

· 数据库研究 ·

基础代谢率与椎间盘退变因果关系的孟德尔随机化研究

赵余炀, 杨敬言, 王超逸, 马涉, 黄仁俊, 于栋

(北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029)

摘要 目的:探讨基础代谢率与椎间盘退变的因果关系。**方法:**分别从 IEU OpenGWAS project 数据库和 FINNGEN 数据库中筛选, 获得基础代谢率的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据集和椎间盘退变的 GWAS 数据集。在分析工具 R 包中从基础代谢率的 GWAS 数据集中筛选符合要求的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点作为工具变量, 根据筛选出的工具变量从椎间盘退变数据集中匹配相应的 SNP 位点。采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归、简单中位数法 (simple mode, SM)、加权中值法 (weighted median estimator, WME)、加权中位数法 (weighted mode, WM) 进行孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析。采用 MR-Egger 截距检验、Cochran's Q 检验、留一法进行敏感性分析。**结果:**纳入 90 个基础代谢率 SNP 位点作为工具变量。MR 分析结果显示, 基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系 [IVW: $OR = 0.69$, 95% $CI(0.59, 0.80)$, $P = 0.000$; WME: $OR = 0.69$, 95% $CI(0.58, 0.81)$, $P = 0.000$; MR-Egger: $OR = 0.59$, 95% $CI(0.42, 0.84)$, $P = 0.004$; WM: $OR = 0.59$, 95% $CI(0.44, 0.81)$, $P = 0.001$; SM: $OR = 0.91$, 95% $CI(0.57, 1.47)$, $P = 0.710$]。MR-Egger 截距检验结果表明, MR 分析结果不存在水平多效性 ($P = 0.358$)。异质性检验结果显示, 基础代谢率 SNP 位点存在异质性 ($P = 0.000$); 采用 IVW 的随机效应模型再次评估, 结果显示基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系 ($P = 0.000$), 异质性存在对结果无影响; 留一法检验结果显示, 无单个 SNP 位点对基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系造成影响, MR 分析结果稳定。**结论:**基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系。

关键词 椎间盘退化; 基础代谢率; 孟德尔随机化分析; 全基因组关联研究

The causal relationship between basal metabolic rate and intervertebral disc degeneration: a mendelian randomization study

ZHAO Yuyang, YANG Jingyan, WANG Chaoyi, MA She, HUANG Renjun, YU Dong

Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China

ABSTRACT Objective: To explore the causal relationship between basal metabolic rate (BMR) and intervertebral disc degeneration (IVDD). **Methods:** The genome-wide association study (GWAS) datasets about BMR and IVDD were retrieved and extracted from the IEU OpenGWAS project database and FINNGEN database, respectively. Furthermore, the eligible single nucleotide polymorphism (SNP) loci were screened from the BMR GWAS datasets as the instrumental variables, and the SNP loci matched with the instrumental variables were selected from the IVDD GWAS datasets in the analysis tool R package. After that, a mendelian randomization (MR) analysis was conducted by using inverse variance weighted (IVW), MR-Egger regression, simple mode (SM), weighted median estimator (WME) and weighted mode (WM), and the sensitivity was examined via the MR-Egger intercept test, Cochran's Q test, and the leave-one-out (LOO) test. **Results:** Ninety BMR SNP loci were included and served as the instrumental variables. The results of MR analysis showed an inverse causal relationship between BMR and IVDD (IVW: $OR = 0.69$, 95% $CI(0.59, 0.80)$, $P = 0.000$; WME: $OR = 0.69$, 95% $CI(0.58, 0.81)$, $P = 0.000$; MR-Egger: $OR = 0.59$, 95% $CI(0.42, 0.84)$, $P = 0.004$; WM: $OR = 0.59$, 95% $CI(0.44, 0.81)$, $P = 0.001$; SM: $OR = 0.91$, 95% $CI(0.57, 1.47)$, $P = 0.710$). The results of MR-Egger intercept test indicated that there was no horizontal pleiotropy in the MR analysis results ($P = 0.358$). The results of heterogeneity test revealed that there was heterogeneity in SNP loci of BMR ($P = 0.000$). A re-evaluation was performed by employing a random-effects model of IVW, and the results showcased that the BMR had an inverse causal relationship with IVDD ($P = 0.000$), suggesting the heterogeneity in SNP loci of BMR having no impact on the MR analysis results. Furthermore, the LOO test showed that none of the single SNP loci had impact on the inverse causal relationship between BMR and IVDD, suggesting the results of MR analysis were stable. **Conclusion:** BMR exhibits an inverse causal relationship with IVDD.

Keywords intervertebral disc degeneration; basal metabolic rate; Mendelian randomization analysis; genome-wide association study

椎间盘退变是引起脊柱区域疼痛的主要原因,给患者生活造成严重影响^[1-2]。椎间盘是连接相邻两个椎体间的纤维软骨组织,具有维持脊柱稳定、缓冲和分散压力、吸收震动等作用^[3]。椎间盘退变的影响因素有年龄、遗传、炎症、体重等^[4],其中年龄、炎症、体重等因素均与人体代谢关系密切^[5]。基础代谢率是指基础状态下单位时间内的能量代谢,是反映人体代谢情况的重要指标^[6-7]。已有研究^[8]发现,基础代谢率与髋关节、膝关节退变存在潜在因果关系。但目前尚缺乏关于基础代谢率与椎间盘退变因果关系的研究。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种以与暴露因素显著相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)为工具变量,评估暴露因素与结局变量之间因果关系的研究方法,其研究结果具有较高的可靠性和准确性^[9-10]。本研究选取基础代谢率作为暴露因素,选取椎间盘退变作为结局变量进行 MR 分析,以明确基础代谢率与椎间盘退变之间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 遗传数据集来源

遗传数据集均来自全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据库,基础代谢率的遗传数据集来自 IEU Open GWAS project 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>),椎间盘退变的遗传数据集来自 FINNGEN 数据库(<https://www.finngen.fi/en>)。基础代谢率和椎间盘退变的 GWAS 数据集具体信息见表 1。

1.2 工具变量筛选

1.2.1 工具变量筛选标准^[11-13] ①工具变量与暴露因素之间是强相关的;②工具变量与和暴露因素、结局变量有关联的混杂因素之间是独立的;③工具变量只能通过暴露因素对结局产生影响。

1.2.2 工具变量筛选方法 将基础代谢率数据集导入分析工具 R 包,以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为条件筛选差异显著的 SNP 位点。采用 clumped 函数,以 $r^2 < 0.001$ 、连锁不平衡的区域长度为 10 000 kb 为条件去除连锁不

平衡的 SNP 位点。检索 Phenoscanner 数据库(<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk>)中椎间盘退变数据,查阅数据资料,并人工筛选与混杂因素及椎间盘退变相关联的 SNP 位点。采用 MR-Egger 截距检验检测剩余 SNP 位点的多效性,筛除 $P < 0.05$ 的 SNP 位点^[14-15]。采用 MR-多效残差和离群值检验,通过 R 包数据模型中的 Outlier-corrected 法筛除剩余 SNP 位点中的离群值。将筛选出的 SNP 位点作为工具变量用于 MR 分析。

1.3 MR 分析

将筛选的工具变量与椎间盘退变数据集导入分析工具 R 包,根据筛选出的工具变量运行程序从椎间盘退变数据集中匹配相应的 SNP 位点。采用 Two Sample MR 软件包以及 Mendelian Randomization 0.7.0 软件包进行分析。MR 分析的方法包括逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)^[16]、简单中位数法(simple mode, SM)、加权中值法(weighted median estimator, WME)^[17]、加权中位数法(weighted mode, WM)。

1.4 敏感性分析

在 R 包中采用 MR-Egger 截距检验检测水平多效性。采用 Cochran's Q 检验检测 SNP 位点的异质性,若存在异质性,则采用 IVW 的随机效应模型进行进一步检验。采用留一法评价 MR 分析结果的稳定性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 工具变量筛选结果

纳入 90 个基础代谢率 SNP 位点作为工具变量。

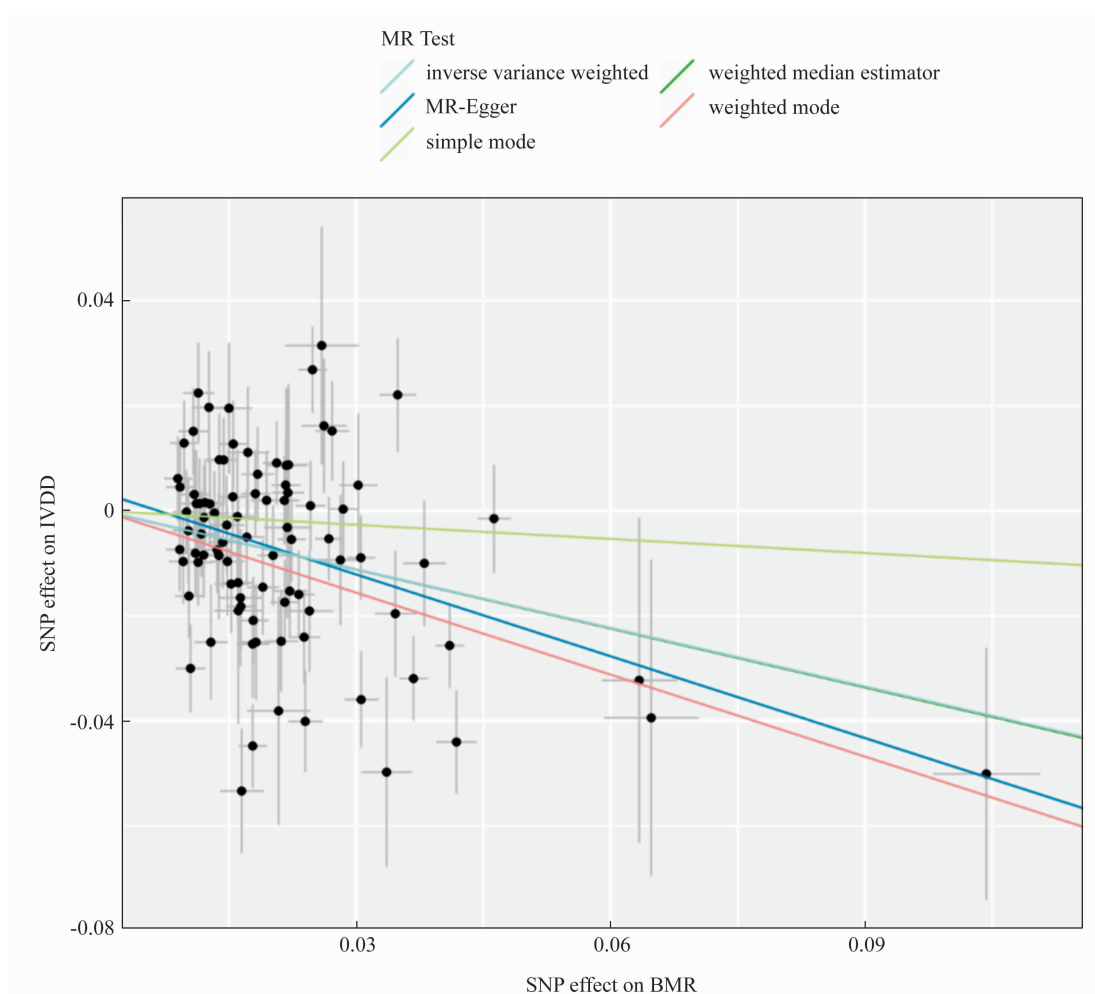
2.2 MR 分析结果

基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系 [IVW: $OR = 0.69$, 95% $CI(0.59, 0.80)$, $P = 0.000$; WME: $OR = 0.69$, 95% $CI(0.58, 0.81)$, $P = 0.000$; MR-Egger: $OR = 0.59$, 95% $CI(0.42, 0.84)$, $P = 0.004$; WM: $OR = 0.59$, 95% $CI(0.44, 0.81)$, $P = 0.001$; SM: $OR = 0.91$, 95% $CI(0.57, 1.47)$, $P = 0.710$]。见图 1、图 2。

表 1 基础代谢率和椎间盘退变的全基因组关联研究数据集信息

研究对象	ID	发布机构	发布年份	样本来源	样本量/名	SNP ²⁾ 位点数量/个
基础代谢率	ukb-a-268	Neale lab	2017	欧洲	331 307	10 894 596
椎间盘退变	finngen_R9_M13INTERVERTEB	FinnGen Biobank	2021	欧洲	184 683 ¹⁾	16 380 337

注:1)包含 20 001 例椎间盘退变患者和 164 682 名健康人;2)单核苷酸多态性。



横坐标表示单核苷酸多态性位点对暴露因素影响的效应值,纵坐标表示单核苷酸多态性位点对结局影响的效应值;黑色圆点表示单核苷酸多态性位点;不同颜色的线段表示孟德尔随机化的 5 种分析方法,线段上行表示暴露因素和结局之间呈正向因果关系,线段下行表示暴露因素和结局之间呈负向因果关系。MR 表示孟德尔随机化,SNP 表示单核苷酸多态性,IVDD 表示椎间盘退变,BMR 表示基础代谢率。

图 1 基础代谢率与椎间盘退变因果关系的散点图

2.3 敏感性分析结果

MR-Egger 截距检验结果表明,MR 分析结果不存在水平多效性($P = 0.358$)。异质性检验结果显示,基础代谢率 SNP 位点存在异质性($P = 0.000$);采用 IVW 的随机效应模型再次评估,结果显示基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系($P = 0.000$),异质性存在对结果无影响(图 3)。留一法检验结果显示,无单个 SNP 位点对基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系造成影响,MR 分析结果稳定(图 4)。

3 讨论

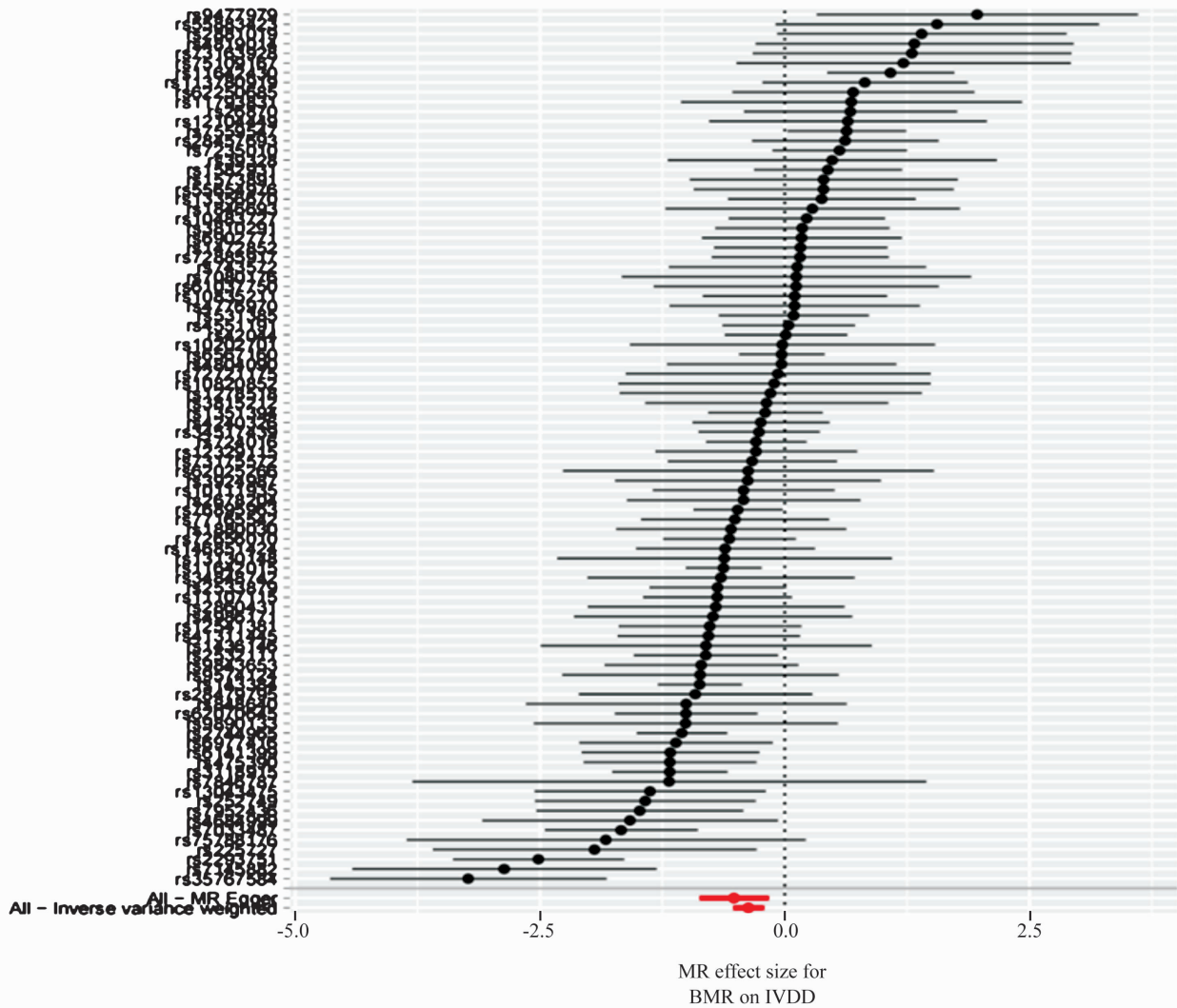
椎间盘退变是一种慢性退行性疾病,其发生与炎症、异常机械应力、营养缺乏等因素关系密切^[18]。这些因素均与人体代谢关系密切。基础代谢率作为反

映人体代谢情况的重要指标,已被用于多项疾病的风险评估^[19-21]。本研究采用 MR 分析发现,基础代谢率与椎间盘退变之间存在负向因果关系,即随着基础代谢率增加,椎间盘退变的发生风险降低。炎症因子的异常积累可诱导椎间盘的炎症反应,进而加速椎间盘退变^[22]。但轻微炎症能够促进髓核细胞增殖,修复椎间盘损伤,进而保护椎间盘^[23]。有研究^[24]发现,基础代谢率升高会导致代谢产物增加,并可能引起局部轻微炎症的发生。这可能是基础代谢率增加会降低椎间盘退变风险的原因之一。体重增加会增加椎间盘压力,导致椎间盘机械应力异常,进而加速椎间盘退变^[25];脂肪含量升高会增加脂肪细胞因子的释放,部分脂肪因子会引起脊柱局部区域炎症因子升

高,进而引起椎间盘退变^[26-27]。基础代谢率升高,能够促进脂肪代谢,减少脂肪含量的同时减轻自身体重,进而对椎间盘发挥保护作用^[28]。此外,较高的基础代谢率意味着机体有较高的肌肉含量,因而能够在负重和运动中对椎间盘发挥更好的保护作用。

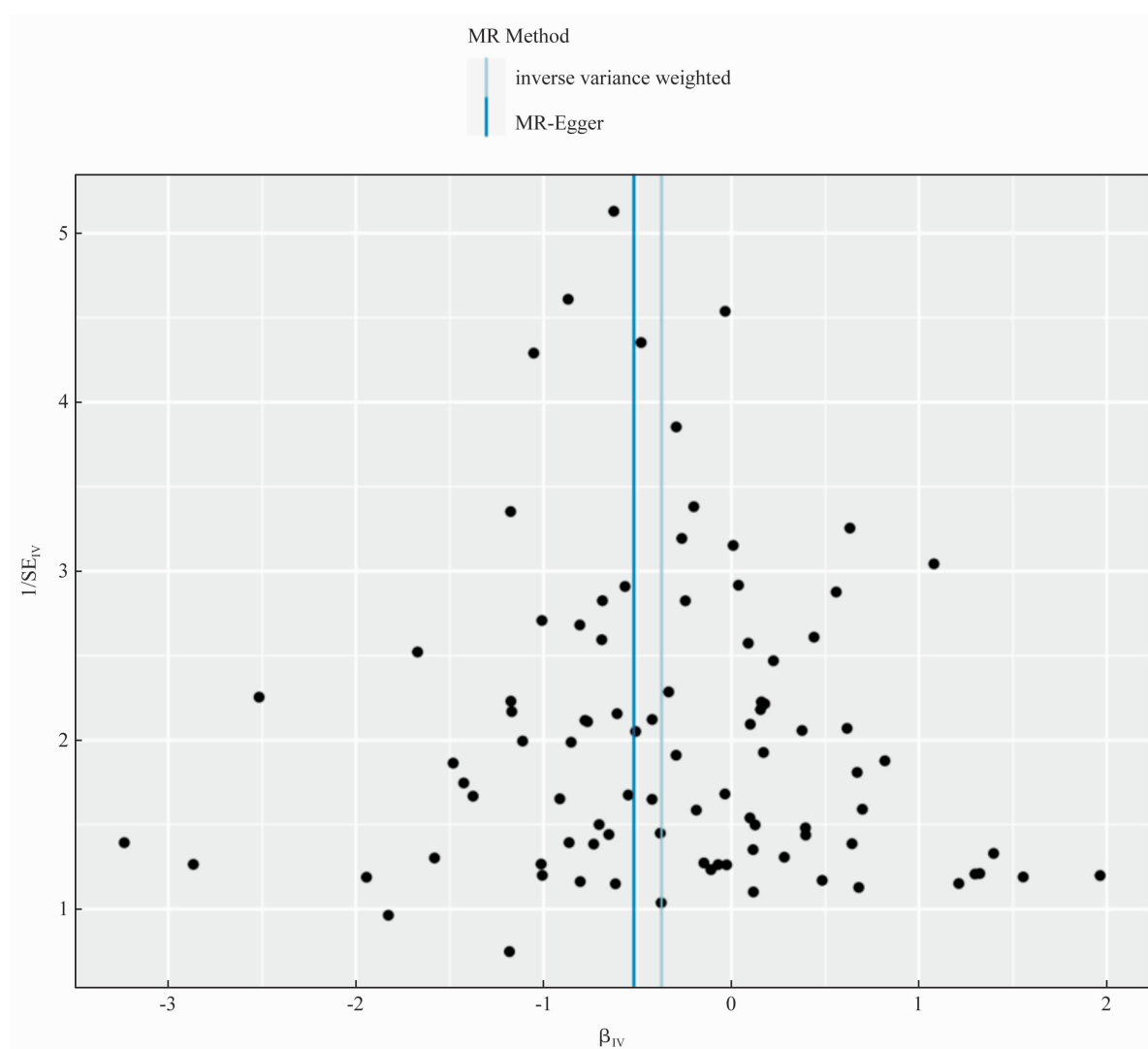
本研究在进行 MR 分析时采用 IVW、MR-Egger 回归、SM、WME 和 WM 5 种方法。其中,IVW 是本研究的主要统计方法。IVW 是基于基因型的汇总数据进行分析的方法^[29-30]。该方法对满足工具变量筛选

标准的所有工具变量的 Wald 估计值进行分析处理,获得总体估计值,即无偏倚的估计值^[31]。因此,IVW 得出的因果关系结果相对稳定。MR-Egger 回归采用结局变量的方差倒数进行加权计算,其无法排除多效性数据,但能在纠正多效性后通过截距提供估计结果^[32]。WM 通过鉴别多个变量,将每个 SNP 位点对应的效应值与每个聚类中的 SNP 位点数进行加权,进而得出具有最大权重的估计值。因为每个 SNP 位点在其中的权重相同,故 SM 法将有相似值的 SNP 位点



横坐标表示工具变量中单核苷酸多态性位点对结局变量的效应值,纵坐标表示工具变量中单核苷酸多态性位点名称;每 1 条水平实线表示单个单核苷酸多态性位点的效应值;实线位于 0 点左侧,表示基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系;实线位于 0 点右侧,表示基础代谢率与椎间盘退变呈正向因果关系;实线过 0 点,表示基础代谢率与椎间盘退变因果关系不明确;红色线段表示所有单核苷酸多态性位点的综合效应值;红色线段位于 0 点左侧,提示基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系。MR 表示孟德尔随机化,BMR 表示基础代谢率,IVDD 表示椎间盘退变。

图 2 基础代谢率与椎间盘退变因果关系的森林图



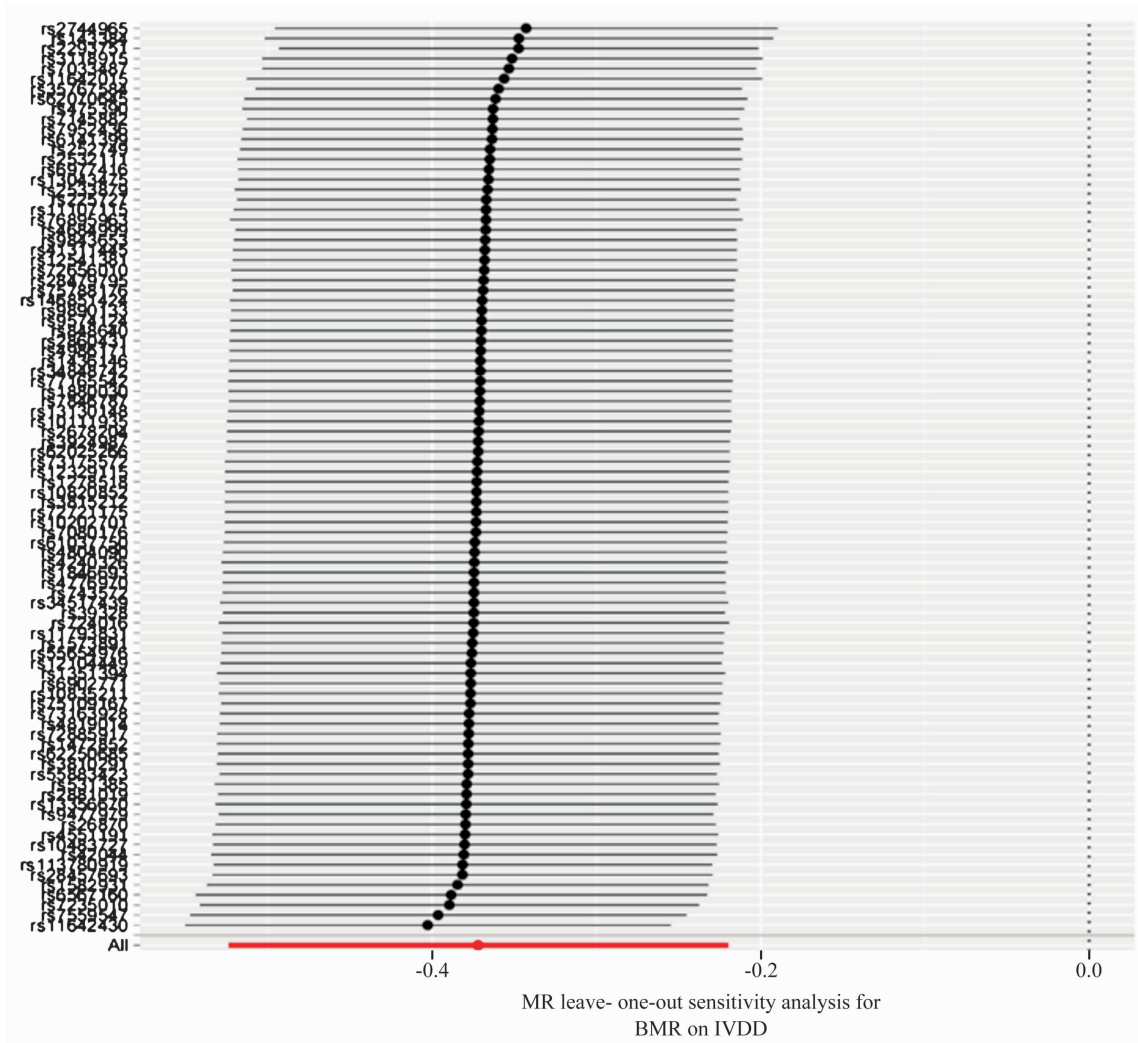
横坐标表示工具变量孟德尔随机化的 β 值,纵坐标表示工具变量单核苷酸多态性位点标准误差值的倒数;黑色圆点为单核苷酸多态性位点;2 条蓝色竖线表示 2 种孟德尔随机化异质性检验方法的 β 值,若 2 条蓝色竖线靠近且单核苷酸多态性位点在此线两侧基本对称,则提示不存在异质性。

图 3 基础代谢率与椎间盘退变因果关系的漏斗图

分组,以组中 SNP 位点个数最多的组来评判因果关系^[33]。本研究 MR 分析采用 5 种分析方法,其中 4 种分析方法的结果有统计学意义,均提示基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系,敏感性分析进一步验证了本研究结果的稳定性。

本研究结果表明,基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系。本研究采用 MR 探讨基础代谢率与椎间盘退变的因果关系,能够消除个体性别、年龄、体重等因素的差异对研究结果的影响;且 MR 的数

据来源于公开发表的数据库,在避免产生伦理问题的同时,能够节约研究时间和成本。但本研究仍存在一定的局限性:①由于缺少亚洲人关于基础代谢率及椎间盘退变的 GWAS 数据,本研究中数据的样本均来自欧洲,因此研究结论是否具有广泛的适用性仍需进一步深入研究;②该研究无法在依据性别、年龄、职业、地区及椎间盘退变节段等指标划分的不同层次人群中进行基础代谢率与椎间盘退变因果关系的具体分析。



纵坐标表示工具变量对结局变量的效应值,横坐标表示工具变量中留下单核苷酸多态性位点名称;每 1 条水平实线表示留下某个单核苷酸多态性位点后剩余工具变量的综合效应值;实线位于 0 点左侧,表示基础代谢率与椎间盘退变呈负向因果关系;实线位于 0 点右侧,表示基础代谢率与椎间盘退变呈正向因果关系;实线过 0 点,表示基础代谢率与椎间盘退变关系不明确;红色线段表示所有单核苷酸多态性位点的综合效应值。MR 表示孟德尔随机化,BMR 表示基础代谢率,IVDD 表示椎间盘退变。

图 4 基础代谢率与椎间盘退变因果关系留一法分析结果图

参考文献

[1] HARTVIGSEN J, HANCOCK M J, KONGSTED A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention[J]. Lancet, 2018, 391(10137): 2356-2367.

[2] ZHANG S, HU B, LIU W, et al. The role of structure and function changes of sensory nervous system in intervertebral disc-related low back pain[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(1): 17-27.

[3] BOWLES R D, SETTON L A. Biomaterials for intervertebral disc regeneration and repair[J]. Biomaterials, 2017, 129: 54-67.

[4] 白天一. 代谢综合征与腰椎间盘突出及其炎症因子的相关性研究[D]. 承德: 承德医学院, 2023.

[5] ZHANG H, YANG X, HUANG Y, et al. Reviving intervertebral discs: treating degeneration using advanced delivery systems[J]. Mol Pharm, 2024, 21(2): 373-392.

[6] SUN M X, ZHAO S, MAO H, et al. Increased BMR in overweight and obese patients with type 2 diabetes may result from an increased fat-free mass[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(1): 59-63.

[7] LIU C, LU Y, CHEN J, et al. Basal metabolic rate and risk of multiple sclerosis: a Mendelian randomization study[J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(6): 1855-1861.

[8] ZHOU J, WEI P, YI F, et al. The association between basal metabolic rate and osteoarthritis: a Mendelian randomization study[J]. BMC Med Genomics, 2023, 16(1): 258.

[9] NAZARZADEH M, PINHO-GOMES A C, BIDEZ Z, et al. Plasma lipids and risk of aortic valve stenosis: a Mendelian

- randomization study[J]. *Eur Heart*, 2020, 41(40): 3913 – 3920.
- [10] LAWLOR D A, HARBORD R M, STERNE J A C, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology [J]. *Stat Med*, 2008, 27(8): 1133 – 1163.
- [11] BURGESS S, DAVEY SMITH G, DAVIES N M, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023 [J]. *Wellcome Open Res*, 2023, 4: 186.
- [12] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE-MR statement [J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614 – 1621.
- [13] QIU S, ZHENG K, HU Y, et al. Genetic correlation, causal relationship, and shared loci between vitamin D and COVID-19: a genome-wide cross-trait analysis [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(5): e28780.
- [14] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Publisher correction: detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(8): 1196.
- [15] 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.
- [16] BURGESS S, DUDBRIDGE F, THOMPSON S G. Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods [J]. *Stat Med*, 2016, 35(11): 1880 – 1906.
- [17] 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.
- [18] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266 – 282.
- [19] 赵旭林, 徐国昌, 马磊, 等. 结直肠癌患者肌肉量、脂肪量、水分及基础代谢率、骨密度的体质分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(12): 1461 – 1465.
- [20] WALCZAK K, SIEMINSKA L. Obesity and thyroid axis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(18): 9434.
- [21] CHUN S M, KIM H R, SHIN H I. Estimating the basal metabolic rate from fat free mass in individuals with motor complete spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(9): 844 – 847.
- [22] ZHANG Y, HE F, CHEN Z, et al. Melatonin modulates IL-1 β -induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(22): 10499 – 10512.
- [23] BEG A A, BALTIMORE D. An essential role for NF-kappaB in preventing TNF-alpha-induced cell death [J]. *Science*, 1996, 274(5288): 782 – 784.
- [24] WANG X, HUNTER D, XU J, et al. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(1): 22 – 30.
- [25] WANG M, YUAN H, LEI F, et al. Abdominal fat is a reliable indicator of lumbar intervertebral disc degeneration than body mass index [J]. *World Neurosurg*, 2024, 182: e171 – e177.
- [26] WU Z, YANG Y, QIU G. Association study between the polymorphisms of the fat mass-and obesity-associated gene with the risk of intervertebral disc degeneration in the Han Chinese population [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 17(10): 756 – 762.
- [27] LIU C, YANG H, GAO F, et al. Resistin promotes intervertebral disc degeneration by upregulation of ADAMTS-5 through p38 MAPK signaling pathway [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(18): 1414 – 1420.
- [28] ZHOU J, MI J, PENG Y, et al. Causal associations of obesity with the intervertebral degeneration, low back pain, and sciatica: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 740200.
- [29] ZHAO J, WANG J, XU H, et al. Intervertebral disk degeneration and bone mineral density: a bidirectional Mendelian randomization Study [J]. *Calcif Tissue Int*, 2024, 114(3): 228 – 236.
- [30] YUAN S, MIAO Y, RUAN X, et al. Therapeutic role of interleukin-1 receptor antagonist in pancreatic diseases: mendelian randomization study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1240754.
- [31] HAN Y, ZHANG Y, ZENG X. Assessment of causal associations between uric acid and 25-hydroxyvitamin D levels [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1024675.
- [32] LI J, BAI H, QIAO H, et al. Causal effects of COVID-19 on cancer risk: a Mendelian randomization study [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(4): e28722.
- [33] DOBRIJEVIC E, VAN ZWIETEN A, KIRYLUK K, et al. Mendelian randomization for nephrologists [J]. *Kidney Int*, 2023, 104(6): 1113 – 1123.