

· 综述 ·

发育性髋关节发育不良易感基因的研究进展

秦宏敏¹, 贺西京^{1*}, 闫天胜¹, 安凌波²

(1. 西安国际医学中心医院骨科, 陕西西安 710100; 2. 西安医学院, 陕西西安 710100)

摘要: 发育性髋关节发育不良 (developmental dysplasia of the hip, DDH) 是最常见的先天性畸形之一, 具有广泛的髋关节解剖异常, 其特征是髋臼轻度或不完整形成, 导致股骨近端继发畸形和不可恢复的髋关节脱位, 是成年人髋关节骨性关节炎的主要原因。遗传和环境因素都被认为在 DDH 的发病机制中起着重要作用, 但是迄今为止, DDH 的明确致病基因和发病机制仍不清楚。临床研究始于上世纪五十年代, 基于 Graf 静态超声检查法及 Harcker 动态超声检查法等, 对 DDH 有了进一步的了解。基因研究从本世纪初开始。本文通过 PubMed 数据库 MeSH 主题词“发育性髋关节发育不良”/“先天性”/“遗传学”/“基因”等检索, 就 DDH 易感基因研究和进展进行文献综述。

关键词: 发育性髋关节发育不良, 基因, 易感, 研究, 进展

中图分类号: R681.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 24-2259-06

Research progress on susceptible genes of developmental dysplasia of the hip // QIN Hong-min¹, HE Xi-jing¹, YAN Tian-sheng¹, AN Ling-bo³. 1. Department of Orthopedics, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, China; 2. Xi'an Medical College, Xian 710100, China

Abstract: Developmental dysplasia of the hip (DDH) is one of the most common congenital malformations, with extensive anatomical abnormalities of the hip, characterized by mild or incomplete formation of the acetabulum, leading to secondary deformities of the proximal femur and non-recoverable dislocation of the hip, which is a major cause of hip osteoarthritis in adults. Although some genetic and environmental factors have been considered related to the DDH, the definite pathogenic gene and pathogenesis of DDH remain unclear. Active clinical studies began in the 1950s, involving Graf static ultrasound and Harcker dynamic ultrasound to provide a further understanding of DDH, while genetic research began in the early 2000 s. In this paper, we conducted a PubMed MeSH search for "developmental hip dysplasia" / "congenital" / "genetics" / "genes" to review the research and progress of DDH susceptibility genes.

Key words: developmental hip dysplasia, gene, susceptibility, research, progress

发育性髋关节发育不良 (developmental dysplasia of the hip, DDH) 最初被称为先天性髋关节脱位 (congenital dislocation of the hip, CDH)。1991 年美国骨科学会 (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS) 和北美小儿骨科学会 (Pediatric Orthopaedic Society of North America, POSNA) 建议将 CDH 更名为 DDH^[1]。1980 年以后出现了 Graf 静态超声检查法及 Harcker 动态超声检查法等, 对 DDH 的认识有了更加客观的依据^[2-4]。DDH 是最常见的先天性畸形之一, 遗传和环境因素都被认为在 DDH 的发病机制中起着重要作用, 据报道每 1 000 名活产婴儿的发病率为 1.0~1.5 例。DDH 在亚洲人、高加索人、地中海人和美国人中的患病率较高, 女性发病率更高, 男女性

别比例为 1 : 4~1 : 10^[5-7]。

目前为止, DDH 的明确致病基因和发病机制仍不清楚。2004 年生物医学领域的研究人员完成了人类基因组计划 (human genome project, HGP) 和对人类染色体基因的测序, 建立了基因组学等数据库^[8-11]。HGP 对于分析基因变异和各种疾病的关系具有重大意义, 在进行致病基因分析时利用数据分析技术可从 DNA 序列中找到与疾病相关的遗传等信息。因此, 易感基因或生物标记手段筛查新生儿期甚至胎儿期的 DDH 患儿将大大提高 DDH 患儿检出率, 使 DDH 患儿获得早期诊断和治疗^[11-13], 目前 DDH 易感基因的最新研究见表 1。

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.24.11

作者简介: 秦宏敏, 主任医师, 研究方向: 髋关节外科、骨肿瘤基因、组织工程, (电话)18782393366, (电子信箱)qinhongmin07@aliyun.com

* 通信作者: 贺西京, (电子信箱)xijing_he@yahoo.cn

表 1 研究与发育性髋关节发育不良相关的基因

研究类型	基因	人数	民族/国家	多态性 (SNP)
病例对照	WISP3	386 例 DDH 患者和 558 例健康对照	汉族	rs69306665, rs1022313, rs12303456, rs17073268, rs10456877
家族研究	CX3CR1	4 例 DDH 患者, 4 例健康对照组	沙特家族	rs3732379
病例对照	CX3CR1	689 例 DDH 患者, 689 例健康对照	汉族	rs3732378, rs3732379
家族研究	CX3CR1	4 例受影响, 71 名成员	美国犹太家族	rs3732378
病例对照 GWAS	20q11.22 UQCC GDF5	386 例 DDH 患者, 558 例对照	汉族	12 例包括 rs6060373
病例对照	UQCC	755 例患者, 944 例对照	汉族	rs6060373
病例对照	TGFB1 locus 29 IL6 locus-572	继发于 DDH 的 OA (68 例) 和对照组, 与 DDH 无关的 OA 患者 (152 例)	欧洲白人 高加索人 (白人)	rs1800470 rs1800796
病例对照	GDF5	192 例患者, 192 名健康人	汉族女性	rs224332 rs224333
病例对照	PAPPA2	697 名受试者, 707 名对照	汉族	rs726252
病例对照	NOXB9	460 例 DDH 病例和 562 例对照	汉族	rs2303486, rs8844
病例对照	COL1A1 Gene Promoter	154 例无关女性患者和 180 名匹配的健康女性儿童	汉族	T-139C C-106T C-35T
病例对照	PAPPA2	310 例无关患者和 487 名健康人	汉族	rs726252
病例对照	GDF5	960 名儿童 (338 例患者和 622 名健康儿童)	汉族	rs143383
病例对照	GDF5	239 例无关 DDH 患者和 239 例健康对照	高加索人 (法国布列塔尼)	rs143383, rs143384 (可能)
病例对照	Tbx4	505 例经放射学证实的 DDH 患者和 551 例健康儿童	汉族 (中国人)	rs3744448
病例对照	ASPN	370 例患者和 445 例健康对照	汉族	D14 等位基因
病例对照	HOXD9	209 例患者和 173 例健康儿童	汉族女性	rs711822
准备工作	TGFB1 locus29 IL6 locus-572	28 例成人 DDH 继发 OA 患者和 20 例健康人	欧洲人	/
家族研究	chromosome 17Q21	18 例 DDH 影响的多代家庭成员	美国人	4Mb 区域从 rs2597165 扩展到 rs996379

1 发育性髋关节发育不良易感基因

1.1 WISP3 基因

WNT1 诱导信号通路蛋白 3 (WNT1 inducible signaling pathway protein 3, WISP3) 作为 CCN 家族成员, 调节细胞生长和分化。据报道, WISP3 基因是导致常染色体隐性骨骼疾病进行性假性风湿性发育不良 (PPD) 的基因, 该疾病导致髋关节损伤, 其特征是关节软骨持续变性和丢失。WISP3 在软骨形成和软骨细胞发育中也发挥着重要作用。WISP3 通过胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 信号通路调节 II 型胶原的表达, 并限制 IGF1 介导的软骨细胞肥大变化。根据一项病例对照研究, 在中国汉族人群中, WISP3 与 DDH 相关。在 386 例 DDH 患

者和 558 名健康对照者的关联研究中, 确定了 5 个单核苷酸多态性与 DDH 相关, 即 rs69306665 (WISP3 上游)、rs1022313 (WISP3)、rs1230345 (WISP3)、rs17073268 (WISP3) 和 rs10456877 (WISP3 下游), 显示了等位基因频率的显著差异, 其具有相似的优势比, 似乎是 DDH 发生的风险变量^[14]。

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) rs1230345 可能参与 WISP3 基因外显子突变, 这将直接改变编码蛋白的功能, 从而导致 DDH 等疾病表型。关于病例组和对照组之间进行的额外单倍型分析, 单倍型 GGCGG 和 AAAAA 的频率差异具有统计学意义。具体而言, GGCGG 单倍型与 DDH 的高风险相关, 这意味着 GGCGG 单倍型可能是 DDH 的生物标志物。

1.2 CX3CR1 基因

趋化因子 C-X3-C 基序受体 1 (chemokine C-X3-C motif receptor 1, CX3CR1) 基因是一种趋化因子受体, 是由 1 065 个核苷酸编码 355 个核苷酸组成的功能蛋白, 具有双重作用, 因为它编码 CX3CL1 受体, 该受体在先天免疫细胞中表达, 因此参与炎症过程。另外, CX3CR1 也参与间充质干细胞向软骨细胞的分化。因此, 该基因的错误表达可能导致髌臼软骨的异常形成。在美国 1 个多代大家庭的 4 名受影响个体进行的连锁分析和全基因组测序中表明, CX3CR1 是 DDH 发生的潜在责任基因。全外显子组测序显示染色体 3p22.2 上的 1 个候选区域和所有受影响个体共享的 CX3CR1 变体 rs3732378, 这意味着它可能是 DDH 的致病基因。这一家庭的 DDH 通过 4 代传播, 具有常染色体显性遗传模式和不完全外显。由于未知、不完全外显率的问题, 并非所有未受影响的个体不存在疾病等位基因^[15]。受先前全基因组连锁分析启发, 研究者进行了一项病例对照关联研究, 以探讨 CX3CR1 与散发性 DDH 之间的相关性。在 689 例 DDH 患者和 689 例对照组中, 对 CX3CR1 的 2 个单核苷酸多态性 rs3732378 和 rs3732379 进行了基因分型。对于这两种变体, DDH 组和对照组之间的基因型和等位基因分布均存在显著差异, 表明 CX3CR1 是 DDH 的致病基因。rs3732378 和 rs3732379 多态性被认为是 DDH 的危险因素, 被认为是危险因素而不是致病 SNP 的原因是 rs3732379 多态性改变了氨基酸的极性, 使其从极性变为非极性, 从而影响编码的蛋白质。对已知基因进行 Sanger 测序、全基因组单核苷酸多态性基因分型和外显子组测序, 以确定沙特 1 个有 4 名 DDH 患者的家庭中潜在的遗传缺陷。测序的基因包括 CX3CR1、ASP1、HOXB9、HOXD9、DKK1、GDF5、PAPPA2、TGF β 1 和 UFSP2。除了 CX3CR1 中的变异 rs3732379 外, 所有已知基因的 Sanger 测序均未发现任何致病性变异, 表明报道的犹太家族中检测到的导致 DDH 发生的同一候选基因的不同变体。然而沙特家庭中的 1 名受影响儿童中不存在这种变体, 因此在这个家庭中没有与 DDH 的发生分隔开。此外与在犹太家族中检测到的变体相比, 此处检测到的变体似乎对蛋白质的功能没有影响, 也没有改变保守的残基。该变体在普通人群中的高频率表明, 该变体不能高度渗透, 尽管它可能是 DDH 表型的修饰物, 类似于犹太家族报道的 CX3CR1 变体。用于基因型数据分析的纯合子图谱确定了染色体 15q13.3 和染色体 19p13.2 上的 2 个共享纯合子区域。拷贝数变异 (CNV) 分析显示, 在所有受影响个

体中, 染色体 6p21.32 的拷贝数均有所增加。在该家族未受影响的成员中也发现了该区域的部分增益。外显子组数据未检测到任何候选序列变体^[16-18]。

1.3 UQCC 基因

泛醌细胞色素 C 还原酶复合物伴侣 (ubiquinol-cytochrome C reductase complex chaperone, UQCC) 基因在生理上编码一种锌结合蛋白, 由成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF2) 抑制, 该因子与其他几个基因一起在骨骼的形态发生和生长中发挥作用。此外, 它在分化软骨细胞中表达, 因此对软骨形成非常重要。一项全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 表明, 在中国汉族人群中, UQCC 的常见变体与 DDH 相关。由于 rs6060373 具有更高的诊断价值, 因此选择了 rs6060373 进行复制研究, 而不是 UQCC 中的其他 11 个 SNP 作为最显性位点, 并进行了病例对照分析。rs6060373 似乎是 DDH 发生的风险变量。UQCC 是 FGF2 的靶基因, 在软骨形成中起着至关重要的作用。因此, 受 FGF2 抑制的 UQCC 可能参与 FGF2 对骨骼发育和软骨形成的调节^[19]。

1.4 PAPPA2 基因

妊娠相关血浆蛋白 A2 (pregnancy associated plasma protein-A2, PAPPA2) 基因编码一种新的金属蛋白酶妊娠相关血浆蛋白 A2, 可能在胎儿发育中发挥作用。位于染色体 1q25.2a 上 PAPPA2 第 5 内含子区域的单核苷酸多态性 rs726252 是与 DDH 发病相关的另一个基因。PAPPA2 是一种蛋白酶, 在胎儿发育和产后正常生长中发挥重要作用。在胚胎、胎儿和婴儿生长期, 胰岛素样生长因子 (IGF) 往往对骨骼、软骨、成纤维细胞和骨骼肌的正常发育起着至关重要的作用。6 种 IGF 结合蛋白 (insulin-like growth factor-binding protein 1-6, IGFBPs 1-6) 负责 IGFs 的生物利用度, 这是通过 IGFBPs 的蛋白水解而实现。PAPPA2 可能在怀孕期间切割 IGFBP, 并导致 IGF 生物利用度增加。对 1 个 4 代中国家系进行的前全基因组连锁扫描和对 1 个汉族人群进行的病例对照关联研究表明, PAPPA2 与 DDH 的发生有显著的相关性。随后研究者进行了病例对照研究, 调查 SNP rs726252 是否与 DDH 相关。在 697 名 DDH 受试者和 707 名对照受试者的比较中, 未检测到病例组和对照组之间基因型分布或等位基因频率的任何显著差异, 因此, 发现 PAPPA2 中的 rs726252 与中国汉族人群 DDH 易感性无关。然而, PAPPA2 基因与 DDH 之间的关联仍有争议^[20, 21]。

1.5 HOX 基因

同源框 (homeobox, HOX) 基因是一组编码参与脊椎动物骨骼发育高度保守的转录因子 39 个相关基因。HOX 基因分为 4 个簇: HOXA-D。HOXD 基因在 2q24.1-q33.1 位点形成 9 个基因簇 (HOXD1, 3, 4, 8-13)。该基因簇在骨骼和肢体形态发生中起决定作用, 尤其是 5' HOXD 基因 (副同源群 9-13)。HOXD9 基因不仅特异性地调节肌肉细胞的生长和分化, 还调节间充质细胞向新骨和软骨的分化, 这可能影响髌骨形状的发育和股骨头的位置。这样, HOXD9 基因可能是 DDH 发生的部分病因。研究者在中国汉族女性人群中进行了一项病例对照研究, 以调查 HOXD9 与 DDH 发展的关系。研究人员从患者和健康对照组的血液样本中分离出外周血白细胞的基因组 DNA, 患者组包括单侧或双侧 DDH 患者。在两组之间进行比较后, 只有 1 个有出显著差异。本研究在中国汉族女性人群中建立了 HOXD9 基因启动子区的 1 个标记 SNP (rs711819) 与 DDH 之间的关联, 包括单侧和双侧。另一项研究检测了参与肢体发育的 HOXB9 基因在中国汉族 DDH 患者 17 号染色体上的作用, 表明 SNP rs2303486 可能与 DDH 的严重程度有关。尽管通过上述研究, 该变异与 DDH 发生和严重程度之间的关系已得到充分证实, 但确切的致病机制尚未确定^[23, 24]。

1.6 COL1A1 基因

I 型胶原蛋白 α 链 (collagen type 1 alpha 1, COL1A1) 基因编码 I 型胶原蛋白。一项病例对照研究对 COL1A1 基因启动子进行测序, 以检测变异, 并证明它是新的 DDH 候选基因。在 10 例患者中检测到 COL1A1 基因启动子的 3 种变异, 这表明总变异率较高趋于 DDH 的发生。需要进行后续研究, 以验证导致 DDH 发生的致病机制^[25]。

1.7 T-box 基因

T-box 家族的基因首先在小鼠中发现, 随后在人类基因组中发现, 其参与轴向发育。尤其是人类的 Tbx4 基因, 位于 17q21-q22 染色体上, 大小为 27 857 bp, 是脊椎动物胚胎发育过程中后肢生长及其识别的关键调节因子。因此, 该基因核苷酸序列的改变可能导致骨骼形成异常。考虑到 Tbx4 基因在肢体发育中的作用, 对中国单侧和双侧 DDH 儿童群体进行了病例对照研究, 发现位于 Tbx4 基因外显子的 rs3744448 SNP 仅在男性受试者的显性模型中与 DDH 相关^[26, 27]。

1.8 ASPN 基因

无孢蛋白 (asporin, ASPN) 是富含亮氨酸的小重复蛋白家族 (SLRPs) 的细胞外基质蛋白, 已知其参与骨形成。一项针对汉族人群的病例对照研究表明, ASPN 基因的 D 重复序列多态性与 DDH 之间存在相关性。该基因编码一种细胞外基质 (ECM) 软骨蛋白 ASPN, 它是富含亮氨酸的小重复蛋白家族的成员。TGF β 1 是肌腱软骨膜细胞和成纤维细胞的调节因子。ASPN 可以与 TGF β 1 结合, 并阻止其与 TGF β II 型受体的相互作用, 从而抑制 TGF β /Smad 信号传导和诱导软骨生成。BMP2 (骨形态发生蛋白 2) 是一个 TGF β 家族成员, 参与软骨膜细胞和成骨细胞的分化和增殖。ASPN 还可以与 BMP2 结合并抑制 BMP2/Smad 信号。ASPN 天冬氨酸 D 重复序列多态性最初与骨关节炎相关, D14 等位基因比其他等位基因对 TGF β 1 活性的抑制更强。因此, 抑制 TGF β /Smad 和 BMP2/Smad 信号可能导致骨骼部分发育延迟, 减少肌腱和筋膜中成纤维细胞的增殖, 从而导致髌关节囊松弛而发生关节脱位^[28, 29]。

2 DDH 和其他并存病

除了 DDH 之外, 一些基因还会导致其他肌肉骨骼疾病, 研究显示 ASPN D 重复序列 (D14 等位基因) 多态性和 GDF5 基因突变 (rs143383) 不仅与 DDH 有关, 还与腰椎间盘退变和膝关节骨关节炎有关。22 例人类 GDF5 基因突变导致多种骨骼异常, 如肢端系膜发育不良 Hunter-Thompson 或 Grebe 型、Grebe 型软骨发育不良、23 例短指型 C 和骨软骨发育不良^[30, 31]。一项单中心研究表明髌关节发育不良与成骨不全 (OI) 相关, 成骨不全是遗传性骨骼疾病, 通常是由于编码 I 型胶原 α 链的 2 个基因 COL1A1 和 COL1A2 中的 1 个基因突变所致。本研究描述了髌关节发育不良与 I 型胶原 C-前肽突变的关系, C-前肽突变的存在可能是髌关节发育不良的危险因素。据报道, 髌关节发育不良与韧带松弛相关疾病之间也存在关联, 如唐氏综合征、埃勒斯-丹洛综合征、拉森综合征、马凡氏综合征和 OI^[32-34]。

3 小结

家族遗传学、全基因组筛查等系列研究表明, 家族性 DDH 是一种定位于染色体 4q35 的常染色体显性遗传疾病, 2 个位置分别位于染色体 13q22 和 600 染色体 17q21。美国一个 18 人 DDH 多代家系参与的

病例对照研究,从咽拭子和血液样本中分离出的DNA通过基因芯片映射250K分析进行全基因组扫描(Affymetrix),成功地将DDH突变基因定位在染色体17q21上一个4Mb大小的区域,在SNP rs16949053处,发现比值(LOD)得分的最大对数为1.82,其位于17号染色体p项的45844439bp处。LOD得分为正的区域从rs2597165扩大到rs996379,大约4Mb。除此之外,该家系的系谱分析揭示了DDH的常染色体显性遗传特征,同时否定了X连锁遗传假说。综上所述,WISP3和CX3CR1基因的改变可能导致软骨形成和软骨细胞发育异常,WISP3的GGCGG单倍型可能是DDH的生物标志物,对DDH的诊断非常有用。UQCC、HOX和T-box基因的改变是软骨生成和骨骼发育异常的原因。7号染色体上的HOX单核苷酸多态性rs2303486和T-box单核苷酸多态性rs3744448已被确定与DDH相关。PAPPA2是一种在骨和软骨发育中起关键作用的蛋白酶,因此可能的突变与DDH相关。关于TGFB基因家族,IL-6和TGFB1的异常相互作用导致异常的纤维、骨、软骨组织形成。GDF5多态性与DDH之间的正相关已经得到证实。GDF5的SNP rs143384需要进一步研究,作为DDH发生的可能变体。上述所有基因都已被证明与DDH编码因子的形成有关,DDH编码因子参与炎症、四肢生长以及骨、软骨、韧带和其他骨骼成分的形成。在病因病理学上这些基因的突变或错误表达导致病理产物的产生,从而导致DDH的发生^[35, 37]。DDH是一种复杂的疾病,遗传成分在DDH的病因中起着至关重要的作用。DDH发生的具体病理生理途径尚不明确,在中国和高加索人群的研究中发现了几个DDH易感基因。但是DDH的遗传基础在很大程度上仍然未知,专家建议更大样本研究并在DDH家族中进行进一步研究。对已经确定和新发现的与DDH发生相关的基因进行进一步的基因组研究,可以更好地了解DDH的遗传学和致病机制^[38, 40]。

参考文献

- [1] Klisic PJ. Congenital dislocation of the hip—a misleading term [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1989, 71 (1): 136–140.
- [2] 范宗峙, 严亚波, 徐会法, 等. 325例发育性髋关节发育不良患儿延误确诊影响因素分析 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (17): 1566–1571.
- [3] Kotlarsky P, Haber R, Bialik V, et al. Developmental dysplasia of the hip: What has changed in last 20 years [J]. *World J Orthop*, 2015, 6 (11): 886–901.
- [4] 刘涛, 苟攀, 刘星. 发育性髋关节发育不良治疗中辅具的使用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (17): 1588–1591.
- [5] Thallinger C, Pospischill R, Ganger R, et al. Long-term results of anationwide general ultrasound screening system for developmental disorders of the hip: the Austrian hip screening program [J]. *J Child Orthop*, 2014, 8 (1): 3–10.
- [6] Harsanyi S, Zamborsky R, Krajciova L, et al. Developmental dysplasia of the hip: a review of etiopathogenesis, risk factors, and genetic aspects [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56 (4): 153.
- [7] Zomar BO, Mulpur KI, Schaeffer EK. Examining the short-term natural history of developmental dysplasia of the hip in infancy: a systematic review [J]. *Indian J Orthop*, 2021, 55 (6): 1372–1387.
- [8] Bohacek I, Plecko MT, Duvancic T, et al. Current knowledge on the genetic background of developmental dysplasia of the hip and the histomorphological status of the cartilage [J]. *Croat Med J*, 2020, 61 (3): 260–270.
- [9] Chochinov HM, McClement SE, Hack TF, et al. Health care provider communication: apirical model of therapeutic effectiveness [J]. *Cancer*, 2013, 119 (9): 1706–1713.
- [10] Zhu Z, Zheng Z, Zhang F, et al. Causal associations between risk factors and common diseases inferred from GWAS summary data [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 1–12.
- [11] Carrasco-Ramiro F, Peiró-Pastor R, Aguado B. Human genomics projects and precision medicine [J]. *Gene Ther*, 2017, 24 (9): 551–561.
- [12] Shi D, Dai J, Ikegawa S, et al. Genetic study on developmental dysplasia of the hip [J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42: 1121–1125.
- [13] Basit S, Hannan MA, Khoshhal KI. Developmental dysplasia of the hip: usefulness of next generation genomic tools for characterizing the underlying genes—a mini review [J]. *Clin Genet*, 2016, 90: 16–20.
- [14] Zhang J, Yan M, Zhang Y, et al. Association analysis on polymorphisms in WISP3 gene and developmental dysplasia of the hip in Han Chinese population: a casecontrol study [J]. *Gene*, 2018, 664: 192–195.
- [15] Feldman GJ, Parvizi J, Sawan H, et al. Linkage mapping and whole exome sequencing identify a shared variant in CX3CR1 in a large multi-generation family [J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29: 238–241.
- [16] Li L, Wang X, Zhao Q, et al. CX3CR1 polymorphisms associated with an increased risk of developmental dysplasia of the hip in human [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35: 377–380.
- [17] Nejadhosseini M, Haerian H, Shirkoobi R, et al. Evaluation of CX3CR1 gene DNA methylation in developmental dysplasia of the hip (DDH) [J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17 (1): 436–442.
- [18] Yang W, Jin G, Qian K, et al. Comprehensive bioinformatics analysis of susceptibility genes for developmental dysplasia of the hip [J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2022, 11 (2): 70–80.
- [19] Cheng B, Jia YM, Wen Y, et al. Integrative analysis of MicroRNA and mRNA sequencing data identifies novel candidate genes and pathways for developmental dysplasia of hip [J]. *Cartilage*, 2021, 13 (2): 1618S–1626S.

- [20] Shi D, Sun W, Xu X, et al. A replication study for the association of rs726252 in PAPP2 with developmental dysplasia of the hip in Chinese Han population [J]. *BioMed Res Int*, 2014, 2014: 979520.
- [21] Harsanyi S, Zamborsky R, Krajciova L, et al. Genetic study of IL6, GDF5 and PAPP2 in association with developmental dysplasia of the hip [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12 (7): 986–998.
- [22] 郑昊天, 王晓萍, 柳海平, 等. PI3K/AKT 信号通路在非创伤股骨头坏死的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (17): 1592–1596.
- [23] Yan WJ, Zheng LM, Xu XQ, et al. Heterozygous LRP1 deficiency causes developmental dysplasia of the hip by impairing triradiate chondrocytes differentiation due to inhibition of autophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119 (37): 95–106.
- [24] Hao Z, Dai J, Shi D, et al. Association of a single nucleotide polymorphism in HOXB9 with developmental dysplasia of the hip: a case-control study [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32: 179–182.
- [25] Xu RJ, Jiang X, Lu JL, et al. Genetic variant of COL11A2 gene is functionally associated with developmental dysplasia of the hip in Chinese Han population [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (9): 7694–7703.
- [26] 移穷, 刘众成, 路凡, 等. TUG1 在骨肉瘤发病中的作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (9): 806–806.
- [27] Wang K, Shi D, Zhu P, et al. Association of a single nucleotide polymorphism in Tbx4 with developmental dysplasia of the hip: a case-control study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18: 1592–1595.
- [28] Shi D, Dai J, Zhu P, et al. Association of the D repeat polymorphism in the ASPN gene with developmental dysplasia of the hip: a case-control study in Han Chinese [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13: R27–38.
- [29] Trekkie S, Onay T, Akgülle AH, et al. The association of interleukin-6 (IL-6) -572G/C and transforming growth factor beta 1 (TGFB1) 29C/T single nucleotide polymorphisms (SNPs) with developmental dysplasia of the hip: a case control study [J]. *Acta Chir Orthop Traumatol*, 2021, 88 (5): 339–343.
- [30] Baghdadi T, Nejadhosseinian M, Shirkoohi R, et al. DNA hypermethylation of GDF5 in developmental dysplasia of the hip (DDH) [J]. *Mol Genet Genomic Med*. 2019, 7 (9): 881–888.
- [31] Kishta W, Abduljabbar FH, Gdalevitch M, et al. Hip dysplasia in children with osteogenesis imperfecta: association with collagen type I C-propeptide mutations [J]. *J Pediatr Orthop*, 2017, 37: 479–483.
- [32] Gumus E, Temiz E, Sarikaya B, et al. The association between BMP-2, UQCC1 and CX3CR1 polymorphisms and the risk of developmental dysplasia of the hip [J]. *Indian J Orthop*, 2020, 55 (1): 169–175.
- [33] Zhao L, Pan H, Wang J, et al. Two single nucleotide polymorphisms in the GDF5 gene are associated with development dysplasia of the hip in Chinese female population [J]. *Sci Chin Life Sci*, 2013, 56: 1063–1065.
- [34] Jawadi AH, Wakeel A, Tamimi W, et al. Association analysis between four vitamin D receptor gene polymorphisms and developmental dysplasia of the hip [J]. *J Genet*, 2018, 97 (4): 925–930.
- [35] Zamborsky R, Kokavec M, Harsanyi S, et al. Developmental dysplasia of hip: perspectives in genetic screening [J]. *Med Sci (Basel)*, 2019, 7 (4): 59–70.
- [36] Gkiatas I, Boptsi A, Tserga D, et al. Developmental dysplasia of the hip: a systematic literature review of the genes related with its occurrence [J]. *Paediatrics*, 2019, 4: 595–601.
- [37] Chen YF, Li LY, Wang EB, et al. Abnormal expression of Pappa2 gene may indirectly affect mouse hip development through the IGF signaling pathway [J]. *Endocrine*, 2019, 65 (2): 440–450.
- [38] Sadat-Ali M, Al-Habdan IM, Bubshait DA. Genetic influence in developmental dysplasia of the hip in Saudi Arabian children due to GDF5 polymorphism [J]. *Biochem Genet*, 2018, 56 (6): 618–626.
- [39] Yan W, Hao Z, Tang S, et al. A genome-wide association study identifies new genes associated with developmental dysplasia of the hip [J]. *Clin Genet*, 2019, 95 (3): 345–355.
- [40] Harsanyi S, Zamborsky R, Kokavec M, et al. Genetics of developmental dysplasia of the hip [J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63 (9): 1039–1046.

(收稿:2022-07-09 修回:2022-11-13)
(同行评议专家:臧建成 陈坚锋)
(本文编辑:宁桦)