

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.1030

文章编号 1671-8852(2026)01-0072-09

多不饱和脂肪酸在肌肉减少症中的作用:孟德尔随机化分析的见解

刘弋铭 朱家永 李 斌 陈廖斌 陈 彪

武汉大学中南医院骨科关节与运动医学科 湖北 武汉 430071

摘要 目的:采用孟德尔随机化(MR)方法来探究多不饱和脂肪酸(PUFAs)与肌肉减少症之间潜在的因果联系。方法:MR分析使用了PUFAs的GWAS汇总统计数据,包括 ω -3 PUFAs、 ω -6 PUFAs以及 ω -6与 ω -3的比值(ω -6:3),以及与肌肉减少症相关的性状,如四肢瘦体质量(ALM)、握力下降和步行速度。采用了逆方差加权(IVW)方法和两种额外的MR方法来建立稳健的因果推断。使用Cochrane's Q检验和MR-Egger截距检验评估异质性和水平多效性。进行敏感性分析以增强结果的稳健性和可靠性。结果:IVW方法显示,较高 ω -6水平与ALM减少之间存在显著的遗传关联($\beta=-0.06, P=6.474 \times 10^{-6}$)。在 ω -3 PUFAs、 ω -6:3和肌肉减少症之间未发现显著关联。没有证据表明异质性或水平多效性影响MR分析(所有 $P>0.05$)。此外,敏感性分析证实了所得因果关系的可靠性。结论: ω -6 PUFAs水平升高与肌肉减少症发生风险增加之间存在潜在的因果联系。这些结果强调了减少 ω -6 PUFAs摄入的重要性,特别是在遗传上易患肌肉减少症的个体中。

关键词 多不饱和脂肪酸;肌肉减少症;四肢瘦体质量;孟德尔随机化

中图分类号 R685.4

文献标志码 A

Role of polyunsaturated fatty acids in sarcopenia: Insights from Mendelian randomization analysis

LIU Yiming, ZHU Jiayong, LI Bin, CHEN Liaobin, CHEN Biao

Division of Joint Surgery and Sports Medicine, Department of Orthopedic Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To examine potential causal relationships between polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and sarcopenia through Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods:** The MR analysis used GWAS summary statistics for PUFAs, including omega-3 PUFAs (omega-3), omega-6 PUFAs (omega-6), and the omega-6 to omega-3 PUFA ratio (omega-6:3), as well as for sarcopenia-related traits, such as appendicular lean mass (ALM), reduced hand grip strength, and walking speed. The primary inverse-variance weighted (IVW) method and two additional MR approaches were utilized to establish robust causal inference. Heterogeneity and horizontal pleiotropy were assessed using Cochrane's Q and MR-Egger intercept tests. Sensitivity analyses were conducted to enhance the robustness and reliability of the results. **Results:** The IVW approach demonstrated a significant genetic association between higher omega-6 levels and reduced ALM ($\beta=-0.06, P=6.474 \times 10^{-6}$).

课题来源:武汉大学中南医院科技创新培育基金资助项目(编号:znpy2022048)。

作者简介:刘弋铭,男,1998—,医学硕士,主要从事运动医学研究,E-mail:lym2022177@163.com。

通信作者:陈彪,E-mail:chenbiao20030701@163.com。

10^{-6}). No significant associations were found between omega-3 levels, omega-6:3, and sarcopenia-related traits. There was no evidence of heterogeneity or horizontal pleiotropy affecting the MR analysis (all $P > 0.05$). Additionally, the sensitivity analyses confirmed the robustness of the estimated causal relationship. **Conclusion:** Our findings suggest a potential causal link between elevated levels of omega-6 PUFAs and an increased risk of sarcopenia. These results highlight the importance of reducing the intake of omega-6 PUFAs, particularly among individuals with a genetic susceptibility to sarcopenia.

Key Words Polyunsaturated Fatty Acids; Sarcopenia; Appendicular Lean Mass; Mendelian Randomization

肌肉减少症(肌少症),作为一种与年龄增长相关的退行性疾病,主要表现为肌肉量、肌力和身体机能的下降^[1]。目前,学界普遍认同使用握力、四肢瘦体质量(appendicular lean mass, ALM)和步行速度作为评估或诊断肌肉减少症的潜在指标^[2]。这种病症与老年人群的虚弱、活动能力受限和死亡率增加密切相关^[3],其导致住院率上升,对医疗支出造成重大负担。据估计,英国每年因此增加额外成本高达25亿英镑。居住在社区且受肌肉减少症影响的老年人群,其直接医疗支出是未患肌肉减少症同龄人的两倍^[4]。随着人类预期寿命延长,肌肉减少症已成为老年人群面临的一个严峻健康问题。值得注意的是,肌肉减少症与营养不良之间存在关联^[4]。作为一种预防性措施,营养补充被推荐为增强肌肉力量和功能能力的主要干预手段^[5]。因此,在肌少症的管理中,识别可改变的饮食因素具有至关重要的意义。

脂肪酸是饮食脂肪的关键成分,可分为多种类型,包括长链脂肪酸如多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪酸以及中链/短链脂肪酸。PUFAs可进一步细分为两个独特的家族:omega-3 PUFAs(简称 ω -3)和omega-6 PUFAs(简称 ω -6)。PUFAs的摄入与肌肉生理的调节和肌肉减少症的发展有关^[1-3]。通常认为, ω -3对肌肉健康有益,而 ω -6由于其促进炎症的特性,被认为可能对肌肉产生不利影响^[6]。然而,近期的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和综述研究^[6-9]对于 ω -3与肌肉减少症之间的相互作用得出了不一致的结果。一项观察性研究^[10]通过Meta分析发现,饮食中 ω -6的摄入与肌肉减少症之间没有显著相关性。值得注意的是, ω -6与 ω -3比例(简称 ω -6:3)增加可能会破坏平衡并引发更强烈的炎症反应^[11],从而增加对肌肉减少症的易感性^[12]。传统的观察性研究面临着无法完全解决潜在的混杂偏差和逆向因果关系挑战的问题^[13]。虽然RCT有

可能提供更有力的证据,但迄今为止的RCT在PUFAs对肌肉减少症的影响的见解尚不统一^[6, 14]。这种不确定性可能部分源于样本量有限和干预持续时间不足等限制因素。因此,确定PUFAs与肌肉减少症发生风险之间的因果关系仍然是一个尚未完全阐明的课题。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种近年来受到广泛关注的前沿分析方法,它利用遗传变异,特别是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs),作为工具变量,有效模拟RCT中的随机分配过程^[13, 15]。当没有实际条件开展可靠的RCT时,MR可作为一种理想的替代研究方法,用于探究暴露因素与结果之间的因果关系^[16]。此外,因为基因型形成于疾病发生之前,且不受疾病进展的影响^[17-18],MR能够克服逆向因果关系的问题。迄今为止,仅有一项MR研究报告称,遗传决定的血浆 ω -3对肌肉减少症相关性状没有因果影响^[19]。然而,尚未有全面系统的MR研究对PUFAs(包括 ω -6和 ω -6:3)对肌肉减少症的影响进行探究。因此,本研究采用MR方法探索 ω -3、 ω -6、 ω -6:3与肌肉减少症之间的潜在因果关联。本研究的发现将有助于深入理解肌肉减少症的病理生理机制,并为临床实践中肌肉减少症的治疗和预防策略提供有力的证据。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究从南丁格尔健康英国生物样本库计划网站(Nightingale Health UK Biobank Initiative, <https://www.ukbiobank.ac.uk>)获取了与PUFAs相关的SNPs汇总数据并将其用于暴露评估。本研究关注了三个关于食用级PUFAs的指标: ω -3、 ω -6及其比例(ω -6:3)。这些指标的遗传工具($N=114\ 999$ /指标)源自英国生物样本库(UK

Biobank)的代谢生物标志物^[20]。UK Biobank是一个研究导致疾病的遗传和环境因素的大型项目,招募了超过 50 万欧洲血统的个体。这项研究计划利用南丁格尔健康有限公司(Nightingale Health Ltd.)提供的高通量核磁共振(NMR)代谢组学平台来测量随机选择的乙二胺四乙酸血浆样本中 ω -3、 ω -6 和 ω -6:3 的循环浓度。排除重复样本和未能满足非空腹血浆样本质量控制标准的样本后,最终获得了 114 999 个样本的数据集。测量技术及其在流行病学研究中的应用已经过先前研究的验证^[21-22]。

为评估肌肉减少症的相关结局,本研究从 UK Biobank 获得了 450 243 人的 ALM、256 523 人的握力下降和 459 915 人的步行速度的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)汇总数据^[23]。PUFAs 和肌少症相关性状之间的遗传特征见表 1。

表 1 GWAS 汇总数据的详细信息

遗传特征和性状	样本量	GWAS ID
ω -3	114 999	met-d-Omega_3
ω -6	114 999	met-d-Omega_6
ω -6:3	114 999	met-d-Omega_6_by_Omega_3
ALM	450 243	ebi-a-GCST90000025
握力下降	256 523	ebi-a-GCST90007526
步行速度	459 915	ukb-b-4711

注:数据均来自 UK Biobank 数据库欧洲人种数据;GWAS. 全基因组关联研究;ALM. 四肢瘦体质量。

1.2 工具变量(IVs)的选择 本研究的 IVs 选择和 MR 分析遵循了三个确定的假设:①IVs 与暴露因素有强烈的关联;②IVs 独立于混杂因素;③IVs 仅通过暴露因素影响结果,与结果本身没有直接关联^[24]。首先,本研究通过全基因组显著性阈值($P < 5 \times 10^{-8}$)筛选 IVs;接着,在 10 000 kb 的窗口大小内修剪 SNPs,确保它们间的连锁不平衡(LD)低于 $r^2 < 0.001$ 的阈值;此外,使用 F 检验检查所选 IVs 是否为弱工具变量^[25-26]。为了避免因弱工具变量导致的偏差,本研究只保留了 F 值超过 10 的 IVs^[27],排除了与肌肉减少症相关联的 SNPs(阈值高于 5×10^{-8})。为了检测和移除潜在的异常值,在每次 MR 分析前均采用了 MR-Pleiotropy RESidual Sum and Outlier(MR-PRESSO)方法^[28]。经过细致筛选过程,剩余的 SNPs 被用于后续分析。

1.3 MR 分析 本研究使用 R 包 TwoSampleMR(版本 0.5.7)分析暴露因素与结果之间的关联,遵循既定的方法论^[29]。估计因果效应的主要方法是

随机效应逆方差加权(IVW)方法^[30]。为确保结果的一致性,MR-Egger 和加权中位数法作为补充分析。IVW 方法假设分析中包含的所有 SNPs 都是有效的工具变量^[31]。加权中位数方法在至少 50% 的工具变量有效的情况下提供精确估计^[32]。MR-Egger 回归假设所有无效 IVs 的存在,这可能会降低估计的准确性^[33-34]。采用多重检验校正, $P < 0.006$ (0.05/9 个暴露因素)被认为是显著的。 $P < 0.05$ 但未达到 Bonferroni 校正($P < 0.006$)的结果被认为具有潜在的关联^[24, 35]。

此外,为了研究异质性和多效性,本研究进行了敏感性分析,使用 IVW 和 MR-Egger 回归评估异质性,并采用 Cochran's Q 统计量进行评估^[36]。MR 结果中不存在多效性的判定标准是基于 MR-Egger 回归截距的 $P > 0.05$ ^[37],使用 MR-Egger 截距和漏斗图直观评估定向多效性。此外,采用 SNPs 的留一法分析以探索因果关系^[38]。研究设计和 MR 分析基础假设的全面概述见图 1。

2 结果

2.1 PUFAs 对 ALM 的因果效应 PUFAs 与 ALM 间的因果关系见(图 2)。从 GWAS 中分别为 ω -3、 ω -6 和 ω -6:3 筛选出 26 个、34 个和 25 个独立的、合适的 IVs (见补充表 S1,手机扫描本文 OSID 码可见)。主要的 IVW 分析揭示了遗传预测的 ω -6 与 ALM 之间的负相关性($\beta = -0.06$, $P = 6.474 \times 10^{-6}$)。然而, ω -3 ($\beta = 0.00$, $P = 0.793$)、 ω -6:3 ($\beta = 0.00$, $P = 0.925$)与 ALM 之间未发现显著关联。MR-Egger 和加权中位数方法得到了一致的结果。

异质性通过 MR-Egger 回归和 IVW 分析检测。结果显示, ω -3(MR Egger: $P = 8.371 \times 10^{-5}$; IVW: $P = 5.117 \times 10^{-5}$)、 ω -6(MR Egger: $P = 4.022 \times 10^{-4}$; IVW: $P = 5.749 \times 10^{-4}$)以及 ω -6:3 (MR Egger: $P = 0.002$; IVW: $P = 0.003$)与 ALM 之间的 MR 分析存在差异(表 2)。考虑到异质性,随机效应 IVW 估计适用于评估这些情况下的因果关系^[39]。IVW 结果与其他模型一致,表明 ω -6 与 ALM 之间存在因果关系(图 2)。此外,MR-Egger 截距检验显示这些分析中没有水平多效性的证据,因为所有 P 值均大于 0.05(表 2)。补充图 S1(手机扫描本文 OSID 二维码可见)展示了使用 IVW、MR Egger 和加权中位数分析 PUFAs 与 ALM 间因果估计的散点图。此外,留一法分析表明没有异常的工具变量影响整体结果(补充图 S2,手机扫描本

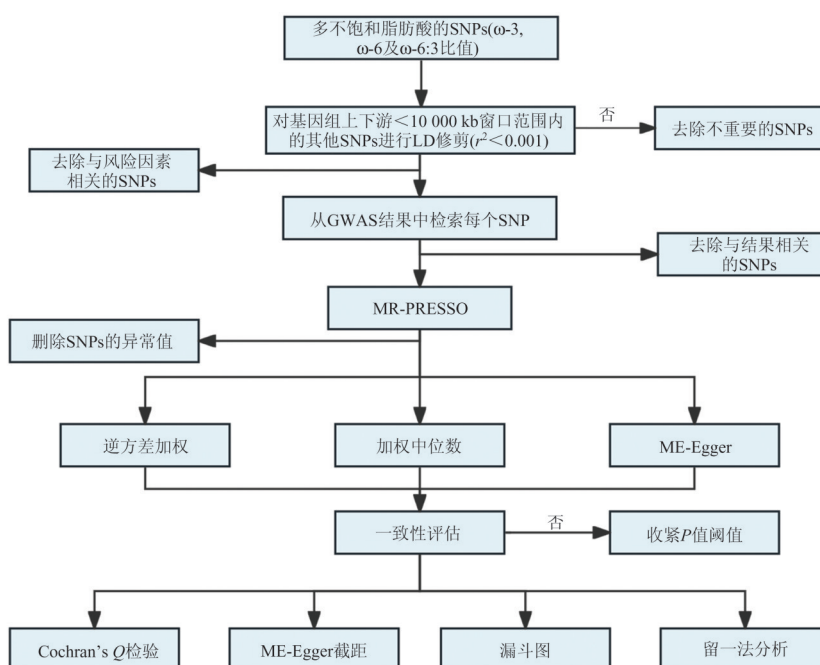


图1 评估PUFAs与肌肉减少症之间因果关系的MR研究流程图

注:SNP(s). 单核苷酸多态性;IVs. 工具变量;LD. 连锁不平衡;GWAS. 全基因组关联研究;MR. 孟德尔随机化。

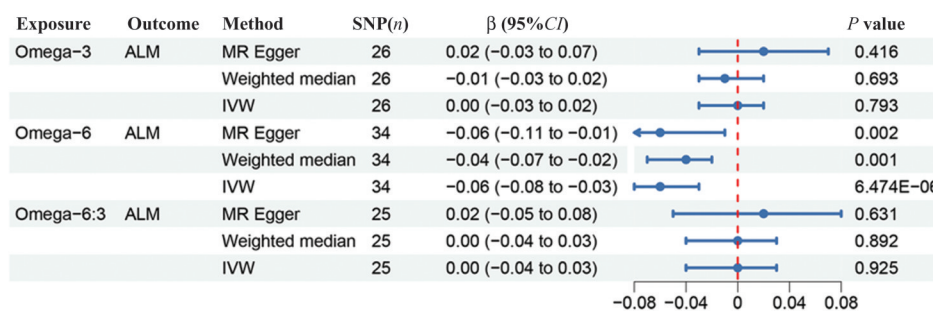


图2 使用不同的MR方法估计PUFAs与ALM之间的因果关系

注:SNP. 单核苷酸多态性;ALM. 四肢瘦体质量;IVW. 逆方差加权;MR. 孟德尔随机化。

文OSID码可见)。PUFAs和ALM分析的漏斗图显示,效应量在点估计值附近呈对称变化,表明不存在水平多效性(补充图S3,手机扫描本文OSID码可见)。

表2 PUFAs和肌肉减少症相关性状的异质性和多效性检验

暴露因素	结局	MR-Egger (P值)	IVW (P值)	MR-Egger截距(P值)
ω-3	ALM	8.371×10 ⁻⁵	5.117×10 ⁻⁵	0.276
ω-6	ALM	4.022×10 ⁻⁴	5.749×10 ⁻⁴	0.803
ω-6:3	ALM	0.002	0.003	0.608
ω-3	握力下降	0.001	0.001	0.961
ω-6	握力下降	0.005	0.001	0.395
ω-6:3	握力下降	0.003	0.001	0.055
ω-3	步行速度	0.001	0.001	0.724
ω-6	步行速度	0.003	0.001	0.095
ω-6:3	步行速度	0.043	0.041	0.345

注:MR. 孟德尔随机化;ALM. 四肢瘦体质量;IVW. 逆方差加权。

2.2 PUFAs对握力下降的因果效应 PUFAs与握力下降发生风险之间的因果关系如图3所示。从GWAS中分别为ω-3、ω-6和ω-6:3筛选出46个、60个和35个独立的、合适的IVs(见补充表S2,手机扫描本文OSID码可见)。IVW方法未提供支持ω-3($OR=1.00$, $P=0.975$)、ω-6($OR=1.01$, $P=0.858$)、ω-6:3($OR=1.01$, $P=0.705$)与握力下降发生风险之间存在遗传因果关系的显著证据。通过MR-Egger和加权中位数方法获得的结果与IVW方法的结果一致。

考虑到ω-3(MR Egger: $P=0.001$;IVW: $P=0.001$)、ω-6(MR Egger: $P=0.005$;IVW: $P=0.001$)和ω-6:3(MR Egger: $P=0.003$;IVW: $P=0.001$)的MR分析中潜在的异质性(表2),本研究采用随机效应IVW法,该方法证实了ω-3、ω-6、ω-6:3与握力下

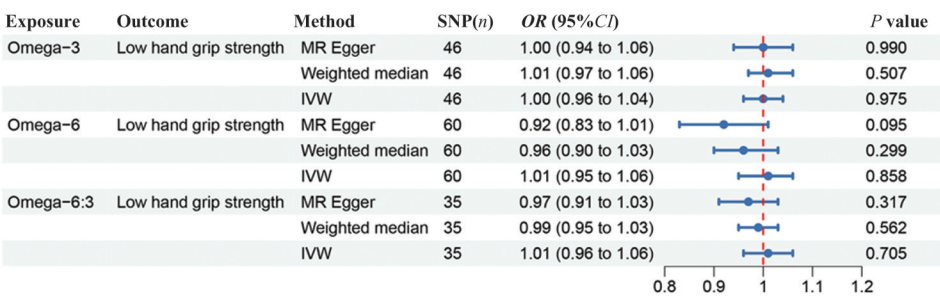


图3 使用不同MR方法估计PUFAs与握力下降之间的因果关系

注:SNP,单核苷酸多态性;OR,比值比;IVW,逆方差加权;MR,孟德尔随机化。

降之间没有因果关系(图3)。此外,该分析中没有观察到水平多效性的证据(所有截距 $P>0.05$)(表2)。补充图S4(手机扫描本文OSID码可见)展示了使用IVW、MR Egger和加权中位数分析PUFAs与握力下降之间因果估计的散点图。在移除一个SNP后,结果的方向保持不变,这一点通过留一法分析得到确认(补充图S5,手机扫描本文OSID码可见)。漏斗图展示了PUFAs与握力下降的分析(补充图S6,手机扫描本文OSID码可见)。

2.3 PUFAs对步行速度的因果效应 PUFAs与步行速度之间的因果关系在图4中展示。从GWAS中分别为 ω -3、 ω -6和 ω -6:3比例筛选出44个、53个和32个独立的、合适的IVs(见补充表S3,手机扫描本文OSID码可见)。IVW分析未发现遗传预测的 ω -3($\beta=0.00, P=0.465$)、 ω -6($\beta=0.00, P=0.541$)或 ω -6:3($\beta=0.01, P=0.288$)与步行速度之间存在显著关联。通过MR-Egger和加权中位数方法得到的结果与IVW方法的结果一致。

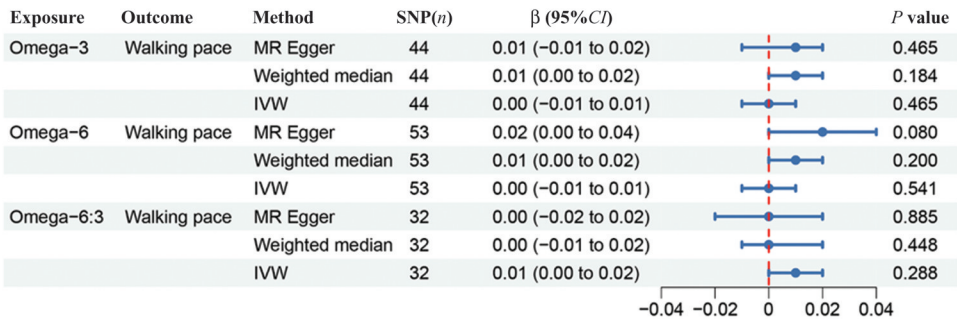


图4 利用不同MR方法估计PUFAs与步行速度之间的因果关系

SNP,单核苷酸多态性;IVW,逆方差加权;MR,孟德尔随机化

表2显示了在 ω -3(MR Egger: $P=0.001$;IVW: $P=0.001$)、 ω -6(MR Egger: $P=0.003$;IVW: $P=0.001$)和 ω -6:3比值(MR Egger: $P=0.043$;IVW: $P=0.041$)的MR分析中观察到的异质性。考虑到我们使用随机效应IVW作为主要结果测量,这种程度的异质性被认为是可以接受的^[39]。然而,随机效应IVW分析的结果并未表明PUFAs与步行速度之间存在因果关系(图4)。所有MR-Egger截距检验的 P 值均大于0.05,表明结果不存在水平多效性(表2)。补充图S7(手机扫描本文OSID码可见)展示了使用IVW、MR Egger和加权中位数分析PUFAs与步行速度之间因果估计的散点图。留一法分析结果表明没有具有影响力的工具变量(补充图S8,手机扫描本文OSID码可见)。此外,涉及PUFAs和步行速度分析的漏斗图在补充图S9中展示

(手机扫描本文OSID码可见)。

3 讨论

3.1 研究背景与意义 本项研究利用大规模的GWAS汇总数据,探究了PUFAs与欧洲血统个体肌肉减少症发生风险间的潜在因果关系。本研究分析涵盖了大量欧洲血统个体,包括114 999名与PUFAs和多种肌肉减少症相关性状有关的个体,包括450 243名个体的ALM、256 523名个体握力下降、459 915名个体步行速度的数据。本研究表明,遗传预测的 ω -6与肌肉减少症发生风险增加之间存在因果关联,但并未发现 ω -3或 ω -6:3与肌肉减少症之间有关联的证据。因此,本研究首次系统地采用MR方法探究PUFAs与肌肉减少症发生

风险之间的因果关系。通过提供PUFAs对肌肉减少症影响的证据,本研究填补了相关研究空白,并可能为个性化预防策略提供可能性。

3.2 ω -3与肌肉减少症 众所周知,老年人群在饮食或补剂中增加 ω -3的摄入量,能有效地减少低度炎症的发生^[40]。然而, ω -3与肌肉减少症之间的关系仍然存在争议。许多研究^[6, 8-9, 41]表明,无论是年轻群体还是老年群体, ω -3的补充可显著增强或保持骨骼肌。最近的一项Meta分析^[42]还建议,以每天多于2 g的剂量补充 ω -3,持续超过6个月,可能致使老年人肌肉质量轻微增加、力量增强和运动功能改善。然而,某些研究^[43-45]发现,联合 ω -3补充对老年人的骨骼肌力量、质量和运动功能没有显著影响。另有一些Meta分析^[46-47]也报告了 ω -3对肌肉质量的影响微不足道,对老年人肌肉力量的改善也较小。与最近报道的孟德尔随机化研究^[19]一致,本研究结果没有提供 ω -3与肌肉减少症发生风险之间存在因果关系的证据。

3.3 ω -6与肌肉减少症 传统西方饮食以高摄入量的 ω -6为特点,其中花生四烯酸(AA)和亚油酸(LA)是主要成分^[48]。AA作为LA代谢的衍生物,参与了环氧化酶、脂氧合酶和细胞色素P450途径介导的氧化反应,产生类花生酸和促炎分子,如前列腺素、血栓素和白三烯^[49]。因此,普遍推测 ω -6脂肪酸的过量摄入,无论是AA还是其前体LA,可能促进炎症反应^[50]。这种慢性炎症释放的细胞因子可以通过复杂途径引发肌细胞凋亡^[51],可能对骨骼肌质量产生负面影响。然而,各种观察性研究对于饮食中 ω -6水平与肌肉减少症之间的关系提供了不一致的证据。例如,一项涉及794名75岁及以上男性的横断面研究^[12]发现,根据美国国家卫生研究院基金会(Foundation for the National Institutes of Health, FNIH)定义的肌肉减少症与 ω -6 PUFA摄入量最低四分位数之间存在显著关联。相比之下,一项针对227名社区居住的65岁及以上老年人的观察性研究^[52]发现,有和没有肌肉减少症的参与者之间的总 ω -6水平没有显著差异。同样,另一项横断面研究^[53]没有发现饮食 ω -6水平与肾移植患者肌肉减少症的四肢骨骼肌质量指数、握力和步行速度等因素之间的关联。此外,汇总多个观察性研究数据的Meta分析^[10, 54]也未能发现食用 ω -6与肌肉减少症之间存在实质性关联。迄今为止,没有研究使用MR分析 ω -6对肌肉减少症发生风险的影响。我们的研究填补了这一空白,并提供了 ω -6与肌肉减

少症发生风险正相关的有力证据。本研究的发现与最近报告的RCT的结果一致,该研究^[6]显示花生四烯酸与短期体能表现评估(short physical performance battery, SPPB)之间存在反向关联。SPPB是一项用于评估体能的全面评估方法,包括椅子站立测试、步行速度评估和平衡测试。综上,我们推测 ω -6对肌肉减少症不利影响的潜在机制可能归因于 ω -6代谢产生的促炎因子和类花生酸的增加^[49, 55-56]。

3.4 ω -6:3与肌肉减少症 关于 ω -6与 ω -3最佳比值的问题,一直是一个备受关注的话题。保持 ω -6:3在(1~4):1的范围内对于预防相关疾病的发生至关重要。然而,现阶段这一比值发生了令人担忧的变化,比例高达(10~20):1^[57]。研究^[11]表明,较高的 ω -6:3与炎症反应的高发可能存在相关性。针对增加 ω -6:3的干预措施已被证明在减轻慢性头痛患者的痛苦感受、减少头痛的频率和严重程度方面是有效的^[58-59]。一项横断面研究^[12]显示,降低 ω -6:3与根据FNIH定义的肌肉减少症发生风险增加之间存在显著关联。尽管如此,我们的研究得出了不一致的结果,揭示了 ω -6:3与肌肉减少症发生风险之间没有明显的联系。值得注意的是,其他研究对于 ω -6:3概念在饮食摄入和循环脂质方面的意义提出了质疑^[60]。因为 ω -6:3没有考虑到饮食中摄入的 ω -3和 ω -6的绝对量,许多脂质研究者经常忽视这一比值可作为一个有用的指标^[61]。与此同时,美国国立卫生研究院美国退休人员饮食和健康研究(National Institutes of Health - American Association of Retired Persons Diet and Health Study)对52 120名50~71岁参与者进行的一项综合分析^[62]表明,在完全校正的模型中,总死亡率与 ω -66:33无关。这些发现与STANLEY等^[60]报告的结果一致,都表明 ω -6:3在心血管风险或死亡率中并没有发挥重要作用。

3.5 研究优势与局限性 本项研究具有以下几个优势。首先,使用遗传变异作为IVs,有助于建立PUFAs与肌肉减少症易感性之间的因果联系。通过采用MR方法,有效减轻了传统观察性研究中常见的混杂因素和逆向因果关系的问题。此外,从英国生物银行获取的大量基因组数据增强了研究结果的可靠性和普适性。同时,研究整合了公开可用的数据集和开源软件,有助于提高研究的透明度和可复制性。

本研究也存在一些需要谨慎考虑的局限性。首先,使用的GWAS数据仅限于欧洲血统的个体,这限制了研究结果推广到其他种族的能力,从而阻碍了对遗传多样性的探索。其次,结果存在异质性。

尽管如此,随机效应IVW方法仍然是主要的分析方法,有效地进行了异质性数据的汇总。第三,GWAS汇总数据的限制阻碍了我们根据年龄和性别等基本因素进行分层分析。因此,未来的研究应该包括更大、更多样化的群体,涵盖不同的祖源背景和文化环境。此外,对PUFAs对肌肉减少症的因果效应进行全面考察时,应采用观察性和遗传方法的结合,并根据年龄和性别进行分层。

3.6 结论与展望 本研究为遗传预测的 ω -6与肌肉减少症发生风险增加之间的因果关系提供了有力证据。对于遗传预测的 ω -3、 ω -6:3与肌肉减少症之间的关系,本研究并未发现任何关联。这些发现提示,针对 ω -6的饮食干预可能成为改善人群肌肉健康的预防策略。此外,本研究结果对 ω -3的保护作用以及 ω -6与 ω -3的最佳比值提出了进一步的探讨,为未来更大规模的纵向研究或随机对照试验奠定了坚实的基础。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] TSENG P T, ZENG B Y, ZENG B S, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in sarcopenia management: A network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 90: 102014.
- [2] THERDYOTHIN A, PHIPHOPHATHSANEE N, ISANEJAD M. The effect of omega-3 fatty acids on sarcopenia: Mechanism of action and potential efficacy[J]. *Mar Drugs*, 2023, 21(7): 399.
- [3] TAHERI M, CHILIBECK P D, CORNISH S M. A brief narrative review of the underlying mechanisms whereby omega-3 fatty acids may influence skeletal muscle: From cell culture to human interventions[J]. *Nutrients*, 2023, 15(13): 2926.
- [4] PINEDO-VILLANUEVA R, WESTBURY L D, SYDDALL H E, et al. Health care costs associated with muscle weakness: A UK population-based estimate[J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 104(2): 137-144.
- [5] VERSTRAETEN L G, VAN WIJNGAARDEN J P, PACIFICO J, et al. Association between malnutrition and stages of sarcopenia in geriatric rehabilitation inpatients: RESORT[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(6): 4090-4096.
- [6] DUPONT J, WAUTERS E, DEDEYNE L, et al. Are dietary intake and nutritional status of specific polyunsaturated fatty acids correlated with sarcopenia outcomes in community-dwelling older adults with sarcopenia? — Exploratory results from ENHANce[J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 272.
- [7] BIRD J K, TROESCH B, WARNKE I, et al. The effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on muscle mass and function in sarcopenia: A scoping systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, 46: 73-86.
- [8] LOGAN S L, SPRIET L L. Omega-3 fatty acid supplementation for 12 weeks increases resting and exercise metabolic rate in healthy community-dwelling older females[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144828.
- [9] SMITH G I, JULLIAND S, REEDS D N, et al. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(1): 115-122.
- [10] ZHANG Y, GUO H, LIANG J, et al. Relationship between dietary omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids level and sarcopenia. A meta-analysis of observational studies[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 738083.
- [11] KIECOLT-GLASER J K, BELURY M A, PORTER K, et al. Depressive symptoms, omega-6: Omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults[J]. *Psychosom Med*, 2007, 69(3): 217-224.
- [12] DAS A, CUMMING R G, NAGANATHAN V, et al. Associations between nutrient intakes and dietary patterns with different sarcopenia definitions in older Australian men: The concord health and ageing in men project — ERRATUM[J]. *Public Health Nutr*, 2021, 24(2): 378-383.
- [13] SEKULA P, FABIOLA GRECO M, PATTARO C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3253-3265.
- [14] MURPHY C H, FLANAGAN E M, DE VITO G, et al. Does supplementation with leucine-enriched protein alone and in combination with fish-oil-derived n-3 PUFA affect muscle mass, strength, physical performance, and muscle protein synthesis in well-nourished older adults? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 113(6): 1411-1427.
- [15] HOLMES M V, ALA-KORPELA M, SMITH G D. Mendelian randomization in cardiometabolic disease: Challenges in evaluating causality[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(10): 577-590.
- [16] BURGESS S, SMALL D S, THOMPSON S G. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization[J]. *Stat Methods Med Res*, 2017, 26(5): 2333-2355.
- [17] BURGESS S, FOLEY C N, ALLARA E, et al. A robust and efficient method for Mendelian randomiza-

- tion with hundreds of genetic variants[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 376.
- [18] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [19] JIN T, WANG M Q, ZENG Z, et al. Causal associations of plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids with sarcopenia-related traits: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2024, 78(1): 19-26.
- [20] SHIN S Y, FAUMAN E B, PETERSEN A K, et al. An atlas of genetic influences on human blood metabolites[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(6): 543-550.
- [21] JULKUNEN H, CICHONSKA A, ELINE SLAGBOOM P, et al. Metabolic biomarker profiling for identification of susceptibility to severe pneumonia and COVID-19 in the general population[J]. *eLife*, 2021, 10: e63033.
- [22] LEI P P, XU W W, WANG C J, et al. Mendelian randomization analysis reveals causal associations of polyunsaturated fatty acids with sepsis and mortality risk[J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(7): 1797-1808.
- [23] REN L N, WANG Y, JU F, et al. Causality between sarcopenia and diabetic nephropathy: A bidirectional mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1188972.
- [24] MENG H E, JIANG L, SONG Z J, et al. Causal associations of circulating lipids with osteoarthritis: A bidirectional mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1327.
- [25] BURGESS S, THOMPSON S G, CHD GENETICS COLLABORATION C R P. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 755-764.
- [26] ZHAO G R, LU Z, SUN Y Y, et al. Dissecting the causal association between social or physical inactivity and depression: A bidirectional two-sample Mendelian Randomization study[J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 194.
- [27] PIERCE B L, AHSAN H, VANDERWEELE T J. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 740-752.
- [28] YEUNG C H C, AU YEUNG S L, FONG S S M, et al. Lean mass, grip strength and risk of type 2 diabetes: A bi-directional Mendelian randomisation study[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(5): 789-799.
- [29] 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.
- [30] PAGONI P, DIMOU N L, MURPHY N, et al. Using Mendelian randomisation to assess causality in observational studies[J]. *Evid Based Ment Health*, 2019, 22(2): 67-71.
- [31] DAVEY SMITH G, HEMANI G. Mendelian randomization: Genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): R89-R98.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [35] MENG H E, WANG R, SONG Z J, et al. Causal effects of circulating lipid traits on epithelial ovarian cancer: A two-sample mendelian randomization study[J]. *Metabolites*, 2022, 12(12): 1175.
- [36] GAO R C, SANG N, JIA C Z, et al. Association between sleep traits and rheumatoid arthritis: A Mendelian randomization study[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 940161.
- [37] CHEN D L, ZHANG Y X, YIDILISI A, et al. Causal associations between circulating adipokines and cardiovascular disease: A Mendelian randomization study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(6): e2572-e2580.
- [38] LUO Q, CHEN J, QIN L, et al. Psoriasis may increase the risk of lung cancer: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(11): 2113-2119.
- [39] 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.
- [40] MATEŞ L, POPA D S, RUSU M E, et al. Walnut intake interventions targeting biomarkers of metabolic syndrome and inflammation in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1412.
- [41] JANSSEN E M, DY S M, MEARA A S, et al. Analysis of patient preferences in lung cancer – estimating acceptable tradeoffs between treatment benefit and side effects[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2020, 14: 927-937.
- [42] HUANG Y H, CHIU W C, HSU Y P, et al. Effects of omega-3 fatty acids on muscle mass, muscle strength and muscle performance among the elderly: A

- meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3739.
- [43] CORNISH S M, MYRIE S B, BUGERA E M, et al. Omega-3 supplementation with resistance training does not improve body composition or lower biomarkers of inflammation more so than resistance training alone in older men[J]. *Nutr Res*, 2018, 60: 87-95.
- [44] KRZYMIŃSKA-SIEMASZKO R, CZEPULIS N, LEWANDOWICZ M, et al. The effect of a 12-week omega-3 supplementation on body composition, muscle strength and physical performance in elderly individuals with decreased muscle mass[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(9): 10558-10574.
- [45] ROLLAND Y, BARRETO P S, MALTAIS M, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain lifestyle intervention on muscle strength in older adults: Secondary analysis of the multidomain Alzheimer preventive trial (MAPT)[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1931.
- [46] CORNISH S M, CORDINGLEY D M, SHAW K A, et al. Effects of omega-3 supplementation alone and combined with resistance exercise on skeletal muscle in older adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2022, 14(11): 2221.
- [47] SANTO ANDRÉ H C, ESTEVES G P, BARRETO G H C, et al. The influence of n-3PUFA supplementation on muscle strength, mass, and function: A systematic review and meta-analysis[J]. *Adv Nutr*, 2023, 14(1): 115-127.
- [48] SIMOPOULOS A P. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity[J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 128.
- [49] DJURICIC I, CALDER P C. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2421.
- [50] INNES J K, CALDER P C. Omega-6 fatty acids and inflammation[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2018, 132: 41-48.
- [51] JI Y N, LI M, CHANG M Y, et al. Inflammation: Roles in skeletal muscle atrophy[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1686.
- [52] TER BORG S, DE GROOT L C P G M, MIJNAR-ENDS D M, et al. Differences in nutrient intake and biochemical nutrient status between sarcopenic and non-sarcopenic older adults-results from the maastricht sarcopenia study[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17(5): 393-401.
- [53] DOS REIS A S, LIMIRIO L S, SANTOS H O, et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and ω -3 are protective factors for sarcopenia in kidney transplant patients[J]. *Nutrition*, 2021, 81: 110929.
- [54] ABDELHAMID A, HOOPER L, SIVAKARAN R, et al. The relationship between omega-3, omega-6 and total polyunsaturated fat and musculoskeletal health and functional status in adults: A systematic review and meta-analysis of RCTs[J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 105(4): 353-372.
- [55] BOYD J T, LOCOCO P M, FURR A R, et al. Elevated dietary ω -6 polyunsaturated fatty acids induce reversible peripheral nerve dysfunction that exacerbates comorbid pain conditions[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(6): 762-773.
- [56] PATTERSON E, WALL R, FITZGERALD G F, et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids[J]. *J Nutr Metab*, 2012, 2012: 539426.
- [57] ISWAREYA LAKSHIMI V, KAVITHA M. New insights into prospective health potential of ω -3 PUFAs[J]. *Curr Nutr Rep*, 2023, 12(4): 813-829.
- [58] RAMSDEN C E, FAUROT K R, ZAMORA D, et al. Targeted alterations in dietary n-3 and n-6 fatty acids improve life functioning and reduce psychological distress among patients with chronic headache: A secondary analysis of a randomized trial[J]. *Pain*, 2015, 156(4): 587-596.
- [59] RAMSDEN C E, FAUROT K R, ZAMORA D, et al. Targeted alteration of dietary n-3 and n-6 fatty acids for the treatment of chronic headaches: A randomized trial[J]. *Pain*, 2013, 154(11): 2441-2451.
- [60] STANLEY J C, ELSOM R L, CALDER P C, et al. UK food standards agency workshop report: The effects of the dietary n-6: n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health[J]. *Br J Nutr*, 2007, 98(6): 1305-1310.
- [61] SCHULZE M B, MINIHANE A M, SALEH R N M, et al. Intake and metabolism of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Nutritional implications for cardiometabolic diseases[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(11): 915-930.
- [62] ZHUANG P, ZHANG Y, HE W, et al. Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521 120 individuals with 16 years of follow-up[J]. *Circ Res*, 2019, 124(5): 757-768.

(2024-12-28 收稿)

编辑 张 峻