

·Meta 分析·

生长分化因子5 rs143383 基因多态性与膝关节骨关节炎相关性的Meta 分析

王月鹏¹ 徐云峰²

【摘要】 目的 探究生长分化因子5(GDF5) rs143383 基因多态性与膝关节骨性关节炎发生的相关性。**方法** 检索建库至2022年1月1日已经发表的关于GDF5 rs143383 基因多态性与膝关节骨性关节炎之间相关性的文献,检索数据库包括PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方和维普数据库等。依据检索策略检索,16篇文献(17项数据)符合纳入排除标准,从所需研究中提取数据后,确定优势比(OR)及其95%置信区间(CI)以评估。通过漏斗图评估发表偏差。**结果** GDF5(rs143383)基因多态性与膝关节骨性关节炎发生之间具有明显相关性。在总体的等位基因模型(T vs C: OR=1.20, 95% CI: 1.14, 1.26, $P<0.01$)、共显基因模型(TT vs CC: OR=1.45, 95% CI: 1.30, 1.62, $P<0.01$)和显性基因模型(TT+TC vs CC: OR=1.29, 95% CI: 1.17, 1.43, $P<0.01$),均提示GDF5 基因多态性与膝关节骨性关节炎的发生有明显相关性。此外,我们还根据种族进行亚组分析,通过亚组分析在亚洲人群以及高加索人群的等位基因模型(亚洲人群: T vs C: OR=1.22, 95% CI: 1.13, 1.30, $P<0.01$; 高加索人群: T vs C: OR=1.18, 95% CI: 1.10, 1.26, $P<0.01$)、共显基因模型(亚洲人群: TT vs CC: OR=1.58, 95% CI: 1.33, 1.88, $P<0.01$; 高加索人群: TT vs CC: OR=1.37, 95% CI: 1.19, 1.59, $P<0.01$)和显性基因模型(亚洲人群: TT+TC vs CC: OR=1.40, 95% CI: 1.18, 1.65, $P<0.01$; 高加索人群: TT+TC vs CC: OR=1.24, 95% CI: 1.08, 1.42, $P<0.01$)中均观察到了GDF5 rs143383 基因多态性与膝关节骨性关节炎发生显著的关联,然而在非洲人群中无明显关联。**结论** GDF5 rs143383 基因多态性与膝关节骨性关节炎发生具有显著联系,尤其在亚洲人群和高加索人群中具有相关性。

【关键词】 生长分化因子5; rs143383; 基因多态性; 膝关节骨性关节炎; Meta 分析

Association between growth differentiation factor 5rs143383 gene polymorphism and knee osteoarthritis: a Meta- Analysis Wang Yuepeng¹, Xu Yunfeng². ¹Graduate School, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China; ²Department of Orthopedics, Changzhi Yunfeng Hospital, Changzhi 046000, China
Corresponding author: Xu Yunfeng, Email: yunfeng.yiyuan@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between growth differentiation factor 5 (GDF5) rs143383 gene polymorphism and knee osteoarthritis (KOA). **Methods** The literatures about the relationship between GDF5 rs143383 gene polymorphism and knee osteoarthritis published from January 1, 2022 were searched, including PubMed, Embase, Web of Science, China knowledge net, Wanfang and VIP database. According to the retrieval strategy, 16 articles (17 items of data) met the inclusion exclusion criteria. After extracting the data from the required research, the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI) were determined for evaluation. The publication deviation was evaluated by funnel chart. **Results** We found that there was a significant correlation between GDF5 rs143383 gene polymorphism and knee osteoarthritis. In the overall allele model (T vs C: OR=1.29, 95% CI: 1.14, 1.26, $P<0.01$), the codominant gene model (TT vs CC: OR=1.45, 95% CI: 1.30, 1.62, $P<0.01$) and the dominant gene model (TT+TC vs CC: OR=1.29, 95% CI: 1.17, 1.43, $P<0.01$), it is suggested that there is a significant correlation between GDF5 gene polymorphism and the occurrence of knee osteoarthritis. In addition, we also subtyped according to race, through subgroup analysis of allele models in Asian and Caucasian populations (Asian population: T vs C:

OR=1.22, 95% CI: 1.13, 1.30, $P<0.01$, Caucasian population: T vs C: OR=1.18, 95% CI: 1.10, 1.26, $P<0.01$) and codominant gene model (Asian population: TT vs CC: OR=1.58, 95% CI: 1.33, 1.88, $P<0.01$, Caucasian population: TT vs CC: OR=1.37, 95% CI: 1.19, 1.59, $P<0.01$) and dominant gene model (Asian population: TT + TC vs CC: OR=1.40, 95% CI: 1.18, 1.65, $P<0.01$, Caucasian population: TT + TC vs CC: OR=1.24, 95% CI: 1.08, 1.42, $P<0.01$). Significant association between GDF5 rs143383 gene polymorphism and knee osteoarthritis was observed in Asian and Caucasian populations, but no significant association was found in African population. **Conclusion** There is a significant association between GDF5 rs143383 gene polymorphism and knee osteoarthritis, especially in Asian and Caucasian populations.

【Key words】 GDF5; rs143383; Gene polymorphism; Osteoarthritis of knee joint; Meta analysis

膝关节骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种因膝关节软骨退变、骨质增生而引起的一种慢性骨关节疾患,又称为膝关节增生性关节炎、退行性关节炎及骨性关节炎等^[1]。本病多发生于中老年人,也可发生于青年人。KOA是导致中老年人膝关节疼痛、活动受限的主要疾病,严重影响着中老年人的生活质量^[1-3]。

中国40岁以上中老年人KOA总患病率为17.0%,其中男性12.3%,女性22.2%,在男性人群、女性人群及总体人群中均呈现随年龄增长患病率增加的趋势。最新流行病学研究发现45岁以上的人群中有症状KOA患者高达8.1%,且60~69岁发病率最高^[4]。并且随着人口老龄化越来越重,预计在2050年50岁以上人口占总人口49%,若不在此方向进行深入研究,遭受KOA病痛折磨的老年人占比则必然大幅增加^[5]。

至今国内外并无有效预防或改善KOA进展的药物,仍以减轻疼痛,改善膝关节功能为主^[6]。重度的KOA严重影响患者行动加之疼痛折磨,致使幸福指数极低,目前通过全膝关节表面置换术(total knee arthroplasty, TKA)或单髁膝关节置换术(unicompartmental knee arthroplasty, UKA)消除疼痛,重新恢复膝关节功能成为主要治疗方式^[7]。现阶段关节置换手术费用相对偏高,随着人口老龄化日趋严重,未来对于KOA的治疗必然加重社会经济负担。所以对于KOA发病机制的研究迫在眉睫并且具有积极的现实意义。

生长分化因子5(growth differentiation factor 5, GDF5)亦称软骨形态发生蛋白1(cartilage-derived morphogenetic protein-1, CDMP-1)或骨形态发生蛋白14(bone morphogenetic protein-14, BMP-14),是骨形态发生蛋白和转化生长因子 β 家族中的一员,在软骨和骨的发育、维持和修复中发挥着重要作用。

由于其重要功能,GDF5基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)被认为与KOA的发生具有相关性^[8]。先前的研究有些支持GDF5与KOA之间存在相关性,但依旧有研究认为两者无明显相关性,至今没有确定结论。本Meta分析中,更为系统全面地评估了GDF5 rs143383基因多态性与KOA发生之间的相关性。

资料与方法

一、一般资料

这项研究符合PRISMA指南,检索PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方和维普数据库等(最新文献更新至2022年1月1日)。我们的中文检索策略为: (“GDF5”或“生长分化因子5”或“rs143383”)和 (“多态性”或“SNP”)和 (“骨关节炎”或“OA”),英文检索策略为: (“GDF5”或“growth and differentiation factor 5” or “rs143383”) and (“polymorphism” or “SNP”) and (“osteoarthritis” or “OA”),此外,还可以手动搜索来自综述和临床试验的参考文献。

二、纳入和排除标准

本Meta分析中的纳入标准如下:(1)文献能获得全文(2)病例对照组研究(病例组:经放射学诊断的KOA受试者;对照组:无OA和自身免疫疾病病史等的健康受试者);(3)GDF5 rs143383基因多态性与KOA易感性的关系研究,并且病例组和对照组的样本量、基因型、基因频率有具体的数据;(4)具有足够特定数据以计算优势比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)的研究。同时,排除标准如下:动物模型研究、综述、病例报告、书信以及重复报告的文献。所有检索到的研究均由两名评审员根据纳入标准和排除标准进行筛选。

三、文献质量评价

使用改良的纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)来评估纳入的关于GDF5 rs143383基因多态性与KOA相关性的文献质量。改良的NOS共有9颗星,包括选择、组间可比性和暴露三个方面。“选择”最多得4星,“组间可比性”最多得2星,“暴露”最多得3星。优质文献:“选择”为3/4星级,“组间可比性”为1/2星级,“暴露”为2/3星级;一般质量文献:“选择”为2星,“组间可比性”为1/2星,“暴露”为2/3星;质量较差文献:“选择”为0/1星,“组间可比性”为0星,“暴露”为1星^[9]。当总体>5星时,它可以被认为是较高质量的文献,可根据适用的方法学进行调整。

四、统计分析

使用R4.1.3软件对Meta提取的数据进行分析。均采用优势比(OR)和95%可信区间(CI)表示。统计分析为了阐明GDF5基因多态性与KOA易感性之间的关系,计算了以下五种模型的总体OR值和95% CI: 等位基因模型(T vs C)、显性模型(TT+TC vs CC)、隐性模型(TT vs TC+CC)、共显杂合模型(TC vs CC)和共显纯合模型(TT vs CC)。在每个基因模型中 I^2 统计进行研究之间的异质性检验。如果 $P \geq 50\%$,认为存在较大的异质性^[9],然后使用随机效应模型,并分析异质性来源。否则,选择固定效应模型^[10],并使用漏斗图评估发表偏倚。

结 果

一、纳入文献的基本特征

根据上述检索策略,共检索到316篇相关文章。通过阅读标题和摘要,并剔除重复文献后得到170篇文献,排除84篇个案报道及综述类文献,以及与研究不相关文献57篇,初步筛选出29篇相关文章,通过阅读全文排除13篇结局指标与纳入不符合或者为提供充足数据文献后,若数据涉及相同以最新发表为主,并根据纳入标准和排除标准对全文进行进一步阅读和严格筛选,最终纳入15篇外文文章和1篇中文文献。包括6 711名KOA患者(病例组)和12 236名对照组并且均哈迪-温伯格平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)测试以确定对照的基因型分布。文献筛选过程和结果如图1所示,文献研究中包含的基本特征如表1所示。

二、纳入文献的质量评价

采用改良的NOS量表对纳入文献进行质量评

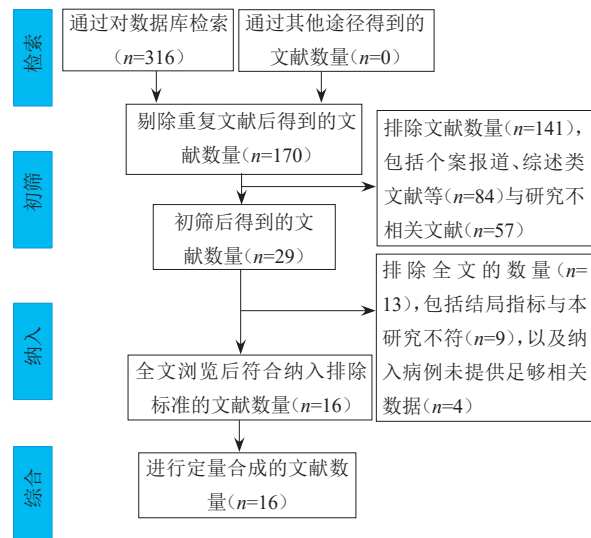


图1 文献筛选流程图

价。16篇文章的研究质量得分均在5星以上(表2),总体质量较高。所有纳入研究均为病例对照研究,均符合纳入标准和排除标准。研究均进行HWE检验($P > 0.05$)用于分析和评估每个研究中受试者选择的可靠性,表明纳入的研究是可靠的。

三、观察指标及结果

纳入的16篇文献^[10-25]中,有17项数据研究了GDF5 rs143383基因多态性与KOA的关联性。根据异质性原因剔除zhang的文献及数据后,Meta分析结果显示:在总体的等位基因模型(T vs C: OR=1.20, 95% CI: 1.14, 1.26, $P < 0.01$)、共显基因模型(TT vs CC: OR=1.45, 95% CI: 1.30, 1.62, $P < 0.01$)和显性基因模型(TT+TC vs CC: OR=1.29, 95% CI: 1.17, 1.43, $P < 0.01$),均提示GDF5基因多态性与KOA的发生有明显相关性。此外,我们还根据种族进行亚组分型,通过亚组分析在亚洲人群中等位基因模型(T vs C: OR=1.22, 95% CI: 1.13, 1.30, $P < 0.01$)、共显基因模型(TT vs CC: OR=1.58, 95% CI: 1.33, 1.88, $P < 0.01$)和显性基因模型(TT+TC vs CC: OR=1.40, 95% CI: 1.18, 1.65, $P < 0.01$)以及高加索人群中等位基因模型(T vs C: OR=1.18, 95% CI: 1.10, 1.26, $P < 0.01$)、共显基因模型(TT vs CC: OR=1.37, 95% CI: 1.19, 1.59, $P < 0.01$)、显性基因模型(TT+TC vs CC: OR=1.24, 95% CI: 1.08, 1.42, $P < 0.01$)和隐性基因模型(TT vs TC+CC: OR=1.26, 95% CI: 1.08, 1.49, $P < 0.01$)中均观察到了GDF5 rs143383基因多态性与KOA发生显著的关联,然而在非洲人群中无明显关联(图2~4)。在共显基因

表1 纳入文献的基本特征

纳入研究	国家	种族	KOA/对照	男性/女性	KOA			Control		
					TT	TC	CC	TT	TC	CC
Miyamoto 等 ^[10] 2007	日本	亚洲人群	718/861	NA/NA	444	243	31	473	330	58
Southam 等 ^[11] 2007	西班牙和英国	高加索人	623/2018	1204/1437	243	304	76	763	935	320
Chapman 等 ^[2] 2008	荷兰	高加索人	142/724	NA/NA	54	72	16	289	331	104
Tsezou 等 ^[13] 2008	德国	高加索人	251/267	144/374	95	126	30	99	125	44
姚晨等 ^[14] 2008	中国	亚洲人群	313/485	275/523	197	97	19	244	193	48
Vaes 等 ^[15] 2009	荷兰	高加索人	667/2097	1096/1668	276	298	93	752	1014	331
Valdes 等 ^[16] 2009	英国(Chingford)	高加索人	259/509	NA/NA	126	98	35	181	244	84
Valdes 等 ^[16] 2009	英国(Nottingham)	高加索人	735/646	NA/NA	337	313	85	238	329	79
Cao 等 ^[17] 2010	韩国	亚洲人	276/298	213/361	150	115	11	159	113	26
Takahash 等 ^[18] 2010	日本	亚洲人	933/1225	477/1681	566	313	54	684	461	80
Tawonsawatruk 等 ^[19] 2011	泰国	亚洲人	90/103	21/172	38	41	11	33	47	23
Shin 等 ^[20] 2012	韩国	亚洲人	725/1737	1035/1409	382	305	38	942	689	106
Elazeem 等 ^[21] 2017	埃及	非洲人	50/50	18/82	20	16	14	12	25	13
Mishra 等 ^[22] 2017	印度	亚洲人	500/500	429/571	199	226	75	131	272	97
Ozcan 等 ^[23] 2017	土耳其	高加索人	94/279	NA/NA	37	43	14	74	153	52
Mohasseb 等 ^[24] 2019	埃及	非洲人	47/40	18/69	14	23	10	16	13	11
Zhang 等 ^[25] 2019	中国	亚洲人	288/397	314/371	124	105	59	206	159	32

表2 纳入研究的文献质量评价

纳入研究	选择	组间可比性	暴露	总共
	(最多评分: 4 星)	(最多评分: 2 星)	(最多评分: 3 星)	
Miyamoto 等 ^[10] 2007	☆☆☆	☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆
Southam 等 ^[11] 2007	☆☆☆☆	☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Chapman 等 ^[2] 2008	☆☆☆☆	☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Tsezou 等 ^[13] 2008	☆☆☆☆	☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
姚晨等 ^[14] 2008	☆☆☆☆	☆☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Vaes 等 ^[15] 2009	☆☆☆☆	☆☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Valdes 等 ^[16] 2009	☆☆☆☆	☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Valdes 等 ^[16] 2009	☆☆☆☆	☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Takahash 等 ^[18] 2010	☆☆☆☆	☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Tawonsawatruk 等 ^[19] 2011	☆☆☆☆	☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Shin 等 ^[20] 2012	☆☆☆☆	☆☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Elazeem 等 ^[21] 2017	☆☆☆☆	☆☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Mishra 等 ^[22] 2017	☆☆☆	☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆
Ozcan 等 ^[23] 2017	☆☆☆☆	☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Mohasseb 等 ^[24] 2019	☆☆☆☆	☆☆	☆☆	☆☆☆☆☆☆☆☆
Zhang 等 ^[25] 2019	☆☆☆☆	☆	☆	☆☆☆☆☆☆

模型(TC vs CC)中总体(TC vs CC: $OR=1.17$, 95% CI : 1.05, 1.30, $P<0.01$), 提示GDF5 基因多态性与 KOA 具有相关性, 然而进行亚组分析, 只有在亚洲

人群(TC vs CC: $OR=1.23$, 95% CI : 1.03, 1.46, $P<0.01$)提示与 KOA 有相关性, 而在高加索人群及非洲人群种均无相关性, 具体结果见表 3。

表3 GDF-5 rs143383 基因多态性和KOA的Meta分析结果

等位基因和基因型	OR	95% CI	P	模型	I ²
总体					
T vs C	1.20	1.14, 1.26	<0.01	F	43
TT vs CC	1.45	1.30, 1.62	<0.01	F	0
TC vs CC	1.17	1.05-1.30	<0.01	F	1
TT+TC vs CC	1.29	1.17, 1.43	<0.01	F	0
TT vs TC+CC	1.28	1.14, 1.45	<0.01	R	66
亚洲人					
T vs C	1.22	1.13, 1.30	<0.01	R	68
TT vs CC	1.58	1.33, 1.88	<0.01	F	32
TC vs CC	1.23	1.03, 1.46	<0.01	F	0
TT+TC vs CC	1.40	1.18, 1.65	<0.01	F	0
TT vs TC+CC	1.31	1.08, 1.59	<0.01	R	76
高加索人					
T vs C	1.18	1.10, 1.26	<0.01	F	1
TT vs CC	1.37	1.19, 1.59	<0.01	F	0
TC vs CC	1.13	0.98, 1.31	0.09	F	3
TT+TC vs CC	1.24	1.08, 1.42	<0.01	F	0
TT vs TC+CC	1.26	1.08, 1.49	<0.01	R	60
非洲人					
T vs C	1.12	0.75, 1.68	0.58	F	0
TT vs CC	1.24	0.58, 2.65	0.54	F	0
TC vs CC	1.01	0.49, 2.07	0.11	R	60
TT+TC vs CC	1.10	0.57, 2.12	0.51	F	0
TT vs TC+CC	1.17	0.36, 3.77	0.06	R	72

R: 随机效应模型; F: 固定效应模型

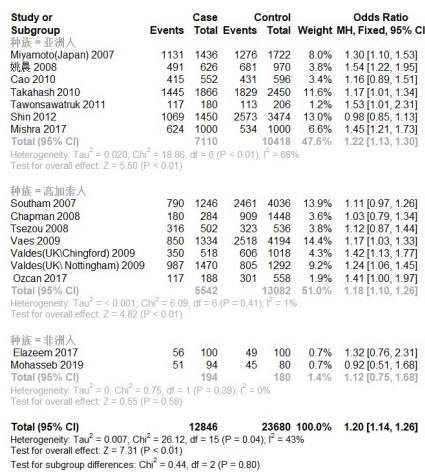


图2 GDF5 rs143383 基因多态性与KOA发生关系等位基因模型的森林图(T vs C)

四、发表偏倚及敏感性分析

对纳入文献进行发表偏倚和敏感性分析,结果显

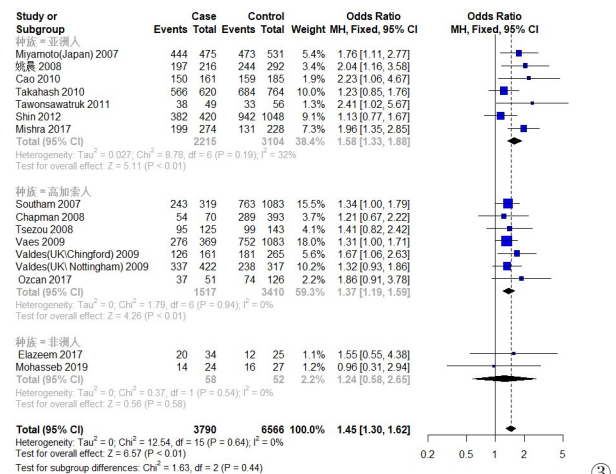


图3 GDF5 rs143383 基因多态性与KOA发生关系共显基因模型的森林图(TT vs CC)

示漏斗图基本对称,提示不存在明显发表偏倚(图5)。

对纳入文献进行敏感性分析,采用逐一排除每一项研

究的方法进行敏感性分析,合并其余研究的OR值,可见结果均较为稳定,说明Meta分析结果可靠(图6)。

五、异质性分析

亚组分析和异质性分析为了确定异质性的来源,进行了亚组分析,发现异质性来源于Zhang等^[25]的研究,我们仔细分析了此研究,发现基于本文提供的数据计算的OR和95%CI与原文中的最终结果不一致。我们认为数据错误可能是造成异质性的主要原因。排除Zhang等的文献后异质性降低。

讨 论

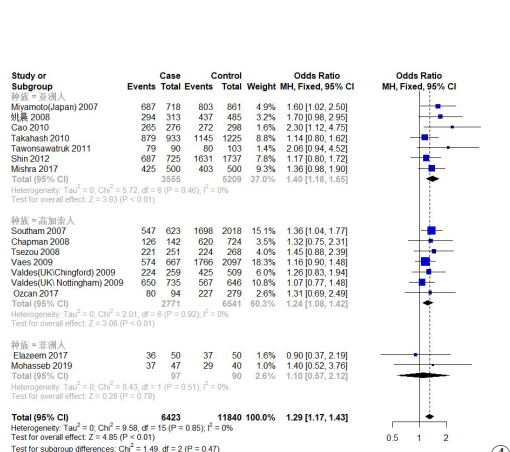
一、GDF5与KOA的相关性研究

目前有众多关于GDF5与KOA相关性的研究,但是各项研究的结果仍存在争议,一直未有统一的结论。Tsezou等^[13]的病例对照研究结果显示,GDF5 rs143383 SNP不是希腊人种KOA的危险因素。这些结果与Cao等^[17]和Shin等^[20]对韩国人群的研究结果一致,在病例组和健康对照组中GDF5的基因型和等位基因频率分布没有显著差异($P>0.05$)。同样这结果与Elazeem等^[21]对埃及人口研究

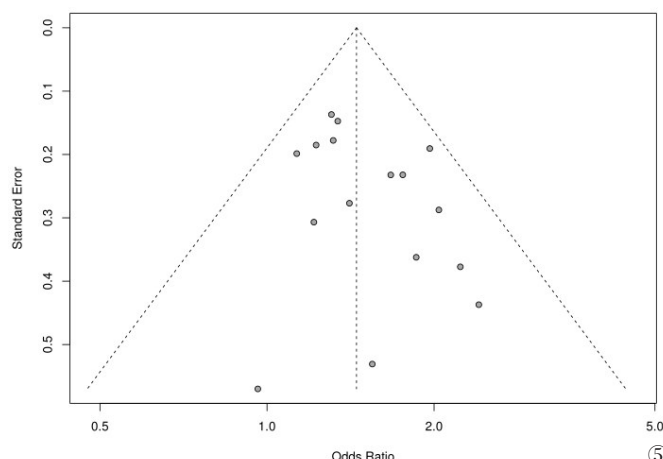
结果一致。然而,Tawonsawtruk等^[19]对泰国人群的研究结果与Mishra等^[22]对印度人群和Zhang等^[25]对中国人群的研究结果一致认为GDF5rs143383 SNP与KOA风险之间存在关联。

先前的分析研究纳入研究数量少,并且涉及到重复数据并没有去除,例如Miyamoto等^[10]的研究纳入中国人口的数据与姚晨等^[14]研究的数据一致,结论一致,我们可以判定为统一数据,相同数据重复使用,严重影响了meta的准确性,故可能影响分析结果^[26]。此次研究充分确保纳入数据的准确性基础上,搜集更多的数据来验证分析结果,故本次Meta分析相对更加准确,结果更加可信。

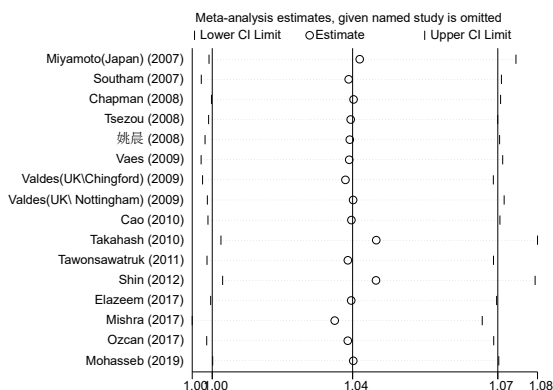
我们对17项相关数据进行了Meta分析,发现GDF5 rs143383 SNP与KOA发生之间具有明显相关性。总体的等位基因模型(T vs C)、共显基因模型(TT vs CC)、共显基因模型(TC vs CC)和显性基因模型(TT+TC vs CC),均提示GDF5基因多态性与KOA的发生有明显相关性。根据受试者的种族,本分析包括三个亚组,亚洲人群、高加索人群和非洲人群。表3显示了亚组分析的结果,即GDF5 rs143383基因多态性在亚洲人群、高加索人群中与



④



⑤



⑥

图4 GDF5 rs143383基因多态性与KOA发生关系显性基因模型的森林图(TT+TC vs CC) 图5 GDF5 rs143383基因多态性共显基因(TT vs CC)发表偏倚漏斗图 图6 敏感性分析

KOA的发生具有明显关联,而在非洲人群中没有明显关系。

二、GDF5造成KOA的作用机制

作为一种常见的致残性疾病,KOA对患者和社会有很大影响。迄今为止,尽管KOA被认为是一种多因素疾病,但据报道,遗传因素在该疾病的发病机制中起着重要作用^[27, 29]。既往研究表明 GDF5 rs143383 基因多态性与 KOA 之间是否存在相关性的证据并不确切,存在诸多争议。因此,本研究探讨 GDF5 基因多态性与 KOA 之间的相关性。

GDF5 是骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 家族的成员,参与骨修复相关的多种细胞过程,如增殖、分化和血管生成,以及骨和软骨形成^[30]。与其他 BMP 一样,GDF5 可以通过与跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶 I 和 II 型受体结合来启动其信号级联。GDF5 的结合导致受体的磷酸化,激活下游 Smad 信号通路,然后 Smad 转移到细胞核以调节各种基因的转录^[31, 34]。另一种途径是 GDF5 和 BMP2 都与 I 型受体结合,其复合物对 II 型受体的募集导致聚合物复合物触发 MAPK 途径^[35]。目前的研究结果仍然存在争议,原因可能是 GDF5 rs143383 SNP 的遗传效应在 DNA 甲基化水平上受到表观基因组的调控。DNA 甲基化可以调节人类细胞系中 GDF5 的表达速率,而 GDF5 位点的低甲基化与 rs143383 等位基因失衡的增加有关。此外,不同关节组织中甲基化水平的差异可能导致与 GDF5 (T/C) SNP 相关的不同病理的比值比(OR)差异。基因突变会导致其原有功能的丧失,甚至产生不良影响。GDF5 基因突变可导致关节软骨细胞转录活性下调,GDF5 水平的降低也可能通过损害健康关节的稳态或加速软骨损伤引起退行性变来促进关节炎形成和发展。GDF5 是最早报道的骨性关节炎易感性信号之一,显示出与 KOA 相关性一致,而转录单核苷酸多态性 rs143383 在亚洲人群和欧洲人群中显示出相关性。因此,通过研究 GDF5 SNP 与 KOA 发生之间的相关性,提前预防 KOA 似乎是一个好主意。

三、本研究的局限性

目前的 Meta 分析也有很多局限性:(1)尽管我们的 Meta 分析包含了相对较大的样本量(包括 6 711 名 KOA 患者和 12 236 名对照组),但它仍然可能导致高估,并不能解释所有结果;(2)基于相对较小的样本量,它不能反映整体情况。在分组分析中,各分组的样本量较小,也会造成分析结果与实际情

况的偏差;(3)部分阴性研究未发表结果导致的发表偏倚和语言偏倚会影响 Meta 分析结果;(4)临床研究要求患者知情同意时,涉及医学伦理问题时,也可能导致文献质量评价偏低,不可避免的产生偏差,影响 Meta 分析结论的可靠性。因此,这一结论还需要通过更大样本的病例对照试验进一步验证。

四、结论

总而言之,我们目前的荟萃分析 GDF5 rs143383 基因多态性与 KOA 发生具有显著联系,尤其在亚洲人群和高加索人群中具有相关性。并且有必要对其他人群进行更多的研究,以帮助这一发现的普遍性。因此,尽管本研究通过结合临床相关研究取得了相对真实可靠的结果,但仍需要大量的基础研究来探讨其具体发病机制,并证实前人研究的结论。

参 考 文 献

- 1 Vassão PG, Parisi JL, Penha TFC, et al. Association of photobiomodulation therapy (PBMT) and exercises programs in pain and functional capacity of patients with knee osteoarthritis (KOA): a systematic review of randomized trials [J]. *Lasers Med Sci*, 2021, 36(7): 1341-1353.
- 2 Khan S, Logan PC, Asokan A, et al. The assessment and management of the arthritic knee: an update [J]. *Cureus*, 2020, 12(11): e11582.
- 3 Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, et al. Frailty prevalence according to the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe-Frailty Instrument (SHARE-FI) definition, and its variables associated, in patients with symptomatic knee osteoarthritis: findings from a cross-sectional study [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(6): 1519-1527.
- 4 Sun X, Zhen X, Hu X, et al. Osteoarthritis in the Middle-Aged and Elderly in China: Prevalence and Influencing Factors. *Int J Environ Res Public Health* [J]. 2019, 16(23): 4701.
- 5 Tang X, Wang SF, Zhan SY, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648-653.
- 6 Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, et al. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): 151.
- 7 Liu CY, Li CD, Wang L, et al. Function scores of different surgeries in the treatment of knee osteoarthritis: A PRISMA-compliant systematic review and network- meta analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(21): e10828.
- 8 Sun K, Guo J, Yao X, et al. Growth differentiation factor 5 in cartilage and osteoarthritis: A possible therapeutic candidate [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(3): e12998.
- 9 Norris, M J, Simpson, et al. A modified Newcastle, Ottawa scale for assessment of study quality in genetic urological research [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(3): 325-326.
- 10 Miyamoto Y, Mabuchi A, Shi DQ, et al. A functional polymorphism

- in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis [J]. *Nat Genet*, 2007, 39(4): 529-533.
- 11 Southam L, Rodriguez-Lopez J, Wilkins JM, et al. An SNP in the 5'-UTR of GDF5 is associated with osteoarthritis susceptibility in Europeans and with in vivo differences in allelic expression in articular cartilage [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(18): 2226-2232.
- 12 Chapman K, Takahashi A, Meulenbelt I, et al. A meta-analysis of European and Asian cohorts reveals a global role of a functional SNP in the 5' UTR of GDF5 with osteoarthritis susceptibility [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(10): 1497-1504.
- 13 Tsezou A, Satra M, Oikonomou P, et al. The growth differentiation factor 5 (GDF5) core promoter polymorphism is not associated with knee osteoarthritis in the Greek population [J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(1): 136-140.
- 14 姚晨, 戴进, 秦江辉, 等. GDF5 基因 5'端一功能性 SNP 与骨性关节炎易感性相关 [J]. *江苏医药*, 2008, 34(12): 1198-1199.
- 15 Vaes RBA, Rivadeneira F, Kerkhof JM, et al. Genetic variation in the GDF5 region is associated with osteoarthritis, height, hip axis length and fracture risk: the Rotterdam study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(11): 1754-1760.
- 16 Valdes AM, Spector TD, Doherty S, et al. Association of the DVWA and GDF5 polymorphisms with osteoarthritis in UK populations [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(12): 1916-1920.
- 17 Cao Z, Lee HS, Song JH, et al. Growth differentiation factor 5Core promoter polymorphism is not associated with susceptibility to osteoarthritis of the knee in the Korean population [J]. *Korean J Pathol*, 2010, 44(4): 9.
- 18 Takahashi H, Nakajima M, Ozaki K, et al. Prediction model for knee osteoarthritis based on genetic and clinical information [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(5): R187.
- 19 Tulyapruet Tawonsawatruk, Theeraroj Changthong, Sarinee Pingsuthiwong, et al. A genetic association study between growth differentiation factor 5 (GDF 5) polymorphism and knee osteoarthritis in Thai population [J]. *J Orthop Surg Res*, 2011, 6: 47.
- 20 Shin MH, Lee SJ, Kee SJ, et al. Genetic association analysis of GDF5 and Adam12 for knee osteoarthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2012, 79(5): 488-491.
- 21 Abd Elazeem MI, Abdelaleem EA, Mohamed RA. Genetic influence of growth and differentiation factor 5 gene polymorphism (+104T/C) on the development of knee osteoarthritis and its association with disease severity [J]. *Eur J Rheumatol*, 2017, 4(2): 98-103.
- 22 Mishra A, Srivastava RN, Awasthi S, et al. Expression of genes and their polymorphism influences the risk of knee osteoarthritis [J]. *J Nucleic Acids*, 2017, 2017: 3138254.
- 23 Ozcan SS, Korkmaz M, Balbaloglu O, et al. Polymorphisms in the growth differentiation factor 5 (GDF 5) gene in knee osteoarthritis [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017, 27(10): 602-605.
- 24 Mohasseb DMF, Saba EKA, Saad NLM, et al. Genetic association between growth differentiation factor 5 single nucleotide polymorphism and primary knee osteoarthritis in a group of Egyptian patients: a pilot study [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2019, 30(2): 114-122.
- 25 Zhang SJ, Wang J, Ji HL, et al. Interaction between GDF5 gene polymorphisms and environment factors increased the risk of knee osteoarthritis: a case- control study [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(2): BSR20182423.
- 26 Jia B, Jiang YP, Xu YX, et al. Correlation between growth differentiation factor 5 (rs143383) gene polymorphism and knee osteoarthritis: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 146.
- 27 杨明义, 苏亚妮, 郑海石, 等. 骨性关节炎软骨下骨改变中的潜在生物标志物 [J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(4): 749-752.
- 28 顾晓东, 车先达, 李鹏翠, 等. 骨关节炎基因治疗的研究进展 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(05): 396-400.
- 29 Beier F. The impact of omics research on our understanding of osteoarthritis and future treatments [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2023, 35(1): 55-60.
- 30 Pothiwala A, Sahbazoglu BE, Ang BK, et al. GDF5+ chondroprogenitors derived from human pluripotent stem cells preferentially form permanent chondrocytes [J]. *Development*, 2022, 149(11): 196220.
- 31 Hata A, Seoane J, Lagna G, et al. OAZ uses distinct DNA- and protein-binding Zinc fingers in separate BMP-Smad and Olf signaling pathways [J]. *Cell*, 2000, 100(2): 229-240.
- 32 Aoki H, Fujii M, Imamura T, et al. Synergistic effects of different bone morphogenetic protein type I receptors on alkaline phosphatase induction [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt 8): 1483-1489.
- 33 He Y, Yao W, Zhang M, et al. Changes in osteogenic gene expression in hypertrophic chondrocytes induced by SIN-1 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 609-618.
- 34 Schwaerzer GK, Hiepen C, Schrewe H, et al. New insights into the molecular mechanism of multiple synostoses syndrome (SYNS): mutation within the GDF5 knuckle epitope causes noggin-resistance [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2): 429-442.
- 35 Zhang WT, Wu XH, Pei Z, et al. GDF5 promotes white adipose tissue thermogenesis via p38 MAPK signaling pathway [J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(11): 1303-1312.

(收稿日期:2022-11-26)

(本文编辑:吕红芝)

王月鹏, 徐云峰. 生长分化因子 5 rs143383 基因多态性与膝关节骨关节炎相关性的 meta 分析 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2023, 9(1): 51-58.