

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.20.013

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240903.1000.008\(2024-09-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240903.1000.008(2024-09-03))

基于双样本双向孟德尔随机化的步行速度与 椎间盘退变、腰痛的因果关系研究*

苏超^{1,2}, 田彧潇³, 庄立丰², 夏迪¹, 杨满红¹, 万田豪¹, 张清^{1△}

[1. 中国中医科学院望京医院脊柱二科, 北京 100102; 2. 北京中医药大学临床医学院(望京医院), 北京 100105; 3. 山东中医药大学附属第二临床医学院, 济南 250013]

[摘要] **目的** 采用两样本孟德尔随机化(MR)分析方法研究步行速度(WP)与椎间盘退变(IVDD)、腰痛(LBP)间的因果关系。**方法** 获取 WP、IVDD 和 LBP 的全基因组关联研究数据库, 并得到与暴露强相关的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量。保守去除吸烟、久坐两个混杂因素, 通过逆方差加权法(IVW)、加权中位数法、MR-Egger 法进行 MR 分析来评估 WP 和 IVDD、LBP 的因果关系。通过基因多效检验、异质性、MR-PRESSO 和阴性对照来确保结果的一致性和准确性。**结果** IVW 结果显示 WP 和 IVDD 存在明显负相关关系($OR=0.348, 95\%CI:0.183\sim0.661, P=0.001$), 反之亦然($OR=0.972, 95\%CI:0.953\sim0.992, P=0.007$)。同时 WP 和 LBP 也存在明显负相关关系($OR=0.214, 95\%CI:0.119\sim0.385, P<0.001$), 但未发现 LBP 和 WP 存在因果效应。**结论** 较快的 WP 可以有效预防 IVDD 和 LBP 的发生, IVDD 可能导致行走缓慢的发生。

[关键词] 步行速度; 椎间盘退变; 腰痛; 孟德尔随机化; 因果关系

[中图分类号] R681.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)20-3113-07

Study on causal relationship between walking pace with intervertebral disc degeneration and low back pain based on two-sample bidirectional Mendelian randomisation*

SU Chao^{1,2}, TIAN Yuxiao³, ZHUANG Lifeng², XIA Di¹, YANG Manhong¹,
WAN Tianhao¹, ZHANG Qing^{1△}

[1. Second Department of Spine, Wangjing Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China; 2. Clinical Medicine College (Wangjing Hospital), Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100105, China; 3. Second Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250013, China]

[Abstract] **Objective** To investigate the causal relationship between walking pace (WP) with intervertebral disc degeneration (IVDD) and low back pain (LBP) by using two-sample Mendelian randomisation (MR) analysis method. **Methods** A genome-wide association study database of WP, IVDD and LBP was obtained, and single nucleotide polymorphisms (SNP) strongly associated with exposure were obtained as the instrumental variables. The two confounders of smoking and sedentary were conservatively removed, and the MR analyses were performed by inverse variance weighting (IVW), weighted median, and MR-Egger methods to assess the causal relationship between WP with IVDD and LBP. The consistency and accuracy of results were ensured by heterogeneity, diversity tests, MR-PRESSO and negative control. **Results** The IVW results showed a significant negative correlation between WP and IVDD ($OR=0.348, 95\%CI:0.183-0.661, P=0.001$) and vice versa ($OR=0.972, 95\%CI:0.953-0.992, P=0.007$). Meanwhile there was also a significant negative correlation between WP and LBP ($OR=0.214, 95\%CI:0.119-0.385, P<0.001$), but no causal relationship was found between LBP and WP. **Conclusion** Faster WP could effectively prevent the occurrence of IVDD and LBP, and IVDD may contribute to the occurrence of slow walking.

[Key words] walking pace; intervertebral disc degeneration; low back pain; Mendelian randomisation; causality

有研究证明约 84% 的人在一生中的某个阶段会有腰痛(low back pain, LBP)^[1], 而椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是造成这种现象的重要原因之一。椎间盘由髓核和纤维环构成, 并通过软骨终板连接脊柱上下椎体, 可维持脊柱稳定性, 吸收和分散外部冲击力, 对脊柱的保护和运动具有重要意义^[2]。退变早期, 髓核内主要成分蛋白聚糖开始丢失, 同时伴随着渗透压及水结合能力下降^[3], 机械功能受损, 进而导致纤维环损伤, 拉伸性能出现变化, 最终发生 IVDD。IVDD 是一个老化过程, 创伤及代谢异常可能是其危险因素^[4], 但病因学和病理生理学尚未完全明确。

步行是最为简易的一种有氧运动, 在预防 LBP 方面已经得到证实^[5-6], 但是不同的步行速度(walking pace, WP)与 IVDD、LBP 间的因果关系并不明确。有研究证明较快地步行或慢跑是对椎间盘有益的、是动态轴向的载荷运动^[7], 但是 ROHLMANN 等^[8]使用椎间替代物替代椎间盘发现步行时椎间盘压力是站立时的 2 倍多且较快的 WP 对替代物产生了更大的影响。WP 与 IVDD 和 LBP 的关系值得深入研究。

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)进行因果推断的有效方法, 由于遗传变异是随机分配的, 它可以有效地克服传统流行病学研究的混杂偏差^[9], 免受潜在混杂因素的影响。因此本研究进行了双向双样本 MR 分析, 以探求 WP 与 IVDD、LBP 间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 数据来源

WP 的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据来自英国生物样本库。英国生物样本库是通过招募 500 000 余例年龄在 40~60 岁的参与者进行的一项大型前瞻性队列研究。自我报告的 WP($n=335\ 349$)是从对问题“您如何描述您通常的步行速度?”的回答中获得的。相应选项有“慢”“稳定/平均”和“快”。“慢”定义为<3 英里/h, “稳定/平均”定义为 3~4 英里/h, “快”定义为>4 英里/h^[10]。IVDD 和 LBP 的 GWAS 数据来源于芬兰数据库, 其中 IVDD 患者数为 29 508 例, 对照组为 248 831 例; LBP 患者数为 9 917 例, 对照组为 134 889 例。IVDD 诊断依据包括 ICD-10 M51、ICD-9 722、ICD-8 275, 排除依据包括 ICD-9 7220、7224、7227、7228A 及 ICD-8 7250; LBP 诊断依据包括 ICD-10 M545、ICD-9 7242、ICD-8 72870。暴露因素和结局来源于不同数据库是为了避免样本重叠, 控制潜在偏倚。

1.2 方法

1.2.1 IVs 选择

根据假设, 选择与暴露因素明显相关的独立单核

苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为 IVs, 以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为阈值, 连锁不平衡系数 $r^2 = 0.001$, 区域宽度(kb)=10 000 kb, 减少基因多效性对结果的影响^[11]。IVs 对暴露因素的解释力根据公式计算:

$$F = (N - K - 1/K)(R^2/1 - R^2) \quad \text{①}$$

其中 N 是样本量, K 是 IVs 的数量, R^2 是 IVs 解释的暴露因素变异性的比例。并保守地去除了吸烟、久坐两个混杂因素相关的 SNPs。

1.2.2 MR 分析

MR 试验设计严格遵循三大假设:(1)遗传变异不影响暴露因素的分布;(2)遗传 IVs 与混杂因素无关;(3)遗传 IVs 仅通过暴露因素影响结局。在此基础上进行两个样本双向 MR 分析, 先将 WP 作为暴露因素, 与 WP 明显相关的 SNPs 作为 IVs, IVDD、LBP 则作为结局;再反向以 IVDD 或 LBP 作为暴露因素, 与二者显著相关的 SNPs 作为 IVs, WP 作为结局进行分析。

1.2.3 因果效应验证方法

本研究采用逆方差加权方法(inverse-variance weighted, IVW)、加权中位数法(weight-median estimator, WME)和 MR-Egger 法来评估 IVDD、LBP 与 WP 双向因果关系, IVW 作为主要的分析方法, 可将多个位点效应进行 meta 汇总, 特点是不考虑截距项, 并以结局方差的倒数作为权重进行拟合, 如果无明确的证据证明存在多效性, 则 IVW 方法被认为是估计因果关系的最准确方法, 当发现存在明显差异性时, 使用随机效应模型估计因果效应, 反之使用固定效应模型估计因果效应。加权中位数法及 MR-egger 可以在不同假设条件下测试结果的可信度, 作为次要参考结果。

1.2.4 可靠性评价

1.2.4.1 异质性检验

异质性检验和敏感性分析用于测试结果的稳健性。使用 Cochran's Q 检验判断 IVs 间的异质性, 若 $P < 0.05$, 表明存在显著的异质性, 提示应更多关注 IVW 结果, 且应用随机效应模型进行暴露因素与结局间的因果推断。

1.2.4.2 基因多效性检验

采用 MR-Egger 回归法测试 IVs 是否存在基因多效性, 测试通过返回截距项以评估基因多效性, 以 $P < 0.05$ 表示存在基因多效性。

1.2.4.3 敏感性分析

采用 leave-one-out 法(“留一法”)进行敏感性分析, 看逐个剔除检验特定 SNP 是否会影响整体 MR 分析结果。最后, MR-PRESSO 全局检验基因多效性并去除离群值再次进行 MR 分析。

1.2.5 阴性对照

通过检索国内外文献, 未发现证明近视与 WP、

IVDD 和 LBP 存在相关性的研究,因此近视作为阴性对照结果进行分析以增强本研究结果的可信度。

1.3 统计学处理

本研究使用 R4.1.2 软件中的“TwosampleMR”和“MRpresso”包进行数据统计分析。当 $P < 0.05$ 时,通常认为结果差异有统计学意义。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;相反,若 $OR < 1$ 且 $P < 0.05$,则说明变量间存在负向关联。这些统计标准有助于衡量变量间关系的强度。

2 结 果

2.1 IVs 信息

WP、IVDD 和 LBP 相关 IVs 均 $F > 10$,表明所选择的每个 IVs 均与暴露因素强相关,不存在弱 IVs 偏倚,部分 SNPs 见表 1。

2.2 MR 分析结果

26 个非依赖性 SNPs 被纳入 WP 与 IVDD 的因果效应分析中,结果显示,WP 与 IVDD 呈明显的负相关关系($IVW:OR = 0.348, 95\%CI: 0.183 \sim 0.661, P = 0.001$);同时 19 个与 IVDD 相关的非依赖性 SNPs 被纳入 MR 反向分析中,结果发现 IVDD 与 WP 亦呈明显负相关关系($IVW:OR = 0.972, 95\%CI: 0.953 \sim 0.992, P = 0.007$)。26 个非依赖性 SNPs 被纳入 WP 与 LBP 的因果效应分析中,结果显示,WP 与 LBP 呈明显的负相关关系($IVW:OR = 0.214, 95\%CI: 0.119 \sim 0.385, P < 0.001$);但有 3 个非依赖性 SNP 被纳入的反向分析中未发现 LBP 与 WP 存在明显相关性,见表 2。MR 效应量散点图显示,遗传预测的 WP 对 IVDD、LBP 风险分析所得到的回归线基本一致,见图 1。

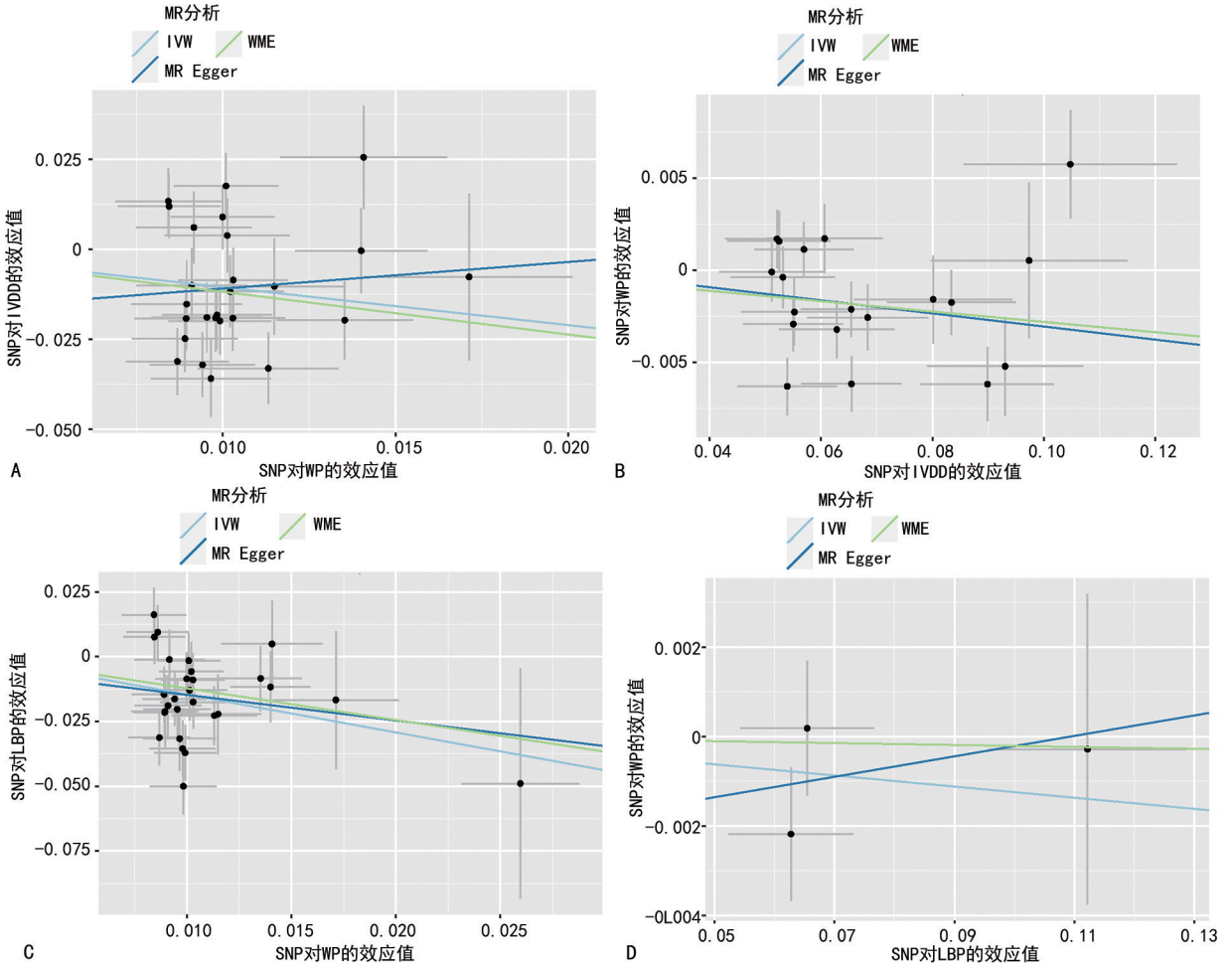
表 1 MR 分析部分 SNPs 信息表

SNP	暴露因素	结局	EA	OA	β	eaf	SE	P
rs10747784	WS	IVDD	A	G	-0.051 164 7	0.350 554	0.009 361 7	4.62×10^{-8}
rs1318756	WS	IVDD	C	T	0.055 033 3	0.533 505	0.008 943 5	7.58×10^{-10}
rs1431196	WS	IVDD	G	A	0.065 430 3	0.413 483	0.009 030 4	4.31×10^{-13}
rs146752096	WS	IVDD	T	G	-0.093 048 8	0.116 573	0.014 014 6	3.15×10^{-11}
rs2290011	WS	IVDD	T	G	0.053 948 2	0.432 759	0.008 949 8	1.66×10^{-9}
rs266344	WS	IVDD	A	C	0.052 113 4	0.630 437	0.009 256 9	1.81×10^{-8}
rs28540719	WS	IVDD	A	G	-0.060 662 3	0.244 021	0.010 407 2	5.58×10^{-9}
rs3010043	WS	IVDD	G	A	-0.068 394 9	0.791 233	0.010 827 2	2.67×10^{-10}
rs41308273	WS	IVDD	A	T	-0.097 341 8	0.072 509	0.017 608 3	3.24×10^{-8}
rs10149134	WS	LBP	A	G	-0.009 410 5	0.391 386	0.001 519 6	5.93×10^{-10}
rs10750025	WS	LBP	T	C	-0.008 952 8	0.682 868	0.001 602 4	2.31×10^{-8}
rs10862220	WS	LBP	G	T	0.010 300 8	0.678 740	0.001 588 9	9.00×10^{-11}
rs10865958	WS	LBP	G	A	-0.009 917 0	0.501 988	0.001 483 5	2.31×10^{-11}
rs11152989	WS	LBP	T	C	-0.009 538 9	0.314 294	0.001 598 9	2.44×10^{-9}
rs12739999	WS	LBP	A	G	-0.013 528 7	0.171 228	0.001 975 1	7.41×10^{-12}
rs13238384	WS	LBP	G	T	0.010 212 4	0.634 195	0.001 540 9	3.41×10^{-11}
rs1652376	WS	LBP	T	G	0.008 936 8	0.464 221	0.001 487 7	1.89×10^{-9}
rs2054079	WS	LBP	T	C	0.009 791 7	0.680 558	0.001 589 9	7.33×10^{-10}
rs273505	WS	LBP	C	T	-0.009 992 3	0.419 906	0.001 503 5	3.02×10^{-11}
rs10747784	IVDD	WS	A	G	-0.051 164 7	0.350 554	0.009 361 7	4.62×10^{-8}
rs11831278	IVDD	WS	T	C	0.089 874 0	0.165 638	0.011 936 7	5.10×10^{-14}
rs1318756	IVDD	WS	C	T	0.055 033 3	0.533 505	0.008 943 5	7.58×10^{-10}
rs1431196	IVDD	WS	G	A	0.065 430 3	0.413 483	0.009 030 4	4.31×10^{-13}
rs146752096	IVDD	WS	T	G	-0.093 048 8	0.116 573	0.014 014 6	3.15×10^{-11}
rs266344	IVDD	WS	A	C	0.052 113 4	0.630 437	0.009 256 9	1.81×10^{-8}
rs28540719	IVDD	WS	A	G	-0.060 662 3	0.244 021	0.010 407 2	5.58×10^{-9}

续表 1 MR 分析部分 SNPs 信息表

SNP	暴露因素	结局	EA	OA	β	eaf	SE	P
rs3010043	IVDD	WS	G	A	-0.068 394 9	0.791 233	0.010 827 2	2.67×10^{-10}
rs41308273	IVDD	WS	A	T	-0.097 341 8	0.072 509	0.017 608 0	3.24×10^{-8}
rs4148946	IVDD	WS	T	C	0.065 472 8	0.554 382	0.008 955 8	2.66×10^{-13}
rs10502971	LBP	WS	A	G	0.062 740 4	0.421 328	0.010 365 9	1.43×10^{-9}
rs2074483	LBP	WS	A	G	0.065 440 6	0.300 619	0.011 137 4	4.21×10^{-9}
rs35989721	LBP	WS	C	T	0.112 188 0	0.101 555	0.016 476 0	9.82×10^{-12}

EA:效应等位基因;OA:非效应等位基因; β :等位基因的效应值;eaf:等位基因频率;SE:标准误。



A:WP 与 IVDD;B:IVDD 与 WP;C:WP 与 LBP;D:LBP 与 WP。

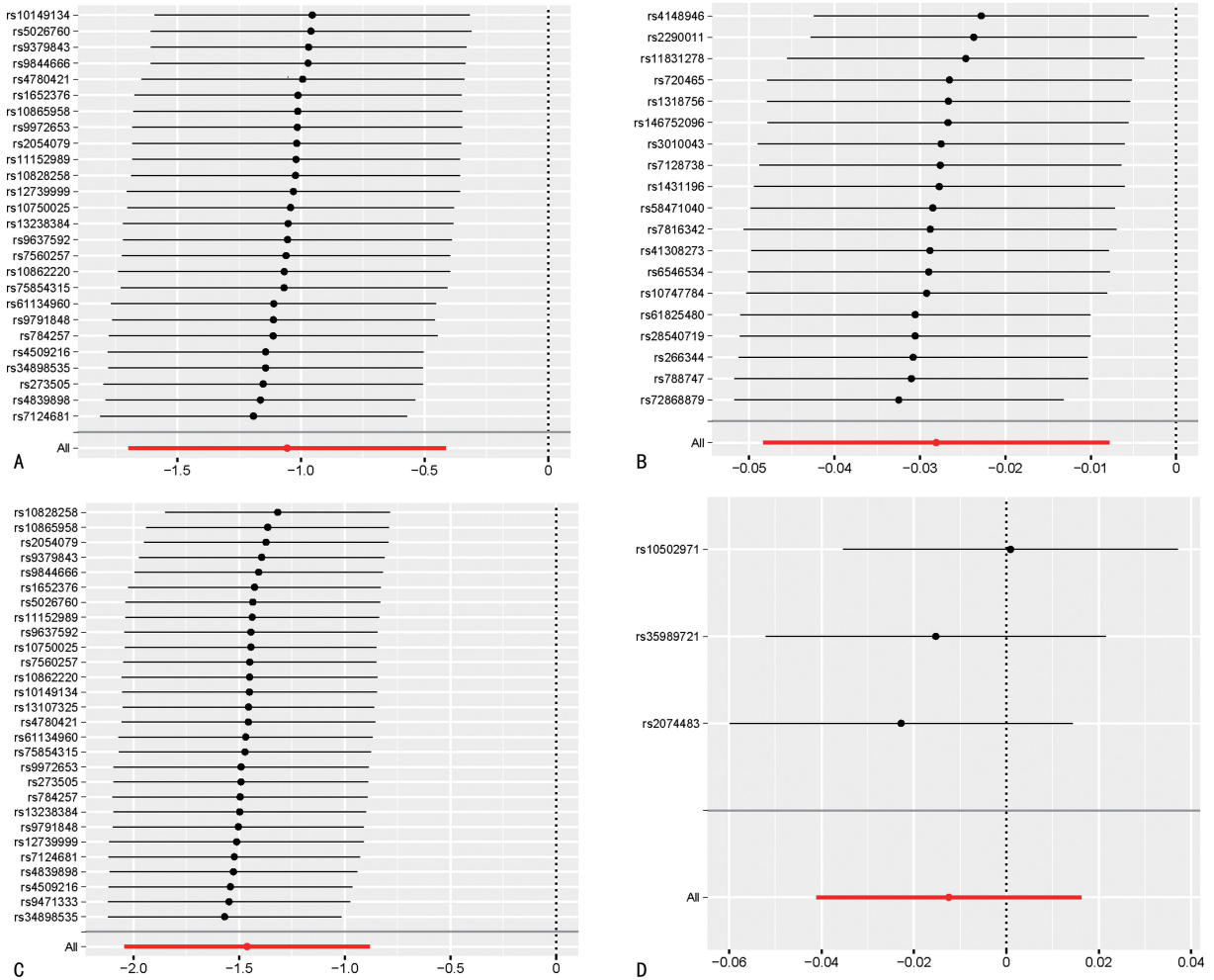
图 1 因果效应的 MR 效应量散点图

表 2 WP 与 IVDD、LBP 相关特征的 MR 分析

暴露因素	结局	SNP 数量(个)	方法	OR(95%CI)	P
WP	IVDD	26	IVW	0.348(0.183~0.661)	0.001
			MR Egger	2.095(0.025~172.840)	0.745
			WME	0.305(0.159~0.588)	<0.001
IVDD	WP	19	IVW	0.972(0.953~0.992)	0.007
			MR Egger	0.965(0.871~1.069)	0.505
			WME	0.972(0.953~0.991)	0.005
WP	LBP	26	IVW	0.214(0.119~0.385)	<0.001
			MR Egger	1.044(0.018~60.135)	0.984

续表 2 WP 与 IVDD、LBP 相关特征的 MR 分析

暴露因素	结局	SNP 数量(个)	方法	OR (95%CI)	P
LBP	WP	3	WME	0.270(0.142~0.534)	<0.001
			IVW	0.988(0.960~1.016)	0.394
			MR Egger	1.023(0.871~1.202)	0.827
			WME	0.998(0.965~1.032)	0.903



A: WP 对 IVDD; B: IVDD 对 WP; C: WP 对 LBP; D: LBP 对 WP。

图 2 “留一法”敏感性分析结果图

2.3 可靠性评价

2.3.1 异质性检验及基因多效性检验

所有的异质性检验发现 $P < 0.05$, 因此使用随机效应模型进行 IVW 分析。研究未发现存在基因多效性, 见表 3。

表 3 WP 与 IVDD、LBP MR 的异质性及基因多效性检验

暴露因素	结局	SNP 数量	Cochran Q 值	$P_{\text{异质性}}$	截距项	$P_{\text{基因多效性}}$
WP	IVDD	26	69.001	3.10×10^{-6}	-0.018	0.428
IVDD	WP	19	48.537	7.11×10^{-5}	0.000	0.886
WP	LBP	26	43.868	0.007	-0.016	0.446
LBP	WP	3	1.187	0.276	-0.003	0.737

2.3.2 敏感性分析

“留一法”分析中, 无单个 SNP 偏离总体影响, 证明所估计的结果不能由任何单一的 IVs 来解释, 见图 2。在进行 MR-PRESO 检测后发现, WS 和 LBP、IVDD 和 WS 的 MR 分析中存在部分离群值, 去除后再次进行 MR 分析得到的因果效应与之前保持一致。同时阴性对照分析结果表明, WP、IVDD 及 LBP 均与近视无关, 因此被本次研究选择的 IVs 是合适的。

3 讨论

MR 根据 SNP 中等位基因在遗传中随机分配的原则, 可以最大限度地克服生活环境、生活方式等混杂因素的影响, 控制潜在偏倚, 达到模拟随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的效果^[12]。在分析中使用摘要级 GWAS 数据, 并进行了多项敏感

性、异质性分析,确保了试验结果的一致性和稳健性。根据研究结果显示,WP 和 IVDD、LBP 可能存在明显的因果关系,确定了 WP 和 IVDD 互相存在明显的负相关关系,WP 和 LBP 存在明显负相关关系但反向分析未发现直接的因果效应。

维持腰椎稳定性的肌群包括多裂肌、竖脊肌及腰大肌等,它们对腰椎的运动稳定性起着至关重要的作用^[13]。椎旁肌肉质量的下降不仅会直接增加椎间盘负荷,而且会造成脊柱-骨盆矢状位失衡,从而加速 IVDD^[14-16]。根据 LEE 等^[17]、DISTEFANO 等^[18]的研究,较快的 WP 可以激活腰部多裂肌,促进椎旁肌的活动,从而防止肌肉萎缩,降低椎间盘疾病的风险。陈杰^[13]通过构建一个含有腹内压模块的 Opensim 全身肌肉-骨骼模型发现快走和慢跑对竖脊肌、臀大肌、多裂肌等具有明显的激活作用,且对于腹内压正常的人群,慢速跑(2.3 m/s)是预防 LBP 的较佳运动模式;而对于腹内压偏低的 LBP 患者人群来说,快速走(2.0 m/s)是较好的干预手段。基于这些发现,笔者推测较慢的 WP 可能会增加 IVDD 的风险,快步走能有效预防 IVDD 和 LBP 的发生。此外,BELAVÝ 等^[7]研究表明,快走和慢跑对椎间盘直接有益,而减少体力活动和不运动则对椎间盘不利。

另一方面,IVDD 和 WP 也有明显的负相关关系。IVDD 患者往往由于疼痛和活动受限而在运动时采用保护模式限制肌肉活动,缺乏运动是肌肉质量和数量下降的危险因素,WP 减慢是肌肉萎缩的外在表现^[19]。一项包括 110 例参与者的 RCT 证明了单节段椎间盘突出引起的长期压迫神经根可导致肌肉群萎缩和退变^[20]。同时,BONAB 等^[21]在“WIN-TRACK”步态分析平台上采用 5 次完美行走数据的算术平均值进行分析发现,与健康组比较,椎间盘突出组和合并慢性机械痛组患者的时空步态参数明显降低,以椎间盘突出组最为明显,疼痛程度与步长、节奏、速度呈负相关,这与本研究结果是一致的。另有研究表明腰 5 骶 1 的椎间盘突出与踝关节和足部肌肉功能缺陷存在相关性,可以导致背伸肌和跖屈肌均无力^[22],这可能进一步导致患者缓慢的 WV。但未发现 LBP 和 WP 存在因果关系,作者推测这可能是因为单纯的 LBP 未造成类似肌肉萎缩、IVDD 等机体结构性改变。

由于研究方法、设备及费用等方面的限制,对于 WP 和 IVDD、LBP 的既往研究往往限制于横断面研究,本研究是首次通过 MR 利用多个大型 GWAS 数据集,采用多种分析方法,从遗传角度探讨了它们之间的因果效应,并得到了有效的结论。然而本研究仍存在一些局限性。首先,为了避免人群分层的影响,遗传分析仅局限于欧洲血统,不能保证结果的普遍性。其次,本研究并未按年龄和性别分层进行分析,因此 WP 和 IVDD 在不同年龄和性别中的一致性并

不清楚。最后,WP GWAS 数据样本含量有限,需要更大的样本量来进行 MR 研究或者通过 RCT 获得更为准确的结果。

综上所述,本研究确定了 WP 和 IVDD、LBP 间存在明显的因果效应。基于此,作者认为一方面针对 IVDD 疾病及 LBP 的预防,要加强对患者步行状态的关注;另一方面提示 IVDD 患者可能伴随有 WP 减慢的发生,影响其生活质量,适当的功能锻炼具有重要意义。同时需要进一步的研究来证实 WP 和 IVDD、LBP 间的关系。

参考文献

- [1] WALKER B F. The prevalence of low back pain in Australian adults. A systematic review of the literature from 1966-1998[J]. *Asia Pac J Public Health*, 1999, 11(1): 45-51.
- [2] HUMZAH M D, SOAMES R W. Human intervertebral disc: structure and function[J]. *Anat Rec*, 1988, 220(4): 337-356.
- [3] 王啸华, 谢林. 椎间盘退变的生物疗法研究进展[J]. *中医正骨*, 2023, 35(7): 40-45.
- [4] HUET T, COHEN-SOLAL M, LAREDO J D, et al. Lumbar spinal stenosis and disc alterations affect the upper lumbar spine in adults with achondroplasia[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4699.
- [5] MUNDT D J, KELSEY J L, GOLDEN A L, et al. An epidemiologic study of sports and weight lifting as possible risk factors for herniated lumbar and cervical discs. The Northeast Collaborative Group on Low Back Pain[J]. *Am J Sports Med*, 1993, 21(6): 854-860.
- [6] MASELLI F, STORARI L, BARBARI V, et al. Prevalence and incidence of low back pain among runners: a systematic review[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 343.
- [7] BELAVÝ D L, ALBRACHT K, BRUGGEMANN G P, et al. Can exercise positively influence the intervertebral disc? [J]. *Sports Med*, 2016, 46(4): 473-485.
- [8] ROHLMANN A, DREISCHARF M, ZANDER T, et al. Loads on a vertebral body replacement during locomotion measured in vivo[J]. *Gait Posture*, 2014, 39(2): 750-755.
- [9] LIU C, LIU NY, XIA Y, et al. Osteoporosis and sarcopenia-related traits: a bi-directional Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 975647.

- [10] COX N. UK Biobank shares the promise of big data[J]. *Nature*, 2018, 562(7726): 194-195.
- [11] DAVEY SMITH G, HEMANI G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): 89-98.
- [12] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S, et al. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925.
- [13] 陈杰. 基于 OpenSim 的腹内压与腰椎负荷耦合仿真探讨防治下腰痛病症的较佳步行和跑步速度[D]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2021.
- [14] PANJABI M, ABUMI K, DURANCEAU J, et al. Spinal stability and intersegmental muscle forces. A biomechanical model[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1989, 4(2): 194-200.
- [15] BERGMARK A. Stability of the lumbar spine. A study in mechanical engineering[J]. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1989, 230: 1-54.
- [16] OHYAMA S, HOSHINO M, TERAH H, et al. Sarcopenia is related to spinal sagittal imbalance in patients with spinopelvic mismatch[J]. *Eur Spine J*, 2019, 28(9): 1929-1936.
- [17] LEE H S, SHIM J S, LEE S T, et al. Facilitating effects of fast and slope walking on paraspinal muscles[J]. *Ann Rehabil Med*, 2014, 38(4): 514-22.
- [18] DISTEFANO G, GOODPASTER B H. Effects of exercise and aging on skeletal muscle[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(3): a029785.
- [19] DHILLON R J, HASNI S. Pathogenesis and management of sarcopenia[J]. *Clin Geriatr Med*, 2017, 33(1): 17-26.
- [20] YALTIRIK K, GÜDÜ B O, İŞİK Y, et al. Volumetric muscle measurements indicate significant muscle degeneration in single-level disc herniation patients[J]. *World Neurosurg*, 2018, 116: e500-504.
- [21] BONAB M, COLAK T K, TOKTAS Z O, et al. Assessment of spatiotemporal gait parameters in patients with lumbar disc herniation and patients with chronic mechanical low back pain[J]. *Turk Neurosurg*, 2020, 30(2): 277-284.
- [22] MORAG E, HURWITZ D E, ANDRIACCHI T P, et al. Abnormalities in muscle function during gait in relation to the level of lumbar disc herniation[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000, 25(7): 829-833.

(收稿日期: 2024-02-27 修回日期: 2024-08-13)

(编辑: 姚雪)

(上接第 3112 页)

- [18] HUERTA J, TALEU H, NORTON R, et al. Use of the snoring, trouble breathing, un-refreshed questionnaire to predict perioperative respiratory adverse events in children[J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18: 695-701.
- [19] 张婉月, 何士凤, 汤西玲, 等. 口服咪达唑仑与右美托咪定滴鼻应用于小儿斜视矫正术前镇静效果分析[J]. *重庆医学*, 2023, 52(22): 3434-3437.
- [20] 车小燕, 刘玉琳, 王倩, 等. 儿科医护人员对儿童呼吸康复的知信行现状调查及分析[J]. *重庆医学*, 2022, 51(8): 1402-1407.
- [21] LIU X, CAO H, TAN X, et al. Comparison of the effect of laryngeal mask airway versus endotracheal tube on airway management in pediatric patients with tonsillar hypertrophy[J]. *J Perianesth Nurs*, 2021, 36: 142-146.
- [22] ANDERSON N, CLARKE S, VON UNGERN-STERNBERG B S. Aerosolized drug delivery in awake and anesthetized children to treat bronchospasm[J]. *Paediatr Anaesth*, 2022, 32: 156-166.
- [23] 曾召生. 小儿七氟烷全身麻醉苏醒期躁动的处理方法与效果分析[J]. *中国实用医药*, 2022, 17: 141-143.
- [24] 李欣, 余瑞玲, 岑锦泳, 等. 小儿全身麻醉后苏醒期躁动的危险因素分析及护理对策研究[J]. *国际护理学杂志*, 2022, 41(10): 1751-1754.
- [25] 杨勇, 陈伟, 陈南谨. 右美托咪定对小儿七氟醚全身麻醉苏醒期躁动的影响[J]. *重庆医学*, 2020, 49(24): 4106-4110.
- [26] 程亮亮, 田毅, 黄运伯, 等. 七氟醚麻醉对胃癌大鼠认知功能的影响及机制研究[J]. *重庆医学*, 2021, 50(23): 3994-3998.
- [27] 应鸣, 李儒康, 施艺. 静吸复合麻醉对扁桃体腺样体切除术患儿血流动力学及术后苏醒质量的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(19): 3685-3688.

(收稿日期: 2024-02-22 修回日期: 2024-06-11)

(编辑: 袁皓伟)