

免疫与感染

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000172

白介素-16 基因多态性与膝骨性关节炎的易感性研究

罗世兴¹, 张均锦¹, 龙光华¹, 董桂甫¹, 苏伟², 秦雪³

(1. 广西医科大学第九附属医院骨科, 北海 536000; 2. 广西医科大学第一附属医院创伤骨科手外科, 南宁 530021;

3. 广西医科大学第一附属医院临床检验中心, 南宁 530021)

【摘要】目的:探讨汉族人群中白介素-16(interleukin-16, IL-16)基因单核苷酸多态性与膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的相关性。**方法:**采用“病例-对照”研究方法, 纳入 150 例汉族 KOA 患者与 147 例非 KOA 受试者, 其年龄、性别、体质指数相匹配。采用苯酚氯仿法提取外周血白细胞基因组 DNA, 聚合酶链反应限制性片段长度多态性的方法检测 IL-16 基因 rs11556218、rs4072111 和 rs4778889 3 个位点与 KOA 的遗传易感相关性, 并用基因测序验证结果。**结果:**病例组和对照组中 3 个位点基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡。KOA 组 rs11556218 的 T/G 基因型频率高于非 KOA 的人群($OR=2.06$, $95\%CI=1.26\sim3.35$, $P=0.005$), G/G 也明显增加发病风险($OR=2.52$, $95\%CI=1.10\sim5.74$, $P=0.005$), rs4072111 的 C/T 基因型 KOA 的发病风险较 C/C 基因型明显增加($OR=2.45$, $95\%CI=1.42\sim4.22$, $P=0.000$), T/T 也明显增加发病风险($OR=4.04$, $95\%CI=1.06\sim15.37$, $P=0.000$); rs11556218 与 rs4778889 存在连锁不平衡关系($D'=0.63$, $R^2=0.236$), 单倍型 TTT 增加 KOA 的发病风险($OR=3.70$, $95\%CI=1.57\sim8.72$, $P=0.003$), GCC 也增加了 KOA 的发病风险($OR=6.22$, $95\%CI=2.37\sim16.33$, $P=0.000$)。**结论:**汉族人群中 IL-16 基因多态性可能与 KOA 易感性有关。

【关键词】膝; 骨性关节炎; 多态性; 单核苷酸; 白介素-16**【中图分类号】**R394.5, R684.3**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-05-22

Association between susceptibility of knee osteoarthritis and genetic polymorphism of interleukin-16

Luo Shixing¹, Zhang Junjing¹, Long Guanghua¹, Dong Guifu¹, Su Wei², Qin Xue³

(1. Department of Orthopedics, the Ninth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University; 2. Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University; 3. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the association between the susceptibility of knee osteoarthritis(KOA) and the gene polymorphisms**作者介绍:** 罗世兴, Email: luosong888aaa@gmail.com,

研究方向: 关节外科, 分子生物学。

通信作者: 董桂甫, Email: 578908889@qq.com。**基金项目:** 广西卫生厅科研课题资助项目(编号: E2011064); 广西科技厅青年基金资助项目(编号: 2012GXNSFBA053124)。**优先出版:** <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000172.html>of interleukin-16 in Han population. **Methods:** A case-control design was employed in this study. A total of 150 patients diagnosed with primary KOA and 147 controls matched for age, sex and body mass index of Han ancestry were enrolled. Peripheral blood samples were collected, and the polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis

[3] 孙鹏宇, 张艳玲, 荆玉明, 等. 腺病毒滴度不同测定方法比较[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(2): 234-238.

[4] Wang LY, Li YG, Chen K, et al. Stable expression and integrated hepatitis B virus genome in a human hepatoma cell line[J]. Genetics and Molecular Research, 2012, 11(2): 1442-1448.

[5] Graham FL, Prevec LA. Adenovirus-based expression vectors and recombinant vaccines[J]. Biotechnology, 1992(20): 363-390.

[6] Anderson WF. Human gene therapy[J]. Nature, 1998, 392(6679s): 25-30.

[7] Nadeau I, Kamen A. Production of adenovirus vector for gene ther-

apy[J]. Biotechnol, 2003(20): 475-489.

[8] McConnell MJ, Imperiale MJ. Biology of adenovirus and its use as a vector for gene therapy[J]. Hum Gene Ther, 2004(15): 1022-1033.

[9] He TC, Zhou SH, Luis TDC, et al. A simplified system for generating recombinant adenoviruses[J]. Medical Sciences, 1998(95): 2509-2514.

[10] Hitt MM, Addison CL, Graham FL, et al. Human adenovirus vectors for gene transfer into mammalian cells[J]. Adv Pharmacol, 1997(40): 137-206.

(责任编辑: 冉明会)

were used to check the three single nucleotide polymorphisms in the interleukin-16(IL-16)gene. The results were verified by gene sequencing. **Results:**The genotypes and polymorphisms were distributed in line with the Hardy-Weinberg equilibrium in the case and control groups. The results of non-conditional logistic regression analysis in codominant model showed that T/G genotype(rs11556218) may be a risk factor($OR=2.06$;95% $CI=1.26$ to 3.35; $P=0.005$),G/G genotype(rs11556218) may be another risk factor($OR=2.52$;95% $CI=1.10$ to 5.74; $P=0.005$),C/T genotype(rs4072111) may be a risk factor($OR=2.45$;95% $CI=1.42$ to 4.22; $P=0.000$)and T/T genotype(rs4072111) also increased the risk of KOA($OR=4.04$;95% $CI=1.06$ to 15.37; $P=0.000$). Linkage disequilibrium was found between loci rs11556218 and rs4778889($D'=0.63$, $R^2=0.236$). Further stratification analysis by SNPstats based on phenotype showed that TTT may be a risk factor($OR=3.70$;95% $CI=1.57$ to 8.72; $P=0.003$) and GCC may be another risk factor($OR=6.22$;95% $CI=2.37$ to 16.33; $P=0.000$). **Conclusion:**The genetic polymorphisms of IL-16 gene are one of risk factors associated with the susceptibility of knee osteoarthritis in the Chinese Han population.

【Key words】knee;osteoarthritis;polymorphism;single-nucleo-tide;interleukin-16

膝关节骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)是运动系统的常见多发病,好发于 40 岁以上的中老年人群,表现为受累膝关节疼痛,可伴关节肿胀、畸形和活动受限等,病理特点是关节软骨的破坏、软骨下骨硬化和关节滑膜炎^[1]。目前,KOA 被冠为“世界头号”致残性疾病,但致病机制仍不十分清楚,缺乏早期诊断手段^[2]。自 20 世纪末以来,国内外学者越来越关注基因变异在疾病中的作用,已有研究表明白介素基因变异可能增加 KOA 的发生率。白介素-16(interleukin-16,IL-16)是一种多功能的细胞因子,在炎症介导中起着重要的作用^[3],目前其基因多态性已成为许多疾病研究的热点^[4],但 IL-16 基因多态性与 KOA 遗传易感性的相关报道尚少。本研究对 IL-16 基因 rs11556218、rs4072111 和 rs4778889 3 个位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)进行检测,探讨这 3 个位点与 KOA 遗传易感相关性的关系。

1 对象和方法

1.1 一般资料

采用“病例-对照”研究方法,收集 2011 年 2 月至 2013

年 2 月广西医科大学第九附属医院、广西医科大学第一附属医院就诊的 KOA 患者 150 例,所有患者通过临床和影像学检查确诊,诊断标准包括:膝关节 X 射线片的 Kellgren/Lawrence 评分^[5]≥2 分、体质指数(body mass index,BMI)≤28 kg/m²、年龄≥40 岁。排除既往有膝关节感染、成年前膝畸形、下肢不等长、膝外伤手术史、膝肿瘤、代谢性骨病或近期使用代谢性药物等。对照组来自同期就诊的外伤及健康志愿者 150 例,排除 KOA 家族史和膝关节疼痛病史。所有研究对象和标本的收集获得广西医科大学第九附属医院临床研究伦理委员会批准。

1.2 样本采集

所有 KOA 组患者和健康对照者均抽取外周静脉血 5 ml,采取 EDTA 管抗凝,苯酚氯仿法提取外周血白细胞基因组 DNA 置于-20℃冰箱备测。采用分光光度计测定 DNA 纯度,当 $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ 位于 1.6~2.0,表明 DNA 纯度合格。将 DNA 溶于 TE 缓冲液,-70℃冰箱保存。

1.3 引物设计与合成

IL-16 基因 rs11556218、rs4072111、rs4778889 3 个基因序列 PCR 扩增引物参照文献[3]设计,引物由上海生工生物有限公司合成。引物序列如表 1 所示。

1.4 PCR 扩增体系与步骤

扩增反应体系包含 10×PCR 酶切缓冲液(Mg^{2+} Plus)2.5 μl,dNTP 2.0 μl,10 μmol/L Forward Primer 1.5 μl,10 μmol/L Reverse Primer 1.5 μl,基因组 DNA 模板 2.0 μl,TaKaRa Taq

表 1 IL-16 基因 3 个位点的引物序列及反应条件

Tab.1 Primer sequences and reaction conditions for genotyping IL-16 polymorphisms

多态性位点	引物序列(5'→3')	退火温度(℃)	内切酶	产物大小
rs11556218T/G	F:GCTCAGGTTTCACAGACTGTTTCCATA R:TGTGACAATCACAGCTTGCCCTG	61.0	<i>Nde</i> I	171 bp
rs4072111C/T	F:CACTGTGATCCCGGTCCAGTC R:TTCAGGTACAAACCCAGCCAGC	67.0	<i>Bsm</i> A I	164 bp
rs4778889T/C	F:CTCCACACTCAAAGCCTTTTGTTCCTATGA R:CCATGTCAAACGCTAGCCTCAAGC	63.0	<i>Ahd</i> I	280 bp

(5 U/ μ l)0.2 μ l,补充去离子水至 25 μ l。rs11556218T/G 位点的反应步骤:先 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,再按程序(95 $^{\circ}$ C 变性 45 s,60 $^{\circ}$ C 退火 45 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min)循环 30 次,末次循环后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。rs4072111C/T 的退火温度为 67 $^{\circ}$ C,rs4778889T/C 的退火温度为 63 $^{\circ}$ C,其他与 rs11556218 T/G 相同。Taq 聚合酶、dNTP 混合物购自大连宝生物工程有限公司。

1.5 扩增产物的限制性酶切

rs11556218T/G、rs4072111C/T、rs4778889T/C 位点的内切酶分别为 *Nde* I、*Bsm*A I、*Ahd* I,购自美国 Fermentas 公司。酶切反应体系均为 30 μ l,包括 PCR 产物 10 μ l,10 $\times$ 缓冲液 2 μ l,限制性内切酶 1.5 μ l,无菌双蒸水 16.5 μ l,分别用相应限制性内切酶 1.5 μ l 酶切各位点,37 $^{\circ}$ C 水浴 16 h。

1.6 扩增、酶切产物的电泳和基因型判断

反应终产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳,鉴定酶切产物结果,全自动凝胶成像系统下读取结果,保存。rs11556218 位点 PCR 产物长度为 171 bp。TT 型:可被限制性内切酶 *Nde* I 酶切为 147 bp 和 24 bp 2 个片段;TG 型:出现 171、147 bp 和 24 bp 3 个片段;GG 型:出现 171 bp 单一片段。rs4072111 位点的 PCR 产物长度为 164 bp;CC 型:只有 164 bp 片段;CT 型:出现 164、140 bp 和 24 bp 的 3 个片段;TT 型:只出现 140 bp 和 24 bp 的 2 个片段。rs4778889 的 PCR 产物长度为 280 bp;TT 型:只有 280 bp 的片段;TC 型:出现 280、246 bp 和 34 bp 3 个片段;CC 型:出现 246 bp 和 34 bp 的 2 个片段。

1.7 质量控制与测序鉴定

专人负责受试对象的诊断和实验检测,严格执行统一的标准,数据双轨录入;2 人同时采用盲法判读基因型,重复检测 1 次基因分型不成功或基因型判读不一的样本,直至一致,随机抽取 10% 的扩增与酶切产物样本进行 DNA 序列测定(测序仪器为 ABI-PRISM3730,测序试剂为 BigDyeterminator v3.1)。

1.8 统计学处理

主要软件包括 SPSS 13.0、在线 SNPstats^[4]和 HaploView 软件包等。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用两独立样本 *t* 检验;计数资料采用率表示,采用卡方检验;采用 SNPstats 进行 Hardy-Weinberg(H-W)基因频率的遗传平衡

检验,采用 SNPstats 的非条件 logistic 回归模型估算单位点基因型与 KOA 发生风险率,计算比值比(odds ratio,OR)、95% 可信区间(confidential interval,CI)和 *P* 值;采用 Hapioview 分析连锁不平衡(linkage disequilibrium,LD),如发现位点间存在 LD 关系,采用 SNPstats 评估单倍型与 KOA 发生率的风险度。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 人口统计学资料比较

实验中对照组 3 例样本损坏而弃用,最后纳入病例组 150 例,对照组 147 例。病例组与对照组的男/女性别构成为 41/109 和 51/96,2 组间差异无统计学意义($\chi^2=0.209,P=0.106$);病例组的年龄范围 40~82 岁,平均(59.5 $\pm$ 8.9)岁,对照组年龄范围 40~80 岁,平均(58.3 $\pm$ 9.6)岁,2 组间差异无统计学意义($t=1.117,P=0.132$)。

2.2 DNA 定量和 PCR 产物序列的测定

提取的 DNA 浓度约 60~180 ng/ml,A_{260 nm}/A_{280 nm} 约 1.8~1.9。DNA 电泳结果与测序结果吻合。rs11556218 测序发现 TT、TG、GG 基因型;rs4072111 发现 CC、CT、TT 基因型;rs4778889 发现 TT、TC、CC 基因型。

2.3 基因型频率分布的 H-W 平衡检验

病例组和对照组中,各种基因型频数的观察值、期望值、等位基因总数、 χ^2 值及 *P* 值见表 2。3 位点各组基因型的分布频率均符合 H-W 平衡。

2.4 非条件 logistic 回归结果

采用 SNPstats 进行非条件 logistic 回归分析结果提示显性遗传模式为最佳遗传模式。在显性遗传模式统计结果中,rs11556218 的 T/G 基因型 KOA 的发病风险较 T/T 基因型明显增加($OR=2.06,95\%CI=1.26\sim3.35,P=0.005$),G/G 发病风险也明显增加($OR=2.52,95\%CI=1.10\sim5.74,P=0.005$);rs4072111 的 C/T 基因型 KOA 的发病风险较 C/C 基因型明显增加($OR=2.45,95\%CI=1.42\sim4.22,P=0.000$),T/T 发病风险也明显增加($OR=4.04,95\%CI=1.06\sim15.37,P=0.000$),未发现 rs4778889 基因型间存在统计学差异,见表 3。

表 2 病例组和对照组基因型 H-W 平衡检验

Tab.2 Hardy-Weinberg equilibrium test for genotype between case group and control group

SNP 位点	组别 ^b	观察值			期望值			等位基 因总数	<i>P</i> 值
		1/1 ^a	1/2 ^a	2/2 ^a	1/1 ^a	1/2 ^a	2/2 ^a		
rs11556218	A	83	56	11	82.14	57.72	10.14	300	0.680
	B	54	75	18	56.95	69.09	20.95	294	0.380
rs4072111	A	120	27	3	118.82	29.37	1.82	300	0.390
	B	89	49	9	87.63	51.73	7.63	294	0.490
rs4778889	A	101	43	6	100.04	44.92	5.04	300	0.590
	B	82	56	9	82.31	55.37	9.31	294	1.000

注:a,rs11556218:1-T,2-G;rs4072111:1-C,2-T;rs4778889:1-T,2-C;b,A:病例组,B:对照组

表 3 基因型与 KOA 风险性的非条件 logistic 回归分析

Tab.3 Non-conditional logistic regression analysis of genotype and KOA risk

位点	基因型	基因型频数 (n, %)		OR (95%CI)	P 值
		关节炎组	对照组		
rs11556218	T/T	83 (55.3%)	54 (36.7%)	1.00 ^a	0.005
	T/G	56 (37.3%)	75 (51%)	2.06 (1.26~3.35)	
	G/G	11 (7.3%)	18 (12.2%)	2.52 (1.10~5.74)	
rs4072111	C/C	120 (80%)	89 (60.5%)	1.00 ^a	0.000
	C/T	27 (18%)	49 (33.3%)	2.45 (1.42~4.22)	
	T/T	3 (2%)	9 (6.1%)	4.04 (1.06~15.37)	
rs4778889	T/T	101 (67.3%)	82 (55.8%)	1.00 ^a	0.121
	T/C	43 (28.7%)	56 (38.1%)	1.60 (0.98~2.63)	
	C/C	6 (4%)	9 (6.1%)	1.85 (0.63~5.40)	

注:a,参照基因

表 4 3 个 SNP 位点构建的单倍体非条件 logistic 回归分析

Tab.4 Non-conditional logistic regression analysis of haplotype constructed by three SNP sites

单倍型	SNP位点			单倍体分析结果		
	rs11556218	rs4072111	rs4778889	总频率	OR (95%CI)	P 值
Hap1	T	C	T	0.58	1.00 ^a	—
Hap2	G	C	T	0.14	1.58 (0.93~2.68)	0.093
Hap3	T	C	C	0.12	1.09 (0.56~2.13)	0.800
Hap4	T	T	T	0.10	3.70 (1.57~8.72)	0.003
Hap5	G	C	C	0.04	6.22 (2.37~16.33)	0.000
Hap6	G	T	T	0.04	2.73 (0.54~13.87)	0.230
Hap7	G	T	C	0.01	3.72 (0.46~29.96)	0.220

注:a,以 Hap1 为参照单倍型;—,无相应数据

2.5 连锁不平衡和单体型分析

采用 Hapioview 4.2 软件进行连锁不平衡分析提示 rs11556218 与 rs4778889 存在连锁不平衡关系 ($D' = 0.63$, $R^2 = 0.236$), 需进一步分析单倍型。表 4 列出 3 位点所构建的 7 个单倍型, 多位点非条件 logistic 回归结果表明, 以单倍体型 TCT 为参照, TTT 增加 KOA 的发病风险 ($OR = 3.70$, $95\%CI = 1.57 \sim 8.72$, $P = 0.003$), GCC 也增加了 KOA 的发病风险 ($OR = 6.22$, $95\%CI = 2.37 \sim 16.33$, $P = 0.000$), 单倍型 TTC 由于在病例组中频率偏低, 未能显示统计效应。

3 讨 论

从骨关节炎被认识以来, 学者们发现部分 KOA 病例在人群中的分布呈现明显的家族聚集性趋势^[5]。基于此的双生子研究也发现 KOA 的病情严重程度与家族遗传性有密切的相关性^[6-7]。大部分学者通过关节炎家族史、家族群居现象、双生子及罕见遗传疾病等流行病学研究证实, 遗传因素对骨关节炎的发病具有决定性作用, 但遗传作用的影响在不同的性

别、部位、特点等都存在明显差异^[8-9]。目前 KOA 的遗传学研究越来越受到关注, 膝关节作为骨性关节炎最早出现、最易受累的关节, 研究价值尤为突出^[10]。

已有遗传学研究证实 KOA 易感与 IL-1、IL-6 等白介素类基因有关联^[11]。IL-16 是一个前炎症细胞因子, 能够诱导包括嗜酸性粒细胞、单核细胞、T 细胞及树突状细胞等多种免疫细胞的趋化应答, 并可诱导炎症部位 Th1 细胞的迁移、聚集和激活, 促进许多细胞因子的分泌^[12]。关节内细胞因子失衡进一步导致关节软骨代谢的失衡, 损害正常软骨细胞外基质蛋白的正态结构, 导致软骨破坏, 最终引发关节炎的发生^[13-14]。IL-16 基因可能在 KOA 发生发展中扮演重要作用, 影响蛋白质的转录和表达, 促进和影响 KOA 的发生发展。已有研究认为 IL-16 基因多态性可能与 KOA 发病风险相关^[15], 样本量相对较小。

本研究采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性的方法, 纳入 150 例 KOA 病例和 147 例健康

对照,从分子水平和遗传学角度探讨 IL-16 基因的 3 个多态性位点与 KOA 发病风险的相关性。单位点显性遗传的非条件 logistic 回归显示,KOA 的 rs11556218 的 T/G 基因型频率高于对照非 KOA 人群,rs11556218 T/G、G/G 基因型增加 KOA 发生风险;rs4072111 的 C/T、T/T 基因型 KOA 的发病风险较 C/C 基因型明显增加,也是危险因素,采用 Haploview4.2 软件进行连锁不平衡分析提示 rs11556218 与 rs4778889 存在连锁不平衡关系,非条件 logistic 回归结果显示单倍型 TTT、GCC 增加 KOA 的发病风险。

本研究采用“病例-对照”设计的研究方法,病例组与对照组在种族、性别、年龄和 BMI 等方面相匹配,所检测的 3 个 SNP 位点基因频数在 2 组中均符合 H-W 平衡法则,因此可以认为选择的样本在一定程度上能够很好地代表南方沿海汉族人群的遗传学特征。本研究在前期研究^[15]建立的方法学基础上增加样本量并纳入沿海人群,结果表明 IL-16 基因型、单倍型与 KOA 可能有易感关联,两研究结果不完全相同,提示 IL-16 基因多态性与 KOA 的相关性可能受到复杂的遗传背景和环境因素影响,群体异质性可能是导致研究结果间存在差异的原因,但两研究结果均一致表明 rs4072111 中 C/T 增加发病风险,提示 IL-16 基因多态性可能与 KOA 易感相关。

综上所述,本研究通过病例-对照设计发现 IL-16 基因单核苷酸多态性与 KOA 的易感性相关,其中携带 rs11556218 T/G 和 G/G、rs4072111 C/T 和 T/T 基因型、单倍型 TTT 和 GCC 型发生 KOA 的风险较其他基因型人群高,这一结果可能为今后研究 KOA 的发病机制及早期诊断与治疗提供新的线索。由于基因多态性与环境交互作用对疾病的影响是一个极其复杂的过程,进一步研究可以扩大样本全基因的关联分析验证结论正确性。

(致谢:本研究的部分病例收集工作得到了广西医科大学第一附属医院骨科李晓峰博士的大力帮助和支持,在此表示衷心感谢)

参 考 文 献

- [1] Mobasheri A.Applications of proteomics to osteoarthritis,a musculoskeletal disease characterized by aging[J].Front Physiol,2011,2:108.
- [2] Mobasheri A.Osteoarthritis year 2012 in review:biomarkers[J].Osteoarthritis Cartilage,2012,20(12):1451-1464.
- [3] Gao LB,Rao L,Wang YY,et al.The association of interleukin-16 polymorphisms with IL-16 serum levels and risk of colorectal and gastric cancer[J].Carcinogenesis,2009,30(2):295-299.
- [4] Sole X,Guino E,Valls J,et al.SNPStats;a web tool for the analysis of association studies[J].Bioinformatics,2006,22(15):1928-1929.
- [5] Kellgren JH,Lawrence JS,Bier F.Genetic Factors in Generalized Osteo-Arthrosis[J].Ann Rheum Dis,1963(22):237-255.
- [6] Zhai G,Ding C,Stankovich J,et al.The genetic contribution to longitudinal changes in knee structure and muscle strength;a sibpair study [J].Arthritis Rheum,2005,52(9):2830-2834.
- [7] Zhai G,Hart DJ,Kato BS,et al.Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis;a longitudinal twin study [J].Osteoarthritis Cartilage,2007,15(2):222-225.
- [8] Loughlin J,Mustafa Z,Irven C,et al.Stratification analysis of an osteoarthritis genome screen-suggestive linkage to chromosomes 4,6[J].Am J Hum Genet,1999,65(6):1795-1798.
- [9] Kaprio J,Kujala UM,Peltonen L,et al.Genetic liability to osteoarthritis may be greater in women than men[letter][J].BMJ,1996,313(7051):232.
- [10] Peat G,McCarney R,Croft P.Knee pain and osteoarthritis in older adults;a review of community burden and current use of primary health care[J].Ann Rheum Dis,2001,60(2):91-97.
- [11] 罗世兴,秦雪,苏伟,等.基因多态性与膝关节原发性骨性关节炎的相关研究进展[J].中国矫形外科杂志,2011,19(15):1259-1261.
- [12] Center DM,Kornfeld H,Cruikshank WW.Interleukin 16 and its function as a CD4 ligand[J].Immunol Today,1996,17(10):476-481.
- [13] Lark MW,Bayne EK,Flanagan J,et al.Agreccan degradation in human cartilage.Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal,osteoarthritic,and rheumatoid joints[J].J Clin Invest,1997,100(1):93-106.
- [14] Mototani H,Iida A,Nakajima M,et al.A functional SNP in EDG2 increases susceptibility to knee osteoarthritis in Japanese[J].Hum Mol Genet,2008,17(12):1790-1797.
- [15] 罗世兴,秦雪,赵劲民,等.白介素-16 基因多态性与膝关节原发性骨性关节炎易感性的关联研究[J].中国矫形外科杂志,2011,19(11):965-969.

(责任编辑:冉明会)