

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.037

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*

吴 焘 张国秋[△] 李 超 张兰涛 李克文

(青海大学附属医院关节外科 青海 西宁 810001)

摘要 目的:探讨 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。**方法:**选取 2018 年 12 月至 2020 年 5 月本院确诊膝骨关节炎患者 100 例作为病例组,同时选取同期健康体检人群 100 例作为对照组。通过标准聚合酶链反应和限制性片段长度多态性(PCR-RLFP)对 BTNL2 rs10947262、DVWA rs11718863 基因多态性进行检查,同时检查血清 BTNL2、DVWA、hs-CRP、IL-4、IL-6、MMP-2、TNF- α 、TG、HDL-C、LDL-C 水平。分析 BTNL2、DVWA 基因多态性与原发性膝骨关节炎的相关性。**结果:**病例组血清 BTNL2、DVWA、hs-CRP、IL-4、IL-6、MMP-2、TNF- α 水平明显高于对照组($P<0.05$)。病例组 BTNL2 rs10947262 AA 基因型比例高于对照组 (62.00% vs 24.00%)($P<0.05$);BTNL2 rs10947262 AA 基因型能增加原发性膝骨关节炎易感性(OR=11.32, 95%CI: 5.96~22.98)($P<0.05$)。病例组 BTNL2 rs10947262 A 等位基因频率比例高于对照组 (76.00% vs 39.00%)($P<0.05$);BTNL2 rs10947262 A 等位基因频率能增加原发性膝骨关节炎易感性 (OR=2.95, 95%CI: 2.45~3.72)($P<0.05$)。病例组 DVWA rs11718863 AA 基因型比例高于对照组 (58.00% vs 20.00%)($P<0.05$);DVWA rs11718863 AA 基因型能增加原发性膝骨关节炎易感性(OR=10.26, 95%CI: 5.12~25.63)($P<0.05$)。病例组 DVWA rs11718863 A 等位基因频率比例高于对照组 (68.00% vs 50.00%)($P<0.05$);DVWA rs11718863 A 等位基因频率能增加原发性膝骨关节炎易感性 (OR=2.69, 95%CI: 2.10~4.26)($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现:血清 BTNL2、DVWA 水平升高、BTNL2 AA 基因型比例、BTNL2 A 等位基因型比例、DVWA AA 基因型比例、DVWA A 等位基因型比例升高为原发性膝骨关节炎发生的危险因素($P<0.05$)。**结论:**BTNL2 rs10947262 AA 基因型、A 等位基因频率、DVWA rs11718863 AA 基因型、A 等位基因频率增加可能与青海地区回族原发性膝骨关节炎易感相关。

关键词:BTNL2;DVWA;基因多态性;青海;回族;原发性膝骨关节炎

中图分类号:R684.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)03-574-06

The Relationship between BTNL2 and DVWA Gene Polymorphisms and Primary Knee Osteoarthritis of the Hui Nationality in Qinghai*

WU Tao, ZHANG Guo-qiu[△], LI Chao, ZHANG Lan-tao, LI Ke-wen

(Joint Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between BTNL2 and DVWA gene polymorphisms and primary knee osteoarthritis of the Hui nationality in Qinghai. **Methods:** A total of 100 patients with knee osteoarthritis diagnosed in our hospital from December 2018 to May 2020 were selected as the case group, and 100 cases of healthy physical examination population during the same period were selected as the control group. BTNL2 rs10947262, DVWA rs11718863 gene polymorphisms were checked by standard polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RLFP), and serum BTNL2, DVWA, hs-CRP, IL-4, IL-6, MMP-2, TNF- α , TG, HDL-C, LDL-C levels were checked at the same time. The correlations between BTNL2, DVWA gene polymorphisms and primary knee osteoarthritis were analyzed. **Results:** The serum levels of BTNL2, DVWA, hs-CRP, IL-4, IL-6, MMP-2 and TNF- α in the case group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The proportion of BTNL2 rs10947262 AA genotype in the case group was higher than that in the control group (62.00% vs 24.00%)($P<0.05$), and BTNL2 rs10947262 AA genotype can increase the susceptibility of primary knee osteoarthritis (OR=11.32, 95%CI: 5.96~22.98)($P<0.05$). The proportion of BTNL2 rs10947262 A allele frequency in the case group was higher than that in the control group (76.00% vs 39.00%)($P<0.05$), and the BTNL2 rs10947262 A allele frequency could increase the susceptibility of primary knee osteoarthritis (OR=2.95, 95%CI: 2.45~3.72)($P<0.05$). The proportion of DVWA rs11718863 AA genotype in the case group was higher than that in the control group (58.00% vs 20.00%)($P<0.05$), and DVWA rs11718863 AA genotype can increase the susceptibility to primary knee osteoarthritis (OR=10.26, 95%CI: 5.12~25.63)($P<0.05$). The DVWA rs11718863 A allele frequency ratio in the case group was higher than that in the control group (68.00% vs 50.00%)($P<0.05$), and the DVWA rs11718863 A allele frequency can increase the susceptibility of primary knee osteoarthritis (OR=2.69, 95%CI: 2.10~4.26)($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis found that: high levels of serum BTNL2, DVWA levels, BTNL2

* 基金项目:青海省科技厅项目(2018-ZJ-763)

作者简介:吴焘(1985-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:擅长关节置换与运动损伤,电话:13897264298, E-mail: wwxx20@21cn.com

[△] 通讯作者:张国秋(1963-),男,本科,主任医师,研究方向:擅长关节置换,电话:13709788986, E-mail: 81975262@qq.com

(收稿日期:2021-05-29 接受日期:2021-06-25)

AA genotype ratio, BTNL2 A allele genotype ratio, DVWA AA genotype ratio, DVWA A allele genotype ratio were risk factors for primary knee osteoarthritis($P<0.05$). **Conclusion:** The increased frequency of AA genotype or A allele of BTNL2 rs10947262, AA genotype or A allele of DVWA rs11718863 may be related to the susceptibility of primary knee osteoarthritis in Qinghai area.

Key words: BTNL2; DVWA; gene polymorphism; Qinghai; Hui nationality; Primary knee osteoarthritis

Chinese Library Classification(CLC): R684.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)03-574-06

前言

骨关节炎(OA)是最常见的关节疾病,以关节软骨、软骨下骨和其他关节周围组织的疼痛和退行性改变为主要特征^[1]。年龄和创伤是 OA 发生的主要危险因素,遗传易感性、肥胖、炎症、性别、激素、以及代谢综合征有助于 OA 疾病的发生发展,从而导致更严重的结果。OA 在人群中患病率逐年增高,其中 60 岁的老年人群患病率增高更明显,并伴有明显增高的身体残疾率^[2-3]。全基因组关联研究(GWAS)发现了一系列与 OA 的发生和进展相关的易感位点,进一步证实 OA 具有较强的遗传异质性。DVWA 基因位于 3p24.3 号染色体上,在软骨中特异表达并编码 276 个氨基酸蛋白。DVWA(rs7639618)错义突变后,编码的新的氨基酸可以减少 DVWA 蛋白质和 β -微管蛋白之间的相互作用,而这种蛋白-蛋白之间的结合力参与到软骨细胞的分化,起到保护膝关节免受 OA 的发病^[4]。DVWA(Double von Willebrand factor A)与 OA 具有相关的多个 SNP 的可疑位点,其中 SNP(rs11718863,rs7639618)在日本和中国汉族病例对照组中显示出与膝关节 OA 的有着一致的关联性^[5]。嗜乳脂蛋白样-2(BTNL2)是新近发现的 B7 家族样分子,其 mRNA 广泛表达于淋巴组织及非淋巴组织上,BTNL2 的受体可诱导性表达于活化的 T 细胞和 B 细胞。BTNL2 与其受体结合后可抑制 T 细胞的活化及细胞因子的产生^[6]。已有研究发现 BTNL2 基因突变与结节病、包涵体皮炎炎等疾病发病相关,在自身免疫性疾病治疗、移植排斥等方面可能起重要作用。一项在日本人群中的研究发现,定位于 BTNL2 基因的主要等位基因 rs10947262 与膝关节骨性关节炎风险增加显著相关^[7,8]。本研究拟探讨 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,为青海地区回族原发性膝骨关节炎的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 12 月至 2020 年 5 月在青海大学附属医院关节外科住院或门诊膝关节骨关节炎患者 100 例作为病例组;同时选取同期门诊体检的健康人群 100 例作为对照。该研究经青海大学附属医院伦理委员会的批准;获取患者及健康人群知情同意书。病例组纳入标准:① 回族,生于本地区,并且在本地区生活工作 20 年以上;② 符合膝关节骨关节炎诊断标准;③ 年龄在 40~70 岁之间。病例组排除标准:① 长期外出打工离开本地 5 年及以上者;② 各种继发性 OA,如经历过膝关节创伤或手术者、先天发育性疾病等;③ 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);④ 有糖尿病、心脏病、传染病、精神病等全身重大精神疾病或不配合

者。对照组纳入标准:① 回族,年龄在 40~70 岁之间;② 既往无膝关节炎病史,膝关节 X 线片 KL 分级 <2 级。对照组排除标准:① 心脑血管肝肾等重要脏器严重功能障碍者;② 妊娠期孕妇。详细记录两组资料的一般情况,包括年龄,性别,体质指数(BMI)。

1.2 血清 BTNL2 rs10947262、DVWA rs11718863 基因多态性检测

将 10 mL 外周血收集到柠檬酸钠管中并储存在 -20°C 。根据制造商的说明,用 DNA 提取试剂盒(QIAamp DNA Blood Midi Kit, SafeBlood BioAnalytica SA, Athens, Greece)提取 DNA。如前所述,通过标准聚合酶链反应和限制性片段长度多态性(PCR-RLFP)进行基因分型。简而言之,使用 BTNL2 正向引物 5'-TCGATGCTAGCTAGCTAGCTAGCTAGCTAGCTAGG-AGAGTCGATCGC-3' 和反向引物 5'-TGGCTAGTCGATGCTAGCATGCTAGTCGTGTAGCTAGC-3';DVWA 正向引物 5'-TGCTAGTCGATCGATGCTGCTAGCTAGCTAGTCGTAGCT-AGC-3' 和反向引物 5'-TGTCGATCGATGGGAGCGACGTAGCTAGCTAGTCGATCGTAG-3'。通过 PCR 扩增 BTNL2、DVWA 基因,然后在 95°C 下进行 5 分钟的初始变性步骤,然后扩增三步反应共 40 个循环,包括 95°C 变性 40 s、 50°C 退火 40s、 72°C 延伸 60 s,最后一步是 72°C 延伸 10 分钟然后将 269bp PCR 产物用 AluI(New England Biolabs Inc, Ipswich, MA, UK)在 37°C 下消化过夜。过夜消化后,269-bp(2G 等位基因)、241-bp 和 28-bp(1G 等位基因)片段通过在含有溴化乙锭的 2% 琼脂糖凝胶上电泳分离并在紫外光下观察。杂合子显示了两种等位基因的组合(269、241 和 28bp)。每个凝胶都由两名不了解受试者疾病状态的研究人员读取。

1.3 血清 BTNL2、DVWA、hs-CRP、IL-4、IL-6、MMP-2、TNF- α 、TG、HDL-C、LDL-C 水平测定

采用贝克曼 AU-680 全自动生化仪测定血清 hs-CRP、IL-4、IL-6、MMP-2、TNF- α 、TG、HDL-C、LDL-C 水平,RT-PCR 法检测血清 BTNL2、DVWA 水平。

1.4 统计分析

采用 SPSS 23.0 对数据进行统计分析。计量资料行 t 检验,计数资料行 χ^2 检验;多态性位点的基因型与终点事件发生风险分析采用 χ^2 检验,多态性位点的基因型与终点事件发生风险分析采用二元 Logistic 回归分析,以 OR 及 95%CI 表示相对风险度,双侧检验水准 α 为 0.05。

2 结果

2.1 两组一般情况比较

表 1 可见,对照组、病例组在身高、体重、BMI、性别、年龄、收缩压、舒张压等一般资料比差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 对照组与病例组一般情况比较

Table 1 Comparison of general conditions between the control group and the case group

Groups	unit	Control group n=100	Case group n=100	t/χ^2	<i>P</i>
height	cm	165.63± 4.63	166.68± 4.85	1.219	0.445
weight	kg	63.15± 6.93	63.53± 6.21	0.978	0.547
BMI	kg/m ²	23.26± 3.19	23.57± 3.96	1.336	0.418
Gender	Male	48	52	0.978	0.536
Age	year	38.36± 4.49	38.82± 4.81	1.152	0.457
Systolic blood pressure	mmHg	103.45± 22.51	109.85± 19.85	1.246	0.413
Diastolic blood pressure	mmHg	66.52± 12.67	69.76± 10.91	0.957	0.512

2.2 两组血清 BTNL2、DVWA 水平比较

IL-6、MMP-2、TNF- α 水平明显高于对照组 ($P<0.05$); 两组 TG、表 2 可见, 病例组血清 BTNL2、DVWA、hs-CRP、IL-4、HDL-C、LDL-C 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 对照组与病例组血清 BTNL2、DVWA 等指标水平比较

Table 2 Comparison of serum BTNL2, DVWA and other indicators between control group and case group

Groups	unit	Control group n=100	Case group n=100	<i>t</i>	<i>P</i>
BTNL2	-	0.95± 0.59	4.94± 0.73 ^a	75.324	<0.001
DVWA	-	0.86± 0.36	5.69± 0.28 ^a	86.694	<0.001
hs-CRP	$\mu\text{mol/L}$	328.48± 10.24	413.14± 16.29 ^a	224.627	<0.001
IL-4	mmol/L	75.95± 16.45	976.23± 187.87 ^a	257.964	<0.001
IL-6	mmol/L	85.63± 26.21	456.36± 126.96 ^a	125.965	<0.001
MMP-2	mmol/L	39.96± 12.14	156.96± 045.13 ^a	112.654	<0.001
TNF- α	mmol/L	8.54± 2.19	269.64± 147.63	21.678	<0.001
TG	mmol/L	1.30± 0.28	1.28± 0.27	1.125	0.417
HDL-C	mmol/L	1.17± 0.18	1.19± 0.18	1.583	0.352
LDL-C	mmol/L	2.05± 0.36	2.08± 0.48	0.986	0.535

Note: aCompared with the control group, $P<0.05$.

2.3 血清 BTNL2、DVWA 与各变量的相关性分析

TNF- α 正相关 ($P<0.05$)。

表 3 可见, BTNL2、DVWA 与 hs-CRP、IL-4、IL-6、MMP-2、

表 3 BTNL2、DVWA 与各变量的相关性分析

Table 3 Correlation between BTNL2, DVWA and various variables

Variable 1	Variable 2(BTNL2)		Variable 3(DVWA)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
hs-CRP	0.532	<0.001	0.439	0.013
IL-4	0.521	0.021	0.419	0.041
IL-6	0.524	0.011	0.435	<0.001
MMP-2	0.596	<0.001	0.425	0.011
TNF- α	0.452	0.020	0.426	0.028

2.4 对照组与病例组 BTNL2 rs10947262 各基因型突变型比较

比例低于对照组 (12.00% vs 58.00%) ($\chi^2=45.215, P<0.001$);

表 4 可见, 病例组 BTNL2 rs10947262 AA 基因型比例高于对照组 (62.00% vs 24.00%), BTNL2 rs10947262 GG 基因型

BTNL2 rs10947262 AA 基因型能增加原发性膝骨关节炎易感性 (OR=11.32, 95%CI: 5.96~22.98)。病例组 BTNL2 rs10947262

A 等位基因频率比例高于对照组 (76.00% vs 39.00%), BTNL2 rs10947262 G 等位基因频率比例低于对照组 (24.00% vs 61.00%) ($\chi^2=63.478, P<0.001$); BTNL2 rs10947262 A 等位基因频率能增加原发性膝骨关节炎易感性 (OR=2.95, 95%CI: 2.45~3.72)。

表 4 对照组与病例组 BTNL2 rs10947262 各基因型突变型比较

Table 4 Comparison of BTNL2 rs10947262 genotypes and mutations between control group and case group

Groups	N	AA	AG	GG	N	A	G
Control group	100	24(24.00%)	18(18.00%)	58(58.00%)	200	68(39.00%)	132(61.00%)
Case group	100	62(62.00%)	26(26.00%)	12(12.00%)	200	152(76.00%)	48(24.00%)
χ^2			45.215			63.698	
P			<0.001			<0.001	

2.5 对照组与病例组 DVWArs11718863 各基因型突变型比较

表 5 可见, 病例组 DVWA rs11718863 AA 基因型比例高于对照组 (58.00% vs 20.00%), DVWA rs11718863 TT 基因型比例低于对照组 (22.00% vs 70.00%) ($\chi^2=63.632, P<0.001$); DVWA rs11718863 AA 基因型能增加原发性膝骨关节炎易感性 (OR=10.26, 95%CI: 5.12~25.63)。病例组 DVWA rs11718863

A 等位基因频率比例高于对照组 (68.00% vs 50.00%), DVWA rs11718863 T 等位基因频率比例低于对照组 (25.00% vs 75.00%) ($\chi^2=85.35, P<0.001$); DVWA rs11718863 A 等位基因频率能增加原发性膝骨关节炎易感性 (OR=2.69, 95%CI: 2.10~4.26)。

表 5 对照组与病例组 DVWA rs11718863 各基因型突变型比较

Table 5 Comparison of DVWA rs11718863 genotypes and mutations between control group and case group

Groups	N	AA	AT	TT	N	A	T
Control group	100	20(20.00%)	10(10.00%)	70(70.00%)	200	50(25.00%)	150(75.00%)
Case group	100	58(58.00%)	20(20.00%)	22(22.00%)	200	136(68.00%)	64(32.00%)
χ^2			63.632			85.349	
P			<0.001			<0.001	

2.6 原发性膝骨关节炎发生的多因素 Logistic 回归分析

以原发性膝骨关节炎发生为应变量(是=1, 否=0), 患者其他基本特征及血清指标为自变量进行多因素 logistic 逐步回归分析, 结果发现 BTNL2、DVWA 水平升高、BTNL2 AA 基因型

比例、BTNL2 A 等位基因型比例、DVWA AA 基因型比例、DVWA A 等位基因型比例升高为原发性膝骨关节炎发生危险因素 ($P<0.05$)。

表 6 原发性膝骨关节炎发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 6 Multivariate logistic regression analysis of primary knee osteoarthritis

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
High BTNL2 level	1.265	0.525	18.654	<0.001	3.54(1.29~9.91)
High DVWA level	1.325	0.563	16.548	<0.001	3.76(1.25~11.34)
Increase of BTNL2 AA genotype proportion	1.415	0.425	20.254	<0.001	4.12(1.79~9.47)
Increase of BTNL2 A alleles	1.485	0.369	18.659	<0.001	4.41(2.14~9.10)
Increase of DVWA A genotype proportion	1.987	0.632	19.529	<0.001	7.29(2.11~25.17)
Increase of DVWA A alleles	0.791	0.372	15.092	<0.001	2.21(1.06~4.55)

3 讨论

青海省回族人, 保持严格的伊斯兰教信仰, 在饮食上和生活习惯上与其它民族间存在着明显的不同。该回族人以伊

斯兰教的戒律和教义苛刻的要求自己, 长期养成了独特体质, 使得他们与其他民族间出现同一疾病的不同患病率^[9,10]。有调查显示疾病同一可疑的单核苷酸多态性位点在青海地区的汉族和回族之间存在差异性的分布情况^[11,12]。本研究首次调查青

海回族人中 BTNL2、DVWA 基因分型及等位基因的分布,并研究其与原发性膝关节 OA 之间是否存在相关性,为研究同一区域内不同种族,某可疑基因的多态性与 OA 存在相关性打下基础,这可能为 OA 的病理生理学提供新的线索并可能导致新的治疗靶点。

原发性膝骨关节炎的发病机理比较复杂,遗传因素、生活习惯、环境、年龄、肥胖、炎症及免疫等因素均影响着原发性膝骨关节炎的疾病过程^[13]。其中常见的致病因素包括^[14-16]:(1)年龄:年龄是 KOA 的重要危险因素,年龄的增加使关节软骨细胞的修复能力下降,加重了关节面软骨的磨损,从而加重了膝关节的退变。(2)肥胖:多项研究表明肥胖与原发性膝骨关节炎的发病率呈正相关,在一项前瞻性研究中发现体脂含量及 BMI 指数增加了老年人膝软骨的损伤,然而减小 BMI 指数可以减少膝软骨的损伤机率。(3)炎症:随着对于原发性膝骨关节炎的深入研究,证实膝滑膜炎的多项炎症因子影响着原发性膝骨关节炎的进展。有学者归纳总结指出,膝滑膜炎不仅加速了原发性膝骨关节炎疾病的进行,而且可能是 KOA 超早期的病理改变^[17]。比如在滑膜中表达的神经突起因子与原发性膝骨关节炎疾病过程中的疼痛存在关系。本研究中,病例组血清 BTNL2、DVWA 及炎症因子 hs-CRP、IL-4、IL-6、MMP-2、TNF- α 水平明显高于对照组,且 BTNL2、DVWA 与 hs-CRP、IL-4、IL-6、MMP-2、TNF- α 正相关($P<0.05$)。这说明原发性膝骨关节炎患者血清炎症因子水平增加,且 BTNL2、DVWA 与炎症因子正相关。

本研究所采用的应用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)用于检测位点的 BTNL2、DVWA 的等位基因,同时用 PCR 扩增特异片段。目的基因与 NCBI 网站对比确保目的基因的准确性,方法简单、结果可靠。通常认为人类常染色体上的突变基因遵从 Hard-Weinberg 遗传平衡定律,对本研究中的回族人 BTNL2(rs10947262)位点 A/T 型四种等位基因进行平衡拟合度检验,结果表明 BTNL2(rs10947262)位点 A/T 型、DVWA rs11718863 位点 A/G 型符合上述规律,这表明本次样本具有很好的代表性。

BTNL2 为嗜乳脂蛋白家族成员之一,是一种分布于细胞膜表面的 I 型跨膜糖蛋白,在多种淋巴组织和非淋巴组织中广泛表达,BTNL2 的受体可诱导性表达于活化的 T 细胞和 B 细胞^[18]。BTNL2 与其受体结合后可抑制 T 细胞的活化及细胞因子的产生^[19]。已有研究发现,BTNL2 基因与许多炎症性自身免疫性疾病如溃疡性结肠炎、肉状瘤病、肌炎等疾病发病相关,在自身免疫性疾病治疗、移植排斥等方面可能起重要作用^[20,21]。在中国汉族人群中,BTNL2 基因多态性与肺结核易感性相关^[22]。本研究的青海地区回族病例组 rs10947262 位点基因频率与 Masahiro Nakajima 团体研究日本人群报告的该位点基因频率不同^[23,24]。本研究证实了 BTNL2 rs10947262 AA 基因型、A 等位基因频率能增加原发性膝骨关节炎易感性。

DVWA rs11718863 遗传多态性与生物科学报告中报道的膝骨关节炎易感性相关。DVWA 是一种参与骨、软骨和其他滑膜关节组织发育维持和修复的细胞外信号分子,具有 DVWA 基因的外显性和罕见的有害突变导致显性骨骼缺陷^[25,26]。相对于 KOA 患者的骨赘软骨,DVWA 在关节软骨中过度表达,表

明它可能在维持稳定的关节软骨细胞表型中发挥重要作用。虽然膝骨关节炎风险与 DVWA rs11718863 基因多态性的关联已在多项荟萃分析中有所描述,但既往的荟萃分析存在质量低、研究不足等局限性。因此,本研究更新相关研究的数据,旨在阐明 DVWA rs11718863 基因多态性与青海地区回族原发性膝骨关节炎的关系。研究表明,DVWA rs11718863 多态性 T 等位基因是白种人人群($OR=0.74$)和亚洲人群($OR=0.87$)膝骨关节炎易感性的保护因素^[27,28]。一些研究也认为 DVWA rs11718863 多态性 A 等位基因的相互作用会增加亚洲人患膝骨关节炎的风险($OR=1.62$)^[29]。我们的研究表明,病例组 DVWA rs11718863 AA 基因型比例高于对照组 (58.00% vs 20.00%),DVWA rs11718863 TT 基因型比例低于对照组 (22.00% vs 70.00%) ($P<0.05$);DVWA rs11718863 AA 基因型能增加原发性膝骨关节炎易感性 ($OR=10.26$, 95%CI: 5.12-25.63)。病例组 DVWA rs11718863 A 等位基因频率比例高于对照组 (68.00% vs 50.00%),DVWA rs11718863 T 等位基因频率比例低于对照组 (25.00% vs 75.00%) ($P<0.05$);DVWA rs11718863 A 等位基因频率能增加原发性膝骨关节炎易感性 ($OR=2.69$, 95%CI: 2.10-4.26)。这与上述研究一致,说明, DVWA rs11718863 AA 基因型、A 等位基因频率能增加原发性膝骨关节炎易感性。

此外,原发性膝骨关节炎发生的多元 Logistic 回归分析显示:BTNL2 AA 基因型比例、BTNL2 A 等位基因型比例、DVWA AA 基因型比例、DVWA A 等位基因型比例升高为原发性膝骨关节炎发生的危险因素($P<0.05$)。这也与前述研究一致。

综上所述,BTNL2 rs10947262 AA 基因型、A 等位基因频率,DVWA rs11718863 A 等位基因频率能增加原发性膝骨关节炎易感性。

参考文献(References)

- [1] Vakharia RM, Roche MW, Alcerro JC, et al. The current status of cell-based therapies for primary knee osteoarthritis [J]. Orthop Clin North Am, 2019, 50(4): 415-423
- [2] Jayaram P, Ikpeama U, Rothenberg JB, et al. Bone Marrow-Derived and Adipose - Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Primary Knee Osteoarthritis: A Narrative Review [J]. PM R, 2019, 11 (2): 177-191
- [3] Mahmoud G A, Moghazy A, Fathy S, et al. Osteoarthritis knee hip quality of life questionnaire assessment in Egyptian primary knee osteoarthritis patients: relation to clinical and radiographic parameters [J]. Egyptian Rheumatol, 2019, 41(1): 65-69
- [4] Schneppenheim R, Hellermann N, Brehm MA, et al. The von Willebrand factor Tyr2561 allele is a gain-of-function variant and a risk factor for early myocardial infarction [J]. Blood, 2019, 133 (4): 356-365
- [5] Denorme F, Vanhoorelbeke K, De Meyer SF. von Willebrand factor and platelet glycoprotein Ib: a thromboinflammatory axis in stroke[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2884
- [6] Sun W, Min H, Zhao L. Association of BTNL2 single nucleotide polymorphisms with knee osteoarthritis susceptibility [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(10): 3921
- [7] Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee os-

- teoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 23-32
- [8] Valdes AM, Styrkarsdottir U, Doherty M, et al. Large scale replication study of the association between HLA class II/BTNL2 variants and osteoarthritis of the knee in European-descent populations [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23371
- [9] 孟献亚, 甘培春, 李勇, 等. 青海省不同地区人群膳食摄碘水平调查 [J]. *中华地方病学杂志*, 2021, 40(2): 132-136
- [10] 刘天城, 周白丽. 高海拔地区不同民族高血压患者血清维生素 D 和同型半胱氨酸含量关系的探讨 [J]. *中国心血管病研究*, 2019, 17(4): 341-344, 355
- [11] 赵海宁, 谢莹莹, 马德寿, 等. 青海地区汉族、藏族、回族乳腺癌患者中 CXCL12 和 CXCR4 的表达及意义 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(3): 263-266
- [12] 曹太见, 鲍剑峰, 赵丽, 等. 青海地区藏、回、汉族 TNF- α , INF- γ , IL-10 和 IL-12 基因多态性与脊柱结核易感性相关性研究 [J]. *颈腰痛杂志*, 2020, 41(5): 560-564
- [13] Driban JB, Harkey MS, Barbe MF, et al. Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 332
- [14] Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(4): 507-515
- [15] Landsmeer MLA, Runhaar J, van Middelkoop M, et al. Predicting Knee Pain and Knee Osteoarthritis Among Overweight Women [J]. *J Am Board Fam Med*, 2019, 32(4): 575-584
- [16] Snoeker B, Turkiewicz A, Magnusson K, et al. Risk of knee osteoarthritis after different types of knee injuries in young adults: a population-based cohort study [J]. *Br J Sports Med*, 2020, 54(12): 725-730
- [17] Frye B C, Gaede K I, Saltini C, et al. Analysis of single nucleotide polymorphisms in chronic beryllium disease [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 1-5
- [18] Chaperon M, Pacheco Y, Maucourt-Boulch D, et al. BTNL2 gene polymorphism and sarcoid uveitis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(12): 1690-1694
- [19] Nishimura T, Yamada A, Kinoshita M, et al. BTNL2 germline variants may be involved in the pathogenesis of renal granuloma [J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(8): 834-836
- [20] Nishida N, Sugiyama M, Sawai H, et al. Key HLA-DRB1-DQB1 haplotypes and role of the BTNL2 gene for response to a hepatitis B vaccine [J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 848-858
- [21] Hoh BP, Zhang X, Deng L, et al. Shared Signature of Recent Positive Selection on the TSBP1-BTNL2-HLA-DRA Genes in Five Native Populations from North Borneo [J]. *Genome Biol Evol*, 2020, 12(12): 2245-2257
- [22] Basak AJ, Maiti S, Hansda A, et al. Structural Insights into N-terminal IgV Domain of BTNL2, a T Cell Inhibitory Molecule, Suggests a Non-canonical Binding Interface for Its Putative Receptors [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(22): 5938-5950
- [23] Wang G, Bai Y, Fu W, et al. Daily cooking duration and its joint effects with genetic polymorphisms on lung cancer incidence: Results from a Chinese prospective cohort study [J]. *Environ Res*, 2019, 179: 108747
- [24] Kou I, Otomo N, Takeda K, et al. Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3685
- [25] 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
- [26] Wu F, Huang X, Zhang Z, et al. A Meta-analysis Assessing the Association Between COL11A1 and GDF5 Genetic Variants and Intervertebral Disc Degeneration Susceptibility [J]. *Spine*, 2020, 45(11): E616-E623
- [27] Huang C, Zhang Z, Chen Y, et al. Development and formulation of the classification criteria for osteoarthritis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17): 1068
- [28] Peng L, Jin S, Lu J, et al. Association between growth differentiation factor 5 rs143383 genetic polymorphism and the risk of knee osteoarthritis among Caucasian but not Asian: a meta-analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 215
- [29] Jia B, Jiang Y, Xu Y, 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