

本文引用:周予婧,邹莹洁,谭洁,艾坤,张泓.雌激素受体 α 基因 XbaI、PvuII 位点多态性与女性膝骨关节炎易感性关系的 Meta 分析[J].湖南中医药大学学报,2018,38(11):1283-1287.

雌激素受体 α 基因 XbaI、PvuII 位点多态性与女性膝骨关节炎易感性关系的 Meta 分析

周予婧,邹莹洁,谭洁,艾坤,张泓*
(湖南中医药大学,湖南长沙 410208)

[摘要] **目的** 探讨雌激素受体 α (ER- α)基因 XbaI、PvuII 位点多态性与女性膝骨关节炎(KOA)易感性的关系。**方法** 通过计算机检索 Pubmed、EMBASE、CENTRAL、Web of science、Ovid、知网、维普和万方数据库,收集有关 ER- α 基因 XbaI (A/G) 或 PvuII (T/C) 位点多态性与女性 KOA 易感性的研究。提取相关数据,计算 OR 值及 95%CI,利用 STATA 11 软件行 Meta 分析。**结果** 共纳入 7 篇文献,9 个病例-对照或队列研究,试验组 2 194 例,对照组 2 959 例。总体结果显示,XbaI、PvuII 位点多态性与女性 KOA 易感性均无显著相关($P>0.05$)。亚组分析结果显示,XbaI 位点多态性(G vs A; GG vs AA; GG+AG vs AA; GG vs AG+AA)可显著降低亚洲女性 KOA 的发病风险($P<0.01$);PvuII 位点多态性(C vs T; CC vs TT; CC vs CT+TT)可显著增加亚洲女性 KOA 的发病风险($P<0.01$)。**结论** 本研究提示 ER- α 基因 XbaI、PvuII 位点多态性与女性 KOA 易感性存在种族差异,但本实验纳入样本量较少,结论仍需更多研究予以证实。

[关键词] 膝骨关节炎;雌激素受体 α ;基因多态性;Meta 分析

[中图分类号]R274.9 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.11.013

Association Between Estrogen Receptor Alpha Gene XbaI and PvuII Polymorphisms and Susceptibility to Knee Osteoarthritis in Women: A Meta-analysis

ZHOU Yujing, ZOU Yingjie, TAN Jie, AI Kun, ZHANG Hong*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between estrogen receptor alpha (ER- α) gene XbaI and PvuII polymorphisms and susceptibility to knee osteoarthritis (KOA) in women. **Methods** A literature search was performed in PubMed, EMBASE, CENTRAL, Web of Science, Ovid, CNKI, VIP, and Wangfang Data to collect the studies on the association between ER- α gene XbaI (A/G) and PvuII (T/C) polymorphisms and susceptibility to KOA in women. The relevant data were extracted, and then odds ratio and 95% confidence interval were calculated. A meta-analysis was performed using STATA 11 software. **Results** A total of 9 case-control or cohort studies in seven publications involving 2194 KOA cases and 2959 controls were included in the meta-analysis. By pooling all the studies, either XbaI or PvuII polymorphism was not significantly associated with KOA risk in women ($P>0.05$). In the subgroup analysis by ethnicity, XbaI polymorphism (G vs A; GG vs AA; GG+AG vs AA; GG vs AG+AA) was significantly associated with decreased KOA risk in Asian women ($P<0.01$); PvuII polymorphism (C vs T; CC vs TT; CC vs CT+TT) was significantly associated with increased KOA risk in Asian women ($P<0.01$). **Conclusion** ER- α gene PvuII and XbaI polymorphisms are found to be associated with susceptibility to KOA in Asian women only. However, the sample size of this analysis is small, and more studies are needed to confirm this conclusion.

[Keywords] knee osteoarthritis; estrogen receptor alpha; gene polymorphism; Meta-analysis

[收稿日期]2018-08-12

[基金项目]国家自然科学基金资助项目面上项目(81473753);湖南中医药大学校级青年教师科研基金课题。

[作者简介]周予婧,女,硕士,助教,研究方向:骨关节疾病康复的基础及临床研究。

[通讯作者]*张泓,男,教授,博士研究生导师,E-mail:zh5381271@sina.com。

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见的慢性关节病,其发病率及致残率逐年上升,预计到2020年将成为全球致残的第4大主要原因^[1]。流行病学研究表明KOA好发于绝经后女性,提示雌激素可能与KOA的发病相关。已有研究表明雌激素可直接影响骨骼、肌肉、滑膜及炎症反应,从而改善关节功能^[2]。而雌激素生物学效应的发挥离不开雌激素受体(estrogen receptor, ER)。ER在关节软骨及骨细胞中广泛表达^[3],且近期研究发现选择性ER调节剂可用于绝经后女性KOA的治疗^[4],这提示雌激素受体 α (ER- α)在KOA发生发展过程中扮演着重要的角色。

近年来,随着遗传学技术的发展,研究者们开始认识到遗传因素与骨骼肌肉系统疾病发病风险的相关性,循证医学证据证实ER- α 基因多态性与骨质疏松、特发性脊柱侧弯等^[5-6]疾病易感性密切相关。XbaI(A/G)和PvuII(T/C)限制性酶切位点是研究最多的ER- α 基因位点,此位置的基因多态性改变,会影响机体内ER- α 的生物效应。目前,探讨ER- α 基因多态性与女性KOA发病的相关性研究的结果不尽一致。国内2015年的一项Meta分析已表明PvuII位点多态性与亚洲女性KOA遗传易感性有一定关联^[7],但其分析异质性较高,且未对XbaI位点多态性进行探讨。因此,本研究拟从XbaI、PvuII位点对ER- α 基因多态性与KOA易感性的关系进行更为全面的Meta分析,以期为临床提供更新更全面的循证证据。

1 资料和方法

1.1 文献检索

通过计算机检索Pubmed、EMBASE、CENTRAL、Web of science、Ovid、知网、维普和万方数据库,收集有关ER- α 基因多态性与女性KOA易感性的研究,检索年限为建库至2018年9月。中文检索词为:“雌激素受体”、“基因多态性”、“膝骨关节炎”。英文检索词为:“estrogen receptor”、“estrogen receptor alpha gene”、“gene polymorphism”、“knee osteoarthritis”。同时手动检索收集文献及相关综述的参考文献。

1.2 文献纳入标准

(1)研究设计为病例-对照或队列研究;(2)KOA诊断参照1995年美国风湿病学会(ACR)修订的KOA分类标准;或2007年中华医学会制定的《骨关节炎诊治指南》;或2009年欧洲抗风湿联盟(EULAR)发布的KOA临床诊断10点推荐指南;或中华医学会风湿病学分会2010年发布的《骨关节炎诊治指南》等均可。基于各指南,本研究纳入试验组满足以下条件之一者均可:①临床表现满足a)

前1个月大多数时间有膝痛,b)有骨擦音,c)晨僵 ≤ 30 min,d)年龄 ≥ 38 岁,e)有骨性膨大中的a~d项,或a、b、e项,或a、d、e项者;②Kellgren-Lawrence影像学分级标准 ≥ 2 级;③因KOA接受全膝关节置换术,对照组为无KOA的人群;(3)可从文献中提取等位基因及基因型的频数,计算相关统计量;(4)文献语种为英文或中文。

1.3 文献排除标准

(1)诊断标准不明确,或其他关节部位的骨关节炎,或KOA伴随严重的全身性疾病;(2)综述、系统评价、会议摘要等;(3)无法提取相关数据的文献。

1.4 资料提取和质量评价

两位研究者独立筛选文献,提取纳入文献的相关信息,包括:(1)一般资料:第一作者、发表年份、国家、种族等;(2)遗传相关资料:试验组与对照组等位基因及基因型的频数。采用NOS量表^[8]对所纳入文献进行质量评价。此过程中若两位研究者出现分歧,则与第三方协商决定。

1.5 合并效应量及统计学分析

对纳入研究的对照组基因型进行哈迪-温伯格平衡检验(Hardy Weinberg equilibrium, HWE),若 $P > 0.05$,则对照组符合HWE平衡。采用OR值及其95%CI为合并分析的效应量,对种族进行亚组分析。采用Q检验及I²检验评估异质性,若 $P > 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$,认为各研究间异质性可接受,采用固定效应模型进行合并及分析;反之,采用随机效应模型。采取逐个剔除单个研究的方法进行敏感性分析。用Begg's检验评估发表偏倚。采用STATA 11.0进行Meta分析操作,无特殊说明的情况下,采用双侧检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选和纳入研究特征

初检获得文献193篇,经逐层筛选,排除基础研究55篇,非论著或其他文献类型56篇,其他疾病或基因研究57篇,其他骨关节炎部位研究3篇,重复文献10篇,无法提取相关数据文献5篇,最终纳入文献7篇^[9-15],包括9个病例-对照或队列研究,试验组2 194例,对照组2 959例。其中,研究XbaI位点的文献6篇^[9,11-15],包括6个研究,试验组901例,对照组1 244例;PvuII位点的文献6篇^[9-14],包括8个研究,试验组1 293例,对照组1 715例。纳入的7篇文献中,3篇研究对象为高加索人,4篇为亚洲人。纳入研究对照组均满足HWE平衡。纳入研究的基本特征及质量评价见表1,等位基因及基因型的频数资料见表2和表3。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 XbaI位点 共纳入6个研究。Meta分析结

果显示:4 种基因型[G vs A: OR=0.80, 95%CI(0.54, 1.19), $P=0.266$; GG vs AA: OR =0.70, 95% CI (0.27,1.78), $P=0.452$; GG +AG vs AA: OR =0.74, 95%CI (0.48,1.14), $P=0.175$; GG vs AG+AA: OR= 0.86, 95%CI (0.41,1.81), $P=0.693$]与女性 KOA 易感性不存在显著相关;亚组分析结果亦无统计学差异,暂不能认为 XbaI 位点多态性与女性 KOA 易感性有关。Meta 分析结果见表 4。

表 1 纳入研究的基本特征及质量评价

纳入研究	国家/地区	研究类型	样本量(T/C,例)		诊断标准	对照组来源	NOS
			XbaI	PvuII			
Bergink 2003	荷兰	队列	261/611	-	ROA (K&L \geq 2)	人群	6(3/1/2)
薛延 2004	中国	病例-对照	55/176	55/176	ROA	人群	7(3/1/3)
田智 2009	中国	病例-对照	38/40	38/40	COA	人群	5(2/1/2)
Riancho 2010*	英国/Oxford	队列	-	269/391	TJR	人群	7(3/1/3)
Riancho 2010*	西班牙/Santander	队列	-	177/517	TJR	人群	7(3/1/3)
Riancho 2010*	西班牙/Santiago	队列	-	207/178	TJR	人群	7(3/1/3)
Borgonio-Cuadra 2012	墨西哥	病例-对照	93/97	93/97	ROA (K&L \geq 2)	医院	6(2/1/3)
Dai 2014	中国	病例-对照	356/124	356/120	ROA (K&L \geq 2)	人群	6(3/1/2)
Liu 2014	中国	病例-对照	98/196	98/196	ROA (K&L \geq 2)	人群	7(4/1/2)

注:*Riancho 年 2010 在报道了 3 个地区(Oxford, Santander, Santiago)的不重复数据,分析时为 3 项研究;T 试验组;C 对照组;-不涉及或未报道;ROA 影像学诊断的 KOA;COA 临床诊断的 KOA;K-L Kellgren-Lawrence X 片分级标准;TJR 全膝关节置换。

表 2 试验组与对照组 XbaI 基因分布

纳入研究	试验组(n)					对照组(n)					HWE 检验 ^a	
	基因型			等位基因		基因型			等位基因		χ^2	P
	AA	AG	GG	A	G	AA	AG	GG	A	G		
Bergink 等	103	114	44	320	202	265	289	57	819	403	2.99	0.084
薛延 等	21	24	10	66	44	40	82	54	162	190	0.68	0.409
田智 等	18	16	4	52	24	6	21	13	33	47	0.28	0.599
Borgonio-Cuadra 等	56	33	4	145	41	55	36	6	146	48	0	0.973
Dai 等	210	122	24	542	170	82	40	2	204	44	1.37	0.242
Liu 等	36	43	19	115	81	49	92	55	190	202	0.71	0.398

注:^a 对照组 HWE 遗传平衡检验。

表 3 试验组与对照组 PvuII 基因分布

纳入研究	试验组(n)					对照组(n)					HWE 检验 ^a	
	基因型			等位基因		基因型			等位基因		χ^2	P
	TT	TC	CC	T	C	TT	TC	CC	T	C		
薛延 等	17	23	15	57	53	57	87	32	201	151	0.01	0.905
田智 等	16	15	7	47	29	15	16	9	46	34	1.32	0.251
Riancho 等 (Oxford)	77	147	45	301	237	120	190	81	430	352	0.13	0.716
Riancho 等 (Santander)	48	92	37	188	166	144	250	123	538	496	0.51	0.477
Riancho 等 (Santiago)	54	120	33	228	186	60	83	35	203	153	0.42	0.516
Borgonio-Cuadra 等	42	41	10	125	61	46	38	13	130	64	1.26	0.262
Dai 等	119	170	67	408	304	47	61	12	155	85	1.48	0.223
Liu 等	30	41	27	101	95	63	97	36	223	169	0.02	0.9

注:^a 对照组 HWE 遗传平衡检验。

2.2.2 PvuII 位点 共纳入 8 个研究。Meta 分析结果显示:4 种基因型 [C vs T: OR=1.07, 95% CI (0.96,1.19), $P=0.252$; CC vs TT: OR=1.12, 95% CI (0.89,1.40), $P=0.344$; CC+CT vs TT: OR=1.14, 95% CI (0.97,1.35), $P=0.119$; CC vs CT+TT: OR=1.02,

95%CI (0.84,1.24), $P=0.845$]与女性 KOA 易感性不存在显著相关。亚组分析显示:除 CC+CT vs TT 显性基因模型外,等位基因 [C vs T: OR=1.24, 95% CI (1.03,1.50), $P=0.027$]、纯合子基因 [CC vs TT: OR=1.63, 95% CI=1.10, 2.40, $P=0.014$]和隐性基因

[CC vs CT+TT: OR=1.68, 95%CI=1.19, 2.37, $P=0.003$] 遗传模型均与亚洲女性 KOA 的发病风险存在显著相关性,而这种差异未在高加索人群中发现。Meta 分析结果见表 5。

2.3 敏感性分析

敏感性分析结果发现:剔除 Dai 等^[12]的研究后, XbaI 位点 4 种基因模型[G vs A: OR=0.57, 95%CI (0.44, 0.73), $P<0.001$; GG vs AA: OR=0.35, 95%CI (0.22, 0.58), $P<0.001$; GG+AG vs AA: OR=

0.46, 95% CI (0.32, 0.68), $P<0.001$; GG vs AG+AA: OR=0.51, 95%CI (0.33, 0.79), $P=0.002$]均可降低亚洲女性 KOA 的发病风险,且异质性明显降低,甚至消失(见表 4)。其余各项合并效应量及 I^2 均无明显改变,稳定性好。

2.4 发表偏倚检验

总体人群的 XbaI 位点 GG+AG vs AA 模型存在发表偏倚($P<0.05$)。其余各项均不存在发表偏倚($P>0.05$)。Begg's 检验 P 值见表 4 和表 5。

表 4 ER- α 基因 XbaI 位点多态性与女性膝骨关节炎的 Meta 分析结果

基因	人群	纳入研究数	合并效应量				异质性检验			发表偏倚 Pb
			OR	95%CI	Pz	Model	Q	Ph	I^2	
G vs A	总体人群	6	0.8	[0.54, 1.19]	0.266	R	32.65	0	85%	0.133
	亚洲人	4	0.67	[0.38, 1.19]	0.171	R	20.69	0	86%	0.308
	亚洲人 a	3	0.57	[0.44, 0.73]	0	F	3.56	0.17	44%	0.296
	高加索人	2	1.11	[0.77, 1.62]	0.571	R	2.26	0.133	56%	1
GG vs AA	总体人群	6	0.7	[0.27, 1.78]	0.452	R	33.29	0	85%	0.707
	亚洲人	4	0.51	[0.16, 1.61]	0.251	R	14.64	0.002	80%	1
	亚洲人 a	3	0.35	[0.22, 0.58]	0	F	3.47	0.18	42%	0.296
	高加索人	2	1.37	[0.49, 3.82]	0.554	R	2.43	0.119	60%	1
GG+AG vs AA	总体人群	6	0.74	[0.48, 1.14]	0.175	R	20.87	0.001	76%	0.024
	亚洲人	4	0.58	[0.28, 1.17]	0.128	R	16.25	0.001	82%	0.089
	亚洲人 a	3	0.46	[0.32, 0.68]	0	F	3.1	0.21	36%	0.296
	高加索人	2	1.1	[0.85, 1.43]	0.466	F	0.85	0.355	0%	1
GG vs AG+AA	总体人群	6	0.86	[0.41, 1.81]	0.693	R	24.83	0	80%	1
	亚洲人	4	0.68	[0.29, 1.56]	0.361	R	9.68	0.021	69%	1
	亚洲人 a	3	0.51	[0.33, 0.79]	0.002	F	1.78	0.41	0%	0.296
	高加索人	2	1.39	[0.53, 3.70]	0.505	R	2.32	0.127	57%	1

表 5 ER- α 基因 PvuII 位点多态性与女性膝骨关节炎的 Meta 分析结果

基因	人群	纳入研究数	合并效应量				异质性检验			发表偏倚 Pb
			OR	95%CI	Pz	Model	Q	Ph	I^2	
C vs T	总体人群	8	1.07	[0.96, 1.19]	0.252	F	5.94	0.547	0%	0.536
	亚洲人	4	1.24	[1.03, 1.50]	0.027	F	1.81	0.612	0%	0.089
	高加索人	4	0.99	[0.87, 1.13]	0.872	F	0.51	0.916	0%	0.734
CC vs TT	总体人群	8	1.12	[0.89, 1.40]	0.344	F	8.08	0.326	13%	0.536
	亚洲人	4	1.63	[1.10, 2.40]	0.014	F	2.42	0.49	0%	0.734
	高加索人	4	0.91	[0.69, 1.21]	0.521	F	0.28	0.963	0%	0.734
CC+CT vs TT	总体人群	8	1.14	[0.97, 1.35]	0.119	F	2.24	0.945	0%	0.711
	亚洲人	4	1.13	[0.85, 1.50]	0.4	F	0.86	0.835	0%	0.308
	高加索人	4	1.15	[0.94, 1.41]	0.188	F	1.37	0.712	0%	0.734
CC vs CT+TT	总体人群	8	1.02	[0.84, 1.24]	0.845	F	13.88	0.053	50%	0.266
	亚洲人	4	1.68	[1.19, 2.37]	0.003	F	2.28	0.516	0%	0.308
	高加索人	4	0.8	[0.63, 1.02]	0.068	F	0.13	0.989	0%	0.734

3 讨论

通过 Meta 分析的方法,本研究首次全面探讨了 ER- α 基因 XbaI、PvuII 多态位点与女性 KOA 易感

性的关联。本研究发现:(1)在总体人口中,XbaI 位点与女性 KOA 的发病风险无显著相关,分析存在明显异质性,对种族进行亚组分析后,结果同样无统计学意义,异质性仍然较高。然而,进行敏感性分

析时发现,剔除 Dai 等^[12]的研究后,亚洲女性的 KOA 患病风险显著降低,异质性明显降低或消失,提示该研究可能是引起异质性的原因。故在敏感性分析校正后,可认为 XbaI 位点多态性可显著降低亚洲女性 KOA 的患病风险。Ma 等^[16]在对各部位骨关节炎进行研究时同样发现,G 等位基因可降低骨关节炎的发病风险。然而,Yazdi 等^[17]认为 XbaI 位点的基因突变是高加索人 KOA 发病的危险因素,与亚洲人 KOA 的发病无显著关联,但其未对性别进行分层分析。(2)在对 PvuII 位点的研究中,虽然在整体人群及高加索人群中未发现该位点与女性 KOA 的患病存在明显关联,却发现其在亚洲女性中的分布存在显著差异。该分析具有很好的同质性,结果稳定,不存在发表偏倚,提示具有 C 等位基因或 CC 基因型的亚洲女性患 KOA 的风险增大。与付映旭等^[7]的研究相比,本研究新纳入了 3 个病例-对照或队列研究,除发现 CC 基因型可增大患 KOA 的风险,还证实了 C 等位基因也与亚洲女性 KOA 易感性显著相关,且 Meta 分析异质性明显降低。Yazdi 等^[17]在整体亚洲人群中同样发现 PvuII 位点与 KOA 的易感性有关,然而 Ren 等^[18]的研究则认为 PvuII 位点与各部位的骨关节炎的易感性均无关。出现不一致的原因提示骨关节炎的遗传易感可能具有发病部位的特异性。除此之外,KOA 作为一种多因素疾病,其发病还与体重、运动强度、环境等有关^[19]。另外,有研究表明遗传因素对 KOA 的影响不仅由单一位点的多态性决定,同一基因的多位点间或不同基因位点间的关联性研究更能识别其是否与疾病易感性有关^[20]。

本 Meta 分析虽弥补了单个研究存在的一些不足,但仍存在以下局限:(1)纳入文献数量较少;(2)仅检索纳入了已公开发表的研究,未考虑其他非正式发表研究,可能存在选择偏倚;(3)仅纳入了中英文文献,未纳入其他语种文献。

综上所述,本研究提示 ER- α 基因 XbaI、PvuII 位点多态性与女性 KOA 易感性存在种族差异。但纳入研究数量较少,目前仍需要更多、更大样本量研究予以证实。

参考文献:

[1] SOBHAN M R, MEHDINEJAD M, JAMALADINI M H, et al. Association between aspartic acid repeat polymorphism of the asporin gene and risk of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2017, 51(5): 409-415.

[2] KARSDAL M A, BAY-JENSEN A C, LORIES R J, et al. The coupling of bone and cartilage turnover in osteoarthritis: opportunities for bone antiresorptives and anabolic potential treatments[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(2): 336-348.

[3] RICHELLE P, CORVOL M, BARDIN T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2003, 70(4): 257-262.

[4] LUGO L, VILLALVILLA A, LARGO R, et al. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): new alternatives for osteoarthritis[J]. *Maturitas*, 2014, 77(4): 380-384.

[5] WANG K J, SHI D Q, SUN L S, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density: a meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(14): 2589-2597.

[6] YANG M, LI C, LI M. The estrogen receptor alpha gene (XbaI, PvuII) polymorphisms and susceptibility to idiopathic scoliosis: a meta-analysis[J]. *J OrthopSci*, 2014, 19(5): 713-721.

[7] 付映旭,胥伯勇,阿斯哈尔江·买买提依明,等.雌激素受体 α 基因 PvuII 位点多态性与女性膝骨关节炎相关性的 Meta 分析[J].*中国矫形外科杂志*,2015,23(13):1183-1187.

[8] WELLS G. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[J]. *Applied Engineering in Agriculture*, 2014, 18(6): 727-734.

[9] BERGINK A P, VAN MEURS J B, LOUGHLIN J, et al. Estrogen receptor alpha gene haplotype is associated with radiographic osteoarthritis of the knee in elderly men and women [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(7): 1913-1922.

[10] RIANCHO J A, GARCIA-IBARBIA C, GRAVANI A, et al. Common variations in estrogen-related genes are associated with severe large-joint osteoarthritis: a multicenter genetic and functional study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(7): 927-933.

[11] BORGONIO-CUADRA V M, GONZALEZ-HUERTA C, DUARTE-SALAZAR C, et al. Analysis of estrogen receptor alpha gene haplotype in Mexican mestizo patients with primary osteoarthritis of the knee[J]. *RheumatolInt*, 2012, 32(5): 1425-1430.

[12] DAI X, WANG C, DAI J, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in estrogen receptor alpha gene with susceptibility to knee osteoarthritis: a case-control study in a Chinese Han population [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(2014):151457.

[13] 田智,郭小芳,周锋,等.雌激素受体- α 基因多态性与湖南女性原发性膝骨性关节炎的关系[J].*实用预防医学*,2009,16(6):1724-1727.

[14] 薛延,李东,王芊,等.雌激素受体等位基因多态性对骨性关节炎风险的影响[J].*创伤骨科论坛*,2004,33(1):20-25.

[15] LIU W, SHAO F M, YAN L, et al. Polymorphisms in the gene encoding estrogen receptor alpha are associated with osteoarthritis in Han Chinese women[J]. *Int J ClinExp Med*, 2014, 7(12): 5772-5777.

[16] MA H, WU W, YANG X, et al. Genetic effects of common polymorphisms in estrogen receptor alpha gene on osteoarthritis: a meta-analysis[J]. *Int J ClinExp Med*, 2015, 8(8): 13446-13454.

[17] YAZDI M M, JAMALALDINI M H, SOBHAN M R, et al. Association of ESRalpha Gene Pvu II T>C, XbaI A>G and BtgI G>A Polymorphisms with Knee Osteoarthritis Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 22 Case-Control Studies[J]. *Arch Bone JtSurg*, 2017, 5(6): 351-362.

[18] REN Y, TAN B, YAN P, et al. Association between polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16(1):44.

[19] JOHNSON V L, HUNTER D J. The epidemiology of osteoarthritis[J]. *Best Pract Res ClinRheumatol*, 2014, 28(1): 5-15.

[20] VALDES A M, SPECTOR T D. The contribution of genes to osteoarthritis[J]. *Med ClinNorth Am*, 2009, 93(1): 45-66.