

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.23.006

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241101.1723.002\(2024-11-04\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241101.1723.002(2024-11-04))

基于两样本双向孟德尔随机化研究抑郁症与多种骨关节炎间的因果关系

庄立丰, 苏超, 万田豪, 夏迪, 张清[△]

[北京中医药大学临床医学院(望京医院)脊柱二科, 北京 100102]

[摘要] **目的** 利用孟德尔随机化(MR)研究抑郁症与膝、髌、手部、脊柱及早期骨关节炎(OA)间的因果关系。**方法** 利用公开的全基因组关联分析(GWAS)数据库,选择具有确切诊断标准的抑郁症与多种 OA(膝、髌、手、脊柱及早期)的数据。设定暴露为抑郁症,结局为多种 OA 时为正向分析,反之为反向分析。以逆方差加权法(IVW)作为主要结局指标,结合简单加权模型、MR-Egger 模型法、加权中位数模型及加权模式模型进行结果判定,并对分析结果进行多效性、异质性、离群值及敏感性检验,以判断结果的稳健性。**结果** 正向分析:抑郁症与膝 OA(IVW: $P=0.010$, $OR=1.65$, $95\%CI:1.13\sim2.41$)、脊柱 OA(IVW: $P<0.001$, $OR=2.92$, $95\%CI:1.70\sim5.01$)、早期 OA(IVW: $P=0.002$, $OR=5.23$, $95\%CI:1.83\sim14.90$)存在因果关系。未发现抑郁症与髌 OA、手 OA 的因果关系。反向分析:膝 OA、髌 OA 及手 OA 与抑郁症间的因果关系不明确,由于脊柱及早期 OA 作为暴露时提取的工具变量(IVs)较少,故未从反向分析两者与抑郁症间的因果关系。以上分析结果在多效性、异质性、离群值及敏感性检验时均未发现明显异常,故其结果可信。**结论** 抑郁症与膝 OA、脊柱 OA 及早期 OA 间存在明显的单方向正向因果关系。

[关键词] 孟德尔随机化;抑郁症;骨关节炎;因果关系;反向因果关系

[中图法分类号] R749.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)23-3552-07

Study on causal association of depression and multiple types of osteoarthritis based on two-sample bidirectional Mendelian randomization^{*}

ZHUANG Lifeng, SU Chao, WAN Tianhao, XIA Di, ZHANG Qing[△]

[Second Department of Spinal Orthopedics, Clinical Medicine College (Wangjing Hospital), Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China]

[Abstract] **Objective** To study the causal association between depression with knee, hip, hand, spine and early osteoarthritis by using the Mendelian randomization (MR). **Methods** The public genome-wide association study (GWAS) database was used to select the data of depression and OA(knee, hip, hand, spine and early stage), which had the precise diagnostic standards. When the exposure was set as depression and the outcome was multiple OA, it was positive analysis, and vice versa. The inverse variance weighted (IVW) served as the main outcome indicator, which was combined with the simple weighting model, MR-Egger intercept method, weighted median and weighted mode methods for conducting the results judgment. The analysis results conducted the pleiotropy, heterogeneity, outliers and sensitivity tests to judge the robustness of the results. **Results** The forward direction analysis: depression showed the causal association with knee OA (IVW: $P=0.010$, $OR=1.65$, $95\%CI:1.13-2.41$), spine OA (IVW: $P<0.001$, $OR=2.92$, $95\%CI:1.70-5.01$) and early OA (IVW: $P=0.002$, $OR=5.23$, $95\%CI:1.83-14.90$), no causal association was found between depression with hip OA and hand OA. The reverse direction analysis: the causal association between knee OA, hip OA and hand OA with depression was undefined. Due to the small number of instrumental variables (IVs) extracted from the spine and early OA at the time of exposure, the causal association between the two and depression was not investigated from the reverse direction analysis. The above analyses in the tests of pleiotropy, heterogeneity, outliers and sensitivity did not found the obvious abnormality, therefore the results were

^{*} 基金项目: 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A02003)。 [△] 通信作者, E-mail: zhangqinggys@163.com。

reliable. **Conclusion** There are significantly unidirectional positive causal association between depression with knee OA, spine OA and early OA.

[**Key words**] Mendelian randomization; depression; osteoarthritis; causal association; reverse causal association

骨关节炎(osteoarthritis,OA)和抑郁症均是全球疾病负担的主要原因^[1-2],据文献报道,目前中国 OA 的患病率约为 9.75%^[3],而成人抑郁症的患病率约为 3.40%^[4],并且 OA 与抑郁症的发病率均在逐年上升,这可能与人口老龄化、社会压力的增加有关。

OA 好发于膝、髌、手等部位,并最终导致关节变形与功能障碍,严重危害人类身体健康^[5]。OA 还与心血管疾病、髌部骨折及全因死亡发生风险升高有关^[1]。与未患 OA 的人群比较,OA 患者往往会有更多的慢性疾病和相对较差的精神状态^[6-7]。而抑郁症则存在临床治愈率低,复发率高,以及患者本身可能有自残与自杀倾向^[8]。且抑郁症患者往往得不到他人很好的关怀和理解^[9]。这可能会导致抑郁症患者病情加重,病程延长,以及因抑郁症而催生其他疾病。有研究发现,抑郁症患者常常会因为内分泌、肌肉骨骼和血管疾病而住院治疗^[10]。

目前已有研究表明抑郁症与 OA 间可能存在确切的因果关系,但是这种因果关系的正确性尚存在一定的争议。WANG 等^[11]认为 OA 患者患有抑郁症可能性较健康人群更高,而 STUBBS 等^[12]则表示无直接证据支持 OA 患者的抑郁和焦虑会较健康人群增加。在传统研究中,一系列与行为、社会 and 生理因素有关的混杂偏倚均有可能会影响研究结果的准确性,孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)是一种使用遗传变异作为工具变量(instrumental variables,IVs)进行因果推断的方法,基于 MR 研究抑郁症与多种 OA 间的因果关系,可以帮助排除这些混杂偏倚的影响来评估暴露与结局间的因果关联情况^[13-14]。由此作者分别将抑郁症与各种 OA 作为暴露和结局,进行双向 MR 分析,以从遗传变异水平分析抑郁症与多种 OA 间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究使用的数据均来源于公开可获得的全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS)数据库,故不需要额外的伦理批准。抑郁症的数据来自对 449 484 个个体的 meta 分析^[15],其中涉及两个数据库,分别为 UK Biobank 及 Psychiatric Genetics Consortium,UK Biobank 是通过 The Patient Health Questionnaire-2 量表得分以诊断抑郁症^[16],而 Psychiatric Genetics Consortium 中涉及的个体则是通过结构化诊断访谈或《美国精神障碍诊断

与统计手册(第四版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV)检查表诊断抑郁症,两者共包含 381 455 个欧洲人群的数据。OA 的数据来自 Genetics of Osteoarthritis Consortium 发表的涉及 826 690 个个体的 OA 遗传学分析^[17],其中涉及 11 个队列,绝大多数为欧洲人群,极小部分为东亚人群(5 730 名个体)。包含自我定义、临床诊断、X 射线诊断等定义的手 OA、脊柱 OA、膝 OA、髌 OA 及早期 OA 等。其中早期 OA 定义为发生于一个或多个关节的且发病年龄<45 岁的一种 OA。手 OA 定义为发生于第 1~5 手指近、远端指尖关节的所有手 OA。脊柱 OA 定义为由国际疾病分类(international classification of diseases, ICD)定义的脊柱 OA 及两个或多个椎体之间出现狭窄或骨赘的腰椎间盘突出^[18]。

1.2 方法

1.2.1 实验设计

MR 研究使用遗传变异作为 IVs 来评估受这些基因影响的表型对健康与疾病的影响,有效的 MR 分析设计中 IVs 需要满足以下 3 个条件^[19],(1)相关性假设:使用的 IVs 与暴露明显相关;(2)独立性假设:选定的 IVs 与潜在的混杂因素无关;(3)排他性假设:选定的 IVs 只能通过暴露影响结局,而不能通过其他途径。本研究将抑郁症设为暴露,各种 OA 设为结局为正向分析,即图 1 中路径(4);将各种 OA 设为暴露,抑郁症设为结局为反向分析,即图 1 中路径(5)。

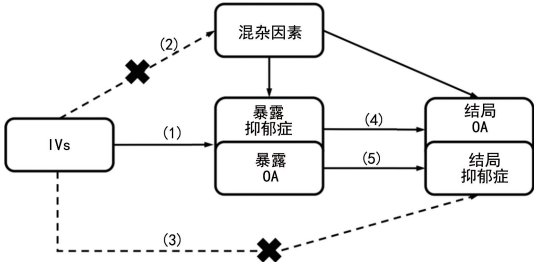


图 1 MR 设计流程图

1.2.2 IVs 的选择

遗传变异的多效性、连锁不平衡、弱 IVs、人群分层和 Collider 偏倚等因素均可能导致 IVs 核心假设的违背^[20]。为了筛选出有意义的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为适合的 IVs,作者首先筛选出 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的 SNP,这些 SNP 被认为与暴露存在强相关性,并去除了 10 000 kb 范围内, $R^2 > 0.001$ 的 SNP,以去除连锁不平衡。之后又进行

了 F 检验,以 $F>10$ 为有较明显的统计学意义^[21],即 $F>10$ 的 SNP 才具有统计学效能,之后利用 LDlink (一个用于探索群体中连锁不平衡的交互式网络工具)在 $R^2>0.80$ 、 $P<5\times10^{-8}$ 的范围内去除了可能影响结局的混杂因素,当结局为各种 OA 时,主要去除的混杂因素为 BMI 等^[22]。而当结局为抑郁症时,由于缺乏确切的研究证据,其在基因层面上的混杂因素尚不明确,故不予剔除。之后在合并数据中还去除了回文 SNP,以保证结果的稳定性。

$$F=(N-K-1/K)\times(R^2/1-R^2)$$

①

N 代表样本量, K 代表 IVs 的数量, R^2 代表 IVs 的暴露程度^[23]。

$$R^2=2\times\beta^2\times\text{EAF}\times(1-\text{EAF})/[2\times\beta^2\times\text{EAF}\times(1-\text{EAF})+SE^2\times2\times N\times\text{EAF}(1-\text{EAF})]$$

②

其中 β 为等位基因效应值, EAF 为主要等位基因频率, SE 为标准误。

1.2.3 MR 因果效应验证

在无弱 IVs 时,逆方差加权法(inverse variance-weighted, IVW)作为主要结果的准确性是最高的^[24],故作者将 IVW 作为主要评价指标,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。同时结合简单加权模型、MR-Egger 模型法、加权中位数模型及加权模式模型以从不同假设条件下分析抑郁症与多种 OA 间的因果关系,如加权中位数模型在即使多达一半的遗传权重无效时,仍可以产生有效的因果估计^[25],而 MR-Egger 模型允许 IVs 具有多效性,但是 MR-Egger 模型产生的结果不如其他方法精准^[26],故均将其作为次要评价方法。

1.2.4 可靠性评价

1.2.4.1 异质性检验

通过 Cochran’s Q 统计量评价有效 IVs 间的异质性,以 $P<0.05$ 表示存在异质性。当存在异质性时选择 IVW 随机效应模型,否则选择 IVW 固定效应模型^[27]。

1.2.4.2 多效性检验

使用 MR-Egger intercept test 与 MR-PRESSO global test (NbDistribution = 10 000) 进行多效性检

验,以 $P<0.05$ 表示存在多效性,即表明研究违反了有效 MR 分析的独立性假设与排他性假设,即图 1 中 (2)(3) 路径。

1.2.4.3 离群值检验

使用 MR-PRESSO outlier test 以检测离群值,若存在离群值,则使用 MR-PRESSO distortion test 检验矫正前后的结果是否存在差异,当 $P<0.05$ 时即证明去除离群值后结果可能存在差异,说明该研究的实验结果可能存在一定偏倚。

1.2.4.4 敏感性分析

使用留一法敏感性分析(leave-one-out sensitivity test)来进行逐个剔除试验,检查单个 SNP 对于整体结果影响的稳定性,并绘制森林图以直观地表现其稳定性。

1.3 统计学处理

研究结果以比值比(odds ratio, OR) 及 95%CI 来表示,如果 $OR>1$ 且 $P<0.05$,则表明变量间存在正向关联;若 $OR<1$ 且 $P<0.05$,则说明变量间存在反向关联。本研究所涉及的数据分析来自 RStudio (4.3.2) 软件“MR-PRESSIO”“TwoSampleMR”,使用“MR_tricks”(GitHub-linjf15/MR_tricks) 结合 PhenoScanner 数据库进行 SNP 位置与 rs ID 的转换,并利用“Forestploter”制作森林图。

2 结 果

2.1 纳入 IVs 的确认

正向分析时,当暴露为抑郁症时,纳入的 IVs 为 7 个。反向分析时当暴露为膝 OA 及髌 OA 时,与结局进行合并数据时丢失了部分 SNP,但是考虑到丢失的 SNP 数量较少,以及使用代理 SNP 会产生不可避免的偏移,故最终纳入的 SNP 分别为 21 个及 39 个;当暴露为手 OA 时纳入的 IVs 为 8 个。而当暴露为脊柱 OA 及早期 OA 时,在进行 $P<5\times10^{-8}$ 、连锁不平衡筛选及 $F>10$ 后,剩余的 SNP 分别为 1 个及 0 个,考虑到扩大筛选阈值会影响实验结果的可靠性,故反向分析时不再分析此两种 OA 对抑郁症的影响,具体纳入 IVs 情况见表 1。

表 1 纳入 IVs 的筛选过程(个)

暴露	初始 SNP 数量	P 、 F 检验后 剩余 SNP 数量	连锁不平衡筛选 后剩余 SNP 数量	混杂 SNP 数量	回文 SNP 数量	合并数据时丢失 SNP 数量	剩余 SNP 数量
抑郁症	10 886 529	578	9	1	1	0	7
膝 OA	22 173 239	1 724	31	0	5	5	21
髌 OA	18 871 781	2 853	42	0	2	1	39
手 OA	15 712 743	478	10	0	2	0	8
脊柱 OA	19 360 900	6	1	0	0	0	1
早期 OA	22 739 024	1	0	0	0	0	0

2.2 MR 分析结果

在进行正向分析时,发现抑郁症与膝 OA (IVW: $P=0.010$, $OR=1.65$, 95% $CI:1.13\sim2.41$), 脊柱 OA (IVW: $P<0.001$, $OR=2.92$, 95% $CI:1.70\sim5.01$), 早期 OA (IVW: $P=0.002$, $OR=5.23$, 95% $CI:1.83\sim14.90$) 存在因果关系。简单加权模型、加权中位数模型等次要评价指标与 IVW 分析的因果方向基本一致。同时未发现抑郁症与髌 OA 及手 OA 存在因果关系 ($P>0.05$)。而在进行反向分析时,未发现膝 OA、髌 OA 及手 OA 与抑郁症存在因果关系 ($P>0.05$), 见图 2、3。

2.3 可靠性评价

2.3.1 异质性、多效性及离群值检验

作者对 $P<0.05$ 的 MR 分析进行了相关的可靠

性评价,以排除偏倚造成的假阳性结果,正向分析时,当结局为膝 OA、脊柱 OA 及早期 OA 时, $Cochran's Q$ 测试 $P>0.05$, 表明不存在异质性, 故以 IVW 固定效应模型作为主要评判指标, 同时使用 MR-Egger intercept test 与 MR-PRESSO global test 均未发现多效性 ($P>0.05$), 使用 MR-PRESSO outlier test 亦未检测出离群值, 这些检验结果表明本次研究得出的结论是可靠的, 见表 2。

2.3.2 敏感性分析

采用留一法敏感性分析来进行逐个剔除试验, 并通过森林图来直观地展示单个 SNP 对于结果的影响, 得出的森林图中未发现明显异常, 这进一步表明结果的稳健性, 见图 4。

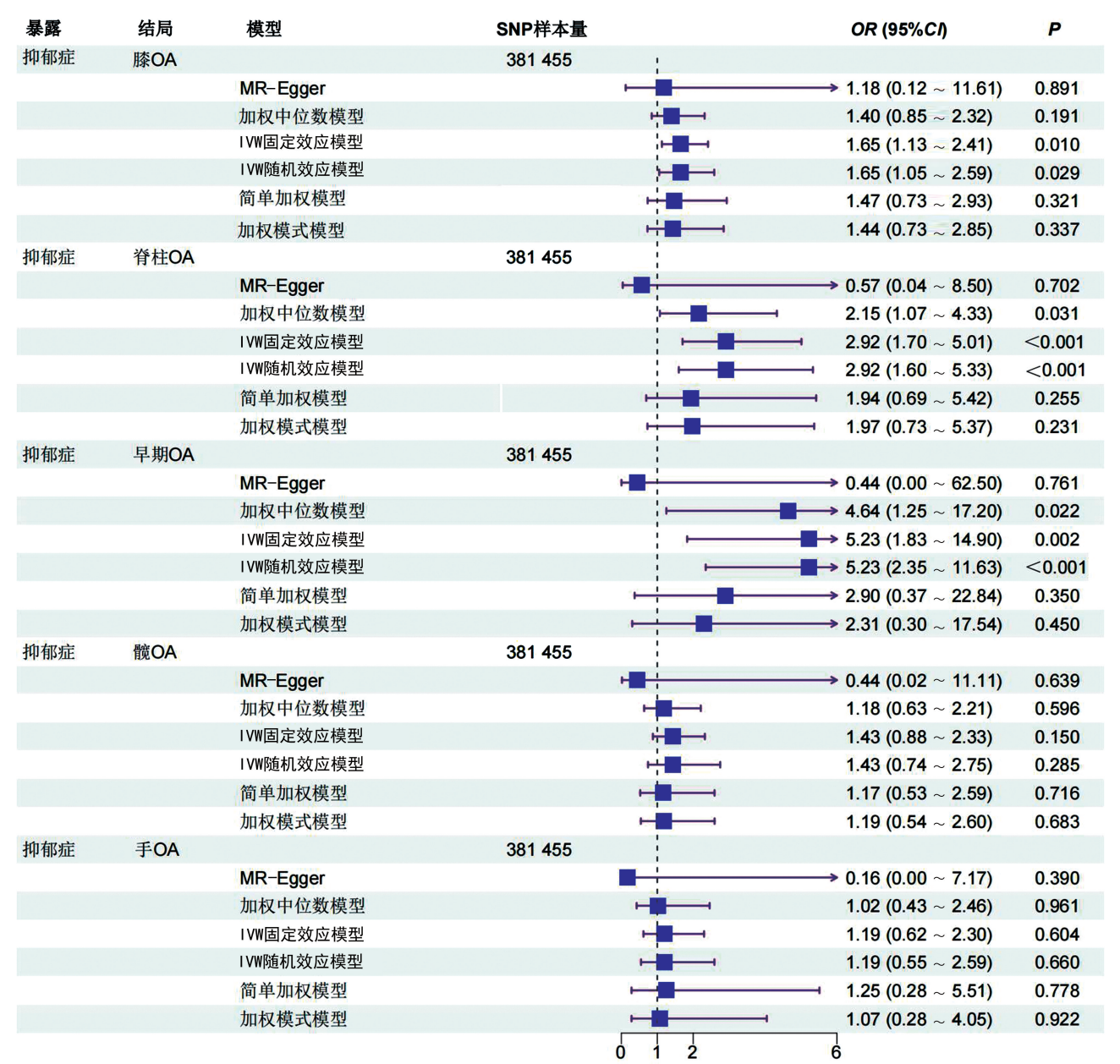


图2 正向分析结果

表 2 MR 分析可靠性评价结果(P)

暴露	结局	异质性检验	多效性检验	多效性检验	离群值检验
		(Cochran's Q)	(MR-Egger intercept test)	(MR-PRESSO global test)	(MR-PRESSO outlier test)
抑郁症	膝 OA	0.212	0.782	0.303	NA
抑郁症	脊柱 OA	0.281	0.280	0.343	NA
抑郁症	早期 OA	0.744	0.364	0.772	NA

NA:未检测出离群值。

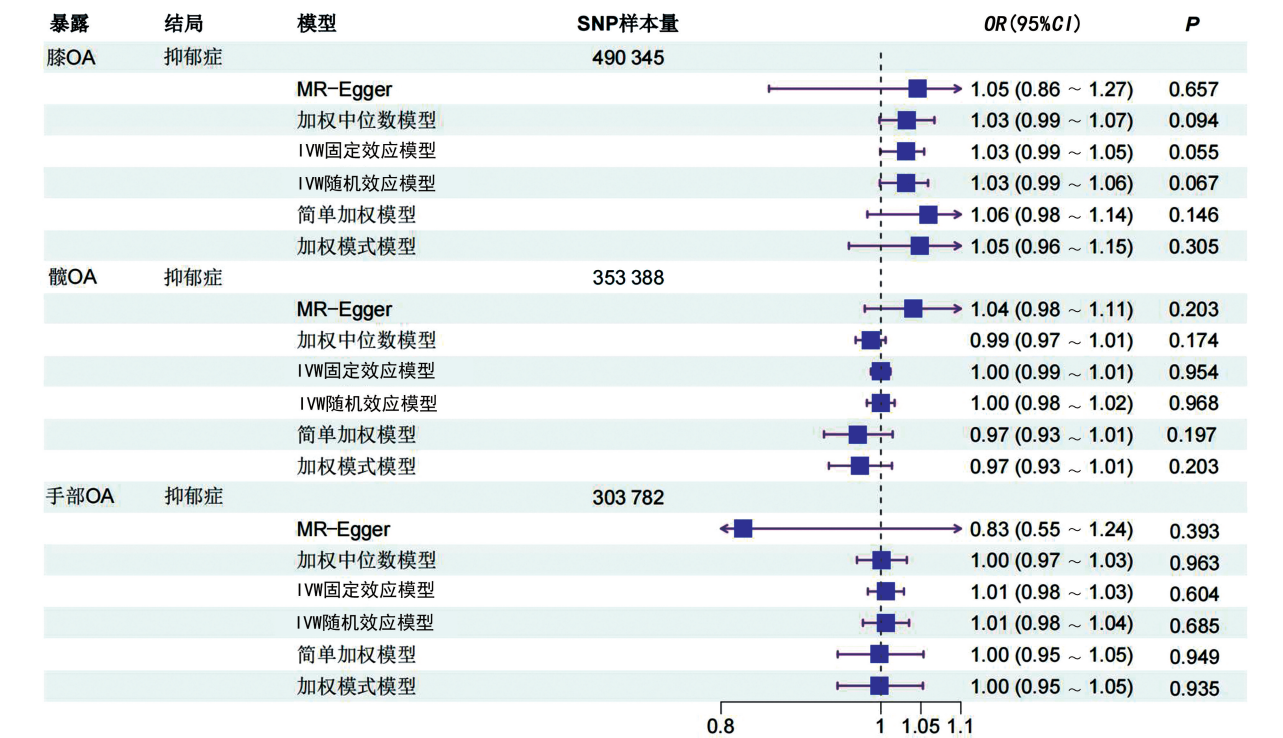
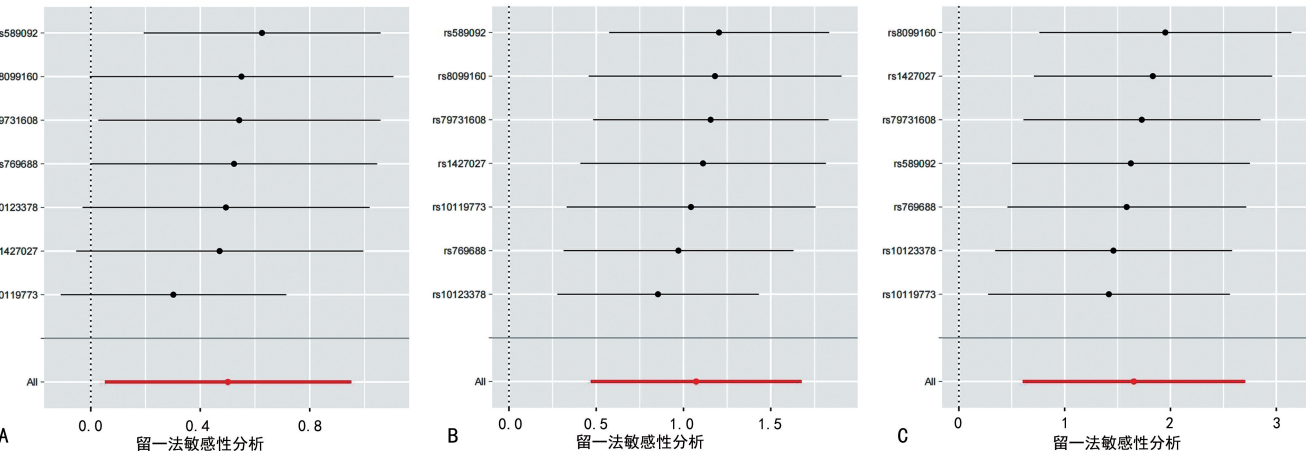


图 3 反向分析结果



A: 抑郁症对膝 OA; B: 抑郁症对脊柱 OA; C: 抑郁症对早期 OA。

图 4 留一法敏感性分析结果

3 讨 论

目前有一些临床研究认为 OA 会导致抑郁症的发生,如 HAMPTON 等^[28]认为 OA 患者常会表现出明显的疼痛灾难化、焦虑症和抑郁症,VERONESE 等^[29]则认为,与无 OA 的人群相比,患有多部位、髋或膝 OA 的人群发生抑郁症的概率更高。这与本研究分析结果存在一定的差异,而造成这种情况的可能原

因是 OA 所伴生的疼痛、失眠、活动障碍等造成了抑郁症^[30-31],而非 OA 本身导致了抑郁症的出现,即研究中混杂因素的参与导致了试验结果存在偏差。而 MR 可以避免这些混杂因素对于试验结果的干扰,并具有发现更多以往未报到的疾病和复杂特征间关系的优点^[14]。正如本研究所示,在遗传变异水平上似乎未发现 OA 对抑郁症的促进或抑制作用,这对于临床

具有一定的指导意义。

关于抑郁症对 OA 的影响,目前主要集中在炎症反应及细胞因子上。有研究发现,抑郁症可以增强 OA 患者全身免疫炎症指数与全因死亡率^[32],抑郁症可能会导致人体外周与中枢均产生炎症反应,产生白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-18 等促炎细胞因子,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等肿瘤坏死因子及趋化因子配体 2(chemokine ligand 2, CCL2)、CCL3、CCL4 等趋化因子^[33-34],而这些细胞因子在促进 OA 的进展中亦起到了重要作用,如 IL-18 可以诱导软骨降解关键酶的合成, TNF- α 可以导致软骨和其他关节结构的退化,从而导致 OA 的发生、发展^[35]。而 CCL2 则可直接影响软骨分解代谢,CCL3、CCL4 等趋化因子在 OA 关节持续性炎症中起着重要作用^[36]。另外当进行 IL-1 β 抑制治疗时,发现可以降低因髌 OA 及膝 OA 导致行关节置换术的概率^[37]。有趣的是,似乎抑郁症等其他心理因素与 OA 的疼痛恶化间无明显关联^[38]。但是使用抗抑郁药物治疗 OA 可以给患者带来平均疼痛和功能的非临床重要改善^[39],这些研究均表明抑郁症与 OA 之间可能存在某种内在关联,在当前缺乏大样本数据研究的情况下,本研究利用 MR 研究证明抑郁症可能是膝 OA、脊柱 OA 及早期 OA 的影响因素,从实验学角度具有一定的研究价值,而至于为什么抑郁症对于髌、手 OA 无明显因果关系,可能还需要在临床实验中进一步验证。

然而,本研究也存在一定的局限性,首先,暴露和结局都使用了 UK Biobank 数据库,这可能会出现一定的样本重叠可能。当然,本研究使用的强工具变量可以一定程度上减少由于样本重复而导致的潜在偏差^[40]。其次,由于早期 OA 及脊柱 OA 作为暴露时提取的数据较少,为了避免偏移的产生,故本研究未进行其对抑郁症的 MR 分析。最后,由于本研究使用的 GWAS 数据绝大多数为欧洲样本,所以其结论是否适合中国人群仍需要经过更多的临床检验。

综上所述,本研究将抑郁症与各种 OA 分别作为暴露与结局,利用双向 MR 研究探讨了两者的因果关系,发现抑郁症与膝 OA、脊柱 OA 及早期 OA 间存在明显的正向因果关系,但是仍需进行更大样本的临床分析来验证本研究结论的准确性。

参考文献

[1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and na-

tional incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1789-1858.

[2] SAFIRI S, KOLAHI A A, SMITH E, et al. 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.

[3] 贾笛, 韦佳佳, 段修权, 等. 基于全球视角的中国骨关节炎疾病负担分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(13): 2312-2316.

[4] LU J, XU X, HUANG Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2021, 8(11): 981-990.

[5] PRIETO-ALHAMBRA D, JUDGE A, JAVAID M K, et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(9): 1659-1664.

[6] HAWKER G A. Osteoarthritis is a serious disease[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(Suppl. 120): 3-6.

[7] JUNG J H, SEOK H, KIM J H, et al. Association between osteoarthritis and mental health in a Korean population: a nationwide study[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(3): 611-619.

[8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会儿科医学分会, 等. 抑郁症基层诊疗指南(2021 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(12): 1249-1260.

[9] HERRMAN H, PATEL V, KIELING C, et al. Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission[J]. Lancet, 2022, 399(10328): 957-1022.

[10] FRANK P, BATTY G D, PENTTI J, et al. Association between depression and physical conditions requiring hospitalization [J]. JAMA Psychiatry, 2023, 80(7): 690-699.

[11] WANG S T, NI G X. Depression in osteoarthritis: current understanding[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 375.

- [12] STUBBS B, ALUKO Y, MYINT P K, et al. Prevalence of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2016, 45(2): 228-235.
- [13] SMITH G D, LAWLOR D A, HARBORD R, et al. Clustered environments and randomized genes: a fundamental distinction between conventional and genetic epidemiology[J]. *PLoS Med*, 2007, 4(12): e352.
- [14] DAVEY SMITH G, HEMANI G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): R89-98.
- [15] NAGEL M, JANSEN P R, STRINGER S, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism in 449 484 individuals identifies novel genetic loci and pathways[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(7): 920-927.
- [16] KROENKE K, SPITZER R L, WILLIAMS J B W. The patient health questionnaire-2: validity of a two-item depression screener [J]. *Med Care*, 2003, 41(11): 1284-1292.
- [17] BOER C G, HATZIKOTOULAS K, SOUTHAM L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826 690 individuals from 9 populations [J]. *Cell*, 2021, 184(18): 4784-4818.
- [18] DE SCHEPPER E I T, DAMEN J, VAN MEURS J B J, et al. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender, and individual radiographic features [J]. *Spine*, 2010, 35(5): 531-536.
- [19] DAVIES N M, HOLMES M V, SMITH G D. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- [20] 王玉琢, 沈洪兵. 孟德尔随机化研究应用于因果推断的影响因素及其结果解读面临的挑战[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(8): 1231-1236.
- [21] BURGESS S, THOMPSON S G. Bias in causal estimates from Mendelian randomization studies with weak instruments[J]. *Stat Med*, 2011, 30(11): 1312-1323.
- [22] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [23] PALMER T M, LAWLOR D A, HARBORD R M, et al. Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk factors [J]. *Stat Methods Med Res*, 2012, 21(3): 223-242.
- [24] HARTWIG F P, DAVIES N M, HEMANI G, et al. Two-sample Mendelian randomization: avoiding the downsides of a powerful, widely applicable but potentially fallible technique[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(6): 1717-1726.
- [25] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al. Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: the role of the I² statistic[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(6): 1961-1974.
- [26] PARK S, LEE S, KIM Y, et al. Kidney function and obstructive lung disease: a bidirectional Mendelian randomisation study[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(6): 2100848.
- [27] GRECO M F D, MINELLI C, SHEEHAN N A, et al. Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome [J]. *Stat Med*, 2015, 34(21): 2926-2940.
- [28] HAMPTON S N, NAKONEZNY P A, RICHARD H M, et al. Pain catastrophizing, anxiety, and depression in hip pathology[J]. *Bone Joint J*, 2019, 101(7): 800-807.
- [29] VERONESE N, STUBBS B, SOLMI M, et al. Association between lower limb osteoarthritis and incidence of depressive symptoms: data from the osteoarthritis initiative[J]. *Age Ageing*, 2017, 46(3): 470-476.
- [30] FONSECA-RODRIGUES D, RODRIGUES A, MARTINS T, et al. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatology*, 2022, 61(1): 53-75.
- [31] VITIELLO M V, ZHU W, VON KORFF M, et al. Long-term improvements in sleep, pain, depression, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis pain and insomnia[J]. *Sleep*, 2022, 45(2): zsab231. (下转第 3564 页)