

# 膝关节骨性关节炎患者 ADAM12, CALCA 基因多态性与疾病易感性的关联分析

李 昆, 安丽欣, 刘 健, 张 倩, 刘籽序 (秦皇岛市第一医院风湿免疫科, 河北秦皇岛 066000)

**摘要:** 目的 探究膝关节骨性关节炎 (KOA) 患者去整合素金属蛋白酶 12 (ADAM12) 基因 rs1044122, 降钙素相关多肽  $\alpha$  (CALCA) 基因 rs1553005 位点的多态性与疾病易感性的关联性。方法 选取 2022 年 1 月 ~ 2024 年 1 月秦皇岛市第一医院收治的 188 例 KOA 患者作为研究对象。另选取同期在医院体检的 100 例健康者作为对照组。应用 PCR+ 凝胶成像系统分析 ADAM12 基因 rs1044122 和 CALCA 基因 rs1553005 位点的多态性; 比较对照组和 KOA 组等位基因和基因型频率分布差异; Logistic 回归模型分析 ADAM12 基因 rs1044122 和 CALCA 基因 rs1553005 位点在三种遗传模型下 (共显性、显性和隐性) 与 KOA 易感性的关系。结果 ADAM12 基因 rs1044122 和 CALCA 基因 rs1553005 位点的基因型在对照组和 KOA 组的分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 (均  $P > 0.05$ ), 具有群体代表性。与对照组相比, KOA 组 ADAM12 rs1044122 位点等位基因 C 频率 (41.49% vs 32.00%) 明显升高, CALCA rs1553005 位点等位基因 C (42.55% vs 30.00%) 和基因型 CC 频率 (18.08% vs 9.00%) 明显升高, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=4.980, 8.715, 8.631$ , 均  $P < 0.05$ )。Logistic 回归模型结果显示, ADAM12 rs1044122 位点在共显性模型 (AA vs CC) 下, CC 基因型发生 KOA 风险显著高于 AA 基因型 (OR=1.656,  $P < 0.05$ ); 显性模型 (AC+CC vs AA) 下, 携带 C 等位基因发生 KOA 风险高于携带 A 等位基因患者 (OR=1.458,  $P < 0.05$ )。CALCA rs1553005 位点在共显性模型 (GG vs CC) 下, CC 基因型发生 KOA 风险显著高于 GG 基因型 (OR=1.643,  $P < 0.05$ ); 显性模型 (GC+CC vs GG)、隐性模型 (GC+GG vs CC) 两种遗传模型下, 携带 C 等位基因发生 KOA 风险均显著高于携带 G 等位基因患者 (OR=1.491, 0.795, 均  $P < 0.05$ )。结论 ADAM12 rs1044122 位点等位基因 C 及 CALCA 基因 rs1553005 位点等位基因 C 和基因型 CC 会增加 KOA 发病风险。关键词: 膝关节骨性关节炎; 单核苷酸多态性; 去整合素金属蛋白酶 12; 降钙素相关多肽  $\alpha$ ; 遗传易感性 中图分类号: R684.3; Q786 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 03-069-06 doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.03.013

## Association Analysis of ADAM12, CALCA Gene Polymorphisms and Disease Susceptibility in Patients with Knee Osteoarthritis

LI Kun, AN Lixin, LIU Jian, ZHANG Qian, LIU Zixu (Department of Rheumatology and Immunology, the First Hospital of Qinhuangdao, Hebei Qinhuangdao 066000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the association between polymorphisms at rs1044122 of the metalloprotease12 (ADAM12) gene and rs1553005 of the calcitonin related peptide alpha (CALCA) gene and disease susceptibility in patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** A total of 188 KOA patients admitted to the First Hospital of Qinhuangdao from January 2022 to January 2024 were selected as the study objects. Another 100 healthy subjects in the same hospital during the same period were selected as the control group. The polymorphisms of ADAM12 rs1044122 and CALCA rs1553005 were analyzed by PCR+ gel imaging system. The frequency distribution of alleles and genotypes was compared between control group and KOA group. Logistic regression model was used to analyze the relationship between ADAM12 rs1044122 and CALCA rs1553005 and susceptibility to KOA under three genetic models (co-dominant, dominant and recessive). **Results** The genotypes of ADAM12 rs1044122 and CALCA rs1553005 in control group and KOA group were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium law (all  $P > 0.05$ ), indicating population representation. Compared with the control group, the allele C frequency (41.49% vs 32.00%) of ADAM12 rs1044122 and the allele C (42.55% vs 30.00%) and genotype CC (18.08% vs 9.00%) frequencies of CALCA rs1553005 in KOA group were significantly increased, with statistical significance ( $\chi^2=4.980, 8.715, 8.631$ , all  $P < 0.05$ ). Logistic regression model showed that in the co-dominant model (AA vs CC) of ADAM12 rs1044122, the risk of KOA occurrence in CC genotype was significantly higher than that in AA genotype (OR=1.656,  $P < 0.05$ ). In the dominant model (AC+CC vs AA), the risk of developing KOA was higher in patients with C allele than in patients with A allele (OR=1.458,  $P < 0.05$ ). Under the codominant model (GG vs CC) of CALCA rs1553005, the risk of KOA in CC genotype was significantly

基金项目: 河北省科技计划项目 (202312011)。

作者简介: 李昆 (1988-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 风湿免疫疾病, 风湿性关节炎治疗, E-mail: 347077320@qq.com。

higher than that in GG genotype (OR=1.643,  $P < 0.05$ ). Under the dominant model (GC+CC vs GG) and recessive model (GC+GG vs CC), the risk of developing KOA with C allele was significantly higher than that with G allele (OR=1.491, 0.795, all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** ADAM12 gene rs1044122 allele C and CALCA gene rs1553005 allele C and genotype CC increased the risk of KOA.

**Keywords:** knee osteoarthritis; single nucleotide polymorphism; a desintegrin and metalloproteinase 12; calcitonin related peptide  $\alpha$ ; genetic susceptibility

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是全球最常见的关节退行性疾病, 以膝关节骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 发病率最高<sup>[1]</sup>。KOA 会破坏关节软骨完整性、导致关节变形、出现软骨下骨板病变和骨质增生, 严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。KOA 发病因素复杂, 其中遗传因素占 20%<sup>[3]</sup>。全基因组关联分析发现了一系列与 KOA 发生和进展相关的易感位点<sup>[4]</sup>。基因多态性是指在同一基因位点可存在两种以上的基因型, 其中单核苷酸多态性 (SNP) 指由于单个核苷酸碱基的改变而导致的核酸序列的多态性, 是 KOA 易感的一个重要因素<sup>[5]</sup>。去整合素金属蛋白酶 12 (a disintegrin and metalloprotease 12, ADAM12) 编码的蛋白质参与细胞外基质的重塑和信号转导过程, 在软骨细胞的增殖、分化以及软骨内成骨等方面具有潜在的调节作用<sup>[6]</sup>。研究表明, 亚洲人 ADAM12 rs1871054 位点的多态性与骨关节炎的遗传易感性相关<sup>[7]</sup>。ADAM12 rs3740199 多态性与墨西哥北部人群的原发性 KOA 显著相关<sup>[8]</sup>。降钙素相关多肽  $\alpha$  (calcitonin related peptide alpha, CALCA) 基因在骨代谢的调节中具有重要作用, 其可以通过影响成骨细胞和破骨细胞的活性参与骨重塑过程<sup>[9]</sup>。CALCA 基因多态性通过选择性剪接产生降钙素原/降钙素或降钙素基因相关肽转录物, 与 OA 发展有关<sup>[10]</sup>。深入研究 ADAM12 和 CALCA 基因多态性与 KOA 易感性的关联, 不仅有助于揭示 KOA 的遗传发病机制, 而且能够为 KOA 的早期诊断、个体化治疗以及预后评估提供潜在的生物标志物和治疗靶点。故本研究旨在探究 ADAM12 rs1044122 和 CALCA rs1553005 位点多态性与 KOA 易感性之间的关系, 以期为 KOA 的防治提供新的理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 1 月 ~ 2024 年 1 月秦皇岛市第一医院收治的 KOA 患者 188 例为研究对象。纳入标准: ①参照中华医学会骨科学分会《中国骨关节炎诊疗指南 (2021 年版)》<sup>[11]</sup> 中“膝骨性

关节炎”的诊断标准; ②年龄 40 ~ 75 岁; ③既往无膝关节炎病史; ④临床资料完整。排除标准: ①继发性 OA, 如经历过膝关节创伤或手术者、先天发育性疾病等; ②炎症性关节炎 (类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、脊柱关节炎、血友病性关节炎、痛风等); ③有糖尿病、心脏病、传染病、精神病等全身重大精神疾病者。另选取同期体检的 100 例健康人群为对照组。本研究经医院医学伦理委员会审核通过 (伦理审批号 20211202), 所有患者及家属知情并同意本研究。

1.2 仪器与试剂 DNA 测序仪, 9700 型 PCR 仪, NanoDrop2000 仪, MassARRAY Nanodispenser RS1000 点样仪, MALDI-TOF 质谱仪, ABI 3730XL 型测序仪 (美国 ABI 公司); 超微量紫外分光光度计 (美国 Thermo Scientific 公司); DNA 提取试剂盒 (南京中科拜尔)。

## 1.3 方法

1.3.1 血液采集及处理: 采集所有研究对象入院次日和对照组体检当日空腹静脉血 4ml, 室温 3 500r/min 离心 10min, 分离血浆和血细胞。按照 DNA 提取试剂盒操作说明提取所有样本的基因组 DNA, 使用超微量紫外分光光度计检测 DNA 的浓度和纯度。

1.3.2 ADAM12 和 CALCA 基因 SNP 检测: 应用 MassArray 系统对 ADAM12 rs1044122 位点和 CALCA rs1553005 位点进行分型。经过 PCR 反应, 反应程序为 95℃ 5min, 94℃ 20s, 56℃ 30s, 72℃ 1min, 共 45 个循环; 72℃ 3min。然后进行碱性磷酸酶反应去除 PCR 产物中游离的脱氧核苷酸三磷酸 (deoxy nucleotide triphosphates, dNTPs), 反应程序为 37℃ 20min, 85℃ 5min, 后行单碱基延伸反应。利用树脂纯化延伸产物, 使用质谱仪进行分析。ADAM12 rs1044122 位点和 CALCA rs1553005 位点的引物序列见表 1, 由生工生物工程 (上海) 有限公司合成。

表 1 ADAM12 和 CALCA 基因 SNP 位点引物序列

基因 SNP	上游引物	下游引物	产物长度 (bp)
ADAM12 rs1044122	5'-AGGCACCGAGAAGTTAAGCA	5'-GACATCAGCAGACCCCTCAA-3'	244
rs1044122 延伸引物		5'-AGGAAGCACTCGCTGAGTTG-3'	
CALCA rs1553005	5'-CCGGGTACTCTTCAGATCC-3'	5'-ATCAGCAGACCCCTCAACAA-3'	140
rs1553005 延伸引物		5'-CTCAGTGACTCATCTTTGAA-3'	

1.3.3 临床资料收集: 收集所有受试者资料, 包括年

龄、性别、身体质量指数 (BMI)、收缩压 (SBP)、

舒张压 (DBP)、吸烟史、饮酒史、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 - 胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白 - 胆固醇 (LDL-C) 等。

1.4 统计学分析 采用 SPSS23.0 软件进行统计学处理, 计数资料以  $n(\%)$  表示, 采用  $\chi^2$  检验。基因型是否符合 Hardy-Weinberg 平衡检验, 采用  $\chi^2$  拟合优度检验。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验。

Logistic 回归模型分析 ADAM12 rs1044122 位点和

CALCA rs1553005 位点在三种遗传模型 (共显性、显性和隐性) 下与 KOA 易感性的关系,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 KOA 组临床资料比较 见表 2。对照组与 KOA 组年龄、性别、BMI, SBP, DBP, 吸烟史、饮酒史、TG, TC, HDL-C, LDL-C 比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

表 2 对照组与 KOA 组临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

项 目	对照组 (n=100)	KOA 组 (n=188)	$\chi^2/t$ 值	P 值
年龄 (岁)	60.95 $\pm$ 5.06	61.37 $\pm$ 5.11	0.666	0.506
性别	男 39(39.00)	78(41.49)	0.168	0.682
	女 61(61.00)	110(58.51)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.62 $\pm$ 1.43	23.36 $\pm$ 1.38	1.487	0.138
SBP (mmHg)	120.67 $\pm$ 9.82	121.15 $\pm$ 9.87	0.394	0.694
DBP (mmHg)	80.23 $\pm$ 5.02	80.64 $\pm$ 5.18	0.646	0.519
吸烟史	32(32.00)	56(29.79)	0.151	0.698
饮酒史	39(39.00)	67(35.64)	0.317	0.573
TG(mmol/L)	1.31 $\pm$ 0.49	1.28 $\pm$ 0.43	0.537	0.592
TC(mmol/L)	4.16 $\pm$ 0.75	4.09 $\pm$ 0.68	0.802	0.423
HDL-C(mmol/L)	1.23 $\pm$ 0.19	1.20 $\pm$ 0.16	1.418	0.157
LDL-C(mmol/L)	2.45 $\pm$ 0.25	2.42 $\pm$ 0.22	1.050	0.295

2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验 见表 3。ADAM12 rs1044122 和 CALCA rs1553005 位点的基因型在对照组和 KOA 组的分布均符合 Hardy-Weinberg 平

衡定律 ( $\chi^2=0.012, 0.011, < 0.001, < 0.001$ , 均  $P > 0.05$ ) , 具有群体代表性。

表 3 HardyWeinberg 遗传平衡检验 [ $n(\%)$ ]

SNP	基因型	对照组 (n=100)		KOA 组 (n=188)	
		实际频数	理论频数	实际频数	理论频数
ADAM12 rs1044122	AA	46(46.00)	46.24	64(34.04)	64.36
	AC	44(44.00)	43.52	92(48.94)	91.28
	CC	10(10.00)	10.24	32(17.02)	32.36
CALCA rs1553005	GG	49(49.00)	49.00	62(32.98)	62.04
	GC	42(42.00)	42.00	92(48.94)	91.91
	CC	9(9.00)	9.00	34(18.08)	34.04

2.3 对照组和 KOA 组 ADAM12 rs1044122 和 CALCA rs1553005 等位基因及基因型频率分布 见表 4。与对照组相比, KOA 组 ADAM12 rs1044122 位点等位基因 C 频率明显升高, CALCA rs1553005 位点等位基因 C 和基因型 CC 频率明显升高, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=4.980, 8.715, 8.631$ , 均  $P < 0.05$ )。

示, ADAM12 rs1044122 位点在共显性模型 (AA vs CC) 下, CC 基因型发生 KOA 风险显著高于 AA 基因型 ( $P < 0.05$ ) ; 显性模型 (AC+CC vs AA) 下, 携带 C 等位基因发生 KOA 风险高于携带 A 等位基因患者 ( $P < 0.05$ )。CALCA rs1553005 位点在共显性模型 (GG vs CC) 下, CC 基因型发生 KOA 风险显著高于 GG 基因型 ( $P < 0.05$ ) ; 显性模型 (GC+CC vs GG)、隐性模型 (GC+GG vs CC) 两种遗传模

2.4 ADAM12 和 CALCA 基因多态性与 KOA 易感性的关联分析 见表 5。Logistic 回归模型结果显

型下,携带 C 等位基因发生 KOA 风险均显著高于 携带 G 等位基因患者 ( $P<0.05$ )。

表 4 对照组和 KOA 组 DAM12 和 CALCA 等位基因及基因型频率分布 [n(%)]

SNP	对照组 (n=100)	KOA 组 (n=188)	$\chi^2$ 值	P 值	
ADAM12 rs1044122	等位基因 A	136(68.00)	220(58.51)	4.980	0.026
	C	64(32.00)	156(41.49)		
	基因型 AA	46(46.00)	64(34.04)	4.987	0.083
	AC	44(44.00)	92(48.94)		
	CC	10(10.00)	32(17.02)		
CALCA rs1553005	等位基因 G	140(70.00)	216(57.45)	8.715	0.003
	C	60(30.00)	160(42.55)		
	基因型 GG	49(49.00)	62(32.98)	8.631	0.013
	GC	42(42.00)	92(48.94)		
	CC	9(9.00)	34(18.08)		

表 5 ADAM12 rs1044122 和 CALCA rs1553005 基因多态性与 KOA 易感性的关联分析

SNP	遗传模型	基因型	初始 OR(95%CI)	P 值	校正后 OR(95%CI)	P 值
ADAM12 rs1044122	共显性	AA	1.000	—	1.000	—
		AC	1.357(1.106 ~ 1.962)	0.039	1.314(1.089 ~ 1.918)	0.041
		CC	1.681(1.195 ~ 2.717)	0.003	1.656(1.384 ~ 2.705)	0.005
	显性	AA	1.000	—	1.000	—
		AC+CC	1.463(1.165 ~ 2.118)	0.026	1.458(1.159 ~ 2.096)	0.028
	隐性	CC	1.000	—	1.000	—
AC+AA		0.897(0.528 ~ 1.221)	0.063	0.886(0.517 ~ 1.213)	0.065	
CALCA rs1553005	共显性	GG	1.000	—	1.000	—
		GC	1.389(1.126 ~ 1.882)	0.033	1.375(1.119 ~ 1.876)	0.034
		CC	1.668(1.227 ~ 2.381)	0.004	1.643(1.231 ~ 2.345)	0.005
	显性	GG	1.000	—	1.000	—
		GC+CC	1.486(1.187 ~ 1.912)	0.021	1.491(1.191 ~ 1.945)	0.020
	隐性	CC	1.000	—	1.000	—
GC+GG		0.786(0.516 ~ 0.917)	0.012	0.795(0.523 ~ 0.924)	0.011	

### 3 讨论

KOA 是一种慢性关节疾病,以膝关节软骨退行性病变和继发性骨质增生为特征,是导致中老年人群活动障碍或残疾的主要原因之一<sup>[12]</sup>。目前,我国是全世界骨关节炎患病率最高的国家,晚期患者除了膝关节疼痛、僵硬、肿胀等临床症状外,还可出现肌肉萎缩、关节无力,继而出现严重活动受限<sup>[13]</sup>。因此,及时确诊并采取有效的措施,帮助患者减轻症状,延缓疾病发展至关重要。研究显示<sup>[14]</sup>,KOA 病因复杂,具体发病机制尚不明确,除了与炎症反应、免疫机制有关,还和遗传因素关系密切,如 KLK6 基因突变及 IL-6 基因表达可能决定 KOA 的发生。易感基因与 KOA 关系密切,在 KOA 发生和发展中起着重要的作用。本研究旨

在探究 ADAM12 基因 rs1044122 和 CALCA 基因 rs1553005 位点的 SNP 与 KOA 易感性之间的关系,以期为 KOA 的防治提供新的理论依据和临床思路。

ADAM12 是去整合素金属蛋白酶家族的成员之一,参与蛋白质水解、细胞黏附、细胞融合、前配体外域脱落、信号传导、细胞凋亡及细胞与基质之间的相互作用,其功能失调可引发多种疾病。ADAM12 基因的遗传变异与骨赘形成和软骨基质降解等特征的 OA 发展密切相关<sup>[15]</sup>。研究报道<sup>[16]</sup>,在巴基斯坦人群中,ADAM12 rs1871054 和 rs1044122 的单倍型 CC 可能会使 KOA 风险加倍。本研究显示, KOA 组 ADAM12 rs1044122 位点等位基因 C 频率明显升高,且在共显性和显性模型下,CC 基因型个体患 KOA 风险高于 AA 基因型,这与

前期研究结果一致。进一步发现, rs1044122 位点等位基因 C 可能是 KOA 发病的潜在风险因素。在不同遗传模型下, CC 基因型个体患 KOA 的风险高于 AA 基因型, 进一步证实 ADAM12 基因多态性与 KOA 易感性密切相关。KOA 病理过程中, 关节软骨的逐渐磨损和退变是核心环节, ADAM12 基因多态性引起的生物学功能改变, 可能会破坏关节软骨细胞外机制的代谢平衡, 从而加速软骨退变, 增加 KOA 发病风险。

CALCA 基因编码的肽类激素, 如降钙素和降钙素基因相关肽, 在骨骼代谢和关节软骨的生理过程中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。CALCA 基因变异可能会影响其编码蛋白的结构或功能, 从而干扰正常的关节软骨细胞代谢、炎症反应等生理过程, 增加 KOA 风险。研究表明, CALCA 基因转录本在创伤后骨关节炎小鼠模型的膝关节中被诱导, 与软骨变性、骨质流失等病理改变密切相关<sup>[10]</sup>。本研究中, rs1553005 位点等位基因 C 和基因型 CC 频率升高, 提示该位点变异可能是与 KOA 发病紧密相关的遗传因素。在不同遗传模型下, CC 基因型个体患 KOA 风险高于 GG 基因型, 进一步验证了该位点变异对疾病影响的遗传规律性, 表明在特定的遗传背景下, 携带 CC 基因型人群更易患 KOA。本研究为 KOA 的早期诊断、风险评估、个体化治疗以及发病机制的深入研究提供了重要的理论依据和新的研究方向, 也为 KOA 的精准医疗提供了新的靶点和思路。针对 ADAM12 和 CALCA 基因及其相关通路的药物研发, 有望为携带特定基因型的 KOA 患者提供更有效的治疗方案, 提高治疗效果, 并改善患者预后。

综上所述, ADAM12 基因 rs1044122 位点及 CALCA 基因 rs1553005 位点等位基因 C 和基因型 CC 会增加 KOA 发病风险。本研究的局限性在于研究对象的选择上, 尽管确保样本的随机性和代表性, 但由于实际操作中的困难, 样本未能完全涵盖所有类型的 KOA 患者, 如患者的病情严重程度、发病年龄以及种族背景可能分布不均, 存在一定的抽样偏差, 从而影响结论的普遍性和适用性; 另外, 未能充分考虑基因与环境相互作用对 KOA 发生发展的综合影响, 可能导致对 KOA 发病机制的解释不够全面。因此未来的研究需要进一步探讨基因 - 环境相互的作用机制, 以便更好地阐释 KOA 的发生发展过程并提升其临床应用价值。

#### 参考文献:

[1] 李继恩, 张静, 付大清, 等. 老年膝关节骨性关节炎患者血清 LncRNA BLACAT1 和 LncRNA-H19 水平表达与病情严重程度的相关性研究 [J]. 现代检验医

学杂志, 2024, 39(4): 34-39.

LI Jien, ZHANG Jing, FU Daqing, et al. Study on correlation between the expression of serum LncRNA BLACAT1 and LncRNA-H19 levels and severity of elderly knee osteoarthritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(4): 34-39.

[2] ZENG Lingfeng, ZHOU Guanghui, YANG Weiyi, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis with integrative medicine based on traditional Chinese medicine [J]. Front Medicine (Lausanne), 2023, 10:1260943.

[3] 张德俭, 乔浩然, 闵红巍, 等. 膝关节骨关节炎患者 COG5 基因 rs3815148 和 rs3757713 单核苷酸多态性的研究 [J]. 中国骨与关节杂志, 2023, 12(7): 533-536. ZHANG Dejian, QIAO Haoran, MIN Hongwei, et al. Research on rs3815148 and rs3757713 single nucleotide polymorphisms of COG5 gene in patients with knee osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Bone and Joint, 2023, 12(7): 533-536.

[4] XIE Jiale, MA Rui, XU Xin, et al. Identification of genetic association between mitochondrial dysfunction and knee osteoarthritis through integrating multi-omics: a summary data-based Mendelian randomization study[J]. Clinical Rheumatology, 2024, 43(11): 3487-3496.

[5] MIAO Yu, ZHANG Feng. Research progress in single nucleotide polymorphism of vitiligo susceptibility gene[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2022, 44(5): 906-913.

[6] LÜ Xin, LIN Yuhong, ZHANG Zhilei, et al. Investigating the association between serum ADAM/ADAMTS levels and bone mineral density by mendelian randomization study[J]. BMC Genomics, 2023, 24(1): 406.

[7] YANG Su, WANG Yuepeng, LI Xiyong, et al. The association between ADAM12 gene polymorphisms and osteoarthritis: an updated meta-analysis[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2023, 18(1): 149.

[8] NING Yujie, HU Minhan, DIAO Jiayu, et al. Genetic variants and protein alterations of selenium- and T-2 toxin-responsive genes are associated with chondrocytic damage in endemic osteoarthropathy[J]. Frontiers in Genetics, 2022, 12: 773534.

[9] WANG Qichang, QIN Haotian, DENG Jiapeng, et al. Research progress in calcitonin gene-related peptide and bone repair[J]. Biomolecules, 2023, 13(5): 838.

[10] JIANG Shan, XIE Weixin, KNAPSTEIN P R, et al. Transcript-dependent effects of the CALCA gene on the progression of post-traumatic osteoarthritis in mice [J]. Communications Biology, 2024, 7(1): 223.

[11] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314. The Joint Surgery Branch of the Chinese Orthopaedic Association, the Subspecialty Group of Osteoarthritis, Chinese Association of Orthopaedic Surgeons, the National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya Hospital), et al. Chinese guideline for diagnosis and treatment of osteoarthritis (2021 edition) [J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2021,

- 41(18): 1291-1314.
- [12] HARRIS R, STROTMEYER E S, SHARMA L, et al. The association between severity of radiographic knee OA and recurrent falls in middle and older aged adults: the osteoarthritis initiative[J]. the Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2023, 78(1): 97-103.
- [13] SHARMA A, SHARMA N, CHAHAL A. Home care program and exercise prescription for improving quality of life in geriatric population with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. Journal of Bodywork and Movement Therapies, 2024, 40:1645-1656.
- [14] 吴焘, 张国秋, 李超, 等. BTNL2, DVWA 基因多态性与青海地区回族原发性膝骨关节炎的相关性 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(3): 574-579.
- WU Tao, ZHANG Guoqiu, LI Chao, et al. The relationship between BTNL2 and DVWA gene polymorphisms and primary knee osteoarthritis of the Hui Nationality in Qinghai [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22(3): 574-579.
- [15] 孙鑫, 姜本敬, 谢露, 等. 膝关节骨性关节炎相关易感基因的研究进展 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(36): 194-198.
- SUN Xin, LOU Benjing, XIE Lu, et al. Research progress of susceptibility genes related to knee osteoarthritis[J]. Clinical Research and Practice, 2022, 7(36): 194-198.
- [16] FATIMA S, KHAN B, KHAN O Y, et al. Tetra-primers ARMS-PCR based association analyses of synonymous and intronic variants in the ADAM12 gene with susceptibility to knee osteoarthritis: a case-control study[J]. Biochemical Genetics, 2022, 60(5): 1695-1715.
- [17] JIANG Shan, XIE Weixin, KNAPSTEIN P R, et al. Transcript-dependent effects of the CALCA gene on the progression of post-traumatic osteoarthritis in mice [J]. Communications Biology, 2024, 7(1): 223.
- 收稿日期: 2025-01-11  
修回日期: 2025-03-12

(上接第 68 页)

- [6] BIALIK P, WYSOKINSKI D, SLOMKA M, et al. HRM screening of the UBC9 gene encoding the SUMO-E2-conjugating enzyme - case-control study in breast cancer [J]. Experimental Oncology, 2020, 42(2): 130-134.
- [7] SABATINI M E, COMPAGNONI M, MAFFINI F, et al. The UBC9/SUMO pathway affects E-cadherin cleavage in HPV-positive head and neck cancer [J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2022, 9: 940449.
- [8] 季新灿, 郭浩阳, 汪伟, 等. 1990-2019 年中国膀胱癌发病率趋势 [J]. 济宁医学院学报, 2023, 46(2): 90-95.
- JI Xincan, GUO Haoyang, WANG Wei, et al. Incidence trend of bladder cancer in China from 1990 to 2019: an age-period-cohort analysis [J]. Journal of Jining Medical University, 2023, 46(2): 90-95.
- [9] PISZCZEK R, KRAJEWSKI W, SUBIELA J D, et al. Prognosis of patients with T1 low-grade urothelial bladder cancer treated with bacillus calmette-guérin immunotherapy [J]. Minerva Urology and Nephrology, 2023, 75(5): 591-599.
- [10] 朱军, 沈欣, 曹冬. 非肌层浸润性膀胱癌组织中 PKM2 和 ALYREF 表达及与预后预测价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(5): 110-114.
- ZHU Jun, SHEN Xin, CAO Dong. Expression of PKM2 and ALYREF in non-muscular invasive bladder cancer and their prognostic value [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(5): 110-114.
- [11] WU Qi, ZHOU Xiaoqing, LI Peng, et al. ROC1 promotes the malignant progression of bladder cancer by regulating p-I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2021, 40(1): 158.
- [12] ZHANG X H, XIN Z M. MiR-135b-5p inhibits the progression of malignant melanoma cells by targeting RBX1[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(3): 1309-1315.
- [13] WANG W, QIU J, QU P, et al. Regulator of cullins-1 (ROC1) negatively regulates the Gli2 regulator SUFU to activate the hedgehog pathway in bladder cancer[J]. Cancer Cell International, 2021, 21(1): 75.
- [14] LIU Xijuan, ZURLO G, ZHANG Qing. The roles of cullin-2 E3 ubiquitin ligase complex in cancer [J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2020, 12(7): 173-186.
- [15] AL-SHARAKY D R, KANDIL M A E H, AIAD H A S, et al. ROC-1, P21 and CAIX as markers of tumor aggressiveness in bladder carcinoma in Egyptian patients[J]. Diagnostic Pathology, 2020, 15(1): 33.
- [16] FUKUYAMA T, KITAMURA T, KOZU T. UBC9 inhibits myeloid differentiation in collaboration with AML1-MTG8[J]. International Journal of Hematology, 2022, 115(5): 686-693.
- [17] GHOSH D K, PANDE S, KUMAR J, et al. The E262K mutation in lamin A links nuclear proteostasis imbalance to laminopathy-associated premature aging[J]. Aging Cell, 2022, 21(11): e13688.
- [18] HUANG Xiaoliang, TAO Yuting, GAO Jiamin, et al. UBC9 coordinates inflammation affecting development of bladder cancer[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 20670.
- [19] CHEN Zhengxin, WANG Shuai, LI Hailin, et al. FOSL1 promotes proneural-to-mesenchymal transition of glioblastoma stem cells via UBC9/CYLD/NF- $\kappa$ B axis[J]. Molecular Therapy, 2022, 30(7): 2568-2583.
- [20] CHEN Changchen, ZHENG Hanhao, LUO Yuming, et al. SUMOylation promotes extracellular vesicle-mediated transmission of lncRNA ELNAT1 and lymph node metastasis in bladder cancer[J]. the Journal of Clinical Investigation, 2021, 131(8): 1464-1472.
- [21] BIEDERSTÄDT A, HASSAN Z, SCHNEEWEIS C, et al. SUMO pathway inhibition targets an aggressive pancreatic cancer subtype[J]. Gut, 2020, 69(8): 1472-1482.
- 收稿日期: 2024-06-03  
修回日期: 2024-07-12