用 MR-Egger 截距法<sup>[19]</sup>检测水平多效性,留一法 (leave-one-out) 对结果进行敏感性分析,从而判断单个 SNP 对因果关系的影响程度,Cochran's Q 统计量用于评估异质性,当  $P<0.05$  时表明有异质性,则需要使用随机效应模型的 IVW 方法进一步计算,观察结果是否一致<sup>[20]</sup>。

1.6 统计学处理

采用 R 4.2.3 软件中 Mendelian Randomization (0.8.0 版)和 Two Sample MR(0.5.7 版)的 R 包。IVW 为主要统计方法,将其作为结论的主要支撑证据,

MR-Egger 及 WM 作为补充;MR-Egger 截距法检测基因多效性,留一法进行敏感性分析;Cochran's Q 统计量用于评估异质性。

2 结果

2.1 工具变量

根据工具变量筛选标准,最终筛选出哮喘 SNP 128 个,特应性皮炎 SNP 19 个。所有工具变量  $F>10$ ,表明纳入的工具变量均有效,弱工具变量倚倚在本研究 MR 分析中不会影响因果推断结果。

2.2 两样本 MR 分析

两样本 MR 结果显示哮喘与 OA 有因果关系 [IVW 法: $OR=1.41, 95\% CI (1.07, 1.85), P=0.02$ ]; MR-egger 回归和 WM 结果显示 OR 值与 IVW 结果 OR 值 $>1.0$ ,提示 3 种方法所得因果效应方向一致。特应性皮炎与 OA 无因果关系 [IVW 法: $OR=1.01, 95\% CI(0.97, 1.04), P=0.76$ ]。见图 2。

2.3 敏感性及多效性分析

MR-Egger 回归截距项结果分别为哮喘  $b=-0.000 23 (P=0.92)$ , 特应性皮炎  $b=0.010 16 (P=0.15)$ ,散点图见图 3,即筛选出的 SNP 与结局 OA 之间不存在水平多效性,因此,MR 方法在本研究中为因果推断的有效方法。Cochran's Q 检验结果 $<0.01$ ,提示 SNP 间存在异质性,故选择随机效应模型的 IVW 法进行分析。见图 2。散点图和漏斗图见图 3、

图 4, 由漏斗图可知哮喘纳入的所有 SNP 基本对称, 即用 SNPs 作为工具变量推断因果效应受到潜在影响较小; 特应性皮炎纳入 SNP 呈不对称分布, 可能受潜在影响较大。敏感性分析留一法结果显示依次剔除各 SNP 后, 剩余的各 SNPs 的 IVW 分析结果与纳入全部 SNPs 的分析结果相似, 未发现对因果关联影响较大的 SNPs。见图 5。

### 2.4 MVMR 分析

MVMR 结果显示哮喘在排除了特应性皮炎、BMI 和骨质疏松症的影响后, 与 OA 存在因果效应 [IVW 法:  $OR=1.57, 95\%CI(1.03, 2.39), P=0.03$ ]。而特应性皮炎在排除了哮喘、BMI 和骨质疏松症的影响后, 与 OA 无因果关系 [IVW 法:  $OR=1.02, 95\%CI(0.99, 1.05), P=0.25$ ]。见表 2。

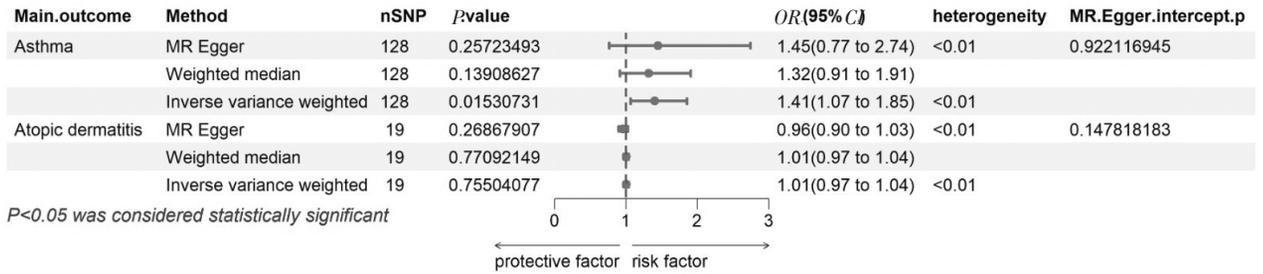


图 2 两样本孟德尔随机化森林图

Fig.2 Two-sample Mendelian randomization result

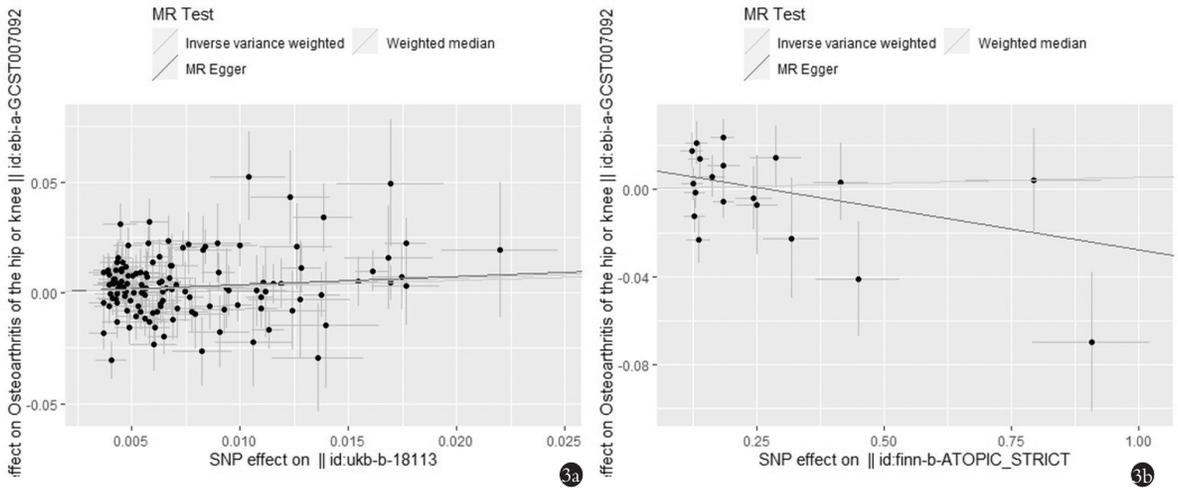
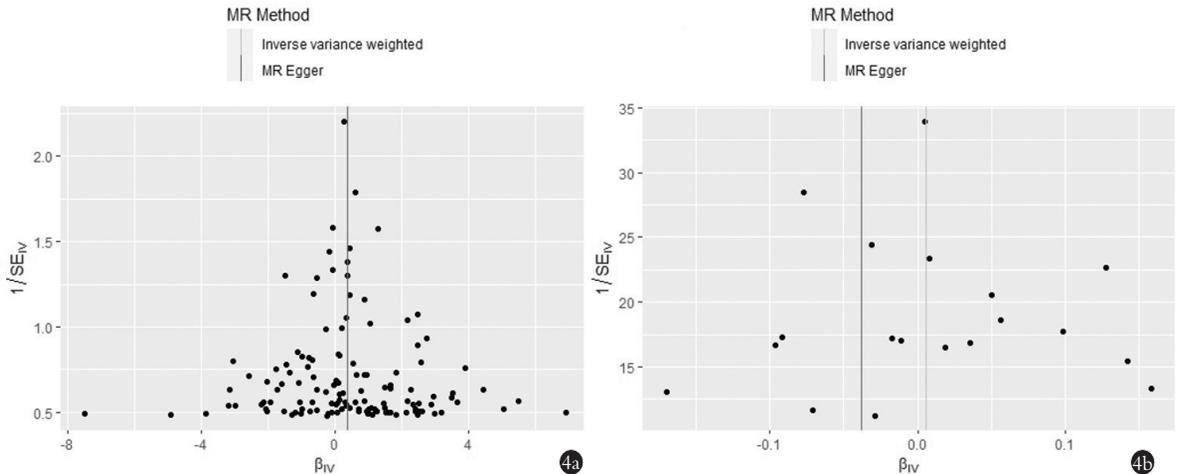


图 3 两样本孟德尔随机化散点图 3a. 哮喘 3b. 特应性皮炎

Fig.3 Two-sample Mendelian randomized catter plots 3a. Asthma 3b. Atopic dermatitis



注:  $\beta$ , 回归系数;  $SE$ , 标准误

图 4 两样本孟德尔随机化漏斗图 4a. 哮喘 4b. 特应性皮炎

Fig.4 Two-sample Mendelian randomized funnel plots 4a. Asthma 4b. Atopic dermatitis

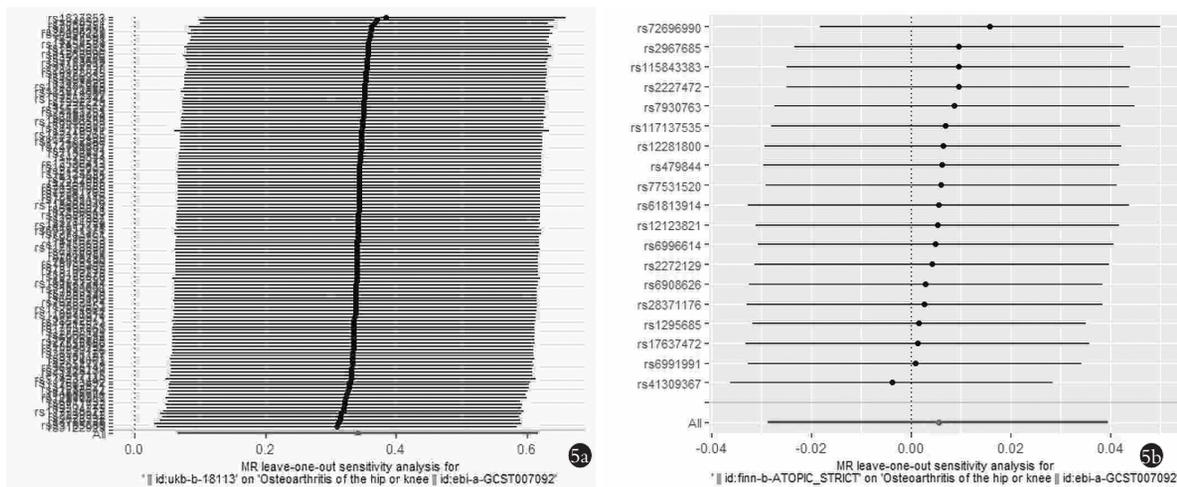


图 5 留一法敏感性分析图 5a.哮喘 5b.特应性皮炎  
Fig.5 Leave-one-out sensitivity analysis diagram 5a. Asthma 5b. Atopic dermatitis

表 2 多变量孟德尔随机化结果

Tab.2 Multivariable Mendelian randomization results

结局	检验方法	P 值	OR 值 (95%CI)
特应性皮炎	IVW	0.25	1.02(0.99,1.05)
	MR Egger	0.82	1.01(0.96,1.05)
骨质疏松	IVW	0.13	0.10(0.01,2.01)
	MR Egger	0.15	0.11(0.01,2.18)
哮喘	IVW	0.03	1.57(1.03,2.39)
	MR Egger	0.03	1.61(1.06,2.46)
BMI	IVW	0.00	1.93(1.81,2.06)
	MR Egger	0.00	1.93(1.81,2.07)

### 3 讨论

#### 3.1 本研究的发现

本研究利用全基因组关联汇总数据,采用两样本、MVMMR 分析方法探讨了特应性疾病与 OA 之间的关系,从遗传学角度发现哮喘是 OA 的危险因素,而特应性皮炎与 OA 的发病风险无关。

#### 3.2 本研究的意义

对于 OA 的发生机制研究,哮喘的发病以气道炎症为主要特征,包括多种炎性介质,其中 IL-4 是一种主要参与的多效性炎性介质,它可以促进 IgE 的产生和嗜酸性粒细胞的浸润,也可以作用于肥大细胞,使肥大细胞增值、分化,释放组胺,进而使炎症细胞聚集和趋化<sup>[21]</sup>。而最近研究中膝关节炎患者滑膜肥大细胞的数量和脱颗粒状态与滑膜炎和软骨损伤的增加呈正相关<sup>[9]</sup>,以肥大细胞缺乏为基因模型的动物实验证明了 IgE/FcεRI/Syk 信号轴对 OA 的发展至关重要,肥大细胞产生的特异性产物胰蛋白酶诱导了炎症、软骨细胞凋亡和软骨破坏<sup>[7]</sup>。这表明肥大细胞可能是 OA 的发病机制之一,但尚无证

据证实哮喘发病过程中的变态反应是否会对关节局部产生影响,进而导致 OA 的发生率增加。哮喘增加 OA 暴露风险的生物机制研究仍需更多动物实验及临床研究证实。

对于临床的启发,哮喘患者的治疗过程中,可以增加相应 OA 健康宣教知识,以减少其 OA 发生概率,减轻患者的痛苦及其经济负担。哮喘患者能否通过抑制肥大细胞和过敏性细胞因子的疗法来治疗或预防 OA 也值得后续谈论。

#### 3.3 本研究优势与不足

本研究的优势主要在于使用大样本量、摘要级的数据,具有足够的工具变量强度来证明特应性疾病对骨关节炎的因果效应。其次,在研究中使用多种效应模型进行敏感性、多效性、异质性分析,最终得到较为可靠的研究结果。

本研究结果与 BAKER 等<sup>[12]</sup>的结论有所差异,但不能完全否认特应性皮炎会增加 OA 的风险。造成结果差异可能有两方面原因:第一,本研究 MR 研究的局限性。(1)MR 假设暴露和结局的关系是线性的,因此若特应性皮炎与 OA 为非线性关系,可能不适用。(2)特应性皮炎的 GWAS 研究病例数相对较少,随着纳入人群的增加,影响疾病的基因位点可能出现改变,影响 MR 结果。(3)所纳入暴露数据中对特应性皮炎的定义不止包括 ICD-9 或 ICD-10 的诊断,范围较广,可能造成最终结果的不同。(4)MR 研究为方法学研究,无法阐释两种疾病产生效应的具体生物学机制,难以从此方面进行论证。第二,通过数据库进行的回顾性队列研究的局限性。(1)作为大样本量的、通过保险理赔数据进行的回顾性研究,虽然经过了倾向性得分匹配来平衡变量,并对基线进行了调整,但是仍有混杂因素存在。(2)在

Optum CDM 数据集中,没有关于 BMI、外伤史等重要变量的数据,无法对这两种因素进行排除。(3) 特异性疾病患者 Charlson Comorbidity 指数较高,年均就诊次数高于非特异性疾病患者,导致其更容易在就诊过程中发现 OA,从而使结果偏向于存在相关性。(4) 根据现有数据无法将特异性疾病对 OA 的影响与治疗特异性疾病药物的对 OA 的潜在影响区分开,所以无法完全确定关联性是特异性疾病本身造成的。

综上所述,两样本及 MVMR 均证实在基因层面哮喘与 OA 存在因果关系,会增加 OA 的暴露风险,但其生物学机制则需要进一步研究,抑制肥大细胞和过敏性细胞因子的疗法来治疗或预防 OA 的方法也需要更多基础及临床试验证实。特异性皮炎在基因层面与 OA 无关,是否会增加 OA 的暴露风险需要更多证据支持。

#### 参考文献

- [1] LAWRENCE R C, FELSON D T, HELMICK C G, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1): 26–35.
- [2] HUNTER D J, SCHOFIELD D, CALLANDER E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(7): 437–441.
- [3] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745–1759.
- [4] PAPI A, BRIGHTLING C, PEDERSEN S E, et al. Asthma [J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 783–800.
- [5] DAVID BOOTHE W, TARBOX J A, TARBOX M B. Atopic dermatitis: pathophysiology [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1027: 21–37.
- [6] ROBINSON W H, LEPUS C M, WANG Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580–592.
- [7] WANG Q, LEPUS C M, RAGHU H, et al. IgE-mediated mast cell activation promotes inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis [J]. *Elife*, 2019, 8: e39905.
- [8] GLASSON S S. In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically-modified mice [J]. *Curr Drug Targets*, 2007, 8(2): 367–376.
- [9] DE LANGE-BROKAAR B J, KLOPPENBURG M, ANDERSEN S N, et al. Characterization of synovial mast cells in knee osteoarthritis: association with clinical parameters [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(4): 664–671.
- [10] ROGOVEANU O C, CALINA D, CUCU M G, et al. Association of cytokine gene polymorphisms with osteoarthritis susceptibility [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2659–2664.
- [11] MCCORMICK S M, HELLER N M. Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling [J]. *Cytokine*, 2015, 75(1): 38–50.
- [12] BAKER M C, SHETH K, LU R, et al. Increased risk of osteoarthritis in patients with atopic disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(6): 866–872.
- [13] KOO H K, SONG P, LEE J H. Novel association between asthma and osteoarthritis: a nationwide health and nutrition examination survey [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 59.
- [14] SMITH G D, EBRAHIM S. ‘Mendelian randomization’: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease [J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(1): 1–22.
- [15] TACHMAZIDOU I, HATZIKOTOULAS K, SOUTHAM L, et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2): 230–236.
- [16] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenotype [J]. *Elife*, 2018, 7: e34408.
- [17] BOWDEN J, DAVEY SMITH 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.
- [18] 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.
- [19] VERBANCK M, CHEN C Y, 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.
- [20] 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.
- [21] 王珊珊, 石慧莉, 范海婷, 等. 哮喘相关炎症介质研究现状 [J]. *广东医学*, 2022, 43(12): 1581–1584.  
WANG S S, SHI H L, FAN H T, et al. Research status of asthma-related inflammatory mediators [J]. *Guangdong Med J*, 2022, 43(12): 1581–1584. Chinese.

(收稿日期: 2023-11-10 本文编辑: 李宜)