

## · 综述 ·

## 发育性髋关节发育不良遗传学及分子调控机制的研究进展



全文二维码

赵振辉 熊竹 曾帅丹 邱鑫 邓瀚生 唐盛平

中国医科大学附属深圳市儿童医院骨科, 深圳 518026

通信作者: 熊竹, Email: bamboobear@163.com

**【摘要】** 发育性髋关节发育不良 (developmental dysplasia of the hip, DDH) 是儿童骨科常见的骨骼肌肉畸形, 主要临床表现包括髋关节不稳定、半脱位甚至完全脱位。部分轻度的 DDH 可自行缓解; 但其他未经早期正确诊治的 DDH 会出现进行性加重, 导致髋部疼痛、活动受限、步态异常, 最终可致成年期退行性关节炎。DDH 可能为先天因素与后天环境因素共同作用所致, 但 DDH 确切的遗传学模式、发病机理以及 DDH 发生、发展过程中的具体分子调控机制尚不清楚。本文对近年来 DDH 遗传学研究及其发病相关的分子调控机制研究进行简要归纳与总结。

**【关键词】** 发育性髋关节发育不良; 遗传学; 发病机制

**基金项目:** 广东省高水平医院建设专项经费资助 (ynkt2022-zz09)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202210022-019

### Research progress on the genetics and molecular regulatory mechanisms of developmental hip dysplasia

Zhao Zhenhui, Xiong Zhu, Zeng Shuaidan, Qiu Xin, Deng Hansheng, Tang Shengping

Shenzhen Children's Hospital, China Medical University, Shenzhen 518026, China

Corresponding author: Xiong Zhu, Email: bamboobear@163.com

**【Abstract】** Developmental dysplasia of the hip (DDH) is one of the common musculoskeletal malformations in pediatric orthopedics. Its abnormalities mainly include instability, subluxation and even a complete dislocation of hip joint. Mild dysplasia may disappear by itself. However, other hip deformities misdiagnosed and improperly treated during an early stage worsen progressively, leading to hip pain, limited movement, abnormal gait and ultimately adult degenerative arthritis. DDH may be caused by congenital predisposing and acquired environmental factors. However, its exact genetic model, pathogenesis and specific molecular regulation mechanism in the occurrence and development of DDH have remained elusive. Only through clarifying the specific pathogenesis of DDH disease, clinicians gain a deeper understanding of the disease to achieve its early diagnosis and timely treatment for better outcomes. This review summarized the latest genetic researches of DDH and the molecular regulatory mechanism related to its pathogenesis.

**【Key words】** Developmental Dysplasia of the Hip; Genetics; Pathogenesis

**Fund program:** Guangdong Provincial High-level Hospital Construction Fund (ynkt2022-zz09)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202210022-019

发育性髋关节发育不良 (developmental dysplasia of the hip, DDH) 是指在不同年龄段儿童患者中观察到的各种形式髋关节发育不良, 以髋臼和股骨头发育异常为特征, 超声或 X 线检查常发现髋关节异常, 但临床表现不典型 (髋关节不稳定、半脱位、完全脱位)<sup>[1-2]</sup>。流行病学调查表明, 我国 DDH 发病率约为 1.7%<sup>[3]</sup>。若延迟诊断和治疗, DDH 可导致股骨及髋臼的继发性损伤、关节软骨破坏, 严重者甚至出现运动障碍和骨关节炎<sup>[4]</sup>。

DDH 曾被称为先天性髋关节发育不良 (congenital dislo-

cation of the hip, CDH), 即出生时就存在的髋关节异常; 随着研究深入, 人们发现遗传因素和环境因素都会影响髋关节发育, 婴幼儿的髋关节发育不良呈现动态发育过程, 随着年龄增长, 髋关节发育可逐渐改善或恶化。直到 1992 年, 北美儿童骨科协会才将其正式命名为 DDH<sup>[2,5]</sup>。

迄今为止, 已报道的 DDH 危险因素包括遗传、关节松弛、出生后不正确的襁褓体位、臀位、女性、初产儿、羊水过少、多胎妊娠以及巨大胎儿等<sup>[6]</sup>。目前普遍认为 DDH 是由多基因遗传和环境因素共同导致, 但 DDH 的确切遗传学模

式、发病机理以及 DDH 发生、发展过程中的具体分子调控机制尚不清楚。现对近年来 DDH 遗传学研究及其发病相关的分子调控机制研究进行综述。

### 一、遗传因素

12%~33% 的 DDH 患儿有 DDH 家族史<sup>[7]</sup>。DDH 患儿兄弟姐妹的发病率增加约 10 倍,且存在显著的性别差异(女性发病率至少比男性高 2 倍)<sup>[8-9]</sup>。具有不完全外显率的常染色体显性遗传模式被认为是 DDH 的一种遗传模式。然而,DDH 人群中存在较大的遗传异质性,因此 DDH 并不符合孟德尔遗传规律<sup>[8-11]</sup>。Kenanidis 等<sup>[12]</sup>的 Meta 分析结果表明,目前关于 DDH 的遗传学研究中,主要集中在第 1 号、第 3 号、第 12 号、第 17 号、第 20 号染色体;与 DDH 疾病密切相关的基因主要有趋化因子 C-X3-C-基元受体 1 基因(*C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1*)、生长转化因子 5 基因(*growth differentiation factor 5, GDF5*)、胶原蛋白 I  $\alpha 1$  链基因(*collagen type I alpha 1 chain, COL1A1*)等;其中第 20 号染色体上的 *GDF5* 基因 rs143384 位点的单核苷酸多态性与 DDH 的表型关系最为密切。

(一) 生长转化因子 5 (*growth differentiation factor 5, GDF5*)

*GDF5* 与骨和软骨的生长发育、关节的形成过程密切相关,其同样可刺激软骨样细胞中蛋白多糖的产生、增加 II 型胶原的基因表达水平,进而促进细胞外基质的修复。该基因编码的蛋白属于转化生长因子- $\beta$  (*transforming growth factor beta, TGF- $\beta$* ) 超家族,并与骨形成蛋白 (*bone morphogenetic protein*) 亚家族关系密切<sup>[13-14]</sup>。此外,*GDF5* 的突变与软骨发育不良、关节韧带发育不良、近端并指(趾)畸形以及 C 型短指(趾)相关;值得关注的是,部分 C 型短指(趾)患儿可合并 DDH<sup>[14-16]</sup>。

单核苷酸多态性(*single nucleotide polymorphism, SNP*)是指由单个核苷酸序列改变而导致的核酸序列多态性,是人类可遗传变异中最常见的一种<sup>[14]</sup>。Rouault 等<sup>[14]</sup>对法国 DDH 发病率较高的人群进行了研究,他们对 239 例 DDH 患者及 239 例对照进行了基因分型,探索三个标记 SNPs (rs224334、rs143384、rs143383) 与 DDH 之间的关联,并采用单位点联合单倍型的分析方法检测 *GDF5* 和 DDH 基因多态性的相关性。结果表明,第 20 号染色体上 *GDF5* 基因 rs143384 位点的单核苷酸多态性与 DDH 的表型关系最为密切,该位点在等位基因和基因型水平上均存在相关性。Hatzikotoulas 等<sup>[17]</sup>通过全基因组关联分析也得到了相似结论,确定了第 20 号染色体上的 *GDF5* 基因突变与 DDH 易感性密切相关。除上述研究外, Sadat-Ali 等<sup>[18]</sup>、Harsanyi 等<sup>[19]</sup>、Harsanyi 等<sup>[20]</sup>也得到了相似的研究结论。

表观遗传学是研究影响基因表达和细胞功能的可遗传变化的学科,其关注点在于不涉及 DNA 序列改变的遗传学方面。这一学科涵盖了多个层面的调控机制,包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰以及非编码 RNA 等。Baghdadi 等<sup>[21]</sup>通过检测 DDH 患者和健康对照关节软骨的 *GDF5* 甲基化水平,

发现与健康对照组相比,DDH 患者关节软骨样本中 *GDF5* 的启动子发生了高甲基化。

(二) 趋化因子 C-X3-C-基元受体 1 (*C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1*)

目前,趋化因子 *CX3C* 亚家族仅发现一个成员,即分形趋化因子 (*CX3CL1/FRACTALKINE*)。多种细胞可以分泌 *CX3CL1*,以膜结合和可溶解的形式存在。趋化因子 C-X3-C-基元受体 1 (*C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1*) 作为其受体,在细胞黏附、迁移以及间充质干细胞向软骨细胞或成骨细胞的分化、增殖过程中起重要作用<sup>[22-26]</sup>。Feldman 等<sup>[22]</sup>应用全基因组连锁分析和全外显子组测序的方法,对一个包含 4 代共 72 人的大家族中患有 DDH 成员的遗传模式展开研究,该研究结果揭示了一个位于 3 号染色体上的候选区域,该区域在所有 DDH 患者中被共同遗传。进一步对 4 个病变程度较重的家族成员进行全外显子组测序和分析,发现一个共享变异位点 (rs3732378),该变异位点导致了 *CX3CR1* 跨膜结构域第 280 位氨基酸由苏氨酸(极性)转变为蛋氨酸(非极性),这种突变可能会对该基因编码蛋白质的结构和功能产生影响。Li 等<sup>[24]</sup>旨在探究 *CX3CR1* 基因与 DDH 的关联性,他们对 689 例 DDH 患者和 689 例正常对照进行了 *CX3CR1* 基因 SNP 的基因分型,重点关注了 rs3732378 和 rs3732379 两个位点。该研究发现,在两组人群中,基因型和等位基因的分布存在显著差异,明确了 *CX3CR1* 基因与 DDH 发病的相关性,并将其确定为 DDH 潜在的候选基因。Feldman 等<sup>[25]</sup>通过构建 *CX3CR1* 基因敲除小鼠的模型,探究 *CX3CR1* 基因敲除对小鼠髌臼形态和步态的影响,从而模拟 DDH 的发生和发展过程。该研究表明,在 *CX3CR1* 基因敲除的小鼠模型中,出现了髌臼形态发育的异常。此外,小鼠的步态也显示出异常,进一步表明了 *CX3CR1* 基因在髌关节发育中有着重要作用。

(三) *Asporin* 基因 (*ASPIN*)

*ASPIN* 是一种富含亮氨酸重复序列小分子蛋白多糖家族的细胞外基质蛋白<sup>[27]</sup>。既往研究表明,*ASPIN* 可以与 *TGF- $\beta$ 1* 结合,阻断其与 *TGF- $\beta$  II* 型受体的相互作用,进而抑制 *TGF- $\beta$ /Smad* 信号通路和 *TGF- $\beta$ 1* 诱导软骨生成;*ASPIN* 还可结合骨形成蛋白 2 (*bone morphogenetic protein 2, BMP2*), *BMP2* 是 *TGF- $\beta$*  家族的一种生长因子,在软骨细胞和成骨细胞的分化和增殖中发挥作用,抑制 *BMP/Smad* 信号通路<sup>[28-29]</sup>。

Shi 等<sup>[29]</sup>为了评估 *ASPIN* 的 D 重复多态性是否与汉族人的 DDH 相关,对 370 例 DDH 患者和 445 例正常对照的 D 重复序列多态性进行基因分型,并检测 D 重复序列的等位基因相关性。研究表明,在中国汉族人群中,*ASPIN* 是 DDH 发病过程中的重要调控因子,可能通过 *TGF- $\beta$*  信号通路影响 DDH 的易感性。Sekimoto 等<sup>[30]</sup>证实了 9q22.31 染色体上 *ASPIN* 基因所在区域的拷贝数丢失与严重髌臼发育不良相关。此外,也有多项研究表明 *TGF- $\beta$ 1* 在 DDH 的发生和发展过程中扮演着重要角色<sup>[31-33]</sup>。

(四) 胶原蛋白 I  $\alpha 1$  链基因 (*collagen type I alpha 1*

chain, *COL1A1*)

胶原蛋白是人体中丰度最高、分布最广的糖蛋白分子, 约占人体总蛋白量的 30%; 胶原蛋白主要存在于人体皮肤、骨骼、软骨、韧带、肌腱、血管中, 是结缔组织中非常重要的结构蛋白; 由于胶原蛋白含量高, 结缔组织具有一定的结构和力学特性, 可实现支撑和保护的功能; 其中, 最常见的胶原类型是 I 型胶原<sup>[34]</sup>。既往研究表明, 结缔组织中胶原代谢紊乱导致的髋关节及韧带松弛可能是 DDH 的主要病因<sup>[35-37]</sup>。

I 型胶原主要由胶原蛋白 I  $\alpha 1$  链基因 (collagen type I alpha 1 chain, *COL1A1*)、胶原蛋白 I  $\alpha 2$  链基因 (collagen type I alpha 2 chain, *COL1A2*) 编码, 故 *COL1A1*、*COL1A2* 基因突变可能会影响 I 型胶原稳定的分子结构, 进而使结缔组织失去抗拉伸特性, 表现为髋关节及韧带松弛, 继而导致 DDH 的发生<sup>[34-35]</sup>。

李连永等<sup>[35]</sup>对 DDH 患儿 *COL1A1* 基因的启动子区域进行突变筛查发现, 部分患儿 *COL1A1* 基因启动子区域的 -106 位碱基存在 C→T 杂合突变, 可能与髋关节囊和圆韧带组织中 *COL1A1* 基因表达水平降低有关。Zhao 等<sup>[34]</sup>对 154 例 DDH 女性患者和 180 例正常女性对照进行了 *COL1A1* 基因启动子区域的突变筛查。在 10 例 DDH 患者中检测到 *COL1A1* 基因启动子的 3 种变异, 他们认为 *COL1A1* 基因的突变参与了 DDH 的发病过程, 可能成为一个新的候选基因。然而, 一项基于白种人群的病例对照研究表明, *COL1A1* 基因与 DDH 的发生无关<sup>[38]</sup>。这暗示着 DDH 的发病机制可能受到遗传异质性、种族差异以及环境因素的共同影响。

既往学者曾提出, 在 DDH 发病过程中, 可能存在两种遗传模式, 一种是调控髋臼软骨和 (或) 骨发育相关的多基因系统, 另一种是调控髋关节囊和周围软组织发育相关的多基因系统<sup>[39]</sup>。目前对于 DDH 的遗传学研究及其相关的分子调控机制的研究也大多从上述两方面展开。识别 DDH 的遗传模式及相关的易感基因有助于理解该病复杂的致病机理, 对于早期识别、早期诊断、早期治疗 DDH 尤为重要。此外, 针对 DDH 的易感基因及候选基因的研究以及探索早期诊断 DDH 的替代方法 (如基因诊断、宫内诊断), 也是早期发现 DDH、开展 DDH 有效产前诊断的潜在途径。

## 二、分子调控机制

除遗传因素外, 后天环境因素在 DDH 发病过程中扮演着更为重要的角色<sup>[40]</sup>。出生后襁褓的使用, 具有预防婴儿猝死综合征、新生儿体温过低等作用, 然而不正确的襁褓使用可能导致 DDH 的发生。已有实验研究证明, 在 DDH 发生的早期, 髋臼软骨细胞存在过度凋亡现象, 因此通过探索抑制软骨细胞过度凋亡的途径, 进而促进髋关节软骨细胞的正常发育成为 DDH 潜在的治疗手段<sup>[41-42]</sup>。

### (一) Wnt/ $\beta$ -catenin 通路

Wnt/ $\beta$ -catenin 通路对人体胚胎时期骨和关节的发育、成熟机体的关节软骨和滑膜的分化调节起着重要作用; $\beta$ -catenin 是经典 Wnt 通路的关键蛋白, 在软骨细胞的成熟与分化、细胞外基质的代谢过程中发挥重要的调控作用<sup>[43-44]</sup>。

低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low-density lipoprotein receptor-related protein, *LRP*) 是一种细胞表面蛋白, 属于一种跨膜内吞性受体, 可参与增殖、分化、代谢等过程<sup>[45]</sup>。有研究表明, *LRP1* 在关节软骨细胞中高表达, 并通过抑制软骨降解酶保护关节软骨基质;*LRP1* 可增强 Wnt 信号通路, 参与多种发育过程, 包括胚胎发育、组织稳态、细胞增殖和分化等;*LRP1* 也与自噬相关, 而自噬在细胞存活和分化中起着重要作用<sup>[45-47]</sup>。

Yan 等<sup>[45]</sup>对 8 个家庭中的 17 例 DDH 患者进行全外显子测序, 发现了 *LRP1* 杂合子错义突变; 随后对 68 例 DDH 患者进行 *LRP1* 靶向测序, 发现了 8 个罕见的突变位点。通过构建 *LRP1* 基因敲入和基因敲除的小鼠模型, 观察到 *LRP1* 基因敲除小鼠髋臼窝较野生型小鼠髋臼窝容积小, 并明确了该现象与 Y 形三叉软骨异常分化、闭合成骨过早有关。最后通过从突变小鼠中分离骨髓间充质干细胞与 *ATDC5* 的软骨诱导实验, 发现上述现象发生的可能机制为 *Lrp1* 基因缺陷导致自噬小体形成受阻, 异常激活 Y 形三叉软骨细胞中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号, 阻碍了软骨发育, 最终导致 DDH 的发生。 $\beta$ -catenin 可能成为通过恢复 *Lrp1* 基因缺陷引起软骨生成能力增强的一个 DDH 治疗潜在靶点。

### (二) WISP-2 抑制 *PPAR $\gamma$* 诱导软骨细胞凋亡

Wnt 家族成员 1 (Wnt family member 1, *WNT1*) 诱导信号通路蛋白 2 (signaling pathway protein 2, *WISP-2*) 在细胞增殖、迁移、黏附过程中发挥重要作用, 其参与了软骨发育不良的调控过程。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , *PPAR $\gamma$* ) 属于配体诱导核受体, 是重要的细胞分化转录因子, 参与脂质代谢和细胞凋亡过程<sup>[48]</sup>。Ji 等<sup>[48]</sup>通过构建 DDH 大鼠模型和体外细胞实验探究 *WISP-2* 和 *PPAR $\gamma$*  在软骨细胞凋亡过程中的相互关系, 用胶布固定大鼠后肢, 使其处于髋关节内收和膝关节伸直的体位 (模拟襁褓环境), 使用基因芯片分析关节软骨凋亡情况以及 *WISP-2*、*PPAR $\gamma$*  的表达水平。结果显示, 与对照组相比 DDH 大鼠模型组的关节软骨凋亡水平增加, 关节软骨的 *WISP-2* 表达水平增加、*PPAR $\gamma$*  表达水平降低。体外细胞实验中过表达 *WISP-2* 后软骨细胞的活性显著降低, 凋亡细胞的比例增加, *PPAR $\gamma$*  的蛋白水平显著降低; 而沉默后的 *WISP-2*、*PPAR $\gamma$*  水平部分恢复、软骨细胞凋亡减少; 与之相对应, *PPAR $\gamma$*  表达水平增加, 可抑制 *WISP-2* 诱导的软骨细胞凋亡。

### (三) *IL-6* 和 *MMP3* 通过 *STAT3/Postn/NF- $\kappa$ B* 通路诱导关节软骨退变

适当的机械应力和动态负荷对于关节软骨的正常发育尤为重要。骨膜蛋白 (*Postn*) 是一种多功能的细胞外基质蛋白, 在细胞黏附、迁移以及维持组织完整性和重塑的过程中起着重要作用。最近的一项研究表明, 髋关节脱位导致股骨头和髋臼之间的力量传递和承载负荷的能力降低, 可诱发白细胞介素 6 (interleukin 6, *IL-6*) 和基质金属肽酶 3 (matrix metalloproteinase 3, *MMP3*) 通过 *STAT3/Postn/NF- $\kappa$ B* 轴诱导



髌臼软骨退变<sup>[49]</sup>。Nakamura 等<sup>[49]</sup>首先应用襁褓理论成功构建 DDH 大鼠模型,随后将模型组和对照组的髌臼软骨进行总 RNA 测序分析,发现有 21 个基因表达水平增加,60 个基因表达水平降低,其中机械敏感基因(*Prp4*)表达水平减少。在 DDH 大鼠的髌臼软骨中,发现 *Postn*、*IL-6*、*Mmp3* 表达水平增加。在体外细胞实验中,发现 *Postn* 通过激活软骨细胞中 integrin-focal adhesion kinase (FAK)-Src-nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路,抑制 *Col2a1* 和 *Acan* 的表达,促进 *IL-6* 和 *Mmp3* 的表达。并通过虚拟微重力状态下培养软骨细胞,与 1G 条件状态下相比,*Postn*、*IL-6*、*Mmp3* 表达水平增加,*Col2a1* 表达水平减少,而 *Acan* 和 *Col1a1* 表达水平保持不变,磷酸化的 *STAT3*(*p-STAT3*)表达水平增加。当使用 *STAT3* 信号抑制剂 Stattic 处理软骨细胞后,MG 培养的软骨细胞中 *Postn* 表达的增加受到抑制。经 *rIL-6* 处理的大鼠原代软骨细胞中 *p-STAT3*、*Postn* 和 *Mmp3* 表达水平增加。最后通过构建 *Postn* -/- DA-DDH 小鼠和野生型的 WT DA-DDH 小鼠作为对照,检测小鼠髌臼软骨中 *Col2a1*、*Col1a1*、*Postn*、*p-p65*、*IL-6*、*Mmp3* 以及 *p-STAT3* 的表达水平。其结果表明,*Postn* 表达缺失通过 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 *IL-6* 和 *Mmp3* 的表达,从而防止 DA-DDH 模型髌臼软骨退行性变。

#### (四)PAPPA2 /IGF 通路

已有许多研究表明妊娠相关血浆蛋白 A2(pappalysin 2, PAPPA2)和胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGFs)可能与人类的骨、软骨、骨骼肌正常生长发育密切相关。IGF 信号通路可促进 I 型胶原的合成,维持结缔组织中胶原含量的稳定<sup>[50]</sup>。Jia 等<sup>[51]</sup>前期通过对同一家族四代人(19 名健康者和 5 例 DDH 患者)进行全基因组连锁分析,发现 PAPPA2 基因 rs726252 位点的单核苷酸多态性与 DDH 表型相关。随后通过病例对照研究(310 例 DDH 患者和 487 例正常对照人群)分析 PAPPA2 基因 rs726252 位点与散发性 DDH 的遗传相关性,结果表明 PAPPA2 与 DDH 之间存在显著相关性。基于前期的研究理论基础,Chen 等<sup>[50]</sup>通过构建 DDH 大鼠模型,探索了 PAPPA2、胰岛素样生长因子结合蛋白-5(insulin like growth factor binding protein 5,IGFBP-5)、胰岛素样生长因子 1 受体(insulin like growth factor 1 receptor, IGF1R)和胰岛素样生长因子 1(insulin like growth factor 1, IGF1)在正常大鼠和 DDH 模型大鼠髌部的不同表达情况,并研究了它们在大鼠不同发育阶段的表达水平。结果表明, PAPPA2 基因的结构变化或表达水平减少,功能性 PAPPA2 蛋白减少,从而减少了 IGFBP-5 的降解,降低了 IGF1 的生物利用度。PAPPA2 可能通过 IGF 信号通路参与软骨的形成和发育,并引起 DDH 相应的病理改变。随后 Chen Y 等<sup>[52]</sup>通过体内模型鼠慢病毒转染实验结合体外细胞实验,再次证明了 PAPPA2 可能通过 IGF 通路相关蛋白干扰成纤维细胞胶原代谢和软骨代谢。

目前,通过实施候选基因关联研究、全基因组连锁分析、全外显子组测序等研究方法,许多染色体、基因、SNP 位点和单核苷酸多态性等已被证实与 DDH 的发病相关,然而仅少

数的遗传信息可在独立的群体中被复制;DDH 的确切遗传学模式、发病机理及 DDH 病变发生、发展过程中的具体分子调控机制尚不清楚。最近的一篇文献报道,Yang 等<sup>[53]</sup>建立了 DDH 患者样本的多成分数据库,包含了 1 490 份血液标本、2 172 份组织标本和 892 份 DNA 样本。通过构建包含生物样本和临床数据等多成分的 DDH 生物样本库,可以促进临床和基础科学研究,为我们理解 DDH 的发病机制、遗传多态性提供良好的研究平台。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Wang CL, Zuo B, Li D, et al. The long noncoding RNA H19 attenuates force-driven cartilage degeneration via miR-483-5p/Dusp5[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 529(2): 210-217. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.05.180.
- [2] O'Beirne JG, Chlapoutakis K, Alshryda S, et al. International interdisciplinary consensus meeting on the evaluation of developmental dysplasia of the hip[J]. Ultraschall Med, 2019, 40(4): 454-464. DOI:10.1055/a-0924-5491.
- [3] Xu N, Xia B, Tao HW, et al. Epidemiological investigation and ultrasonic diagnosis of developmental dysplasia of the hip in Chinese infants: a large multi-center cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(2): e28320. DOI:10.1097/MD.00000000000028320.
- [4] Li C, Peng Z, Zhou Y, et al. Comprehensive analysis of pathological changes in hip joint capsule of patients with developmental dysplasia of the hip[J]. Bone Joint Res, 2021, 10(9): 558-570. DOI:10.1302/2046-3758.109.BJR-2020-0421.R2.
- [5] Chen J, Zhang WB, He JZ, et al. Developmental dysplasia of the hip: a special pathology[J]. Chin J Traumatol, 2018, 21(4): 238-242. DOI:10.1016/j.cjtee.2018.02.001.
- [6] 苟永贵, 黄晋, 裴生太. 发育性髋关节发育不良发病危险因素的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(1): 86-92. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.01.017.
- [7] Gou YG, Huang J, Pei ST. Research advances for risk factors of developmental dysplasia of the hip[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(1): 86-92. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.01.017.
- [8] Storer SK, Skaggs DL. Developmental dysplasia of the hip[J]. Am Fam Physician, 2006, 74(8): 1310-1316. DOI:10.12968/hmed.2020.0223.
- [9] Li LY, Sun KM, Zhang LJ, et al. Heritability and sibling recurrent risk of developmental dysplasia of the hip in Chinese population[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(6): 589-594. DOI:10.1111/eci.12084.
- [10] Stevenson DA, Mineau G, Kerber RA, et al. Familial predisposition to developmental dysplasia of the hip[J]. J Pediatr Orthop, 2009, 29(5): 463-466. DOI:10.1097/BPO.0b013e3181aa586b.
- [11] Watson CM, Crinnion LA, Gleghorn L, et al. Identification of a mutation in the ubiquitin-fold modifier 1-specific peptidase 2 gene, UFS2, in an extended South African family with Beukes hip dysplasia[J]. S Afr Med J, 2015, 105(7): 558-563. DOI:10.7196/SAMJnew.7917.
- [12] Basit S, Albalawi AM, Alharby E, et al. Exome sequencing identified rare variants in genes HSPG2 and ATP2B4 in a family segregating developmental dysplasia of the hip[J]. BMC Med Genet,

- 2017, 18 ( 1 ) : 34. DOI: 10. 1186/s12881-017-0393-8.
- [ 12 ] Kenanidis E, Gkekas NK, Karasmani A, et al. Genetic predisposition to developmental dysplasia of the hip [ J ]. J Arthroplasty, 2020, 35 ( 1 ) : 291-300. e1. DOI: 10. 1016/j. arth. 2019. 08. 031.
- [ 13 ] Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Expression of cartilage-derived morphogenetic protein in human intervertebral discs and its effect on matrix synthesis in degenerate human nucleus pulposus cells [ J ]. Arthritis Res Ther, 2009, 11 ( 5 ) : R137. DOI: 10. 1186/ar2808.
- [ 14 ] Rouault K, Scotet V, Autret S, et al. Evidence of association between GDF5 polymorphisms and congenital dislocation of the hip in a Caucasian population [ J ]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18 ( 9 ) : 1144-1149. DOI: 10. 1016/j. joca. 2010. 05. 018.
- [ 15 ] Harada M, Takahara M, Zhe P, et al. Developmental failure of the intra-articular ligaments in mice with absence of growth differentiation factor 5 [ J ]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15 ( 4 ) : 468-474. DOI: 10. 1016/j. joca. 2006. 09. 003.
- [ 16 ] Savarirayan R, White SM, Goodman FR, et al. Broad phenotypic spectrum caused by an identical heterozygous CDMP-1 mutation in three unrelated families [ J ]. Am J Med Genet A, 2003, 117A ( 2 ) : 136-142. DOI: 10. 1002/ajmg. a. 10924.
- [ 17 ] Hatzikotoulas K, Roposch A, Shah KM, et al. Genome-wide association study of developmental dysplasia of the hip identifies an association with GDF5 [ J ]. Commun Biol, 2018, 1 : 56. DOI: 10. 1038/s42003-018-0052-4.
- [ 18 ] 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. DOI: 10. 1007/s10528-018-9864-7.
- [ 19 ] Harsanyi S, Zamborsky R, Krajciová 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. DOI: 10. 3390/genes12070986.
- [ 20 ] Harsanyi S, Zamborsky R, Krajciová L, et al. Association analysis of GDF5 and contributing factors in developmental dysplasia of the hip in infants [ J ]. Ortop Traumatol Rehabil, 2021, 23 ( 5 ) : 335-339. DOI: 10. 5604/01. 3001. 0015. 4348.
- [ 21 ] Baghdadi T, Nejadhosseini M, Shirkoobi R, et al. DNA hypermethylation of GDF5 in developmental dysplasia of the hip ( DDH ) [ J ]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7 ( 9 ) : e887. DOI: 10. 1002/mgg3. 887.
- [ 22 ] Feldman GJ, Parvizi J, Levenstien M, et al. Developmental dysplasia of the hip: linkage mapping and whole exome sequencing identify a shared variant in CX3CR1 in all affected members of a large multigeneration family [ J ]. J Bone Miner Res, 2013, 28 ( 12 ) : 2540-2549. DOI: 10. 1002/jbmr. 1999.
- [ 23 ] Harsanyi S, Zamborsky R, Kokavec M, et al. Genetics of developmental dysplasia of the hip [ J ]. Eur J Med Genet, 2020, 63 ( 9 ) : 103990. DOI: 10. 1016/j. ejmg. 2020. 103990.
- [ 24 ] Li LY, Xi W, 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 ( 2 ) : 377-380. DOI: 10. 1002/jor. 23294.
- [ 25 ] Feldman G, Offemaria A, Sawan H, et al. A murine model for developmental dysplasia of the hip: ablation of CX3CR1 affects acetabular morphology and gait [ J ]. J Transl Med, 2017, 15 ( 1 ) : 233. DOI: 10. 1186/s12967-017-1335-0.
- [ 26 ] Gumus E, Temiz E, Sarikaya B, et al. The association between BMP-2, UQC1 and CX3CR1 polymorphisms and the risk of developmental dysplasia of the hip [ J ]. Indian J Orthop, 2021, 55 ( 1 ) : 169-175. DOI: 10. 1007/s43465-020-00235-y.
- [ 27 ] Lorenzo P, Aspberg A, Onnerfjord P, et al. Identification and characterization of asporin, a novel member of the leucine-rich repeat protein family closely related to decorin and biglycan [ J ]. J Biol Chem, 2001, 276 ( 15 ) : 12201-12211. DOI: 10. 1074/jbc. M010932200.
- [ 28 ] Nakajima M, Kizawa H, Saitoh M, et al. Mechanisms for asporin function and regulation in articular cartilage [ J ]. J Biol Chem, 2007, 282 ( 44 ) : 32185-32192. DOI: 10. 1074/jbc. M700522200.
- [ 29 ] Shi DQ, Dai J, Zhu PS, 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 ( 1 ) : R27. DOI: 10. 1186/ar3252.
- [ 30 ] Sekimoto T, Ishii M, Emi M, et al. Copy number loss in the region of the ASPN gene in patients with acetabular dysplasia: ASPN CNV in acetabular dysplasia [ J ]. Bone Joint Res, 2017, 6 ( 7 ) : 439-445. DOI: 10. 1302/2046-3758. 67. BJR-2016-0094. R1.
- [ 31 ] Kolundžić R, Trkulja V, Mikolaučić M, et al. Association of interleukin-6 and transforming growth factor-β1 gene polymorphisms with developmental hip dysplasia and severe adult hip osteoarthritis: a preliminary study [ J ]. Cytokine, 2011, 54 ( 2 ) : 125-128. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2011. 02. 004.
- [ 32 ] Čengić T, Trkulja V, Pavelić SK, et al. Association of TGFβ1 29C/T and IL6 -572G/C polymorphisms with developmental hip dysplasia: a case-control study in adults with severe osteoarthritis [ J ]. Int Orthop, 2015, 39 ( 4 ) : 793-798. DOI: 10. 1007/s00264-015-2675-0.
- [ 33 ] Ma WL, Zha ZQ, Chen K, et al. Genetic association study of common variants in TGFβ1 and IL-6 with developmental dysplasia of the hip in Han Chinese population [ J ]. Sci Rep, 2017, 7 ( 1 ) : 10287. DOI: 10. 1038/s41598-017-11185-1.
- [ 34 ] Zhao LX, Tian W, Pan H, et al. Variations of the COL1A1 gene promoter and the relation to developmental dysplasia of the hip [ J ]. Genet Test Mol Biomarkers, 2013, 17 ( 11 ) : 840-843. DOI: 10. 1089/gtmb. 2013. 0179.
- [ 35 ] 李连永, 赵群, 王莉莉, 等. 发育性髋关节发育不良患儿 COL1A1 基因启动子区突变筛查 [ J ]. 中华小儿外科杂志, 2010, 31 ( 6 ) : 440-443. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2010. 06. 010.
- Li LY, Zhao Q, Wang LL, et al. COL1A1 gene promoter mutations screening in children with developmental dysplasia of the hip [ J ]. Chin J Pediatr Surg, 2010, 31 ( 6 ) : 440-443. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2010. 06. 010.
- [ 36 ] Zhang SC, Song J, Wu QJ, et al. Collagen I in the hip capsule plays a role in postoperative clinical function in patients with developmental dysplasia of the hip [ J ]. Front Pediatr, 2022, 10 : 918660. DOI: 10. 3389/fped. 2022. 918660.
- [ 37 ] 王恩波, 赵群. 发育性髋脱位髋关节囊中 I、Ⅲ型胶原的免疫组化研究 [ J ]. 中华小儿外科杂志, 2007, 28 ( 5 ) : 250-253. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2007. 05. 008.
- Wang EB, Zhao Q. Histoimmune expressions of collagen I / Ⅲ in capsules of developmentally dislocated hip [ J ]. Chin J Pediatr Surg, 2007, 28 ( 5 ) : 250-253. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2007. 05. 008.
- [ 38 ] Rouault K, Scotet V, Autret S, et al. Do HOXB9 and COL1A1 genes play a role in congenital dislocation of the hip? Study in a Caucasian population [ J ]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17 ( 8 ) : 1099-1105. DOI: 10. 1016/j. joca. 2008. 12. 012.
- [ 39 ] Wynne-Davies R. Acetabular dysplasia and familial joint laxity:

- two etiological factors in congenital dislocation of the hip: a review of 589 patients and their families[J]. J Bone Joint Surg Br, 1970, 52(4): 704-716.
- [40] 王炳海, 韦宜山, 丁良甲, 等. 发育性髋关节脱位早期髋臼软骨细胞凋亡的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(17): 1755-1760. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2013.17.13.
- Wang BH, Wei YS, Ding LJ, et al. Experimental study on acetabular cartilage cell apoptosis of early developmental dislocation of the hip[J]. Orthop J China, 2013, 21(17): 1755-1760. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2013.17.13.
- [41] Wang EB, Liu TJ, Li JJ, et al. Does swaddling influence developmental dysplasia of the hip?: An experimental study of the traditional straight-leg swaddling model in neonatal rats[J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(12): 1071-1077. DOI: 10.2106/JBJS.K.00720.
- [42] Wei YS, Li DH, Liu WL, et al. Altered chondrocyte apoptosis status in developmental hip dysplasia in rabbits[J]. Balkan Med J, 2016, 33(6): 639-644. DOI: 10.5152/balkanmedj.2016.150557.
- [43] Schroepel JP, Crist JD, Anderson HC, et al. Molecular regulation of articular chondrocyte function and its significance in osteoarthritis[J]. Histol Histopathol, 2011, 26(3): 377-394. DOI: 10.14670/HH-26.377.
- [44] Ning B, Wang P, Pei XH, et al. Dual function of  $\beta$ -catenin in articular cartilage growth and degeneration at different stages of postnatal cartilage development[J]. Int Orthop, 2012, 36(3): 655-664. DOI: 10.1007/s00264-011-1315-6.
- [45] 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): e2203557119. DOI: 10.1073/pnas.2203557119.
- [46] Yang T, Williams BO. Low-density lipoprotein receptor-related proteins in skeletal development and disease[J]. Physiol Rev, 2017, 97(3): 1211-1228. DOI: 10.1152/physrev.00013.2016.
- [47] Au DT, Migliorini M, Strickland DK, et al. Macrophage LRP1 promotes diet-induced hepatic inflammation and metabolic dysfunction by modulating Wnt signaling[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 7902841. DOI: 10.1155/2018/7902841.
- [48] Ji XL, Liu TJ, Zhao SY, et al. WISP-2, an upregulated gene in hip cartilage from the DDH model rats, induces chondrocyte apoptosis through PPAR $\gamma$  in vitro[J]. FASEB J, 2020, 34(4): 4904-4917. DOI: 10.1096/fj.201901915R.
- [49] Nakamura Y, Saitou M, Komura S, et al. Reduced dynamic loads due to hip dislocation induce acetabular cartilage degeneration by IL-6 and MMP3 via the STAT3/periostin/NF- $\kappa$ B axis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 12207. DOI: 10.1038/s41598-022-16585-6.
- [50] Chen YF, Lv HX, Li LY, et al. Expression of PAPP-A2 and IGF pathway-related proteins in the hip joint of normal rat and those with developmental dysplasia of the hip[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 7691531. DOI: 10.1155/2019/7691531.
- [51] Jia JY, Li LY, Zhao Q, et al. Association of a single nucleotide polymorphism in pregnancy-associated plasma protein-A2 with developmental dysplasia of the hip: a case-control study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(1): 60-63. DOI: 10.1016/j.joca.2011.10.004.
- [52] 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. DOI: 10.1007/s12020-019-01975-0.
- [53] Yang D, Wang SQ, Ke CH, et al. Establishment of pediatric developmental dysplasia of the hip biobank; Shanghai children's hospital experience[J]. Cell Tissue Bank, 2022, 23(3): 581-590. DOI: 10.1007/s10561-022-09995-3.

(收稿日期: 2022-10-14)

**本文引用格式:** 赵振辉, 邓瀚生, 邱鑫, 等. 发育性髋关节发育不良遗传学及分子调控机制的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(11): 1095-1100. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202210022-019.

**Citing this article as:** Zhao ZH, Deng HS, Qiu X, et al. Research advances in the genetics of developmental dysplasia of the hip[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(11): 1095-1100. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202210022-019.

## · 编读往来 ·

## 投稿前形式审查

本刊为月刊, 每月下旬出版, 欢迎广大作者踊跃投稿, 投稿前请做好以下形式审查, 并请附单位推荐信、授权书、伦理审查材料、基金项目材料。

1. 文稿是否为可编辑的 doc 或者 docx 文件格式, 本刊不接收 PDF 文件;
2. 是否有中英文文题、中英文摘要(中英文含义一致)及 3~8 个中英文对应的关键词。是否有所有作者中英文全名及作者单位中英文名称, 具体要求详见稿约;
3. 图表: 是否位于正文相应段落之后, 是否按文中出现次序连续编码, 图表标题是否翻译成英文。表格是否三线表(表题列于表格上方, 表中说明标注于表的下方)。每幅图的下方是否列出图题和说明, 是否另附清晰度良好的原始图片(TIF 格式, 分辨率 400 pdi, 1 个图 1 个文件存储, 以图题为文件名, 不接收截图或扫描图)。
4. 参考文献是否标引格式规范、要素齐全, 中文文献是否中英文双语著录, 是否适当引用本刊相关文献, 参考文献标引格式详见稿约。