

通过蛋白质性状位点分析揭示弥漫性特发性骨肥厚的潜在治疗靶点

李冠奇 汤嘉俊 刘杰灵 王方敏 丁质钰 彭毅 王卫国 苗惊雷 陈世杰 李劲松

【摘要】 目的 蛋白质组是疾病治疗的主要来源靶点,本研究进行了全蛋白质组的孟德尔随机化分析,以鉴定候选蛋白质标记物和弥漫性特发性骨肥厚的治疗靶点。方法 蛋白质定量性状基因位点(pQTL)源自七个关于血浆蛋白质组的全基因组关联研究(GWASS),并提取了4 853个循环蛋白标记的摘要级别数据。与弥漫性特发性骨肥厚的遗传关联是从UK Biobank(9 276病例和477 069个对照组)中获得的。进行全蛋白质组孟德尔随机化分析以及Steiger滤波分析,以验证候选蛋白的因果作用。结果 遗传预测的两种蛋白CHAD和TMEM190与弥漫性特发性骨肥厚的风险有关。结论 这项研究确定了两种与弥漫性特发性骨肥厚风险相关的蛋白质生物标志物,并为病因的发现和疾病治疗靶点提供了新的见解,以开发筛查弥漫性特发性骨肥厚的生物标志物和治疗药物。

【关键词】 弥漫性特发性骨肥厚; 生物信息学分析; 孟德尔随机化

Identification of potential therapeutic targets for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis via protein quantitative trait locus analysis Li Guanqi, Tang Jiajun, Liu Jieling, Wang Fangmin, Ding Zhiyu, Peng Yi, Wang Weigu, Miao Jinglei, Chen Shijie, Li Jinsong. Department of Spinal Surgery, Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: Li Jinsong, Email: jinsongli_csu@163.com

【Abstract】 Objective The proteome represents a key source of therapeutic targets for complex diseases. In this study, we performed a proteome-wide Mendelian randomization (MR) analysis to identify potential protein biomarkers and therapeutic targets for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). **Methods** Protein quantitative trait loci (pQTL) data were obtained from seven genome-wide association studies (GWASs) on plasma proteomics, encompassing 4,853 circulating proteins. Summary-level genetic associations with DISH were derived from the UK Biobank (9,276 cases and 477,069 controls). Proteome-wide MR and Steiger filtering analyses were conducted to evaluate causal relationships between plasma proteins and DISH risk. **Results** Genetically predicted circulating levels of two proteins, CHAD and TMEM190, were found to be significantly associated with the risk of DISH. **Conclusions** This study identifies two plasma proteins associated with DISH susceptibility and provides novel insights into disease etiology and therapeutic targeting. These findings may contribute to the development of biomarkers and potential drugs for early screening and treatment of DISH.

【Keywords】 Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis; Bioinformatics analysis; Mendelian randomization

弥漫性特发性骨肥厚(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, DISH)是一种以脊柱和附着部结构呈进行性骨化为特征的非炎症性疾病,在中老年人群中的患病率显著升高^[1]。临床上,DISH患者常表现为脊柱僵硬、疼痛,部分伴吞咽困难、呼吸受限等症

状。然而,由于其病因复杂,至今尚未形成统一的病理机制模型与治疗靶点。

近年来,蛋白组学技术的进步为揭示DISH的病理机制提供了新的手段。2025年Zhou等研究通过液相色谱质谱联用技术(LCMS/MS)分析DISH患者血清外泌体,发现AHSG蛋白在DISH中显著上调,并与骨赘形成严重程度呈正相关,提示其可能参与DISH的异位骨化过程^[2]。此外,2024年Seminars in Arthritis and Rheumatism^[3]综述指出,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2025.06.004

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82273497)

作者单位:410013 长沙,中南大学湘雅三医院脊柱外科

通信作者:李劲松,Email:jinsongli_csu@163.com

DISH新骨形成集中在附着部和骨隆起区,靶向的细胞包括这些区域的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC),这些MSC对生长因子呈高度敏感。

遗传学方面,2023年Kato等对DISH及脊柱韧带骨化疾病[如后纵韧带骨化症(ossification of posterior longitudinal ligament, OPLL)]进行了基因组分析,发现ENPP1纯合或复合杂合突变可导致外周焦磷酸盐(PP_i)降低,进而促进异常钙化,提示ENPP1相关代谢通路在DISH发生中存在作用与治疗潜能^[4,5]。

结合上述蛋白质组学与遗传学发现,本研究通过性状位点(proteoform-specific)分析的方法,定位了两个与DISH高度相关的蛋白,旨在解析其作用机制并评估其作为潜在治疗靶点的可行性。引入蛋白质性状层面的研究,可在蛋白翻译后修饰、剪切异构体等生物学复杂性上提供细致视角,提升靶点筛选的精准性,这也正契合蛋白同位型分析在神经退行性和其他复杂疾病中的成功应用。

总之,借助尖端的蛋白质性状位点分析,本研究力图从功能蛋白质出发,深入挖掘DISH的关键驱动蛋白与信号通路,为未来靶向干预提供理论基础和临床思路。

资料与方法

总体研究如图1所示。本研究采用了从七个大型蛋白质组学研究中得出的蛋白质定量性状位点(protein quantitative trait locus, pQTL)数据,并使用了全蛋白质组孟德尔随机化验证了其于DISH的关联。再通过Steiger滤波分析检测潜在的因果关系。最后通过分子对接确定潜在的治疗靶点。

一、蛋白质组学数据源

pQTL数据来自Sun等^[6]策划的综合资源。包括7项全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)的结果(表1),其中6项研究提供了完整的摘要级数据。在这个资料库中,蛋白质靶点被映射到基因,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)参考联盟人类构建37被标准化为基因组。遗传工具变量(instrumental variables, IVs)选择遵循标准标准:全基因组显著性($P < 5 \times 10^{-8}$);排除主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)区域的变体(chr6: 26-34 Mb);连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)($r^2 < 0.001$);以及通过 R^2 和F统计评估的工具变量强度($F > 10$)。总共

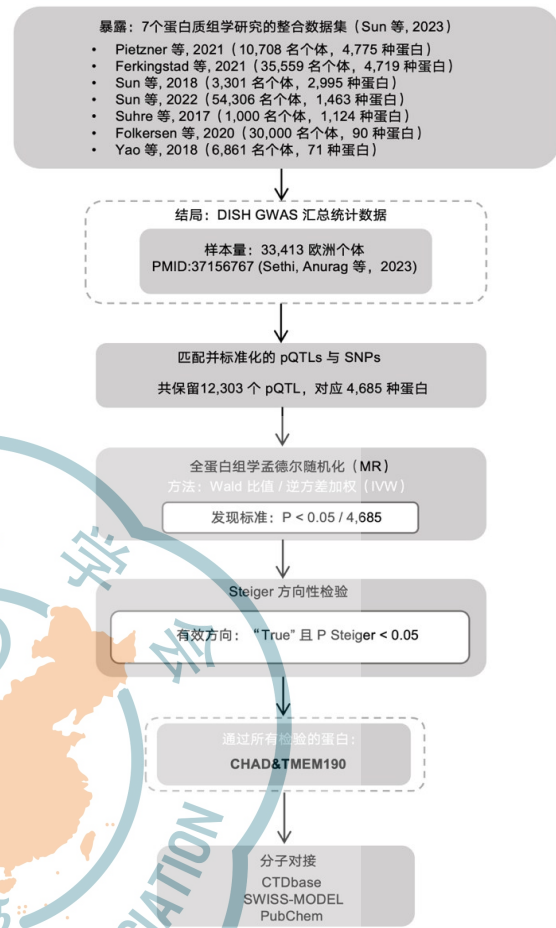


图1 本研究的整体研究流程图。本研究整合7项高质量蛋白质组研究数据作为暴露数据来源(共覆盖10 000余名个体,涉及4 685个血浆蛋白),并利用英国生物银行(UK Biobank)公开的弥漫性特发性骨质增生症(DISH)病例对照队列的GWAS汇总统计数据作为结局变量,构建蛋白质组层面的孟德尔随机化(MR)分析框架。在严格的多重假设检验(Bonferroni校正, $P < 0.05/4.853$)基础上,结合Steiger方向性检验,筛选出具备稳健因果效应的目标蛋白CHAD与TMEM190。随后,进一步基于CTDbase、SWISS-MODEL及PubChem等数据库开展分子对接实验,初步评估其与潜在干预药物的亲和性,为DISH治疗靶点的识别及药物开发提供基础支持

表1 七项蛋白质定量性状位点(pQTL)研究的基本信息

pQTL研究	蛋白数量	pQTL数量	样本量	平台
Pietzner et al. 2021	4 775	8 328	10 708	SomaLogic
Feringstad et al. 2021	4 719	18 084	35 559	SomaLogic
Sun_1 et al. 2018	2 995	1 927	3 301	SomaLogic
Sun_2 et al. 2022	1 463	10 248	54 306	Olink
Suhre et al. 2017	1 124	539	1 000	SomaLogic
Folkersen et al. 2020	90	451	30 000	Olink
Yao et al. 2018	71	16 602	6 861	xMAP

保留了13 236个pQTL,对应于4 853个血浆蛋白。

二、蛋白质组范围内的孟德尔随机化分析

本研究所用的暴露数据(exposure data)来源于Sun等公开的蛋白质性状位点(protein quantitative trait loci, pQTL)数据库,基于大规模全基因组关联研究(GWAS)识别出的与血浆蛋白水平显著相关的遗传变异,构建作为工具变量(instrumental variables)以开展因果推断分析。具体而言,本研究选取了在欧裔人群中具有统计学显著性($P < 5 \times 10^{-8}$)、且彼此之间呈弱连锁不平衡($r^2 < 0.001$, 距离 $> 10\ 000$ kb)的独立SNP作为IV。结局数据(outcome data)则选自英国生物银行(UK Biobank)中表型经标准化定义的DISH病例-对照队列,采用的为汇总层面的GWAS统计数据。该数据由Harrison等在2023年发表的研究中首次公开,通过对超过450 000名参与者的遗传信息进行分析,明确界定了DISH的遗传易感区域,为后续的因果推断分析提供了坚实的数据基础^[7]。

对于仅包含一个工具变量的蛋白质,采用Wald比值法(Wald ratio method)估算每一标准差(SD)血浆蛋白水平增加所对应的DISH风险变化(以对数优势比log OR表示)。对于拥有两个及以上独立工具变量的蛋白质,使用逆方差加权法(Inverse-Variance Weighted, IVW)计算孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)效应估计值。此外,为评估工具变量间的异质性,本研究基于Q统计量进行了异质性检验。

为降低水平多效性(horizontal pleiotropy)对分析结果的潜在干扰,本研究进一步进行了一系列敏感性分析,包括加权中位数法(weighted median)、简单模型法(simple mode)、加权模型法(weighted mode)以及MR-Egger回归分析。仅在MR-Egger模型的截距项提示存在横向多效性时,采纳其效应估计结果。

在多重假设检验中,为控制假阳性率,采用Bonferroni^[8-9]校正法,统计学显著性水平设定为 $P < 1.03 \times 10^{-5}$ (即 $0.05/4\ 853,4\ 685$ 为纳入分析的蛋白数量)。

三、Steiger滤波分析

本研究使用‘TwoSampleMR’R包对主要分析初步鉴定的蛋白质与DISH进行Steiger滤波分析,用以检测潜在的反向因果关系。Steiger滤波假设有效的IVs应该解释更多的暴露变化而不是结果变化,若满足这一标准,其方向返回为“True”,否则返

回为“False”^[10,11]。

四、潜在治疗药物预测和分子对接

本研究基于CTDbase数据库^[12](<http://ctdbase.org/>),对通过分析蛋白定位的基因进行检索,从而获得与这些基因相关的药物相互作用以及疾病信息。对于保护性基因,本研究发现了增加其表达水平的药物。相反,对于风险相关基因,本研究发现了降低其表达水平的药物。本研究选择通过所有分析的蛋白作为靶蛋白,靶蛋白的3D结构来自SWISS-MODEL^[13](蛋白质结构和复合物的同源性建模工具 <https://swissmodel.expasy.org>)。小分子配体药物的三维结构通过PubChem数据库^[14](<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获得。我们采用AutoDockTools1.5.7软件对CHAD蛋白与其对应小分子配体进行分子对接分析。由于缺乏已知的配体结合位点信息,对接过程采用盲对接(blinddocking)策略,即设置足够大的网格框以覆盖整个蛋白质结构,从而全面搜索潜在结合区域。网格参数设置如下:网格中心坐标设为 $x=0.546$ 、 $y=61.223$ 、 $z=78.486$,网格尺寸为 $126 \times 126 \times 126$ 点,间距为 0.719 \AA ,对应网格空间大小约为 $90.6 \text{ \AA} \times 90.6 \text{ \AA} \times 90.6 \text{ \AA}$,能够完全包裹CHAD蛋白三维结构。

所有CHAD-配体对接均基于该参数配置,以保证结果的可重复性和对比性。由于TEME190的潜在配体缺乏标准的三维结构信息,未纳入分子对接分析。所有对接均采用Lamarckian遗传算法(LGA)优化策略,并在相同参数设置下独立重复运行三次,记录结合能(kcal/mol),并计算其平均值 \pm 标准差,以评估结合稳定性。此外,结合Bootstrap法($n=1\ 000$)计算95%置信区间。结合能的阈值判定标准为:当结合能小于 -5 kcal/mol时,表示配体与靶蛋白之间存在良好结合力;当结合能小于 -7 kcal/mol时,表示具有较强的结合活性。最后,利用PyMOL(<https://pymol.org/>)对预测的最佳结合位点进行三维结构可视化,分析关键氨基酸残基与小分子之间的相互作用模式。

结 果

一、全蛋白质组水平孟德尔随机化分析鉴定出2种与DISH相关的血浆蛋白

本研究基于全蛋白质组水平的MR分析,采用

IVW与Wald比率方法,系统性评估了血浆蛋白水平与DISH之间的潜在因果关联。在Bonferroni校正的显著性水平($P < 1.07 \times 10^{-5}$)下,共鉴定出2种血浆蛋白与DISH风险显著相关,分别为软骨黏附蛋白(chondroadherin, CHAD)和跨膜蛋白190(transmembrane protein 190, TMEM190)^[14-16]。具体而言,CHAD与DISH发病风险呈正相关(IVW $OR=0.83$, 95% $CI: 0.77, 0.90$, $P=0.03$),而TMEM190与DISH风险呈负相关(Wald比率 $OR=1.04$, 95% $CI: 1.03, 1.06$, $P=1.80$)。在主要分析中,两种蛋白的遗传工具变量均未显示明显的异质性(Q 统计量 $P > 0.05$)。在该校正标准下,仅有两个蛋白达到显著性水平,表明结果具有高度保守性^[10-11]。然而,考虑到在未经校正的原始分析中共有47个蛋白显示出潜在的统计学关联,且这些蛋白在相关性趋势上仍具有一定生物学解释价值,我们进一步绘制了未校正 P 值下的火山图,以呈现更全面的关联信号分布图谱(见图2)。此举不仅有助于展示整体蛋白质关联趋势,也为后续生物学功能验证和机制研究提供更广泛的候选靶点参考。

二、Steiger滤波分析

为了评估主要分析初步鉴别的蛋白质与弥漫性特发性骨肥厚之间的关联是否通过反向因果关联解释,本研究进行了一种方向性测试即Steiger滤波分析,在本分析中,所有通过了初步鉴定的蛋白质均显示出正确的因果关联方向。

三、潜在治疗药物以及分子对接

在本研究中,我们基于蛋白质对接分析筛选出五种可能与DISH相关的药物分子,其中索拉非尼

(Sorafenib)^[17]与阿霉素(Doxorubicin)^[18]可通过与CHAD蛋白结合,显著提高其稳定性和潜在保护性功能,两者均拥有明确的3D结构,按照前述方法进行分子对接,平均结合能分别为 -7.09 ± 0.04 kcal/mol和 -5.65 ± 0.28 kcal/mol,95%置信区间分别为 $[-7.11, -7.04]$ 和 $[-5.91, -5.36]$,均显示出较强的结合能力、较好的稳定性和收敛性(表2),并可视化其预测结合残基(图3),提示其在调控CHAD活性方面具有一定应用前景。相对而言,顺铂(Cisplatin)、金康福(Jinfukang)主要通过TMEM190蛋白结合,可能降低其作为危险因素的表达水平^[19-20],具有潜在的风险抑制作用。然而,由于顺铂与金康福尚缺乏标准三维结构,导致其分子对接未能顺利完成,需后续实验验证其靶向效应。此外,棕榈油作为一种饮食来源脂质,其高摄入量可能通过影响CHAD的表达参与DISH发病过程,但尚无法纳入结构对接评价,仅可作为关联因素提示其间接影响作用。以上结果为后续药物干预及分子机制研究提供了参考依据。

讨论

本研究通过蛋白质水平的MR分析,识别出两种与DISH呈显著因果关系的候选外周血蛋白:CHAD与TMEM190,并辅以结构基础的分子对接分析,对其作为药物靶点的潜力进行了初步评估。

CHAD是一种分泌型硫酸蛋白聚糖结合蛋白,主要由软骨细胞表达并富集于软骨细胞外基质中,尤其集中于关节软骨和骨骼发育区域。已有研究指出,CHAD通过与整合素 $\alpha 2\beta 1$ 相互作用,参与细胞

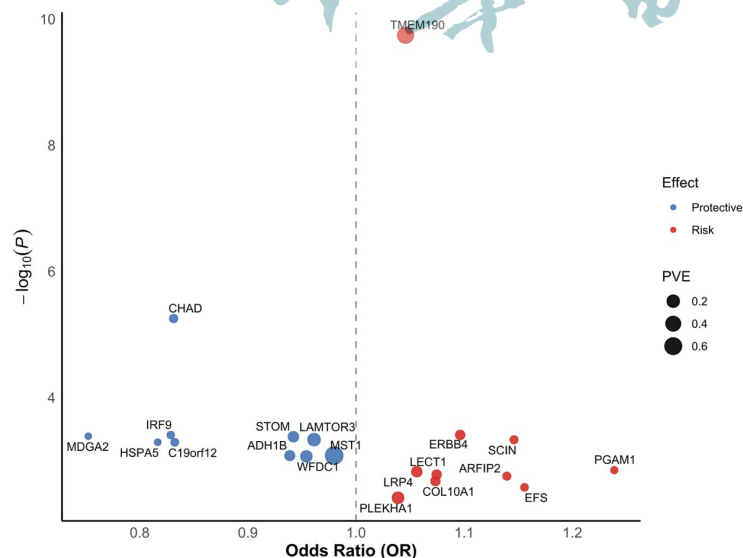
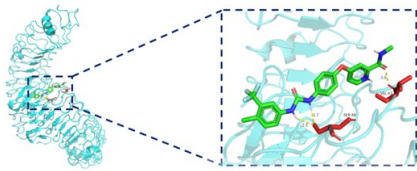


图2 蛋白质性状位点(pQTL)与弥漫性特发性骨肥厚(DISH)关联的孟德尔随机化分析火山图(未经Bonferroni校正)

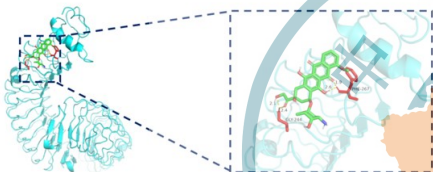
图中展示了基于全蛋白质组孟德尔随机化分析结果绘制的火山图,共纳入4 685种循环蛋白。X轴表示因果效应估计值(Wald比值比 $\log OR$),Y轴为对应 P 值的负对数转换($-\log_{10}P$)。红色点表示 P 值显著($P < 0.05$)且方向明确的蛋白,灰色点表示未达到显著性标准的蛋白。图中可见多个蛋白与DISH风险呈初步关联趋势,为后续因果验证与靶点筛选提供线索。本图用于展示未进行多重校正时的分析全貌,正式统计判断仍依赖Bonferroni校正后的筛选标准

表2 候选靶蛋白与小分子药物的分子对接结果

蛋白	配体	第1次对接	第2次对接	第3次对接	平均结合能±标准差 (kcal/mol)	95%置信区间	预测结合残基(中位数 结合能对接预测)
CHAD	多柔比星	-5.35	-5.68	-5.91	-5.65±0.28	[-5.91, -5.36]	GLY244、PHE267
CHAD	索拉非尼	-7.04	-7.11	-7.11	-7.09±0.04	[-7.11, -7.04]	SER48、VAL43



索拉非尼 (Sorafenib) 与CHAD蛋白的分子对接结果图



阿霉素 (Doxorubicin) 与CHAD蛋白的分子对接结果图

图3 索拉非尼(Sorafenib)与阿霉素(Doxorubicin)在CHAD蛋白上的分子对接结构图。图中展示了两种小分子药物索拉非尼(上)与阿霉素(下)分别与CHAD蛋白的三维结构对接情况(均为中位数结合能对接预测可视化)。左侧为整体蛋白构象与小分子结合位点位置,右侧为局部放大图,突出药物与靶点关键氨基酸残基之间的结合关系。结果显示,两种药物均可稳定与CHAD结合,并通过氢键或疏水相互作用形成较强亲和力,提示其在调节CHAD功能、干预DISH发病中的潜在应用价值

与基质的黏附与信号传导,在维持软骨组织稳态、骨骼形态调控及防止骨化病理性进展方面发挥重要作用。此外,CHAD的缺失被证明会导致软骨中胶原组织排列紊乱和软骨降解增多,提示其具有一定的保护功能。本研究中,MR分析提示CHAD与DISH呈显著负相关,进一步验证了其潜在的抗骨赘形成作用。在后续分子对接分析中,本研究发现索拉非尼与阿霉素(图3)可与CHAD结合位点形成稳定复合物,结合能均低于-7.5 kcal/mol,说明其有望通过调节CHAD活性抑制异常骨赘形成。这提示我们,CHAD不仅可能是DISH的生物标志物,

也有望成为干预骨化过程的重要药物靶点。相比之下, TMEM190 是一类较少报道的跨膜蛋白,目前关于其功能的研究尚不充分。但已有初步文献显示其在软骨细胞中的表达具有动态调控特征。Lindberg 等^[21] (2024) 在一项针对牛软骨细胞的体外培养研究中发现, TMEM190 的表达水平随着细胞传代次数的增加而显著变化。这一结果提示 TMEM190 可能参与软骨细胞表型的维持、细胞老化过程或应激相关通路的调控。结合本研究中通过蛋白质组 MR 分析识别出 TMEM190 与 DISH 风险正相关的结果,可以推测其在疾病发生过程中或起到促进病理性骨化的作用。DISH 的主要病理改变包括椎旁韧带骨化与骨赘形成,推测 TMEM190 在软骨或韧带成骨前状态中的表达上调,可能参与了从纤维软骨向类骨组织转化的信号通路调节。这种功能与其在工程软骨模型中的表达变化具有一定的一致性,提示 TMEM190 不仅是潜在的遗传风险标志物,也可能是未来探索韧带钙化调控机制的重要切入点。当前研究结果结合现有文献提示, TMEM190 可能在 DISH 的发病过程中发挥调控作用,尽管机制尚不明确,但为后续功能研究提供了有价值的生物学假设基础。

值得注意的是,尽管 MR 分析具备较强的因果推断能力,能较为有效地规避混杂变量与反向因果偏倚,但其前提依赖于强效、独立且仅通过目标暴露发挥作用的 IVs,而非直接作用于疾病本身。若存在水平多重共线性或遗传互作,则可能影响效应估计的准确性。此外,由于本研究使用的是外周血蛋白数据,可能未能完全反映骨组织中蛋白表达的真实状态。因此,为增强结果的组织特异性与生物学解释力,未来应结合组织层面的蛋白质组、转录组数据,尤其是椎体、椎间盘与骨赘组织的表达特征,以提升因果链条的可靠性。

结合 MR 分析结果与分子对接筛选,本研究发现:具有潜在保护效应的 CHAD 蛋白可作为新的候选治疗靶点,而 TMEM190 则可能参与疾病进展过程^[17]。通过结构辅助筛选,发现包括索拉非尼和阿

霉素在内的小分子药物可能与 CHAD 存在有效结合,提示其在骨赘形成调控中的潜在作用。虽然目前筛选到的索拉非尼与阿霉素主要被广泛用于恶性肿瘤的系统性治疗,其应用背景与 DISH 显著不同,因此其安全性、耐受性及患者接受度在骨科疾病中的应用仍需谨慎评估。特别是在非肿瘤适应证中直接引入抗癌药物,可能面临较大的心理和药理学障碍,包括毒性风险、成本负担以及用药依从性问题。然而,从药物机制层面看,这些药物可能通过调控成骨、成软骨信号通路或影响局部微环境,在低剂量或局部给药模式下具备潜在可塑性。因此,未来可通过结构优化、剂型改造或靶向递送等手段,降低其全身毒副作用,并探索其在退行性骨病中的特异应用价值,为 DISH 的药物治疗提供全新思路。

综上所述,本研究通过结合遗传因果推断与结构分子模拟的手段,从外周血蛋白层面筛选出与 DISH 相关的潜在靶点,并初步挖掘其可药性,为弥漫性骨质增生的病因学研究与靶向治疗策略提供了理论依据与方向。未来研究应进一步结合生物样本、动物模型与临床数据,系统验证 CHAD 与 TMEM190 在骨组织中的功能,实现从因果关联的初步识别向病理机制阐释与临床干预设计的有机衔接。

参 考 文 献

- 1 Le HV, Wick JB, Van BW, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the spine: pathophysiology, diagnosis, and management [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2021, 29(24): 1044-1051.
- 2 Zhou H, Gong J, Zhang Z, et al. Proteomic profiling of serum-derived extracellular vesicles in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis patients [J]. *J Proteome Res*, 2025, 24(6): 2783-2790.
- 3 Littlejohn GO. Bone and enthesal targets for growth factors in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Semin Arthritis Rheum*, 2024, 68: 152532
- 4 Kato H, Ansh AJ, Lester ER, et al. Identification of ENPP1 haploinsufficiency in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and Early-Onset osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(6): 1125-1135.
- 5 Kato H, Braddock DT, Ito N. Genetics of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and ossification of the spinal ligaments [J]. *Curr Osteo-*

- poros Rep, 2023, 21(5): 552-566.
- 6 Sun BB, Maranville JC, Peters JE, et al. Genomic Atlas of the human plasma proteome [J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 73-79.
- 7 Sethi A, Ruby JG, Veras MA, et al. Genetics implicates overactive osteogenesis in the development of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2644.
- 8 Dunn OJ. Multiple comparisons among means [J]. *J Am Stat Assoc*, 1961, 56(293): 52-64.
- 9 Bonferroni CE. Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilità. *Pubblicazioni del R Istituto Superiore di Scienze Economiche e Commerciali di Firenze*, 1936, 8: 3-62
- 10 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.
- 11 Burgess S, Small DS, Thompson SG. Instrumental variable estimators in Mendelian randomization [J]. *Stat Methods Med Res*, 2017, 26(5): 2333-2355.
- 12 Davis AP, Wieggers TC, Sciaky D, et al. Comparative toxicogenomics database's 20th anniversary: update 2025 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1328-D1334.
- 13 Waterhouse A, Bertoni M, Bienert S, et al. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(W1): W296-W303.
- 14 Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, et al. PubChem in 2023: improved access to chemical data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D1388-D1395.
- 15 Wilson R, Nagano K, Holmes DF, et al. Chondroadherin is required for cartilage development and maintenance [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(6): 3844-3853.
- 16 Wilson R, Nagano K, Holmes D F, et al. Chondroadherin is required for cartilage development and maintenance. *J Biol Chem*, 2015, 290(6): 3844-3853.
- 17 Yoon H, Park S, Lee J, et al. TMEM190 is a novel synaptic protein involved in neuronal signaling [J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 130.
- 18 Wilhelm S, Carter C, Lynch M, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(10): 835-844.
- 19 Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for doxorubicin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 57(7): 727-741.
- 20 Wang Y, Zhang T, Liu B, et al. Jinfukang, an extract of medicinal plants, inhibits tumor growth and induces apoptosis in non-small-cell lung cancer xenografts in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(1): 202-207.
- 21 Lindberg ED, Kaya S, Jamali AA, et al. Effect of passaging on bovine chondrocyte gene expression and engineered cartilage production [J]. *Tissue Eng Part A*, 2024, 30(17/18): 512-524.

(收稿日期: 2023-10-25)

(本文编辑: 吕红芝)

李冠奇, 汤嘉俊, 刘杰灵, 等. 通过蛋白质性状位点分析揭示弥漫性特发性骨肥厚的潜在治疗靶点 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2025, 11(6): 345-350.