

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0249

文章编号 1671-8852(2026)02-0166-10

感染性肺炎对骨质疏松症风险的影响:一项孟德尔随机化研究

赖郅昊 舒 晴 田 峻

武汉大学中南医院骨科康复科 湖北 武汉 430071

摘要 目的:采用孟德尔随机化(MR)方法探究感染性肺炎与骨质疏松症(OP)风险之间潜在的因果联系。方法:基于全基因组关联研究(GWAS)汇总数据,采用双样本MR分析,评估细菌性、病毒性及其他病原体感染性肺炎与不同部位骨密度(BMD)及骨折风险的关联。研究运用逆方差加权(IVW)法、MR-Egger法、加权中位数法、简单模式法和加权模式法。通过Cochran's Q检验评估异质性,并通过MR-Egger截距检验和MR-PRESSO全局检验评估水平多效性。结果:IVW分析显示,细菌性肺炎($OR=0.975\ 15, 95\%CI:0.955\ 31\sim0.995\ 41; P=0.016\ 444\ 69$)、病毒性肺炎($OR=0.987\ 12, 95\%CI:0.976\ 59\sim0.997\ 76; P=0.017\ 841\ 29$)及其他病原体感染性肺炎($OR=0.990\ 84, 95\%CI:0.983\ 63\sim0.998\ 11; P=0.013\ 594\ 25$)均与足跟BMD(HE-BMD)降低的风险显著增加相关。病毒性肺炎与脊柱骨折风险显著增加相关($OR=1.242\ 30, 95\%CI:1.044\ 94\sim1.476\ 92; P=0.013\ 968\ 34$),而与踝关节骨折风险降低相关($OR=0.998\ 25, 95\%CI:0.996\ 68\sim0.999\ 83; P=0.030\ 148\ 42$)。然而,细菌性、病毒性和其他病原体感染性肺炎与OP的直接指标、其他部位的BMD或其他部位的骨折风险之间未观察到显著关联。此外,敏感性分析证实了所得因果关系的可靠性。结论:MR研究表明,感染性肺炎,包括细菌性肺炎、病毒性肺炎和其他病原体感染性肺炎,会增加HE-BMD降低的风险。此外,病毒性肺炎与脊柱骨折风险增加和踝关节骨折风险降低有关。这些发现对感染性肺炎患者的骨骼健康管理具有重要意义。

关键词 感染性肺炎;细菌性肺炎;骨质疏松症;骨密度;孟德尔随机化

中图分类号 R493

文献标志码 A

Effect of infectious pneumonia on the risk of osteoporosis: A Mendelian randomization study

LAI Zhihao, SHU Qing, TIAN Jun

Department of Orthopedic Rehabilitation, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the potential causal link between infectious pneumonia and osteoporosis (OP) risk by Mendelian randomization (MR). **Methods:** Based on summary-level data from genome-wide association studies (GWAS), a two-sample MR analysis was performed to evaluate the associations of bacterial, viral, and other pathogen-induced infectious pneumonia with site-specific bone mineral density (BMD) and fracture risk. The study utilized multiple complementary MR methods, including inverse-variance weighted (IVW), MR-Egger, weighted median, simple mode, and weighted mode approaches. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q test, while horizontal

课题来源:国家自然科学基金面上项目(编号:8217151698)。

作者简介:赖郅昊,男,1998—,医学硕士,主要从事骨质疏松症研究,E-mail:zhihaolai@whu.edu.cn。

通信作者:田峻,E-mail:tianjun@znhospital.cn。

pleiotropy was evaluated through MR-Egger intercept tests and MR-PRESSO global tests.

Results: The IVW analysis revealed that bacterial pneumonia ($OR=0.975\ 15$, $95\%CI$: $0.955\ 31-0.995\ 41$; $P=0.016\ 444\ 69$), viral pneumonia ($OR=0.987\ 12$, $95\%CI$: $0.976\ 59-0.997\ 76$; $P=0.017\ 841\ 29$), and pneumonia caused by other pathogens ($OR=0.990\ 84$, $95\%CI$: $0.983\ 63-0.998\ 11$; $P=0.013\ 594\ 25$) were all significantly associated with an increased risk of reduced heel bone mineral density (HE-BMD). Additionally, viral pneumonia showed a significantly elevated risk of spinal fractures ($OR=1.242\ 30$, $95\%CI$: $1.044\ 94-1.476\ 92$; $P=0.013\ 968\ 34$), but a reduced risk of ankle fractures ($OR=0.998\ 25$, $95\%CI$: $0.996\ 68-0.999\ 83$; $P=0.030\ 148\ 42$). However, no significant associations were observed between bacterial, viral, or other pathogen-induced pneumonia and direct measures of OP, BMD at other skeletal sites, or fracture risks at other locations. Furthermore, sensitivity analyses confirmed the robustness of the causal relationships identified. **Conclusion:** MR analysis revealed that infectious pneumonia (bacterial, viral, or other pathogens) elevates the risk of HE-BMD reduction. Viral pneumonia specifically increased spinal fracture risk but decreased ankle fracture risk, underscoring the need for targeted bone health interventions in these patients.

Key Words Infectious Pneumonia; Bacterial Pneumonia; Osteoporosis; Bone Mineral Density; Mendelian Randomization

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种最常见的年龄相关疾病,其特征是骨密度(bone mineral density, BMD)降低和骨微结构恶化,从而增加骨质疏松性和骨折风险^[1-3]。OP的诊断主要依赖于双能X线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)测量BMD^[4]。不同骨骼部位的骨丢失并非均匀过程^[5],其中股骨颈和腰椎BMD的测量因其高准确性和精确性被视为OP评估的金标准^[6]。股骨颈、腰椎和前臂是最常用于诊断OP的骨骼部位^[7]。此外,足跟超声的成本效益、便携性和准确性使其成为评估OP风险的常用方法^[8]。系统性骨丢失主要由腰椎BMD(lumbar spine BMD, LS-BMD)和全身BMD(total body BMD, TB-BMD)的减少导致^[9],而测量TB-BMD则为无偏评估BMD提供了合适的方法。OP相关骨折风险通常在骨折发生前无症状^[1]。椎体骨折是OP的常见表现^[10],而腕部骨折是OP骨折的常见类型,占老年人所有骨折的18%^[11]。腿部、手臂、足跟和踝部骨折也很常见^[11-13]。据估计,全球范围内,超过50岁的女性中有三分之一、男性中有五分之一可能患有OP,这一疾病严重影响患者的健康和生活质量,是影响全球数百万人的重大公共卫生问题^[13-15]。

肺炎是一种由感染性病原体(包括细菌、病毒、真菌和寄生虫)引起的下呼吸道感染,影响单侧或双侧肺部,导致肺泡内积液或脓液积聚^[16-17]。研究^[18]表明,呼吸系统疾病患者的BMD显著低于普通人群。鉴于

肺在循环系统中的核心作用,其能够通过血液与其他器官交换各种可溶性因子,肺-骨轴揭示了肺部炎症性疾病与骨骼疾病之间的关系,阐明了肺部炎症与骨丢失/骨质疏松之间的联系^[19]。病例报告^[20]表明,系统性肺炎衣原体感染可导致腕部月骨特定部位的骨丢失。在COVID-19大流行的过去三年中,感染SARS-CoV-2的患者出现了骨代谢紊乱、BMD降低和骨微结构恶化^[21-22],这些变化增加了骨质疏松性和骨折风险^[23]。导致感染性肺炎患者BMD降低的潜在因素包括慢性炎症、皮质类固醇治疗^[24]以及免疫细胞产生的多种细胞因子破坏骨稳态^[25]。然而,感染性肺炎与OP风险之间的因果关系仍未知,观察性临床研究可能受到混杂因素的影响,难以确定感染性肺炎与OP风险之间的明确因果关系。

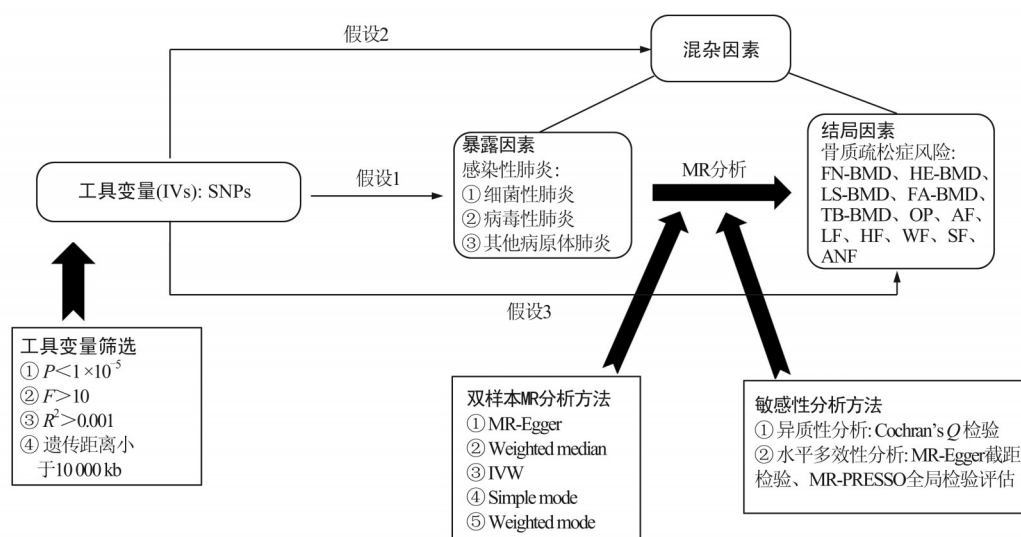
全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)已鉴定出与多种性状相关的众多单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种基于GWAS汇总数据的稳健方法,用于研究暴露与结果之间的因果关系^[26]。同时, GWAS表明BMD是一种高度多基因的性状^[27]。在MR分析中,遗传变异可作为工具变量(instrumental variables, IVs)代表特定暴露,这可以在很大程度上避免潜在的混杂因素和反向因果关系^[28]。因此,与传统观察性设计相比,MR能够为感染性肺炎与OP风险之间的因果关系提供更具结论性的证据。

本研究的目的是通过双样本 MR 分析,利用遗传变异探索感染性肺炎与 OP 风险之间的潜在因果关系;采用与感染性肺炎(细菌性肺炎、病毒性肺炎及其他感染性病原体引起的肺炎)密切相关的 SNPs 作为 IVs。本研究将首次通过双样本 MR 分析研究感染性肺炎对股骨颈骨密度(femoral neck BMD, FN-BMD)、足跟骨密度(heel BMD, HE-BMD)、腰椎骨密度(lumbar spine BMD, LS-BMD)、前臂骨密度(forearm BMD, FA-BMD)、全身骨密度(total body BMD, TB-BMD)、骨质疏松症(OP)、手臂骨折(arm fracture, AF)、脊柱骨折(spinal fracture, SF)、腿部骨折(leg fracture, LF)、足跟骨折(heel fracture, HF)、腕部骨折(wrist fracture, WF)以及踝部骨折(ankle fracture, ANF)的因果效应。本研究旨在为感染性肺炎与 OP 风险之间的关系提供新的见解和实证证据。

1 材料与方法

1.1 MR 假设和研究设计 本研究利用 GWAS 的汇总数据进行了双样本 MR 研究,以探讨基因预测的感染性肺炎与 OP 风险之间的潜在因果关系。与细菌性肺炎、病毒性肺炎及其他感染性病原体引起的肺炎相关的遗传变异数据来自大规模的 GWAS 研究;与 OP 风险相关的汇总也来自 GWAS 研究,涵盖:FN-BMD、HE-BMD、LS-BMD、FA-BMD、TB-BMD、OP、AF、LF、HF、WF、SF 以及 ANF。

为确保 MR 分析的有效性,必须满足 IVs 的三个关键假设^[29]:(1)遗传变异必须与暴露因素强相关;(2)遗传变异在暴露-结果关系中应独立于已测量和未测量的混杂因素;(3)在暴露和混杂因素条件下,遗传变异必须与结果独立。研究流程图如图 1 所示。研究方法和报告遵循 STROBE-MR 指南。由于本研究完全基于已有数据,因此无需伦理批准。



SNPs. 单核苷酸多态性;FA-BMD. 前臂骨密度;LS-BMD. 腰椎骨密度;FN-BMD. 股骨颈骨密度;HE-BMD. 足跟骨密度;TB-BMD. 全身骨密度;OP. 骨质疏松症;AF. 手臂骨折;SF. 脊柱骨折;LF. 腿部骨折;HF. 足跟骨折;WF. 腕部骨折;ANF. 踝部骨折。

图 1 MR 研究设计概述

1.2 数据来源 MR 分析的汇总数据来源于 GWAS, 例如 IEU Open GWAS 项目 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)、GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) 以及 FinnGen 数据库 (https://www.finnngen.fi/en/access_results)。

本研究从 FinnGen 数据库的三个 GWAS 汇总数据中选择了与感染性肺炎相关的 SNPs 作为 IVs, 包括细菌性肺炎、病毒性肺炎以及其他病原体引起的肺炎。同时,从 IEU Open GWAS 项目和 GWAS 目录数据库中选择了 BMD、OP 及骨折作为结果数

据。对于 BMD 和 OP 结果,汇总数据涵盖了 6 个 GWAS 研究:FN-BMD、HE-BMD、LS-BMD、FA-BMD、TB-BMD、OP。对于骨折结果,汇总数据包括 6 个 GWAS 研究:AF、LF、HF、WF、SF 以及 ANF。为减少人群结构偏倚的影响,本研究严格筛选了来自仅纳入欧洲血统人群的研究中的 SNPs 及其对应的汇总统计数据。此外,暴露数据和结果数据来自不同的数据库,以避免样本重叠。关于暴露数据和结果数据的更详细信息见附表 S1(可手机扫描本文 OSID 二维码查看)。

1.3 遗传IVs的选择 从感染性肺炎的GWAS汇总数据中按照严格标准筛选出SNPs作为遗传IVs。这些SNPs与细菌性肺炎、病毒性肺炎以及其他感染性病原体引起的肺炎高度相关。感染性肺炎SNPs数量较少,只有少量SNPs能够达到全基因组统计意义阈值结果($P < 5 \times 10^{-8}$),因此在参考相关文献后将暴露相关性阈值设定为 $P < 1 \times 10^{-5}$ 来获得完整可靠的结果^[30-32]。随后,按照 $R^2 > 0.001$,遗传距离小于10 000 kb,以确保所有SNPs不存在连锁不平衡(LD)^[33]。此外,本研究使用PhenoScanner V2数据库(<http://www.phenoscanter.med-schl.cam.ac.uk/>)从GWAS阈值($P < 1 \times 10^{-5}$)中识别可能影响BMD、OP及骨折的潜在混杂因素,从而排除与吸烟^[34]、饮酒^[7]、BMD^[1]、糖皮质激素使用^[35]以及年龄^[36]相关的SNPs。最后,我们排除了无法与结果SNPs匹配、信息不一致或缺乏可比性剩余IVs的SNPs。在MR分析中,所有IVs的SNPs的 F 统计量必须大于10,才能被视为强工具变量^[37]。 F 统计量基于 R^2 、样本量(N)和工具变量数量(K)来衡量工具的强度,通过公式 $F = (N - 2) \times R^2 / (1 - R^2)$ 计算得出。

1.4 双样本MR分析 为了评估感染性肺炎与OP风险之间的因果关系,本研究采用了多种互补的分析方法,包括逆方差加权(inverse-variance weighted, IVW)法、MR-Egger法、加权中位数(weighted median)法、简单模式(simple mode)法和加权模式法(weighted mode methods)。其中,IVW方法被作为主要分析方法,因为在无异质性或多效性的情况下,其能够提供最精确的结果^[38]。在存在异质性但无多效性的情况下,优先使用加权中位数法生成结果。相反,当存在多效性时,则优先采用MR-Egger法进行计算^[39]。

1.5 敏感性分析 使用Cochran's Q 检验评估IVW模型的异质性,若 $P < 0.05$ 则表明存在异质性。水平多效性通过MR-Egger截距和MR-PRESSO全局检验识别。MR多效性残差和MR-Egger截距用于检测结果的多效性,其中 $P < 0.05$ 表明存在水平多效性;MR-PRESSO全局检验中 $P < 0.05$ 同样表明存在水平多效性^[40]。此外,通过迭代去除每个SNP并重新估计MR数据,进行了留一法检验。我们使用MR-PRESSO确认结果中是否存在异质性并检测异常值^[41]。在去除异常值后,需进行新的MR分析。所有分析均使用R软件(版本4.4.1)中的“TwoSampleMR”包(<https://mrcieu.github.io/TwoSam->

[pleMR/reference/clump_data.html](https://mrcieu.github.io/TwoSampleMR/reference/clump_data.html))完成^[42]。

2 结果

2.1 遗传IVs的结果 在全基因组显著性阈值下,排除连锁不平衡的SNPs后,部分SNPs与混杂因素密切相关。被剔除的与混杂因素相关的SNPs如下:细菌性肺炎中的1个SNP(rs28415845)、病毒性肺炎中的4个SNPs(rs2110532、rs7625311、rs773335400和rs11909839)以及其他感染性病原体引起的肺炎中的3个SNPs(rs35235962、rs10031048、rs73007635)。随后,通过匹配具有相同效应等位基因的SNPs,将这些IVs的SNPs与结果数据结合,详细的IVs的SNPs见附表S2~S4(可手机扫描本文OSID二维码查看)。在进行最终的MR分析前,使用MR-PRESSO排除了异常SNPs,例如病毒性肺炎与HE-BMD匹配结果中的rs144394632和rs1003968,以及其他感染性病原体引起的肺炎与HE-BMD匹配结果中的rs1479451。最终获得的IVs用于MR研究,所有IVs的 F 统计量值均大于10。

2.2 细菌性肺炎对OP风险的因果关系 我们通过MR分析评估了细菌性肺炎与OP风险之间的因果关系,使用了BMD和骨折等间接指标以及直接指标OP。如图2所示,IVW方法的结果表明,细菌性肺炎与OP直接指标之间无因果关系[OR(95%CI): 1.000 44(0.998 50~1.002 38); $P=0.659\ 035\ 40$]。然而,基于IVW结果的遗传预测表明,细菌性肺炎增加了HE-BMD降低的风险[OR(95%CI): 0.975 15(0.955 31~0.995 41); $P=0.016\ 444\ 69$],而在其他部位的BMD(FN-BMD、LS-BMD、FA-BMD、TB-BMD)或骨折(AF、SF、LF、HF、WF、ANF)中未发现因果关系(如图3所示)。加权中位数法和加权模式法观察到细菌性肺炎增加TB-BMD降低的风险[加权中位数法[OR(95%CI): 0.915 24(0.852 70~0.982 36), $P=0.014\ 173\ 43$];[加权模式法(OR): 0.903 23 (0.832 39~0.980 10), $P=0.026\ 568\ 48$]]。然而,由于这些方法是IVW方法的,因此不能确定细菌性肺炎与TB-BMD之间的因果关系,具体MR分析结果见附表S5(可扫描本文OSID二维码查看)。

2.3 病毒性肺炎对OP风险的因果关系 本研究通过MR评估了病毒性肺炎与OP之间的因果关系,还分析了其对BMD和骨折等间接指标及OP直接指标的影响。如图4所示,MR分析发现病毒性

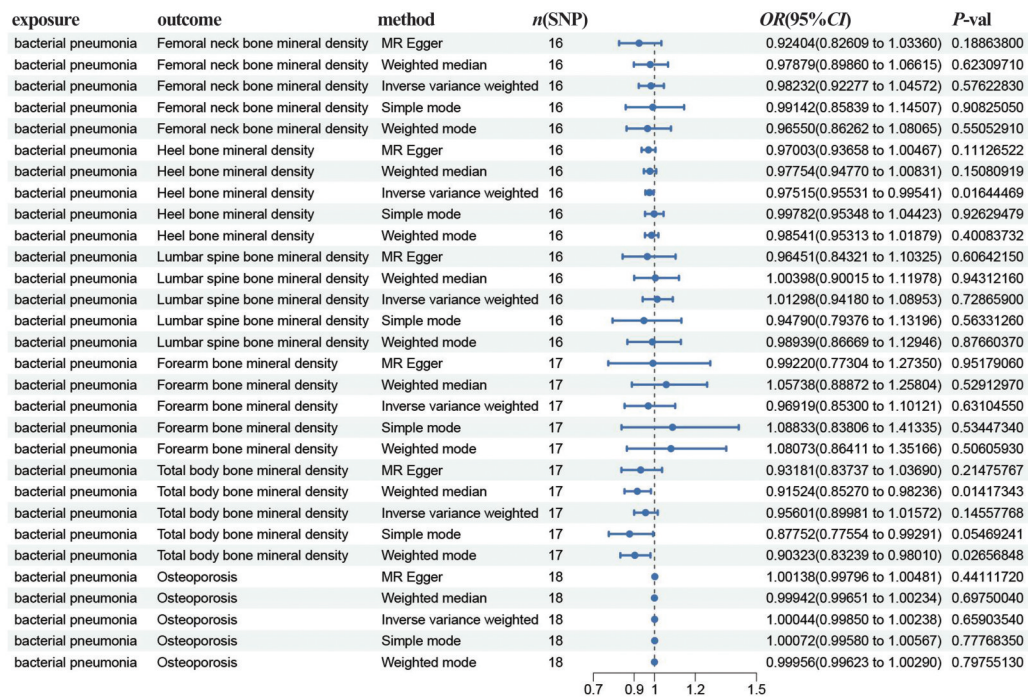


图 2 细菌性肺炎与 OP、BMD 关系的 MR 分析结果的森林图

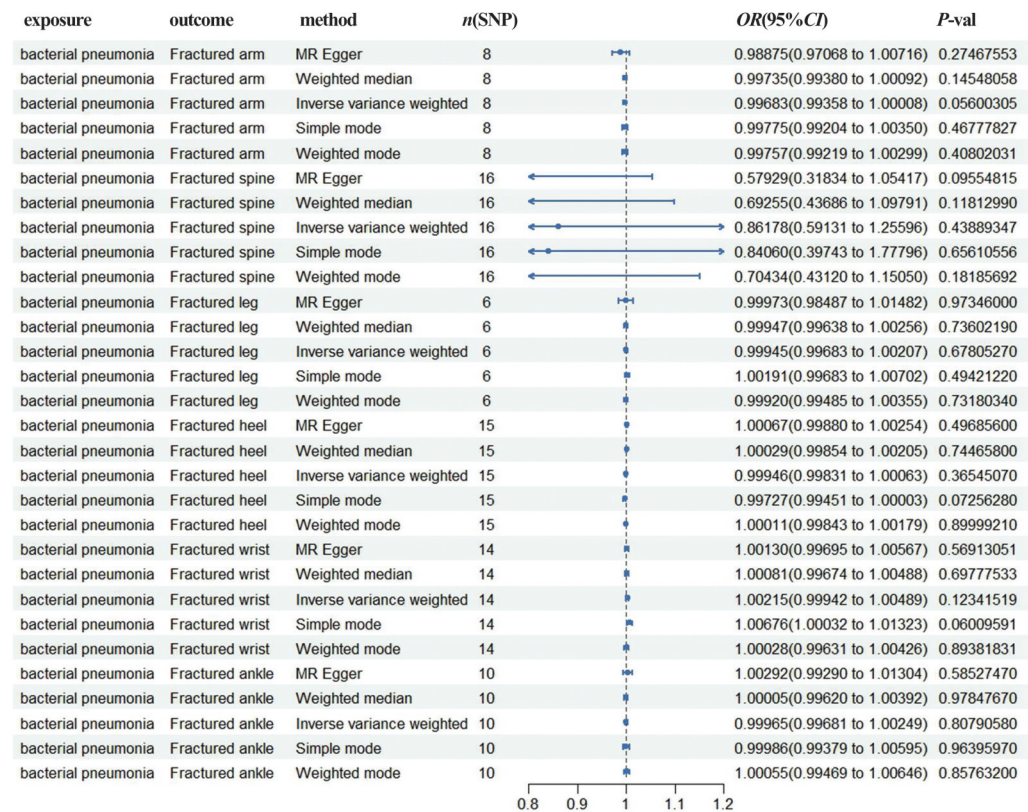


图 3 细菌性肺炎与骨折关系的 MR 分析结果的森林图

肺炎与 OP 之间无显著关联 [IVW 结果, OR (95%CI): 1.000 60 (0.999 63~1.001 57); $P=0.227 736 60$]。然而, IVW 结果表明, 病毒性肺炎增加了 HE-BMD 降低的风险 [OR (95%CI): 0.987 12(0.976 59~0.997 76); $P=0.017 841 29$]。加权中位数法 [OR (95%CI): 0.978 68(0.964 81~0.992 75); $P=0.003 079 22$] 和加权模式法 [OR (95%CI): 0.976 10 (0.959 75~0.992 74); $P=$

0.012 688 52]进一步支持了病毒性肺炎与 HE-BMD降低风险之间的因果关系。病毒性肺炎与其他部位 BMD(FN-BMD、LS-BMD、FA-BMD、TB-BMD)之间未发现因果关系,其五种 MR 方法的 P 值均大于 0.05。此外,IVW 结果表明,病毒性肺炎增加了脊柱骨折的风险 [$OR(95\%CI):1.242\ 30(1.044\ 94\sim1.476\ 92);P=0.013\ 968\ 34$],但降低

了踝部骨折的风险 [$OR(95\%CI):0.998\ 25(0.996\ 68\sim0.999\ 83);P=0.030\ 148\ 42$]。然而,与其他类型骨折(AF、LF、HF、WF)之间未发现因果关系,其 5 种 MR 方法的 P 值均大于 0.05(如图 5),具体 MR 分析结果见附表 S5(可手机扫描本文 OSID 二维码查看)。

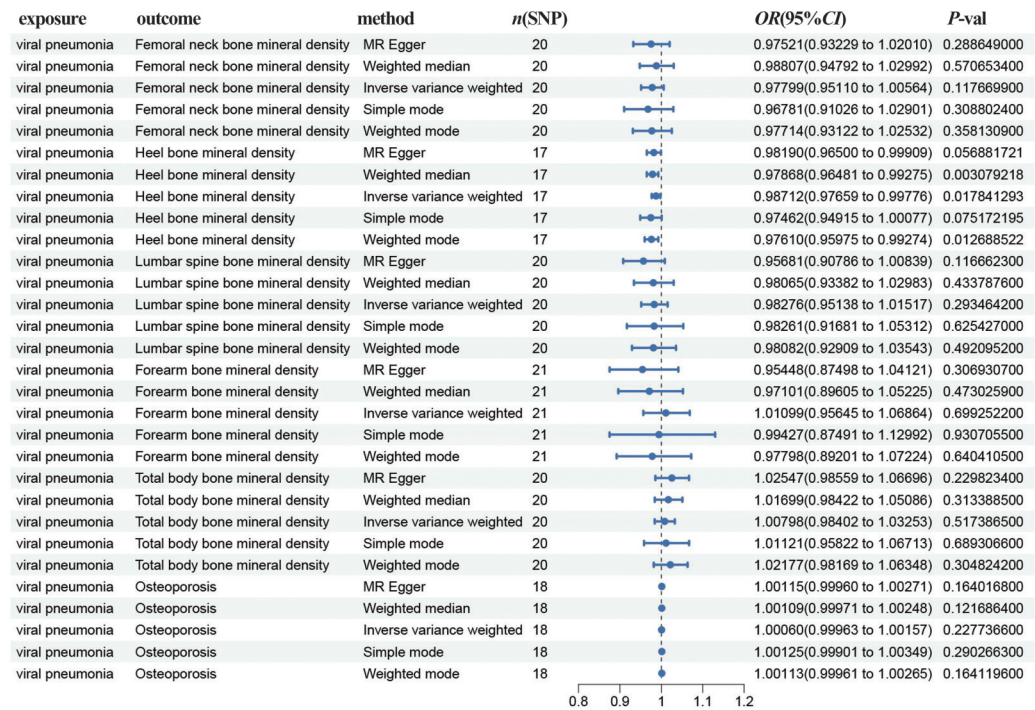


图 4 病毒性肺炎与 OP、BMD 关系的 MR 分析结果的森林图

2.4 其他病原体感染性肺炎对 OP 风险的因果关系 通过 MR 分析评估了其他病原体感染性肺炎对 OP 风险的因果影响,使用了 BMD 和骨折等间接指标以及 OP 直接指标。如图 6 所示,MR 分析表明,其他病原体感染性肺炎与 OP 之间无显著关联[IVW 结果, $OR(95\%CI):0.999\ 40(0.998\ 67\sim1.000\ 13);P=0.108\ 591\ 80$]。然而,基于 IVW 方法的遗传预测表明,此类肺炎增加了 HE-BMD 降低的风险 [$OR(95\%CI):0.990\ 84(0.983\ 63\sim0.998\ 11);P=0.013\ 594\ 25$]。在其他部位的 BMD 或骨折中,未发现由其他感染性病原体引起的肺炎与这些指标之间的因果关系,其 IVW 方法的 P 值均大于 0.05(如图 7,具体 MR 分析结果见附表 S5,手机扫描本文 OSID 二维码可见)。

2.5 敏感性分析 在关于细菌性肺炎、病毒性肺炎以及其他病原体感染性肺炎与 OP 风险之间因果关系的 MR 研究中,Cochran's Q 检验的敏感性分析未显示任何异质性(其所有 $P>0.05$)。MR-Egger

回归方法检验了 SNPs 与结果之间水平多效性的可能性,结果表明未发现此类多效性的证据(其所有 $P>0.05$,具体结果见附表 S5,手机扫描本文 OSID 二维码可见)。漏斗图显示任何结果都没有可观察到的水平多效性(见附图 S1,手机扫描本文 OSID 二维码可见)。同时,留一法敏感性分析表明,没有任何单一 SNP 能够影响因果关系,从而证实了本研究结果的稳健性,具体结果见附图 S2(手机扫描本文 OSID 二维码可见)。

3 讨论

这是首次利用双样本 MR 分析评估感染性肺炎与 OP 风险之间因果关系的研究。本研究广泛探索了现有的最大规模 GWAS 数据库及其他相关数据库,以研究感染性肺炎与 OP 风险及其临床表现(如骨密度和骨折)之间的因果联系。MR 分析表明,细菌性肺炎、病毒性肺炎以及其他病原体感染性肺炎与 OP 的直接指标之间无因果关系。然而,细菌性

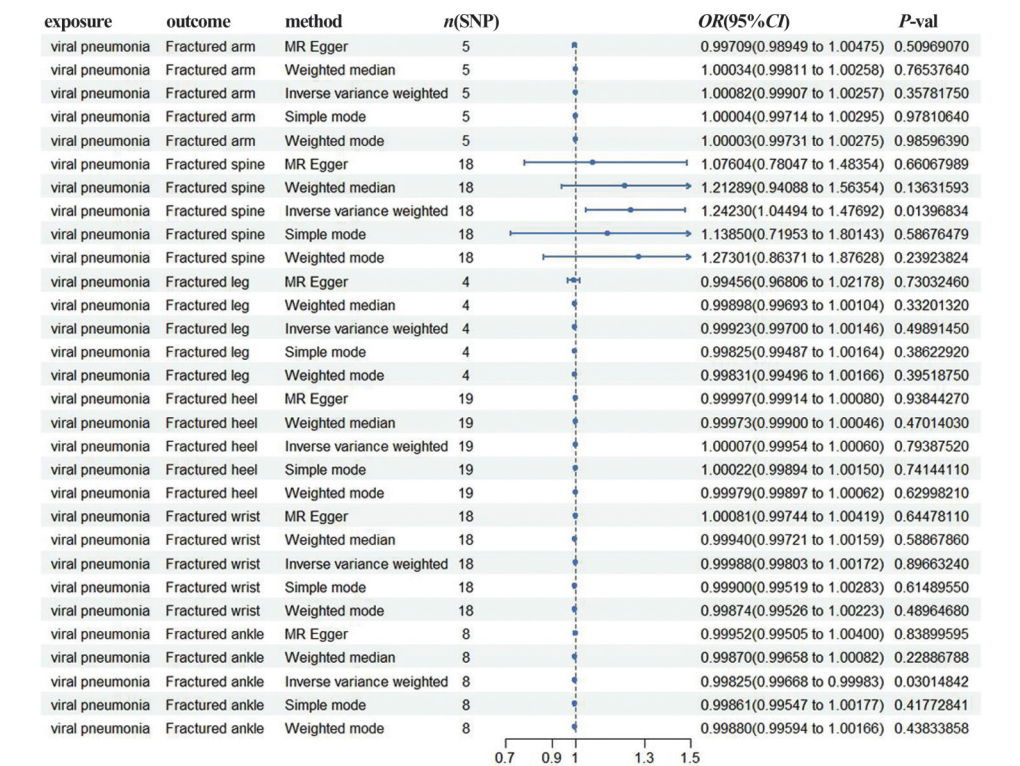


图5 病毒性肺炎与骨折关系的MR分析结果的森林图

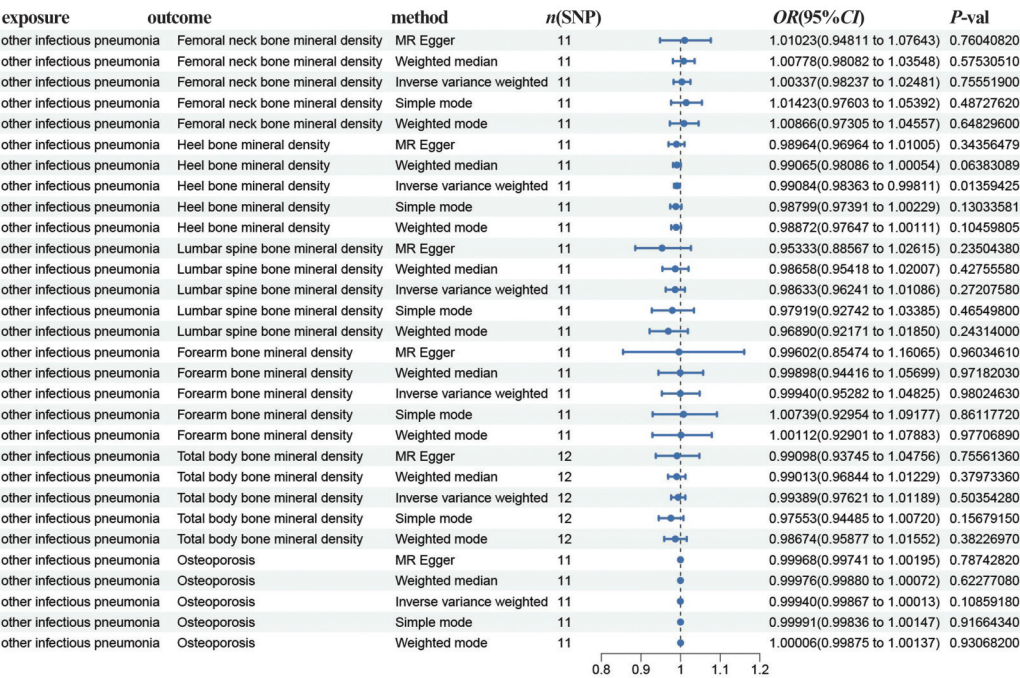


图6 其他病原体感染性肺炎与OP、BMD关系的MR分析结果的森林图

肺炎、病毒性肺炎以及其他病原体感染性肺炎均增加了HE-BMD降低的风险。出乎意料的是,病毒性肺炎在与OP风险的因果关系中表现出异常模式,即增加了脊柱骨折的风险,同时降低了踝部骨折的风险。

现有研究一致认为,病毒性肺炎与OP风险增

加相关。诊断为流感的老年患者在出院后第1年内骨折或跌倒相关损伤的风险增加^[43]。住院的COV-ID-19患者表现出骨质疏松性和骨折风险增加^[44]。SARS-CoV-2感染显著影响骨重塑,导致骨丢失或OP等病症^[45]。椎体骨折是OP引起的最常见的脆性骨折,通常在没有明显外伤的情况下发生。CO-

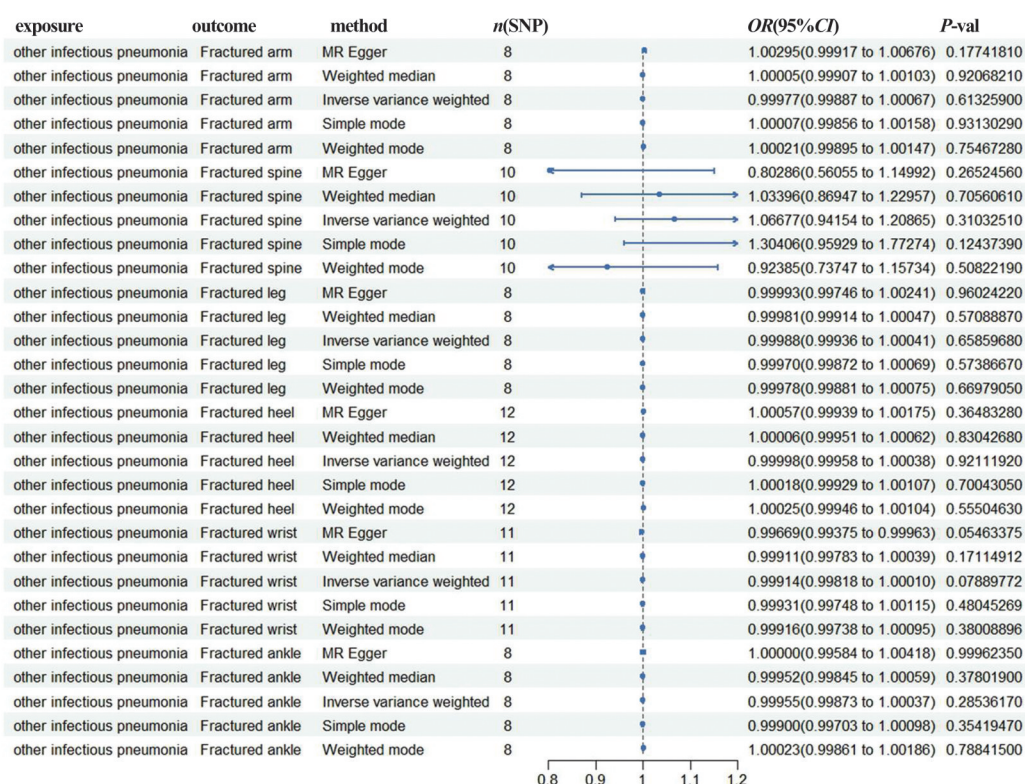


图 7 其他病原体感染性肺炎与骨折关系的MR分析结果的森林图

VID-19患者存在高发的椎体骨折临床特征,这与较差的预后相关^[46]。这些报告与我们的MR分析基因预测结果一致,表明病毒性肺炎导致HE-BMD降低和脊柱骨折风险增加。然而,病毒性肺炎对踝部骨折的保护作用此前未见报道。因此,需要更多的临床随机对照试验进一步探讨这一问题。大多数临床研究集中于慢性阻塞性肺疾病^[47]和哮喘患者使用糖皮质激素与OP风险的关系^[48]。目前尚无临床研究报告细菌和其他病原体引起的肺炎与OP风险的关系。然而,许多研究^[49-50]证实,与感染性肺炎相关的病原体也与骨感染相关,可能导致骨损伤并加剧患者的OP风险。

肺在循环系统中占据核心地位,通过血液和各种可溶性因子的流动与其他器官进行交流^[19]。引起肺部感染的病原体可通过血液传播,影响其他器官,并可能对骨骼健康产生影响^[51]。金黄色葡萄球菌和放线菌等微生物与骨髓炎和牙周炎相关的骨丢失有关^[52]。肺炎衣原体可侵入并在SaOS-2成骨细胞系中存活,从而影响成骨细胞功能^[53]。此外,在OP骨组织中检测到了肺炎衣原体DNA^[54]。SARS-CoV-2感染与患者的骨骼异常相关,可能是由于其直接感染骨髓细胞所致^[55]。骨损伤主要由感染因子诱导的炎症反应驱动^[56]。包括肺炎在内

的感染会触发免疫反应,导致促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-1和IL-6)的释放。这些细胞因子可刺激破骨细胞活性,导致骨吸收增加^[25]。糖皮质激素常用于治疗重症肺炎,长期或高剂量使用是OP的已知风险因素,其影响钙代谢、骨形成和骨吸收^[57]。

本研究表明,感染性肺炎与OP的直接指标之间无因果关系,但与特定部位的BMD(如HE-BMD)降低风险相关。此外,我们发现病毒性肺炎对踝部骨折具有保护作用,这与脊柱骨折风险增加结果形成对比。有研究^[58-59]表明,在SARS-CoV-2感染引发的缺氧阶段,促红细胞生成素(EPO)及其受体(EpoR)可通过调控成骨与破骨细胞活性,短暂促进骨形成及血管生成,这可能解释病毒性肺炎对踝关节骨折的保护性作用。

本研究存在一些局限性。首先,本研究主要涉及欧洲人群,研究结果可能无法推广到其他人群。其次,我们将暴露因素的强关联阈值设定为 1×10^{-5} ,这可能导致弱工具偏倚,从而影响SNPs对暴露因素的解释力。IVW方法在本研究的多重MR分析中占主导地位,而其他MR方法未能验证我们的结果,这可能使结果易受非稳健性影响。最后,由于缺乏公开的数据来源,我们无法确定潜在的样本重叠偏倚,也无法对其他部位的BMD和骨

折进行因果研究。

尽管MR结果表明病毒性肺炎对踝部骨折具有保护作用,但考虑到当前研究的局限性,我们的发现应被视为初步结果,需进一步研究。MR结果还表明,感染性肺炎是BMD(如HE-BMD)降低的风险因素,而病毒性肺炎与脊柱骨折风险增加相关。这与已报道的临床研究一致,提示感染性肺炎对骨骼健康的有害影响具有遗传倾向。这些发现强调了在未来临床实践中加强对感染性肺炎患者OP风险的管理和预防的重要性。

总之,本研究采用MR方法从遗传学角度探讨了感染性肺炎与OP之间的因果关系。MR研究表明,感染性肺炎(包括细菌性肺炎、病毒性肺炎以及其他病原体感染性肺炎)与足跟骨密度降低的风险相关。此外,病毒性肺炎与脊柱骨折风险增加以及踝部骨折风险降低相关。这些发现拓展了我们对感染性肺炎与OP关系的认识,对于指导感染性肺炎患者的骨骼健康管理具有重要意义。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] CUMMINGS S R, JOSEPH MELTON L. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1761-1767.
- [2] RACHNER T D, KHOSLA S, HOFBAUER L C. Osteoporosis: Now and the future[J]. *Lancet*, 2011, 377(9773): 1276-1287.
- [3] JOHNELL O, KANIS J A. An estimate of the world-wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures[J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(12): 1726-1733.
- [4] HASELTINE K N, CHUKIR T, SMITH P J, et al. Bone mineral density: Clinical relevance and quantitative assessment[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(4): 446-454.
- [5] FRANCK H, MUNZ M. Total body and regional bone mineral densitometry (BMD) and soft tissue measurements: Correlations of BMD parameter to lumbar spine and hip[J]. *Calcif Tissue Int*, 2000, 67(2): 111-115.
- [6] ESPALLARGUES M, SAMPIETRO-COLOM L, ESTRADA M D, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: A systematic review of the literature[J]. *Osteoporos Int*, 2001, 12(10): 811-822.
- [7] KANIS J A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk[J]. *Lancet*, 2002, 359(9321): 1929-1936.
- [8] TABOR E, PLUSKIEWICZ W, TABOR K. Clinical conformity between heel ultrasound and densitometry in postmenopausal women: A systematic review[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(2): 363-369.
- [9] GONG X, XU S Q, TONG H, et al. Correlation between systemic osteoporosis and local bone erosion with rheumatoid arthritis patients in Chinese population[J]. *Rheumatology*, 2019: kez042.
- [10] WARRINER A H, PATKAR N M, CURTIS J R, et al. Which fractures are most attributable to osteoporosis?[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(1): 46-53.
- [11] NELLANS K W, KOWALSKI E, CHUNG K C. The epidemiology of distal radius fractures[J]. *Hand Clin*, 2012, 28(2): 113-125.
- [12] LIU J, CURTIS E M, COOPER C, et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(10): 1149-1164.
- [13] LEDER B Z, MITLAK B, HU M Y, et al. Effect of abaloparatide vs alendronate on fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): 938-943.
- [14] CURTIS E M, VAN DER VELDE R, MOON R J, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status[J]. *Bone*, 2016, 87: 19-26.
- [15] KANIS J A, JOHNELL O, ODEN A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö[J]. *Osteoporos Int*, 2000, 11(8): 669-674.
- [16] MACKENZIE G. The definition and classification of pneumonia[J]. *Pneumonia*, 2016, 8: 14.
- [17] JUVÉN T, MERTSOLA J, WARIS M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(4): 293-298.
- [18] CHIU K L, LEE C C, CHEN C Y. Evaluating the association of osteoporosis with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 724.
- [19] MA C, GAO J, LIANG J, et al. CCL12 induces trabecular bone loss by stimulating RANKL production in BMSCs during acute lung injury[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(4): 818-830.
- [20] DELLA ROSA N, TOSI D, CASERTA G, et al. Lunate bone loss associated with Chlamydia pneumoniae infection[J]. *Trauma Case Rep*, 2021, 34: 100431.
- [21] MI B B, XIONG Y, ZHANG C M, et al. SARS-CoV-2-induced overexpression of miR-4485 suppresses osteogenic differentiation and impairs fracture healing[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(5): 1277-1288.
- [22] TSOURDI E, HOFBAUER L C, RAUNER M. The

- impact of COVID-19 in bone metabolism: Basic and clinical aspects[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(8): 540-548.
- [23] BATTISTI S, NAPOLI N, PEDONE C, et al. Vertebral fractures and mortality risk in hospitalised patients during the COVID-19 pandemic emergency[J]. *Endocrine*, 2021, 74(3): 461-469.
- [24] STERN A, SKALSKY K, AVNI T, et al. Corticosteroids for pneumonia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12: CD007720.
- [25] MARRIOTT I. Osteoblast responses to bacterial pathogens: A previously unappreciated role for bone-forming cells in host defense and disease progression[J]. *Immunol Res*, 2004, 30(3): 291-308.
- [26] BURGESS S, SCOTT R A, TIMPSON N J, et al. Using published data in mendelian randomization: A blueprint for efficient identification of causal risk factors [J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7): 543-552.
- [27] BRENT RICHARDS J, ZHENG H F, SPECTOR T D. Genetics of osteoporosis from genome-wide association studies: Advances and challenges[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(8): 576-588.
- [28] 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.
- [29] THOMAS D C, CONTI D V. Commentary: The concept of 'Mendelian Randomization'[J]. *Int J Epidemiol*, 2004, 33(1): 21-25.
- [30] XIE H Z, LIU Y Y, GU X H, et al. Association between sugar-sweetened beverages and pure fruit juice with risk of six cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2024, 78(8): 670-676.
- [31] PIERCE B L, BURGESS S. Efficient design for mendelian randomization studies: Subsample and 2-sample instrumental variable estimators[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(7): 1177-1184.
- [32] PAN S Y, ZHANG Z Q, PANG W Y. The causal relationship between bacterial pneumonia and diabetes: A two-sample mendelian randomization study[J]. *Islets*, 2024, 16(1): 2291885.
- [33] BERISA T, PICKRELL J K. Approximately independent linkage disequilibrium blocks in human populations [J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(2): 283-285.
- [34] QIN C, ZHANG W Q, XIAO C F, et al. Shared genetic basis connects smoking behaviors and bone health: Insights from a genome-wide cross-trait analysis[J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(7): 918-928.
- [35] RIZZOLI R, BIVER E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Who to treat with what agent? [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(2): 98-109.
- [36] KHOSLA S. Pathogenesis of age-related bone loss in humans[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(10): 1226-1235.
- [37] 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.
- [38] HEMANI G, BOWDEN J, DAVEY SMITH G. Evaluating the potential role of pleiotropy in Mendelian randomization studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(R2): R195-R208.
- [39] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] AXELSSON K F, LITSNE H, LORENTZON M. Fractures and fall injuries after hospitalization for seasonal influenza: A national retrospective cohort study [J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(1): 47-56.
- [44] NAPOLI N, ELDERKIN A L, KIEL D P, et al. Managing fragility fractures during the COVID-19 pandemic[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(9): 467-468.
- [45] AL-AZZAWI I S, MOHAMMED N S. The impact of angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) on bone remodeling marker osteoprotegerin (OPG) in post-COVID-19 Iraqi patients[J]. *Cureus*, 2022, 14(10): e29926.
- [46] DI FILIPPO L, FORMENTI A M, DOGA M, et al. Radiological thoracic vertebral fractures are highly prevalent in COVID-19 and predict disease outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(2): e602-e614.
- [47] QIAN C, WANG Q, QIAO Y S, et al. Arachidonic acid in aging: New roles for old players[J]. *J Adv Res*, 2025, 70: 79-101.
- [48] CHALITSIOS C V, MCKEEVER T M, SHAW D E. Incidence of osteoporosis and fragility fractures in asthma: A UK population-based matched cohort study [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1): 2001251.