

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0657

文章编号 1671-8852(2026)02-0149-07

先天性髋关节发育不良与骨关节炎发病风险无因果 关联:一项双样本孟德尔随机化研究

程鹏飞 陈海涛 刘思怡 文印宪 陈廖斌

武汉大学中南医院关节与运动医学科 湖北 武汉 430071

摘要 目的:通过双样本孟德尔随机化(MR)分析,从遗传预测的角度揭示先天性髋关节发育不良(DDH)对负重关节骨关节炎(OA)的潜在影响。方法:通过双样本孟德尔随机化分析,探讨DDH与膝关节、髋关节和脊柱等负重关节OA之间的潜在因果关系。所有数据均来源于公开可用的数据库。采用简单模型、加权模型、逆方差加权法(IVW)、加权中位数法和MR-Egger法,评估DDH对OA的因果影响。此外,利用MR-PRESSO和MR-Egger方法进行敏感性分析以评估多效性,并通过Cochran's Q统计量评估异质性。结果:根据IVW的结果,DDH与HOA之间可能不存在相关性($OR=1.019, P>0.05$)。MR分析的结果表明DDH与膝关节OA无相关性(IVW: $OR=1.020, P>0.05$)。DDH与脊柱OA同样不相关($OR=1.000, P>0.05$)。所有分析中均未发现水平多效性或异质性。结论:没有足够的证据表明先天性髋关节发育不良和负重关节骨关节炎之间存在因果关联。

关键词 孟德尔随机化;骨关节炎;先天性髋关节发育不良;全基因组关联研究

中图分类号 R684.3

文献标志码 A

No genetic causal relationship between developmental dysplasia of the hip and the osteoarthritis of the weight-bearing joints: A two-sample Mendelian randomization study

CHENG Pengfei, CHEN Haitao, LIU Siyi, WEN Yinxian, CHEN Liaobin

Division of Joint Surgery and Sports Medicine, Department of Orthopedic Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To reveal the potential effects of developmental hip dysplasia (DDH) on the osteoarthritis (OA) of the weight-bearing joints by using two-sample Mendelian randomization (MR) analysis to explore the genetic relationship. **Methods:** A two-sample Mendelian randomization study was conducted to investigate the potential causal relationship between DDH and OA in weight-bearing joints such as the knee, hip, and spine. All data were sourced from publicly available databases. Various methods, including simple and weighted models, inverse variance-weighted (IVW) method, weighted median, and MR-Egger were utilized to evaluate the causal impact of DDH on OA. Sensitivity analyses were performed using the MR-PRESSO and MR-Egger methods to assess for pleiotropy. Additionally, the influence of outliers was examined using the leave-one-out test. Heterogeneity was evaluated using Cochran's Q statistics, and the IVW method was utilized in the MR-Egger regression. **Results:** According to the results of IVW, there might not be a causal relationship between DDH and hip OA ($OR=1.019$,

作者简介:程鹏飞,男,1999—,医学硕士生,主要从事骨关节炎疾病研究,E-mail:chengpf@whu.edu.cn;陈海涛,男,1990—,医学博士,主治医师,主要从事骨关节炎、软骨疾病研究,E-mail:chenht33@sina.com;程鹏飞、陈海涛为本文共同第一作者。

通信作者:陈廖斌,E-mail:lbchen@whu.edu.cn。

$P>0.05$). The MR analysis did not support a causal effect of genetically predicted DDH on the risk of knee OA (IVW: $OR=1.020$, $P>0.05$). DDH was also not associated with spinal OA ($OR=1.000$, $P>0.05$). There was no horizontal pleiotropy or heterogeneity in all analyses. **Conclusion:** DDH might not be a causal factor for OA of the weight-bearing joints (including knee, hip, and spine).

Key Words Mendelian Randomization; Osteoarthritis; Developmental Dysplasia of the Hip; Genome-Wide Association Studies

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的老年退行性关节疾病,其特征是关节软骨丧失、滑膜炎和全关节的炎症^[1]。OA可以发生在任何关节,但主要表现为负重关节的症状,如膝关节、髋关节和腰椎,关节症状通常表现为僵硬、疼痛和畸形,从而严重降低患者的生活质量^[2]。根据2017年的全球数据,OA的年龄标化患病率和年发病率分别为每10万人3 754.2例和181.2例,较前增长9.3%和8.2%^[3]。随着人口老龄化的增长,OA将显著加重公共卫生和健康的负担^[4-5]。因此,研究与OA相关的风险因素是有必要的(包括但不限于年龄、性别、肥胖、机械因素和遗传因素)^[6]。

先天性髋关节发育不良(developmental dysplasia of the hip, DDH)是一种在出生时或婴幼儿期出现的髋关节结构异常,主要表现为股骨头与髋臼在形态或相对位置上存在偏离。基于欧洲和亚洲的人群流行病学数据表明^[8-10], DDH可能导致显著的关节疼痛和髋关节功能障碍^[7],是髋关节OA和髋关节全置换手术的相关风险因素。腰椎-骨盆-股骨的平衡是机械传导和身体运动中的关键动态联系。因此,髋关节的机械性异常往往引起其他负重关节(如脊柱、膝关节和踝关节)的运动模式改变^[11]。然而,由于观察性研究固有的局限性,如混杂因素偏倚和逆向因果偏倚,DDH是否在遗传上是负重关节OA的致病因素尚需进一步研究。

全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)能显著识别出与常见复杂疾病相关的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNPs)。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析能通过利用SNPs作为工具变量(instrumental variables, IVs)来研究风险因素与疾病结果之间的关系。由于基因型在疾病进展之前就已经存在,且通常在出生后独立于生活方式或环境因素,因此这种技术能够减少混淆因素,并避免逆向因果关系偏倚^[12]。

本研究利用已有的数据库,将DDH相关的潜在遗传变量作为IVs,负重关节的关节炎作为结局,进行双样本孟德尔随机化分析。本研究探讨了

DDH对主要负重关节OA风险的影响,并弥补了现有的诊疗指南证据的空白,为DDH与髋关节OA相关性研究提供了更高质量的研究证据。

1 材料与方法

1.1 研究概览 该研究采用了双样本MR法来研究DDH与OA风险及其亚型之间的因果关系。数据来自公开共享的数据库,可以在先前的研究中找到伦理引文及批号。

1.2 数据来源 与DDH相关的基因数据来自一项芬兰的GWAS研究,该研究收集了3 180个DDH样本和409 001个保存在FinnGen公共数据R10(finnngenR10Q17LVOTOBROAD)中的对照样本,以确定基因突变。FinnGen研究是一项大规模的基因组学计划,它分析了50多万份芬兰生物库样本,并将基因变异与健康数据关联起来,以了解疾病机制和易感性^[13]。本研究有三个负重关节OA数据来源:脊柱OA(spinal osteoarthritis, SOA)、膝关节OA(knee osteoarthritis, KOA)和髋关节OA(hip osteoarthritis, HOA)。SOA数据来自一项已发表的研究^[14]。该研究包括4 113个脊柱关节炎或脊椎炎样本和480 485个对照样本。KOA数据来自对24 955名KOA患者和378 169名对照患者的研究^[15]。该研究还包括15 704名HOA患者和378 169名对照者的HOA数据。所有具有三种结果数据的人都具有欧洲血统。有关样本特征和估算的全面数据和统计资料,详见发表的研究报告^[15]。

1.3 工具变量的选择 MR是一种利用遗传变异评估暴露因素与结果之间因果关系的方法。它基于以下三个核心假设:(1)相关性假设,遗传变异(通常是SNPs)与暴露因素之间存在密切联系。(2)独立性假设,遗传变异和混淆因素是独立的。(3)排他性假设,遗传变异只通过暴露因素而非其他途径影响结果变量。这三个假设确保了孟德尔随机分析结果的可靠性和有效性。

我们为每个非连锁不平衡的独立SNPs变量设

定了全基因组显著性 P 值($P<5\times 10^{-6}$)。此外,我们还设定了连锁不平衡相关系数 r^2 ($r^2<0.001$),并要求两个SNPs之间有多个碱基($>10\,000\text{ kb}$)。两个SNPs在遗传中往往不会以独立的方式遗传,它们的等位基因会呈现某种程度的依赖性。 r^2 是用来度量两个SNPs之间连锁不平衡程度的一个统计量,范围从0到1。 r^2 值越接近1,表示两个SNPs的遗传关联越强,说明它们的等位基因经常一起遗传。 r^2 值接近0,表示它们几乎是独立遗传的,没有连锁不平衡。此外,我们还根据等位基因频率大于1%的要求进行质控。然后,排除 F 值($F=\beta_{\text{exposure}}^2/SE_{\text{exposure}}^2$) <10 的变异和不相容等位基因的SNPs^[16]。在基因组学中, F 值常用于评估不同遗传群体、不同基因型或不同性状之间的变异。如果 F 值较大,表示组间差异相对组内差异较大,可能存在显著的群体差异。MR分析假定所选的IVs应仅通过暴露变量对结果产生作用。DDH和关节炎可能共享部分遗传基础,导致基因变异影响两者的风险,从而干扰MR分析的因果推断。DDH和关节炎的发生可能与混淆因素(如肥胖、体质指数、臀围等)交互作用,这种交互作用可能带来混淆偏倚。为了避免潜在的混淆因素和多效应偏倚,我们利用Ensembl验证了所选SNPs对DDH的

影响(<http://www.ensembl.org>)。

1.4 数据分析 利用前面提到的数据,通过双样本MR评估DDH与OA之间的关系。使用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger回归(Mendelian randomization-egger)、加权中位数、简单模型和加权模型来评估DDH对OA的病因学影响^[17-18]。如果包含的所有SNPs都符合作为有效工具变量的假设,那么IVW就是生成准统计的前提条件^[17]。因此,当不存在弱IVs时,IVW将作为主要结果。使用MR-Pleiotropy RESidual Sum and Outlier和MR-Egger来研究敏感性^[19]。为了评估异常值的影响,使用“留一检验”。异质性分析采用Cochran's Q 检验和IVW法中的MR-Egger回归法^[20]。如果 $P<0.05$,则表示存在显著的异质性或敏感性。分析使用了R 4.3.3版中的Mendelian Randomization和TwoSample MR包。

2 结果

2.1 研究和数据集概况 关于研究的详细GWAS数据集信息见表1。研究中不存种族差异问题。GWAS数据的来源可参见先前的文献^[13-15],且在暴露和结果数据中不存在样本重叠。

表1 本文中使用的全基因组关联研究数据集详情

暴露/结局	样本量	数据源	第一作者	年份	样本人群
先天性髋关节发育不良	412 181	https://www.finngen.fi/fi	KURKI M I ^[13]	2023	欧洲
膝关节炎	403 124	https://gwas.mrcieu.ac.uk/	TACHMAZIDOU I ^[15]	2019	欧洲
髋关节炎	393 873	https://gwas.mrcieu.ac.uk/	TACHMAZIDOU I ^[15]	2019	欧洲
脊柱关节炎	484 598	https://gwas.mrcieu.ac.uk/	DÖNERTAŞ H M ^[14]	2021	欧洲

2.2 工具变量的特征 根据筛选标准($P<5\times 10^{-6}$, $r^2<0.001$, $10\,000\text{ kb}$),对遗传变异进行了筛选。与暴露相关的IVs的 F 值超过10,表明IVs是弱工具变量的可能性极小。经过去除连锁不平衡和等位基因不兼容的SNPs后,识别出17个与DDH相关的独立SNPs。与暴露相关的详细SNPs信息列在表2中。

2.3 与脊柱OA、膝关节OA和髋关节OA的因果关系 表3总结了DDH与主要负重关节OA的MR统计结果。最终选择了17个与欧洲血统DDH相关的SNPs用于MR统计,以确定DDH与KOA、HOA和SOA之间的因果关联。所有SNPs的 F 值均大于10。根据表3结果,我们发现,基于IVW方法,DDH与KOA和HOA之间没有因果关系(见图1)。此外,加权中位数法、加权模式法、简单模式法和MR-Egger结果与IVW方法的结果一致(见表3)。MR-

PRESSO分析、MR-Egger分析以及Cochran's Q 检验的结果见表4。根据上述结果,本研究中不存在水平多效性,因此将IVW作为相关性的主要统计方法。IVW的结果显示,DDH风险增加与OA风险增加在统计上无显著相关性(HOA: $OR=1.02$, $95\%CI: 0.98\sim 1.06$, $P=0.34$; KOA: $OR=1.02$, $95\%CI: 0.99\sim 1.05$, $P=0.20$)(见表3)。森林图和漏斗图见附图S1、S2(手机扫描本文OSID二维码可见)。因此,我们得出结论,DDH在遗传上与SOA、KOA和HOA并无显著相关性。

2.4 敏感性分析 根据Cochran's Q 检验,使用IVW方法进行孟德尔随机化检验时,未发现异质性(SOA的 $Q=20.94$, $P=0.181$; KOA的 $Q=9.26$, $P=0.902$; HOA的 $Q=14.41$, $P=0.495$)(见表3)。剔除单个样本的分析显示,没有SNPs在因果推断中发挥关键作用(见图2)。

表 2 DDH 的单核苷酸多态性特征

SNPs	染色体	位点	Effect allele	Other allele	EAF	β	标准误	P
rs10908183	11	69 253 016	A	G	0.28	−0.13	0.03	3.12×10^{-6}
rs112725650	7	105 581 285	T	C	0.02	0.39	0.08	3.37×10^{-6}
rs117397313	14	39 356 247	T	C	0.00	0.76	0.17	4.23×10^{-6}
rs12410891	1	39 169 502	C	T	0.04	−0.37	0.08	1.05×10^{-6}
rs141442364	13	40 655 502	G	C	0.02	−0.58	0.12	3.01×10^{-6}
rs143500129	4	111 214 861	T	C	0.01	−1.17	0.24	1.63×10^{-6}
rs1450015	3	36 139 903	T	C	0.16	0.15	0.03	2.91×10^{-6}
rs146587770	11	56 835 917	C	T	0.05	−0.31	0.06	3.93×10^{-7}
rs16941382	17	45 043 508	C	T	0.24	0.13	0.03	4.09×10^{-6}
rs28460841	1	242 111 911	A	G	0.12	−0.19	0.04	1.69×10^{-6}
rs376219	2	7 164 578	G	A	0.35	−0.14	0.03	3.15×10^{-7}
rs526317	18	77 546 641	A	G	0.45	−0.12	0.03	3.74×10^{-6}
rs6702619	1	100 046 246	G	T	0.48	0.18	0.03	1.96×10^{-12}
rs74950927	5	55 738 089	A	G	0.06	−0.27	0.06	2.09×10^{-6}
rs75750709	4	77 504 385	C	T	0.04	0.28	0.06	1.96×10^{-6}
rs9510096	13	22 871 850	G	A	0.31	0.13	0.03	2.41×10^{-6}
rs9648372	7	31 347 587	T	C	0.16	0.16	0.03	9.45×10^{-7}

注:SNPs为单核苷酸多态性, Effect allele 为效应等位基因, Other allele 为非效应等位基因, EAF(effect allele frequency)为效应等位基因频率。

表 3 使用各种分析方法对 DDH 与骨关节炎之间关系的 MR 统计

暴露-结局	MR 方法	SNPs 的数量	OR	95%CI	Association P -value	Cochran's Q Statistic	Heterogeneity P -value
脊柱关节炎	IVW	17	1.000 247	0.999 536~1.000 958	0.496 693	20.941 480	0.180 771
	MR-Egger		1.000 417	0.999 137~1.001 699	0.532 705	20.801 010	0.143 309
	Weighted median		0.999 906	0.999 077~1.000 737	0.825 111		
	Simple mode		0.999 177	0.997 745~1.000 611	0.277 078		
	Weighted mode		0.999 727	0.998 659~1.000 796	0.623 590		
膝关节炎	IVW	17	1.020 101	0.989 320~1.051 840	0.202 980	9.261 246	0.902 266
	MR-Egger		1.038 118	0.984 242~1.094 944	0.189 065	8.641 910	0.895 485
	Weighted median		1.034 088	0.991 069~1.078 976	0.122 062		
	Simple mode		1.040 088	0.973 668~1.111 039	0.260 144		
	Weighted mode		1.038 921	0.985 221~1.095 547	0.177 644		
髋关节炎	IVW	17	1.019 028	0.980 593~1.058 970	0.336 584	14.409 660	0.495 166
	MR-Egger		1.021 243	0.955 259~1.091 786	0.546 592	14.403 590	0.568 223
	Weighted median		1.022 314	0.967 842~1.079 851	0.437 958		
	Simple mode		1.015 891	0.922 383~1.118 879	0.719 990		
	Weighted mode		1.015 891	0.946 733~1.090 101	0.641 235		

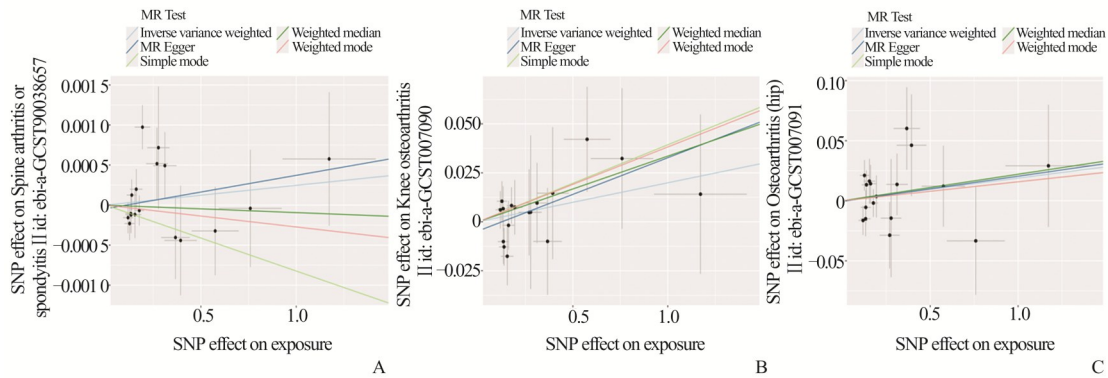
注:MR为孟德尔随机化, SNPs为单核苷酸多态性, MR-Egger为孟德尔随机化 Egger 回归, OR为比值比, CI为置信区间, IVW为逆方差加权法, Weighted median为加权中位数法, Simple mode为简单模式, Weighted mode为加权模式。

3 讨论

基于开放数据库中的遗传数据,我们进行了双样本 MR 分析,以研究髋关节发育不良与骨关节炎风险之间的潜在关联。该分析以 17 个与 DDH 有显著关联的 SNPs 为 IVs。在 MR 估计值方面, IVW、MR-Egger 和 WM 分析的结果是一致的。我们的研

究表明,没有证据表明 DDH 与 SOA、KOA 和 HOA 风险之间存在遗传因果关系。

一般来说, DDH 引起的髋关节 OA 属于继发性 OA 的概念,因为髋关节的机械异常被认为是 DDH 引起髋关节 OA 的初始因素。越来越多的证据表明,软骨下骨弹性和硬度的改变可能是 OA 的诱发因素和典型变化^[21-22]。然而,基于病理和成像分析



A. DDH对脊柱关节炎的因果估计值; B. DDH对膝关节炎的因果估计; C. DDH对髋关节炎的因果估计。

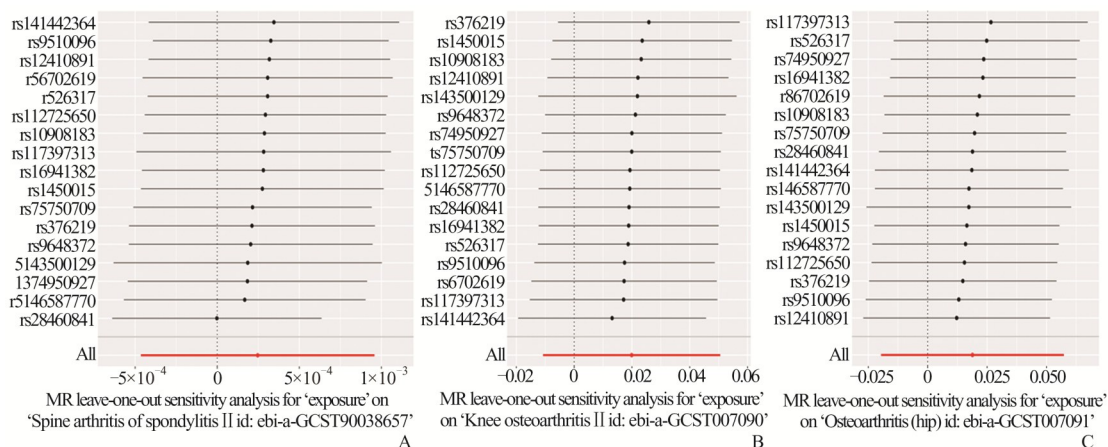
图1 使用不同MR方法绘制的DDH与骨关节炎因果关系散点图

注:每条直线的斜率对应于每种方法的因果估计值,5种MR方法包括逆方差加权法(IVW)、MR-Egger回归、加权中位数、简单模型和加权模型。

表4 DDH与骨关节炎相关的敏感性分析和异质性检验

结局	MR-PRESSO Global test <i>P</i> -value	Main MR results in <i>P</i> value	Egger-intercept
脊柱关节炎	0.21	0.50	-4.57×10^{-5}
膝关节炎	0.91	0.20	-4.71×10^{-3}
髋关节炎	0.60	0.34	-5.86×10^{-4}

注:MR为孟德尔随机化,PRESSO为多态性残差和离群值,Egger为Egger回归。



A. DDH与脊柱关节炎的留一检验; B. DDH与膝关节炎的留一检验; C. DDH与髋关节炎的留一检验。

图2 DDH与骨关节炎之间因果关系的留一检验图

的研究^[23]表明,DDH和OA在软骨下小梁骨的微观结构和生物力学方面存在显著差异。DDH软骨下骨的基因表达改变导致其微结构和生物力学发生变化,这可能在髋关节OA的进展中发挥重要作用,而不是由DDH导致的髋关节机械异常。此外,DDH的遗传易感性越高,其导致髋关节OA发病和进展的速度就越快^[24]。因此,DDH导致的继发性OA和原发性OA的遗传因素可能不同。

尽管以往的流行病学研究已讨论过DDH与OA之间的因果关系,但由于DDH需要长期随访,且不能排除混淆偏倚的影响,因此研究受到限制。

我们的研究首次通过孟德尔随机化进行了研究,并讨论了DDH与OA之间的潜在联系。之前的研究表明,DDH可能会导致继发性HOA,而我们的研究结果表明,DDH本身并不会在基因水平上增加OA的易感性。从遗传学角度来看,DDH与负重关节的OA发病率之间没有明显的相关性。继发于DDH的生物力学改变可能是导致OA的一个重要因素。对于DHH导致的伴有严重半脱位的HOA患者而言,因为通常需要进行植骨和缩短截骨手术,行保髋手术具有相当难度^[25-26]。我们目前的研究结果进一步表明,DDH的早期干预,如髋臼周围截骨术,可

有效保留髋关节,而不必担心因遗传异常导致 HOA。

需要指出的是,本研究存在一定的局限性。首先,考虑到参与者过多,很难准确评估上述数据集中重叠个体的数量。考虑到数据集的来源,重叠率低于 10%^[13, 15]。其次,不同种族和性别的患者在髋关节骨关节炎的形态和病因方面存在明显差异。种族导致的遗传偏差可能会影响 DDH 的发病率^[27]。汇总的 GWAS 数据来自欧洲血统人群,因此我们的结论可能不适用于其他种族群体。此外,由于数据集的限制,我们没有对 DDH 的亚型和年龄进行进一步的分层分析。

样本种群的局限性在分析中可能引发以下影响:效应估计的偏倚和不稳定性,特别是在不同种群之间存在遗传差异或基因与环境交互的情况下。工具变量的有效性和适用性受限,如所选工具变量在不同种群中的效应差异较大或在某些群体中无效。统计功效不足,尤其是在样本量较小的情况下,MR 分析可能无法准确估计因果关系。为了提高孟德尔随机化研究的可靠性,研究者需要在设计和分析过程中考虑种群多样性、种群间的遗传异质性和环境差异,可能需要在不同种群中进行独立的验证研究,或使用跨种群的基因变异作为工具变量进行广泛的因果推断。

最后,所选暴露 SNPs 的相关性 $P < 10^{-6}$,本研究纳入的 SNPs 符合有效 IVs 的假设。所选 IVs 符合 $F > 10$ 的检验强度。对异质性和多效性的分析没有发现任何会影响结果稳定性的 SNPs,因此我们的结论相对可靠。

我们的研究结果校正了之前的观点,即在遗传因素上 DDH 与负重关节 OA 风险增加不相关,且 DDH 继发的生物力学改变可能是一个重要的潜在因素。我们的结果表明,早期干预(幼儿期矫形或青年期进行外科干预)DDH 可能对防止髋关节 OA 有效,但这一点需要进一步的随机对照试验深入研究。

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



参考文献

- [1] TONG L P, YU H, HUANG X Y, et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches[J]. Bone Res, 2022, 10: 60.
- [2] KATZ J N, ARANT K R, LOESER R F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review[J]. JAMA, 2021, 325(6): 568-578.
- [3] SAFIRI S, KOLAH A A, SMITH E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 819-828.
- [4] LIU Q, NIU J B, LI H, et al. Knee symptomatic osteoarthritis, walking disability, NSAIDs use and all-cause mortality: Population-based Wuchuan osteoarthritis study[J]. Sci Rep, 2017, 7: 3309.
- [5] CROSS M, SMITH E, HOY D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(7): 1323-1330.
- [6] ALLEN K D, THOMA L M, GOLIGHTLY Y M. Epidemiology of osteoarthritis[J]. Osteoarthr Cartil, 2022, 30(2): 184-195.
- [7] NUNLEY R M, PRATHER H, HUNT D, et al. Clinical presentation of symptomatic acetabular dysplasia in skeletally mature patients[J]. J Bone Joint Surg Am, 2011, 93(Suppl 2): 17-21.
- [8] SABERI HOSNIJEH F, ZUIDERWIJK M E, VERSTEEG M, et al. Cam deformity and acetabular dysplasia as risk factors for hip osteoarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(1): 86-93.
- [9] SATO T, YAMATE S, UTSUNOMIYA T, et al. Life course epidemiology of hip osteoarthritis in Japan: A multicenter, cross-sectional study[J]. J Bone Joint Surg Am, 2024, 106(11): 966-975.
- [10] ROGERS B A, GARBEDIAN S, KUCHINAD R A, et al. Total hip arthroplasty for adult hip dysplasia[J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(19): 1809-1821.
- [11] HUSSON J L, MALLET J F, HUTEN D, et al. The lumbar-pelvic-femoral complex: applications in hip pathology[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2010, 96(4 Suppl): S10-S16.
- [12] EBRAHIM S, DAVEY SMITH G. Mendelian randomization: Can genetic epidemiology help redress the failures of observational epidemiology? [J]. Hum Genet, 2008, 123(1): 15-33.
- [13] KURKI M I, KARJALAINEN J, PALTA P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. Nature, 2023, 613: 508-518.
- [14] DÖNERTAŞ H M, FABIAN D K, FUENTEALBA M, et al. Common genetic associations between age-related diseases[J]. Nat Aging, 2021, 1: 400-412.
- [15] 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: 230-236.

- [16] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading Mendelian randomisation studies: A guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- [17] HARTWIG F P, DAVIES N M, HEMANI G, et al. Two-sample mendelian randomization: Avoiding the downsides of a powerful, widely applicable but potentially fallible technique[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45 (6): 1717-1726.
- [18] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [19] 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: 693-698.
- [20] BOWDEN J, HEMANI G, DAVEY SMITH G. Invited commentary: Detecting individual and global horizontal pleiotropy in mendelian randomization - a job for the humble heterogeneity statistic?[J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(12): 2681-2685.
- [21] CHEN Y, HU Y, YU Y E, et al. Subchondral trabecular rod loss and plate thickening in the development of osteoarthritis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(2): 316-327.
- [22] MILLER G D. Orthopedic case study: Adult orthopedics - bilateral total hip arthroplasty[J]. *ONA J*, 1977, 4 (11): 281-289.
- [23] CHU L Y, HE Z H, QU X H, et al. Different subchondral trabecular bone microstructure and biomechanical properties between developmental dysplasia of the hip and primary osteoarthritis[J]. *J Orthop Transl*, 2020, 22: 50-57.
- [24] YOSHINO S, YAMAGUCHI R, TANAKA H, et al. Family history of developmental dysplasia of the hip is a risk factor for the progression of hip osteoarthritis [J]. *J Arthroplasty*, 2024, 39(2): 393-397. e1.
- [25] NAKASHIMA Y, ISHIBASHI S, KITAMURA K, et al. 20-year hip survivorship and patient-reported outcome measures after transpositional osteotomy of the acetabulum for dysplastic hips[J]. *Bone Joint J*, 2022, 104-B(7): 767-774.
- [26] SANCHEZ-SOTELO J, BERRY D J, TROUSDALE R T, et al. Surgical treatment of developmental dysplasia of the hip in adults: II . Arthroplasty options [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2002, 10(5): 334-344.
- [27] YOSHIMURA N, CAMPBELL L, HASHIMOTO T, et al. Acetabular dysplasia and hip osteoarthritis in Britain and Japan[J]. *Br J Rheumatol*, 1998, 37(11): 1193-1197.

(2024-08-30 收稿)

编辑 张 峻