

· 基础研究 ·

超重与髋骨性关节炎基因关系的孟德尔法研究[△]

张宇, 赵翔, 张良, 江东信, 高延征*

(河南大学河南省人民医院脊柱脊髓外科, 河南郑州 450003)

摘要: [目的] 采用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 的方法, 探讨超重与髋关节骨关节炎风险之间的因果关系, 以为临床防治提供理论依据。[方法] 使用全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 的公开数据开展研究, 以超重作为暴露因素, 以髋关节骨关节炎作为结局因素, 提取与超重相关的工具变量 (instrumental variable, IV)。采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 为主的 MR 方法。此外, 使用 MR-Egger 法、加权中位数法 (weighted median, WME)、加权模型法 (weighted mode, WM) 和简单单数法 (simple mode, SM) 补充验证研究结果。并对实验结果进行异质性检验、敏感性分析和多效性分析。[结果] IVW 结果显示, 超重与髋关节骨性关节炎呈正性相关关系 ($OR=1.720, 95\% CI 1.320\sim 2.250; P=6.23942E-05<0.01$); MR-Egger 分析结果提示本研究不存在多效性 ($P=0.503$); Cochran's Q 检验结果 $P=0.540$, 提示本研究结果不存在异质性; 留一法检测分析依次剔除每个用于 MR 分析的单核苷酸多样性 (single nucleotide polymorphisms, SNP), 表明单个 SNP 不能明显影响总体的有效性, 说明本研究结果稳定可靠。[结论] 超重和髋关节骨关节炎之间存在因果关系。

关键词: 孟德尔随机化, 超重, 髋关节骨关节炎

中图分类号: R684.3

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478 (2024) 11-1018-05

Mendelian method study on genetic relationship between overweight and hip osteoarthritis // ZHANG Yu, ZHAO Xiang, ZHANG Liang, JIANG Dong-xin, GAO Yan-zheng. Department of Spinal Cord and Spine Surgery, Henan People's Hospital, Henan University, Zhengzhou 450003, China

Abstract: [Objective] Mendelian randomization (MR) method was used to investigate the causal relationship between overweight and hip osteoarthritis, in order to provide theoretical basis for clinical prevention and treatment. [Methods] Using publicly available data from the Genome-wide association study (GWAS), overweight as an exposure factor and hip osteoarthritis as an outcome factor, instrumental variable (IV) related to overweight was extracted. The MR method based on inverse-variance weighted (IVW) method was the main research method. In addition, the MR-Egger method, weighted median (WME) method and weighted mode (WM) method and simple mode method (SM) was used to verify the results. Furthermore, the results were tested for heterogeneity, sensitivity and pleiotropy. [Results] IVW results showed that overweight was positively correlated with hip osteoarthritis ($OR=1.720, 95\% CI 1.320\sim 2.250; P=6.23942E-05, <0.01$). The result of MR-Egger analysis suggested that there was no pleiotropy in this study ($P=0.503$). The results of Cochran's Q test ($P=0.540$) suggested that there is no heterogeneity in the results of this study. The single nucleotide polymorphisms (SNPs) used for MR Analysis were removed successively, which indicated that a single SNP could not significantly affect the overall effectiveness, indicating that results of this study were stable and reliable. [Conclusion] There is a causal relationship between overweight and hip osteoarthritis.

Key words: Mendelian randomization, overweight, hip osteoarthritis

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种临床常见的退行性疾病, 可导致疼痛、残疾, 增加健康和社会经济负担^[1]。主要表现为手、膝、髋或足等关节的病理改变, 这种疾病的特征性病理表现为关节软骨的改变, 同时也会累及骨骼、韧带和结缔组织, 临床表现为进行性关节疼痛、僵硬、肿胀、活动受限和畸

形^[2]。引起骨关节炎的风险因素包括高龄、女性、肥胖、遗传和重大关节损伤等, 这为骨关节炎的防治提供了目标。

近年来, 有大量证据表明, 超重是导致外周关节问题的最重要的危险因素之一, 尤其是髋关节和膝关节相关的退行性疾病^[3]。同时, 对于体重的干预已被

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.11.11

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82172438)

作者简介: 张宇, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨外科, (电子信箱) zy0306doctor@163.com

* 通信作者: 高延征, (电子信箱) yanzhenggaoh@163.com

证明可以显著改善骨关节炎患者的疼痛和残疾^[4]。观察性研究表明，超重与关节疼痛、僵硬和功能障碍有关^[5]。然而，这些研究可能受到混杂因素的影响，例如健康和营养状况等，导致研究结果存在偏倚^[6]。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 的分析方法是以单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为超重相关的工具变量 (instrumental variable, IV) 来评估暴露与结局之间因果关系的研究方法，广泛应用于流行病学、病原学等领域的研究^[7]。MR 被认为是一种自然条件下的随机临床实验 (randomized clinical trial, RCT)，与常规 RCT 研究的设计相比，MR 的优势在于代表暴露因素的 SNPs 是由随机分配而来，可以有效剔除潜在的混杂因素，从而避免反向因果的影响^[8]。为了克服传统 RCT 研究中可能存在的混杂因素及反向因果的影响，笔者试图通过 MR 来证明超重与髋关节骨关节炎之间的因果关系。

1 材料和方法

1.1 孟德尔法研究设计

本研究的设计基于以下三大假设：(1) 相关性假设：选择的 IVs 与暴露因素具有明显的相关性；(2) 独立性假设：选择的 IVs 与暴露因素和结局因素之间可能存在的混杂因素无关；(3) 排他性假设：选择的 IVs 只能通过暴露因素对结局因素产生作用^[9]。作者通过使用双样本 MR 来评估超重与髋关节骨性关节炎之间的因果关系。

本研究将超重作为暴露因素，与超重显著相关并同时存在于结局变量中的 SNPs 作为 IVs，以满足相关性假设，将髋关节骨关节炎作为结局变量。通过查询 PhenoScanner 数据库 (www.phenoscanter.medschl.cam.ac.uk/)，排除与结局变量相关的 SNPs，以满足独立性假设。通过 Cochran's Q 检测验证本实验是否存在异质性，通过 MR-Egger 法、留一法 (Leave-one-out) 检测验证本实验是否存在基因多效性，以满足排他性假设，使用两样本 MR 的方法进行分析，最后得出结论，见图 1。

1.2 数据来源

作者通过查阅人体测量特征遗传调查 (Genetic Investigation of Anthropometric Traits, GIANT) 2013 年公布的 GWAS 数据^[10]，获得与超重相关的 SNPs。该研究包括 158 855 名参与者，纳入的 SNPs 数量为 2 435 045 个，见表 1。髋关节骨关节炎的 GWAS 数据

来自英国骨关节炎遗传学研究 (Arthritis Research UK Osteoarthritis Genetics, arcOGEN) 2012 年发表的公开数据集^[11]。该研究的样本量为 14 275 例，其中 3 266 例为髋关节骨关节炎患者，11 009 例为对照组。纳入研究的 SNPs 数量为 1 279 007 个，见表 1。两组数据均来自 IEU 数据库 (IEU OpenGWAS project, <https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。

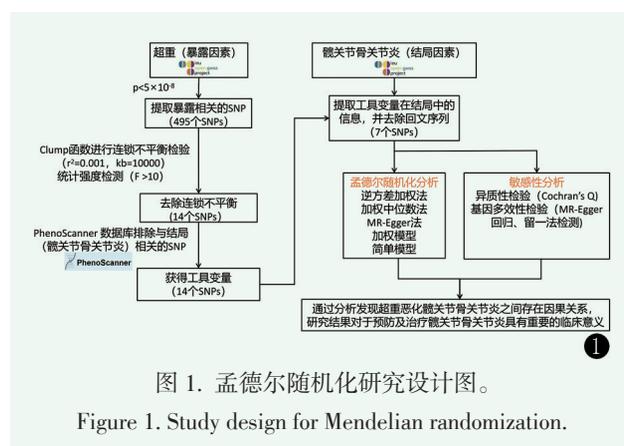


Figure 1. Study design for Mendelian randomization.

1.3 工具变量筛选

本研究从暴露来源的全基因组关联分析研究 (Genome Wide Association Study, GWAS) 数据集中提取和暴露因素具有强相关的 SNPs ($P < 5 \times 10^{-8}$)，见附件 1。通过 Clump 函数进行连锁不平衡检验 ($r^2 = 0.001$, kb=10 000)，排除不同位点等位基因间的非随机关联，以保证所选择 SNPs 的随机性；使用 F 统计排除弱工具变量 [$F = (N-2)R^2 / (1-R^2)$, $F > 10$]，以保证所使用工具变量的强相关性^[12]。随后通过查阅 PhenoScanner 数据库，排除与结局变量相关的 SNPs，以满足独立性假设^[13]。合并暴露和结局之间的等位基因和效应数据，同时去除包含回文序列的 SNPs，确定最终用于 MR 的 SNPs。上述过程均使用 R 软件 (4.3.2) 进行。

1.4 统计学方法

在不存在异质性和多效性的情况下，IVW 具有估计精度高，检测效能高的优点^[14]，所以本研究主要使用 IVW 来评估暴露因素与结局因素之间的因果效应。使用 MR-Egger、WME、WM 和 SM 补充验证实验结果 ($P < 0.05$ 为差异具有统计学意义)。上述过程通过 R 软件 “TwoSampleMR” 包实现。

使用 MR-Egger 回归的截距来判断 SNPs 的多效性 ($P < 0.05$ 说明存在水平多效性)。对于异质性的评估通过 Cochran's Q 检测来实现 ($P < 0.05$ 说明存在异质性)。使用留一法检测 (leave-one-out method test)，通过依次去除每个 SNP 后，计算剩余 SNPs 的

合并效应，来评估所建立的 SNPs 模型的敏感性，评价单个 SNP 对暴露因素和结局因素之间因果关系的

影响。上述过程通过 R 软件“TwoSampleMR”包实现。

表 1. 研究中使用的数据集和关键参数

Table 1. Data sets and key parameters used in this study

暴露/结局	网络来源	样本量	SNP 数量	作者	资助	年份	人口学研究
超重	IEU 数据库	158 855	2 435 045	Berndt SI	GIANT	2013	男性和女性 (欧洲人)
髋关节骨关节炎	IEU 数据库	14 275	1 279 007	Zeggini	arcOGEN	2012	男性和女性 (欧洲人)

2 结果

2.1 工具变量选择

从公开发表的 GWAS 数据库中得到超重和髋关节骨关节炎的 GWAS 数据，通过设置与暴露因素的相关性阈值，筛选出与超重强相关的 495 个 SNPs ($P < 5 \times 10^{-8}$)，见附表 1；基因组位置相近的 SNP 在遗传过程中更容易发生共同遗传的现象，该现象的出现会影响开展 MR 分析所需满足的排他性假设的成立，所以通过 Clump 函数对所得的 495 个 SNPs 进行连锁不平衡检测 ($r^2=0.001$, $kb=10\ 000$)，剔除了 481 个存在非随机关联的 SNPs，余下 14 个不存在连锁不平衡的 SNPs 用于后续的研究过程，见附表 2；通过查阅 PhenoScanner 数据库，排除与结局变量相关的 SNPs，以满足 MR 分析的独立性假设，未发现与结局因素具有相关性的 SNPs，所筛选出的 SNPs 均满足独立性假设；通过协调暴露因素和结局因素后，排除 7 个具有回文序列的 SNPs，剩余 7 个 SNPs 符合要求，见附表 3。根据上述筛选过程，最终 7 个超重相关的 SNPs 被纳入研究。在本研究中，每个 SNPs 的 F 统计值均大于 10，表明本研究中不存在弱工具变量，见附表 3。

2.2 孟德尔随机化分析

本研究采用 IVW 为本研究的主要研究方法，同时使用 WME、MR-Egger、SM 和 WM 法作为补充的研究方法，来研究超重和髋关节骨关节炎之间的因果关系。本研究所用到的 5 种统计学方法的优势比方向一致， $OR > 1$ ，说明超重和髋关节骨关节炎之间为正相关，图 2。IVW 法的 MR 结果提示 $P < 0.05$ ，提示超重和髋关节骨关节炎之间存在因果关系，WME、SM 和 WM 法的 MR 结果也提示 $P < 0.05$ ，支持 IVW 法的研究结果，然而 MR-Egger 法的 MR 结果提示 $P > 0.05$ ，无统计学意义，并不支持 IVW 法的研究结果，见表 2。

表 2. 孟德尔随机化分析主要结果

Table 2. Main results of Mendelian randomization analysis

MR 方法	nSNP	OR 值	95% CI	P 值
IVW	7	1.720	1.320~2.250	6.239E-05
WME	7	1.960	1.400~2.740	8.634E-05
MR-Egger	7	2.280	1.020~5.090	0.100
SM	7	2.030	1.170~3.500	0.044
WM	7	2.000	1.350~2.960	0.019

注：OR，odd ratio，优势比；CI，Confidence Interval，可信限。

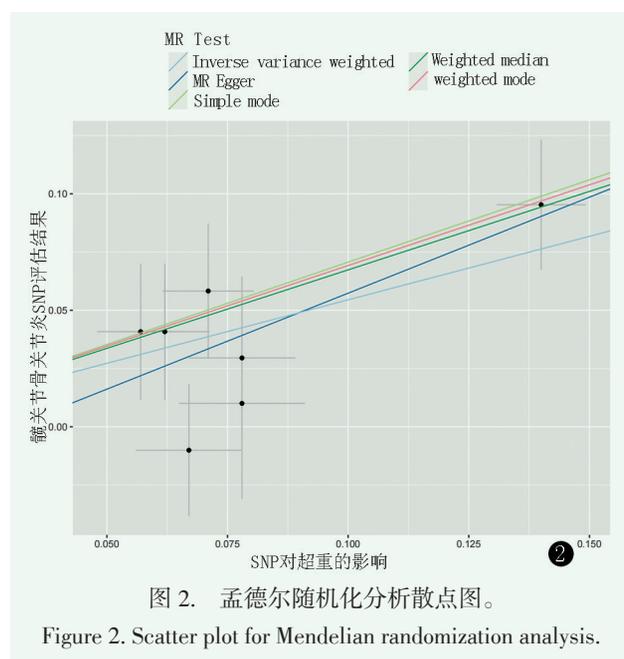


图 2. 孟德尔随机化分析散点图。

Figure 2. Scatter plot for Mendelian randomization analysis.

2.3 敏感性分析

本研究通过 MR-Egger 分析的方法来验证是否存在水平多效性：Egger 截距接近于 0，且 $P > 0.05$ ，分析结果无统计学意义，说明本研究所选择的 SNPs 不存在水平多效性；通过 Cochran's Q 检验检测本研究是否存在异质性，检测结果显示 $P > 0.05$ ，分析结果无统计学意义，提示本研究所选择的 SNPs 之间不存在异质性，见表 3，散点图见图 2。留一法检验分析用于评估单个 SNP 对总体结果的影响，依次剔除每个 SNP 后，剩余 SNPs 的 MR 分析结果相近，未发现对因果关联估计值影响较大的 SNP，该结果表明：纳入研究的 SNPs 中，

单个 SNP 不能明显影响总体的效应值，本研究的结果稳定可靠，见图 3。

表 3. 超重相关 SNPs 的异质性检测和水平多效性检测

Table 3. Heterogeneity detection and horizontal pleiotropy detection of overweight related SNPs

暴露因素	多效性分析		异质性	
	水平多效性 (Egger 截距)	水平多效性 (P)	异质性 (Q)	异质性 (P)
超重	-0.025	0.503	4.063	0.540

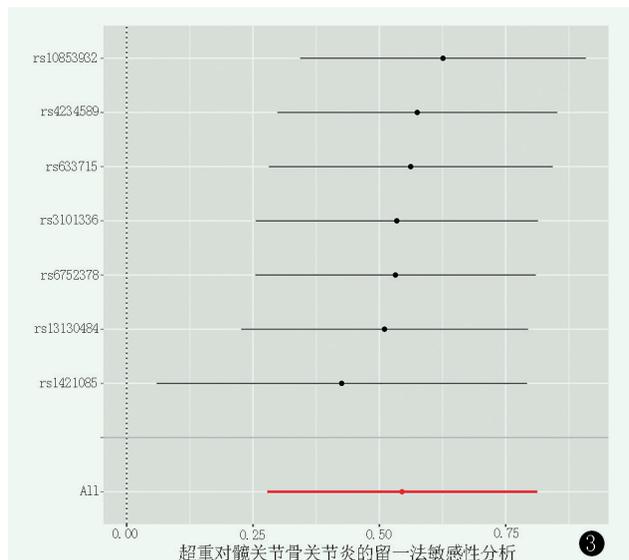


图 3. 留一法敏感性分析结果。

Figure 3. Results of sensitivity analysis with the leave-one method.

3 讨论

髌关节骨关节炎是一种关节软骨退行性疾病^[15]。目前有大量的研究聚焦于超重和髌关节骨关节炎，但研究结果并不一致。在美国的一项研究中，肥胖和髌关节骨关节炎之间无明显相关^[16]。同样在芬兰的一项前瞻性研究中，BMI 并不是髌关节骨关节炎危险因素的预测因子^[17]。相比之下，Holliday 等^[18]的研究表明，成年早期超重会增加患髌关节 OA 的风险。一项超过 12 万人的前瞻性队列研究发现，较高的 BMI 与骨关节炎的风险增加有关^[19]。一项基于 14 项研究的荟萃分析显示，BMI 与髌关节骨关节炎风险显著正相关^[20]。然而，由于混杂因素的影响，经典流行病学研究难以解释超重与髌关节骨关节炎之间的因果关系^[8]。本研究结果表明，超重与髌关节骨关节炎发病风险之间存在因果关系。从因果相关性的角度证明了控制体重将有益于预防和治疗髌关节骨关节炎的发生。

本研究使用的数据来源于两组分别公开发表

GWAS 研究结果，通过查阅 PhenoScanner 数据库以排除与结局因素存在明显相关的 SNPs，保证本研究所纳入 SNPs 的独立性。通过 MR-Egger 分析，证明了本研究不存在水平多效性；Cochran's Q 检验结果说明本研究不存在异质性；留一法检测分析未发现对因果关联存在较大影响的 SNP。虽然 MR-Egger 检测的 $P > 0.05$ ，但由于 MR-Egger 法的因果估计在实践中可能存在偏差并具有夸大的第一类错误的可能^[21]，同时本研究所选择的 SNPs 已经排除了潜在的异质性及多效性，此时 IVW 法的结果具有精度高，检验效能高的优点^[14]，所以 IVW 法作为主要参考标准，研究结果提示超重和髌关节骨关节炎患病之间存在因果关系。本研究同之前的一项 MR 分析结果一致^[22]。然而先前的 MR 分析正如作者自己所描述的那样，由于他们使用了汇总的 GWAS 数据，无法评估暴露因素和结局因素所研究人群的重叠程度，导致其研究结果存在偏倚的可能性^[22]。本研究通过使用不同来源的 GWAS 数据来进行 MR 分析，排除了先前研究存在研究人群重叠的可能。

目前认为，超重主要是由负重和非负重两方面原因共同导致髌关节骨关节炎的发生。关节软骨的主要功能是为关节提供一个低摩擦系数的光滑表面，并在关节运动过程中促进载荷的传递。当软骨负荷超过临界值时，关节软骨将发生不可逆损伤^[22]。首先，关节软骨肿胀和蛋白聚糖损失明显增加，软骨细胞肥大被激活，然后逐渐发生软骨坏死和软骨变薄^[23]。同时，超生理负荷可导致关节软骨细胞和滑膜细胞的促炎细胞因子增加，从而促进滑膜关节病变的恶性循环。脂肪因子（包括瘦素、脂联素、抵抗素等）^[24]及氧化应激相关的炎症因子的异常产生和分泌被认为在肥胖与全身性炎症的关联中起重要作用^[25]。

本研究也存在一些不足：(1) 本研究仅限于欧洲人群，无法证明研究结果是否可以扩展到其他人群；(2) 由于 GWAS 数据自身的局限，导致无法进一步探索超重与髌关节骨关节炎之间具体的分子生物学机制；(3) 由于无法获得各个样本人群具体的临床特征数据，如年龄、基础疾病等，限制了本研究的进一步分析。

参考文献

- 尤从新, 骆文生, 陈威, 等. NF- κ B 信号通道在膝骨关节炎的作用. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (15): 1397-1400. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.10.
You CX, Luo WS, Chen W, et al. Role of NF- κ B signal pathway in knee osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (15): 1397-1400. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.10.

- [2] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (6) : 1697–707. DOI: 10.1002/art.34453.
- [3] Collings TJ, Bourne MN, Barrett RS, et al. Risk factors for lower limb injury in female team field and court sports: a systematic review, meta-analysis, and best evidence synthesis [J]. *Sports Med*, 2021, 51 (4) : 759–776. DOI: 10.1007/s40279-020-01410-9.
- [4] Robson EK, Hodder RK, Kamper SJ, et al. Effectiveness of weight-loss interventions for reducing pain and disability in people with common musculoskeletal disorders: a systematic review with meta-analysis [J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2020, 50 (6) : 319–333. DOI: 10.2519/jospt.2020.9041.
- [5] Antony B, Jones G, Venn A, et al. Association between childhood overweight measures and adulthood knee pain, stiffness and dysfunction: a 25-year cohort study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (4) : 711–717. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204161.
- [6] Zhang X, Faries DE, Li H, et al. Addressing unmeasured confounding in comparative observational research [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27 (4) : 373–382. DOI: 10.1002/pds.4394.
- [7] Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Bidel Z, et al. Plasma lipids and risk of aortic valve stenosis: a Mendelian randomization study [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (40) : 3913–3920. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa070.
- [8] Chang L, Zhou G, Xia J. mGWAS-Explorer 2.0: Causal analysis and interpretation of metabolite-phenotype associations [J]. *Metabolites*, 2023, 13 (7) : 826. DOI: 10.3390/metabo13070826.
- [9] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE-MR Statement [J]. *JAMA*, 2021, 326 (16) : 1614–1621. DOI: 10.1001/jama.2021.18236.
- [10] Berndt SI, Gustafsson S, Mägi R, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (5) : 501–512. DOI: 10.1038/ng.2606.
- [11] Tachmazidou I, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data [J]. *Nat Genet*, 2019, 51 (2) : 230–236. DOI: 10.1038/s41588-018-0327-1.
- [12] Au Yeung SL, Luo S, Schooling CM. The impact of glycated hemoglobin (HbA (1c)) on cardiovascular disease risk: a mendelian randomization study using UK Biobank [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (9) : 1991–1997. DOI: 10.2337/dc18-0289.
- [13] Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35 (22) : 4851–4853. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz469.
- [14] 林丽娟, 魏永越, 张汝阳, 等. 孟德尔随机化方法在观察性研究因果推断中的应用 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53 (6) : 619–624. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.06.015.
Lin LJ, Wei YY, Zhang RY, et al. Application of mendelian randomization methods in causal inference of observational study [J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2019, 53 (6) : 619–624. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.06.015.
- [15] Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis [J]. *Br Med Bull*, 2013, 105: 185–199. DOI: 10.1093/bmb/lds038.
- [16] Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I) [J]. *Am J Epidemiol*, 1993, 137 (10) : 1081–1088. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116611.
- [17] Juhakoski R, Heliövaara M, Impivaara O, et al. Risk factors for the development of hip osteoarthritis: a population-based prospective study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48 (1) : 83–87. DOI: 10.1093/rheumatology/ken427.
- [18] Holliday KL, McWilliams DF, Maciewicz RA, et al. Lifetime body mass index, other anthropometric measures of obesity and risk of knee or hip osteoarthritis in the GOAL case-control study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19 (1) : 37–43. DOI: 10.1016/j.joca.2010.10.014.
- [19] Karlson EW, Mandl LA, Awew GN et al. Total hip replacement due to osteoarthritis: the importance of age, obesity, and other modifiable risk factors [J]. *Am J Med*, 2003, 114 (2) : 93–98. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01447-x.
- [20] Jiang L, Rong J, Wang Y, et al. The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Joint Bone Spine*, 2011, 78 (2) : 150–155. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.04.011.
- [21] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32 (5) : 377–389. DOI: 10.1007/s10654-017-0255-x.
- [22] Yuan J, Wang D, Zhang Y, et al. Genetically predicted obesity and risk of hip osteoarthritis [J]. *Eat Weight Disord*, 2023, 28 (1) : 11. DOI: 10.1007/s40519-023-01538-3.
- [23] 王昭衢, 朱大学, 陈海伟, 等. 骨膜蛋白在骨退行性疾病中的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (3) : 232–236. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.03.08.
Wang ZH, Zhu DX, Chen H, et al. Research progress of POSTN in bone degenerative diseases [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (3) : 232–236. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.03.08.
- [24] Griffin TM, Batushansky A, Hudson J, et al. Correlation network analysis shows divergent effects of a long-term, high-fat diet and exercise on early stage osteoarthritis phenotypes in mice [J]. *J Sport Health Sci*, 2020, 9 (2) : 119–131. DOI: 10.1016/j.jshs.2019.05.008.
- [25] 张梓宁, 邓荣辉, 付姜楠, 等. 骨关节炎氧化应激及其干预措施的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (15) : 1401–1405. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.11.
Zhang ZN, Deng RH, Fu JN, et al. Research progress on the role of oxidative stress and related interventions in osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (3) : 232–236. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.03.08.

(收稿:2023-10-26 修回:2024-03-26)

(同行评议专家: 苏郁, 李松建, 吴振光)

(本文编辑: 宁桦)