

·数字中医药·

本文引用: 匡昱林, 王宇凰, 欧梁, 李洪芳, 熊罗节, 龚智超, 孙绍裘. 基于肾主骨理论探讨肾病与骨质疏松症因果关系的孟德尔随机化分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(7): 1247-1253.

## 基于肾主骨理论探讨肾病与骨质疏松症 因果关系的孟德尔随机化分析

匡昱林<sup>1,2,3</sup>, 王宇凰<sup>4</sup>, 欧梁<sup>3</sup>, 李洪芳<sup>5</sup>, 熊罗节<sup>2</sup>, 龚智超<sup>1,2</sup>, 孙绍裘<sup>1,2\*</sup>

1.湖南中医药大学第二附属医院,湖南长沙410005;2.湖南中医药大学,湖南长沙410208;  
3.湖南省中医药研究院,湖南长沙410013;4.北京中医药大学,北京100029;5.遵义医科大学,贵州遵义563006

**[摘要]** **目的** 探索中医肾主骨理论下,肾病与骨质疏松症(osteoporosis, OP)的因果关系。**方法** 使用孟德尔随机化方法,从全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据库筛选肾病相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量,应用固定效应逆方差加权及多种敏感性分析以评估肾病与OP之间的因果关系。**结果** 5种孟德尔随机化分析结果显示,膜性肾病( $OR=1.000\ 6, 95\%CI:1.000\ 2\sim1.000\ 9, P=0.001\ 0$ )、慢性肾小球肾炎( $OR=1.000\ 8, 95\%CI:1.000\ 1\sim1.001\ 5, P=0.038\ 0$ )、糖尿病肾病( $OR=1.001\ 0, 95\%CI:1.000\ 1\sim1.002\ 0, P=0.031\ 6$ )、血清肌酐升高( $OR=1.013\ 0, 95\%CI:1.000\ 0\sim1.026\ 0, P=0.050\ 8$ )可显著增加OP风险,估计的肾小球滤过率升高则与OP风险降低相关( $OR=0.997\ 0, 95\%CI:0.995\ 3\sim0.998\ 6, P=0.000\ 3$ )。多重敏感性分析证实了结果的稳健性,未发现明显的多效性(MR-Egger截距 $P>0.05$ )和异质性(Cochran's Q检验 $P>0.05$ )。**结论** 肾病与OP间存在正向因果关系,佐证肾主骨理论,为肾病相关OP预防和治疗提供新证据。

**[关键词]** 骨质疏松症;慢性肾病;肾功能;孟德尔随机化;中医理论

**[中图分类号]**R256.5

**[文献标志码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.07.015

## Mendelian randomization analysis of the causal relationship between kidney disease and osteoporosis based on the theory of kidney governing bones

KUANG Yulin<sup>1,2,3</sup>, WANG Yuhuang<sup>4</sup>, OU Liang<sup>3</sup>, LI Hongfang<sup>5</sup>, XIONG Luojie<sup>2</sup>,

GONG Zhichao<sup>1,2</sup>, SUN Shaoqiu<sup>1,2\*</sup>

1. The Second Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410013, China; 4. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 5. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563006, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the causal relationship between kidney disease and osteoporosis (OP) under the Chinese medicine theory of kidney governing bones. **Methods** Using the Mendelian randomization approach, single nucleotide polymorphisms (SNPs) related to kidney disease were screened as instrumental variables from the genome-wide association study (GWAS) database. Additionally, the fixed-effect inverse variance weighted method and multiple sensitivity analyses were employed to assess the causal relationship between kidney disease and osteoporosis (OP). **Results** Five kinds of Mendelian randomization analyses revealed that membranous nephropathy ( $OR=1.000\ 6, 95\% CI: 1.000\ 2\sim1.000\ 9, P=0.001\ 0$ ), chronic glomerulonephritis ( $OR=1.000\ 8, 95\% CI: 1.000\ 1\sim1.001\ 5, P=0.038\ 0$ ), diabetic nephropathy ( $OR=1.001\ 0, 95\% CI: 1.000\ 1\sim1.002\ 0, P=0.031\ 6$ ), and elevated serum creatinine ( $OR=1.013\ 0, 95\% CI: 1.000\ 0\sim1.026\ 0, P=0.050\ 8$ ) significantly increased OP risk, while estimated glomerular filtration rate (eGFR) increase was associated with OP risk reduction ( $OR=0.997\ 0, 95\% CI: 0.995\ 3\sim0.998\ 6, P=0.000\ 3$ ). Multiple sensitivity analyses confirmed the robustness of the results, with no significant pleiotropy (MR-Egger intercept  $P>0.05$ ) or heterogeneity (Cochran's Q test  $P>0.05$ ). **Conclusion** There is a positive causal relationship between kidney disease and OP, supporting the theory of kidney governing bones and providing new evidence for the prevention and treatment of OP related to kidney disease.

**[收稿日期]**2024-03-05

**[基金项目]**中国博士后科学基金面上项目(2023M731070);湖南省临床医疗技术创新引导项目(2021SK51301);湖南中医药大学研究生创新课题立项项目(2022CX41)。

**[通信作者]**\*孙绍裘,男,硕士,二级教授,博士研究生导师,E-mail:sunshaoqiu@hnuocm.edu.cn。

1.001 5,  $P=0.038$  0), diabetic nephropathy ( $OR=1.001$  0, 95% CI: 1.000 1~1.002 0,  $P=0.031$  6), and elevated serum creatinine ( $OR=1.0130$ , 95% CI: 1.000 0~1.026 0,  $P=0.050$  8) can significantly increase the risk of OP, while an estimated increase in glomerular filtration rate was associated with a lower risk of OP ( $OR=0.997$  0, 95% CI: 0.995 3~0.998 6,  $P=0.000$  3). Multiple sensitivity analyses confirmed the robustness of the results, with no notable pleiotropy (MR-Egger intercept  $P>0.05$ ) or heterogeneity (Cohran's Q test  $P>0.05$ ) identified. **Conclusion** This study confirms a positive causal relationship between kidney disease and OP, supporting the theory of kidney governing bones. Thus, it provides new evidence for the prevention and treatment of kidney disease-related OP.

[**Keywords**] osteoporosis; chronic kidney disease; kidney function; Mendelian randomization; Chinese medicine theory

《素问·痿论篇》云：“肾者水脏也，今水不胜火。则骨空而髓虚，故足不任身，发为骨痿。”中医理论强调“肾藏精”“肾主骨生髓”，肾中精气充盈，可生髓填骨，肾虚则导致骨痿。《外台秘要方·卷十六·骨极论》亦载：“凡肾病则骨极，牙齿苦痛。”慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 已成为一个全球性的公共卫生挑战<sup>[1-2]</sup>。CKD 患者的骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 风险呈上升趋势<sup>[3-4]</sup>。CKD 患者髌部骨折的风险相比非 CKD 患者显著增加 3~5 倍<sup>[5]</sup>。与中医“肾主骨”理论相符，CKD 可能是导致 OP 的独立危险因素，然而 CKD 与 OP 之间的因果关系尚不明确。孟德尔随机化方法提供了探索暴露因素与结局指标之间因果关系的独特视角<sup>[6]</sup>，通过孟德尔随机化分析肾脏功能与骨骼健康的因果关系，有望为“肾主骨”理论提供佐证。本研究采用孟德尔随机化方法，以 4 种代表性肾脏疾病或肾功能指标作为暴露因素，以 OP 作为结局指标，选取与各暴露因素明显相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs)，以分析肾病与 OP 之间的因果关系，旨在从现代流行病学角度验证中医“肾主骨”理论，为指导临床肾病患者 OP 的防治提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

本研究采用孟德尔随机化方法探讨肾病及肾功能指标与 OP 之间的因果关系，从现代流行病学角度验证中医“肾主骨”理论。以估计的肾小球滤过率、血清肌酐、血清尿素及血清尿酸作为肾功能指标，以膜性肾病、慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病及肾结石等作为代表性肾病，以 OP 作为研究的结果变量。利用公开发表的全基因组关联性分析 (genome-wide association studies, GWAS) 数据，从中筛选与上述暴露因素显著相关的 SNPs 作为 IVs。通过两样本孟德

尔随机化方法，评估肾病及肾功能指标对 OP 发生风险的影响。为确保分析的准确性，采用 Cochran's Q 检验评估研究结果的异质性，并进行多种敏感性分析以验证结果的稳健性。在选择 IVs 进行因果关联分析时，遵循以下 3 个核心假设：(1) IVs 与暴露因素之间存在显著的相关性；(2) IVs 与任何潜在的混杂因素 (包括结果变量) 均无相关性；(3) IVs 仅通过暴露因素对结果变量产生影响，不存在其他途径的影响。详见图 1。

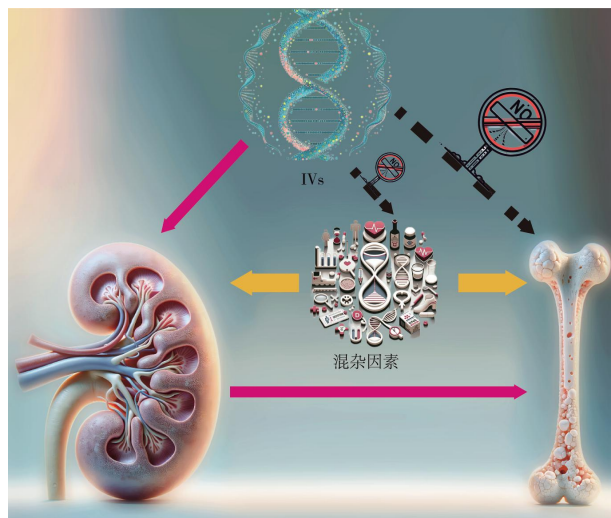


图 1 孟德尔随机化示意图

Fig.1 Schematic diagram of Mendelian randomization

### 1.2 数据来源

本研究从 IEU Open GWAS project 数据库中提取关于肾病及肾功能指标与 OP 的关联数据，具体包括糖尿病肾病 (GWAS ID: finn-b-DM\_NEPHROPATHY, 16 380 453 SNPs, 样本量 213 746)、膜性肾病 (GWAS ID: ebi-a-GCST010004, 3 877 927 SNPs, 样本量 7979)<sup>[7]</sup>、慢性肾小球肾炎 (GWAS ID: ebi-a-GCST90018820, 24 199 034 SNPs, 样本量 475 821)<sup>[8]</sup>、肾结石 (GWAS ID: ebi-a-GCST90038631, 9 587 836 SNPs, 样本量 484 598)<sup>[9]</sup>、肾小球滤过率 (GWAS ID: ebi-

a-GCST90018979, 19 034 241 SNPs, 样本量344 104)<sup>[8]</sup>、血清肌酐(GWAS ID:ieu-a-1104, 2 198 288 SNPs, 样本量 118 460)<sup>[10]</sup>、血清尿素(GWAS ID:ebi-a-GCST-90025991, 4 231 983 SNPs, 样本量 437 580)<sup>[11]</sup>、血清尿酸(GWAS ID:ebi-a-GCST90018977, 19 041 286 SNPs, 样本量 343 836)<sup>[8]</sup>、OP(GWAS ID:ebi-a-GCST90038656, 9 587 836 SNPs, 样本量 484 598)<sup>[9]</sup>。所有数据均来自公共数据库, 无须额外伦理审查。

### 1.3 IVs 的选择

从 GWAS 汇总数据中筛选与肾病和肾功能指标密切相关的 SNPs 为标准。设置连锁不平衡系数“ $\bar{x} \pm s$ ”, 并限定距离范围为 10 000 kb, 确保所选 SNPs 在遗传学上相互独立。为评估所选 IVs 的强度和有效性, 本研究计算了每个 SNP 解释的暴露变量方差  $R^2$  和对应的  $F$  统计量。 $R^2$  和  $F$  统计量的计算公式如下:

$$R^2 = \frac{2 \times \beta^2 \times EAF \times (1 - EAF)}{[2 \times \beta^2 \times EAF \times (1 - EAF) + 2 \times (se(\beta))^2 \times N \times EAF \times (1 - EAF)]}$$

$$F = \frac{N - k - 1}{k} \times \frac{R^2}{1 - R^2}$$

其中,  $\beta$  为 SNP 的效应值,  $EAF$  为效应等位基因频率,  $se(\beta)$  为  $\beta$  的标准误,  $N$  为 GWAS 的样本量,  $k$  为 SNP 的数量。 $F$  用于评估 IV 的强度,  $F < 10$  的 SNP 由于强度不足被排除<sup>[12]</sup>。对于每种暴露因素, 本研究仅纳入至少满足 2 个上述标准的独立 SNP 作为其 IVs。

### 1.4 效应评估

选择逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为主要的统计方法, 以其高效的检测能力估计肾病及肾功能指标对 OP 风险的影响。

### 1.5 敏感性与异质性分析

由于 IVW 方法可能会忽略基因多效性的问题, 本研究采用 MR-Egger 截距法评估多效性的潜在影响。并采用“留一法”对研究结果进行敏感性分析, 以评估单个 SNP 对整体因果估计的影响。此外, 为检测异质性, 使用 Cochran's  $Q$  统计量。当  $P < 0.05$  时, 表明存在异质性, 将进一步采用随机效应模型进行深入分析。

### 1.6 统计学处理

本研究以 IVW 方法为主, 以 MR-Egger 和 WM 等方法作为补充, 以确保因果推断的准确性。MR-Egger 截距法用于探测基因多效性, 而“留一法”用

于敏感性分析。所有统计分析均在 R 软件(4.1.2 版本)环境下, 通过使用 MendelianRandomization(0.5.0 版本)和 TwoSampleMR(0.5.6 版本)包进行。

## 2 结果

### 2.1 IVs

本研究从全基因组关联研究中筛选出与肾病及肾功能指标显著相关的 SNPs, 作为 IVs 进行分析, 具体包括膜性肾病(14 个 SNPs)、慢性肾小球肾炎(2 个 SNPs)、肾结石(4 个 SNPs)、糖尿病肾病(7 个 SNPs)、肾小球滤过率(608 个 SNPs)、血清尿素(269 个 SNPs)、血清尿酸(433 个 SNPs)和血清肌酐(45 个 SNPs)。所选 IVs 的  $F$  统计量均超过 10, 表明这些 SNPs 具有高度的统计效力, 确保了孟德尔随机化分析的可靠性且无明显的弱 IVs 偏倚。

### 2.2 两样本孟德尔随机化分析

两样本孟德尔随机化分析表明, 多种肾脏疾病及肾功能指标与 OP 之间存在因果联系(图 2)。其中, 膜性肾病( $OR=1.000 6, 95\%CI: 1.000 2 \sim 1.000 9, P=0.001 0$ )、慢性肾小球肾炎( $OR=1.000 8, 95\%CI: 1.000 1 \sim 1.001 5, P=0.038 0$ )和糖尿病肾病( $OR=1.001 0, 95\%CI: 1.000 1 \sim 1.002 0, P=0.031 6$ )可显著增加 OP 的风险。肾小球滤过率的升高与 OP 风险降低相关( $OR=0.997 0, 95\%CI: 0.995 3 \sim 0.998 6, P=0.000 3$ )。血清肌酐水平与 OP 呈现边缘显著的正相关( $OR=1.013 0, 95\%CI: 1.000 0 \sim 1.026 0, P=0.050 8$ )。血清尿酸( $OR=0.999 8, 95\%CI: 0.998 5 \sim 1.001 1, P=0.721 2$ )、血清尿素( $OR=0.998 3, 95\%CI: 0.996 2 \sim 1.000 5, P=0.132 3$ )、肾结石( $OR=1.028 0, 95\%CI: 0.831 7 \sim 1.271 0, P=0.797 3$ )与 OP 的相关性差异无统计学意义。详见图 2。

### 2.3 异质性和敏感性评估

在本研究中, 除血清尿酸外, 大部分肾脏因素的分析未显示出显著的多效性, 在 MR-Egger 方法中显示出显著的负载距( $\beta=-9.8 \times 10^{-5}, P=0.000 2$ ), 可能存在多效性(图 3)。Cochran  $Q$  检验结果表明, 大部分 SNPs 之间无显著的异质性,  $P$  值均大于 0.05。然而, 对于估计的肾小球滤过率、血清尿素和血清尿酸, Cochran  $Q$  检验结果的  $P$  值小于 0.000 1, 提示存在显著的异质性(表 1)。

大部分暴露因素的 SNPs 分布相对对称(图 4),

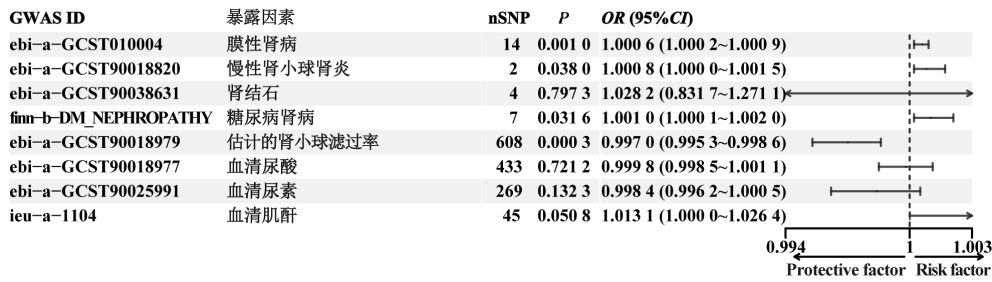


图 2 孟德尔随机化结果

Fig.2 Results of Mendelian randomization

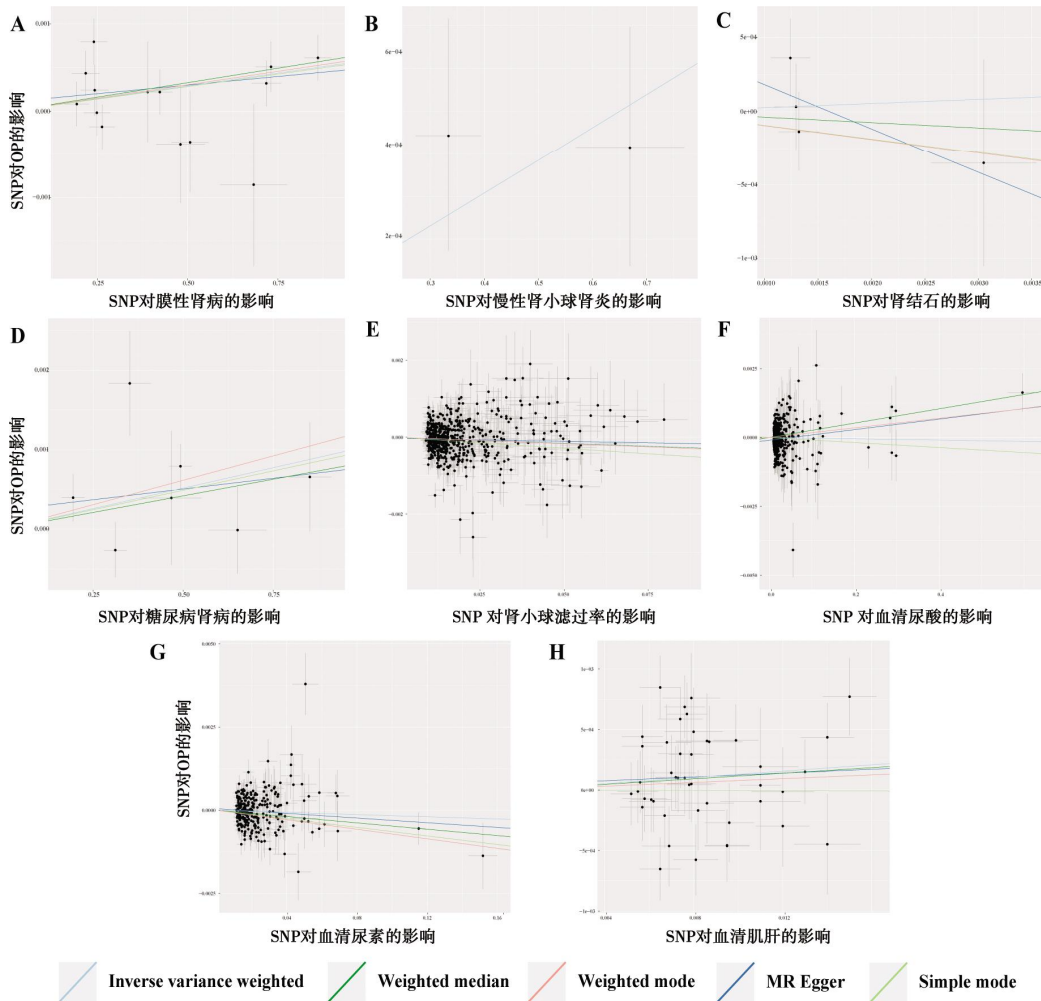


图 3 孟德尔随机化散点图

Fig.3 Scatter plot of Mendelian randomization

注:A.膜性肾病;B.慢性肾小球肾炎;C.肾结石;D.糖尿病肾病;E.肾小球滤过率;F.血清尿酸;G.血清尿素;H.血清肌酐。

表明这些因素的 SNPs 选择在进行孟德尔随机化分析时受到的潜在影响较小。除慢性肾小球肾炎作为暴露因素筛选出的 SNPs 不足 3 个外,其余暴露因素强相关 SNPs 均有 3 个以上,故通过“留一法”,即依次排除各个 SNP 并重新分析,结果显示排除任何单一 SNP 后,剩余 SNPs 的 IVW 分析结果与纳入全部 SNPs 时的结果保持一致,以排除单一 SNP 对因果评估产生的过大影响(图 5)。

### 3 讨论

中医学认为,肾虚是 OP 发病的核心病机。《素问·阴阳应象大论篇》载:“肾生骨髓。”《素问·痿论篇》载:“肾主身之骨髓”“肾气热则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿。”《素问·脉要精微论篇》曰:“腰者肾之府,转摇不能,肾将惫矣。”刘完素《素问·病机气宜保命集》言:“肾为作强之官,得所养,则骨髓之

表 1 Cochran Q 检验结果

Table 1 Results of Cochran Q-test

暴露因素	检验方法	Cochran Q 检验值	异质性 P 值
膜性肾病	MR Egger	13.773	0.315 5
	IVW	14.197	0.360 1
慢性肾小球肾炎	IVW	0.602	0.437 9
	肾结石	MR Egger	1.650
糖尿病肾病	IVW	2.345	0.503 9
	MR Egger	10.506	0.062 1
估计的肾小球滤过率	IVW	10.881	0.092 1
	MR Egger	837.404	<0.000 1
血清尿酸	IVW	838.487	<0.000 1
	MR Egger	665.562	<0.000 1
血清尿素	IVW	687.527	<0.000 1
	MR Egger	443.884	<0.000 1
血清肌酐	IVW	445.132	<0.000 1
	MR Egger	72.400	0.003 3
	IVW	72.481	0.004 4

气,荣而不枯。”李中梓《医宗必读·痿》言:“肾痿者,骨痿也。”这些医家的观点进一步阐释了肾主骨生髓的理论内涵,认为肾精充盛则骨髓充满,骨骼强健;反之,肾精亏虚则骨失所养而发为骨痿<sup>[13]</sup>。本研究通过孟德尔随机化分析,证实了多种肾脏疾病及肾功能指标与 OP 之间存在因果关系。其中,包括 OP 的危险因素(膜性肾病、慢性肾小球肾炎和糖尿病肾病)和保护因素(肾小球滤过率),为“肾主骨”理论提供了科学依据。本研究结果与先前的研究相互补充。有研究发现,慢性肾病可通过影响肾脏-甲状旁腺激素通路、Wnt/ $\beta$ -catenin 通路和骨形态发生蛋白通路,导致骨代谢紊乱<sup>[14]</sup>,从分子机制上证实了中医“肾主骨”理论的科学性。动物实验发现,OP 小鼠模型可出现类似中医“肾精亏虚”的症状<sup>[15]</sup>,提示骨病变可影响肾功能,体现了肾病与骨病之间的双向因果关

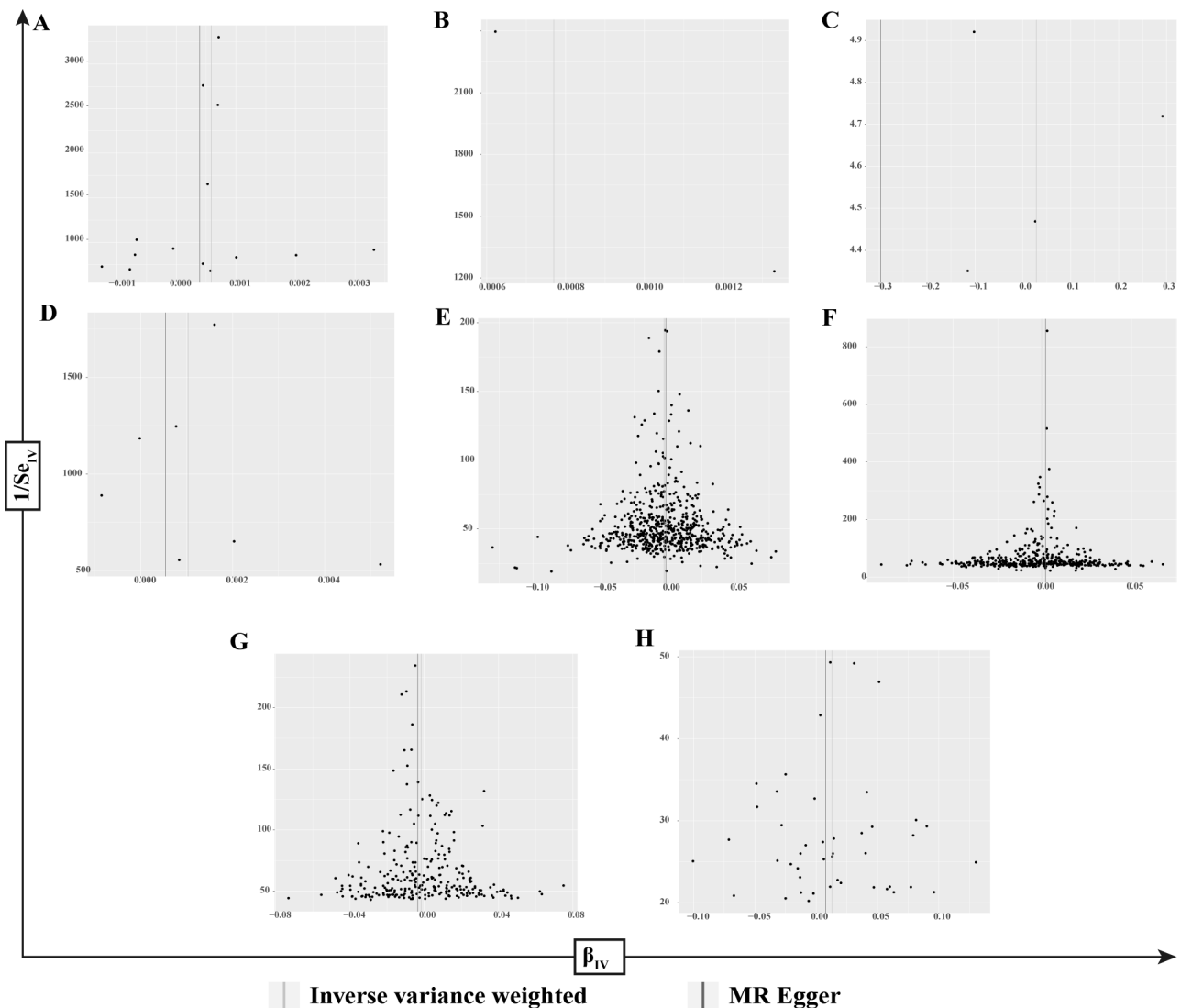


图 4 孟德尔随机化漏斗图

Fig.4 Funnel plot of Mendelian randomization

注:A.膜性肾病;B.慢性肾小球肾炎;C.肾结石;D.糖尿病肾病;E.肾小球滤过率;F.血清尿酸;G.血清尿素;H.血清肌酐。

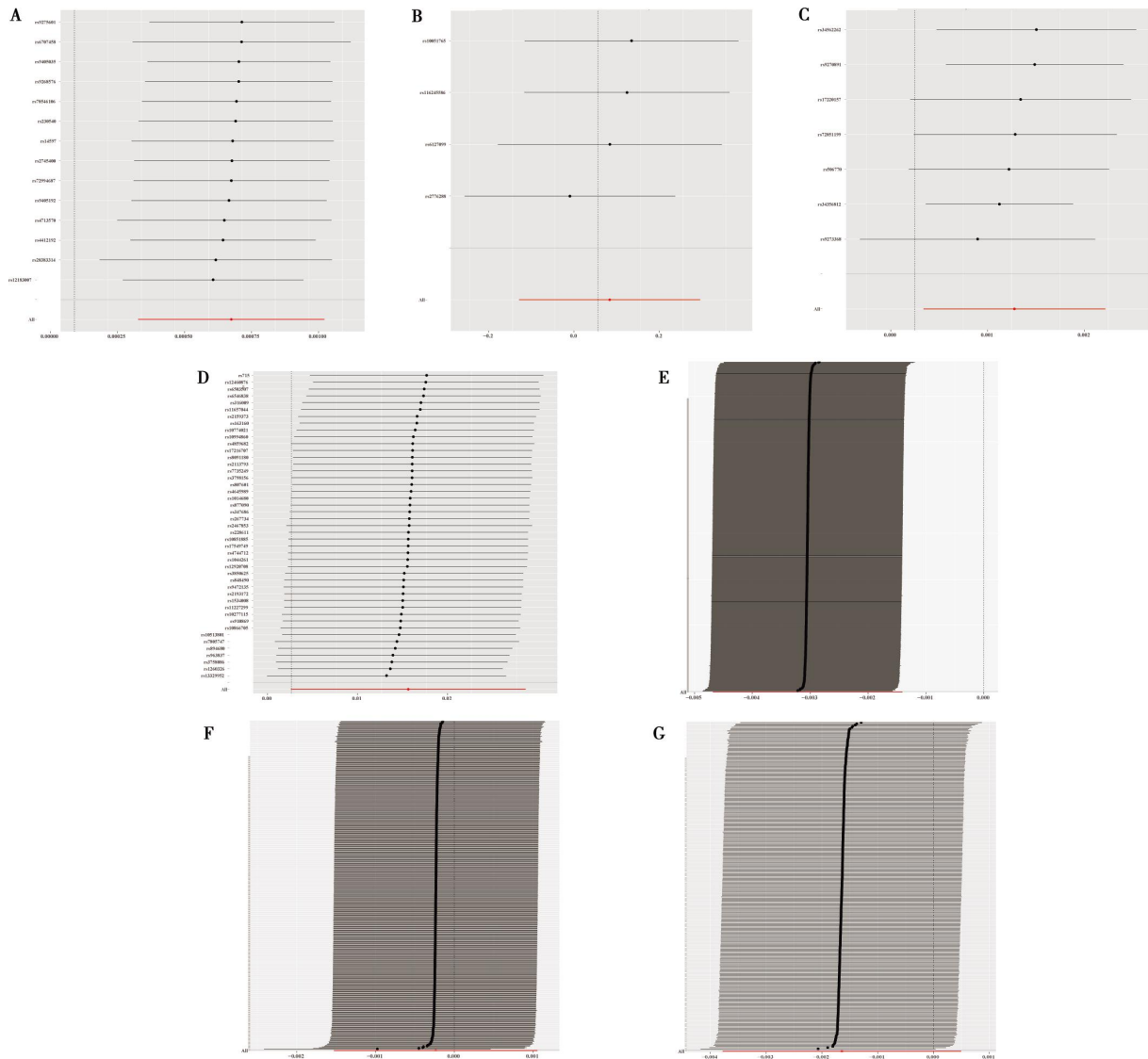


图 5 敏感性分析留一法图

Fig.5 Leave-One-Out sensitivity analysis plot

注: A.膜性肾病; B.肾结石; C.糖尿病肾病; D.血清肌酐; E.肾小球滤过率; F.血清尿酸; G.血清尿素。

系。

中医学提出“肾虚致痰瘀”学说,认为肾虚日久,气血运行无力,痰浊瘀血内生,阻滞脉络,骨失濡养,是导致 OP 的重要机制<sup>[16]</sup>。因此,补肾活血化痰被认为是防治 OP 的重要治则。基础研究表明,补肾中药如骨碎补<sup>[17]</sup>、杜仲<sup>[18]</sup>等可通过促进成骨细胞增殖分化、抑制破骨细胞活性等机制改善 OP 大鼠模型的骨密度、骨强度等指标,调节骨代谢平衡。左归丸等补肾复方也被证实可提高 OP 大鼠的雌激素水平和抗氧化能力,抑制炎症反应,改善骨微结构<sup>[19]</sup>。临床研究发现,补肾中药可提高绝经后妇女等 OP 高危人群的骨密度,缓解疼痛等症状,疗效优于单纯西药治疗<sup>[20]</sup>。以上研究分别从实验与临床的维度为补肾法防治 OP 的可行性与有效性提供了科学依据,这

些发现不仅验证了中医“肾主骨”理论的合理性,还可为基于该理论的 OP 防治策略提供实证支持。

孟德尔随机化分析在循证医学等级中与随机对照试验相当,当随机对照临床研究不可行或违反伦理时,孟德尔随机化提供了高效、灵活的替代方案<sup>[21-22]</sup>。本研究通过孟德尔随机化验证了中医“肾主骨”理论,但仍存在局限性。本研究使用的 GWAS 数据主要来自欧洲人群,可能限制了全球适用性<sup>[23]</sup>,未来研究可考虑纳入更多样化的种族和地理区域的人群,以提高研究的代表性和普适性。与西医器官概念不同,中医“脏腑”是一个包含多个生理功能相关器官的大系统。因此,中医所指的“肾”具有广泛的生理功能,涉及生殖、生长发育、消化、内分泌代谢等<sup>[24]</sup>。“肾虚”也是一个广泛的概念,包括泌尿、生殖、内分泌、

神经、精神、消化等多系统的异常<sup>[25]</sup>。此外,中医理论还强调“乙癸同源”,即肝肾同源。而本研究侧重于探讨肾脏因素,对泌尿、生殖、内分泌、肝脏等功能的影响尚未涉及。

本研究利用孟德尔随机化方法,从流行病学角度证实了肾脏功能与骨骼健康的因果关系,为中医“肾主骨”理论提供了科学依据。未来研究可进一步拓展样本人群,并结合肝肾同源等中医理论,全面阐释OP的发病机制,深入探索补肾中药的作用机制,优化OP的防治策略。中医理论与现代研究方法的融合,为揭示OP等疾病的本质,推动中医药现代化发展带来了新的契机。

## 参考文献

- [1] KHAIRALLAH P, NICKOLAS T L. Updates in CKD-associated osteoporosis[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2018, 16(6): 712-723.
- [2] HUANG J F, ZHENG X Q, SUN X L, et al. Association between bone mineral density and severity of chronic kidney disease[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2020, 2020: 8852690.
- [3] YAVROPOULOU M P, VAIOS V, MAKRAS P, et al. Expression of circulating microRNAs linked to bone metabolism in chronic kidney disease-mineral and bone disorder[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12): 601.
- [4] CONNELLY K, COLLISTER D, TANGRI N. Fracture risk and treatment in chronic kidney disease[J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2018, 27(3): 221-225.
- [5] REISS A B, MIYAWAKI N, MOON J, et al. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 49-59.
- [6] 林德民, 黄委委, 秦大凯, 等. 孟德尔随机化探索5种自身免疫性疾病与骨质疏松症的因果关联[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(3): 364-368.
- [7] XIE J Y, LIU L L, MLADKOVA N, et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1600.
- [8] SAKAUE S, KANAI M, TANIGAWA Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(10): 1415-1424.
- [9] DÖNERTAŞ H M, FABIAN D K, FUENTEALBA M, et al. Common genetic associations between age-related diseases[J]. *Nature Aging*, 2021, 1: 400-412.
- [10] PATTARO C, TEUMER A, GORSKI M, et al. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant for kidney function[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 10023.
- [11] BARTON A R, SHERMAN M A, MUKAMEL R E, et al. Whole-exome imputation within UK Biobank powers rare coding variant association and fine-mapping analyses[J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(8): 1260-1269.
- [12] CHOI K W, CHEN C Y, STEIN M B, et al. Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: A 2-sample Mendelian randomization study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(4): 399-408.
- [13] 赵军, 董重阳, 李昕, 等. 论中医肾主骨理论与骨质疏松症关系[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2023, 21(2): 75-78.
- [14] PEREIRA A, FRAZÃO J. Kidney-induced osteoporosis: A new entity with a novel therapeutic approach[J]. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension*, 2020, 34(2): 92-100.
- [15] 杨欢. 右归饮益精生血的作用机制及其与EPO的相关性[D]. 重庆: 西南大学, 2021.
- [16] 朱伟, 周广文, 吴永贵. “肾痰”在绝经后骨质疏松症发病中的内涵初探[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(10): 2468-2471.
- [17] 田刚, 张治国, 付小伟, 等. 骨碎补对卵巢切除所致大鼠骨质疏松症的治疗作用及其机理探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(1): 47-49.
- [18] 杨铸, 陈辉, 赵恒山, 等. 中药治疗骨质疏松性骨折的研究进展[J]. *中国药物经济学*, 2023, 18(11): 114-116.
- [19] 陈剑磨, 张胜军, 夏炳江. 左归丸对去势大鼠骨密度及骨组织TNF- $\alpha$ 、IL-1和IL-6表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(1): 157-159.
- [20] 于雪冰, 马建强, 汪栋, 等. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚证对骨钙素、骨密度及JAK/STAT信号通路的影响[J]. *中药材*, 2020, 43(3): 734-737.
- [21] DAVEY SMITH G, HEMANI G. Mendelian randomization: Genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Human Molecular Genetics*, 2014, 23(R1): R89-R98.
- [22] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *European Journal of Epidemiology*, 2017, 32(5): 377-389.
- [23] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. *eLife*, 2018, 7: e34408.
- [24] LIN Z, YE W, ZU X P, et al. Integrative metabolic and microbial profiling on patients with Spleen-Yang-deficiency syndrome[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 6619.
- [25] WANG S J, YUE W, RAHMAN K, et al. Mechanism of treatment of kidney deficiency and osteoporosis is similar by traditional Chinese medicine[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2016, 22(3): 312-320.

(本文编辑 周旦)