

先天性髋关节发育不良动物模型的制备、评估及遗传学研究进展

王贺文*, 王正业*, 刘万林#, 赵振群#

内蒙古医科大学第二附属医院儿童骨科医学中心, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月9日

摘要

本文综述了先天性髋关节发育不良(Dysplasia of the Hip, DDH)动物模型的制备、评估方法及遗传学研究的最新进展。通过分析手术诱导、自然发生和遗传工程三种模型, 深入探讨了DDH的病理生理机制。研究强调了模型评估中整体性能、区分度、校准和重分类能力等关键指标的重要性, 并讨论了遗传学研究在识别DDH易感基因和遗传标记方面的成果。本文为DDH的预防、早期诊断和治疗提供了科学基础, 并指出了未来研究的方向, 有望改善患者预后。

关键词

DDH, 动物模型, 病理生理机制, 模型评估

Advances in the Preparation, Evaluation, and Genetic Research of Animal Models for Developmental Dysplasia of the Hip

Hewen Wang*, Zhengye Wang*, Wanlin Liu#, Zhenqun Zhao#

Department of Pathology, Pediatric Orthopedics of Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 8th, 2025; accepted: Mar. 31st, 2025; published: Apr. 9th, 2025

Abstract

This article reviews the latest advancements in the preparation and evaluation methods of animal

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王贺文, 王正业, 刘万林, 赵振群. 先天性髋关节发育不良动物模型的制备、评估及遗传学研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1029-1036. DOI: 10.12677/acm.2025.1541025

models for Developmental Dysplasia of the Hip (DDH), as well as progress in genetic research. By analyzing three types of models—surgically induced, naturally occurring, and genetically engineered—the article delves into the pathophysiological mechanisms of DDH. The study emphasizes the importance of key indicators in model evaluation, such as overall performance, discrimination, calibration, and reclassification ability, and discusses the achievements of genetic research in identifying susceptibility genes and genetic markers for DDH. The article provides a scientific basis for the prevention, early diagnosis, and treatment of DDH, and points out the direction for future research, which is expected to improve patient prognosis.

Keywords

DDH, Animal Model, Pathophysiological Mechanisms, Model Evaluation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

先天性髋关节发育不良(Developmental Dysplasia of the Hip, DDH)是一种常见的骨科疾病, 尤其在新生儿和婴儿中发病率较高, 其特征为髋关节的不稳定和发育异常[1]。DDH 不仅影响患者的生活质量, 还可能导致长期的关节功能障碍和早期退行性关节病。尽管 DDH 的临床诊断和治疗已取得显著进展, 但其复杂的病理生理机制仍不完全清楚[2], 这限制了预防和治疗策略的发展。

动物模型作为研究人类疾病的重要工具, 对于理解 DDH 的发病机制、评估治疗效果以及遗传学研究具有不可替代的作用。通过模拟人类 DDH 的病理特征[3], 动物模型能够提供深入研究疾病过程和测试新疗法的平台。然而, 选择合适的动物模型并对其进行准确的制备和评估是实现这些目标的关键。近年来, DDH 的遗传学研究取得了显著进展, 识别了多个与 DDH 发病相关的基因和遗传标记。这些发现不仅加深了我们对 DDH 遗传背景的理解, 也为开发新的诊断工具和治疗策略提供了可能。然而, 将这些遗传学发现转化为临床实践仍面临诸多挑战。本综述旨在全面总结 DDH 动物模型的制备、评估方法以及遗传学研究的最新进展。我们将探讨不同动物模型的优缺点, 评估现有模型在模拟人类 DDH 方面的有效性, 并讨论如何通过这些模型更好地理解 DDH 的病理生理机制。此外, 我们还将回顾遗传学研究的最新发现, 探讨这些发现如何影响我们对 DDH 病因学的理解, 并评估它们在临床诊断和治疗中的潜在应用。通过综合分析现有的文献和研究数据, 我们期望为读者提供一个关于 DDH 动物模型和遗传学研究的全面视角, 并指出未来研究的方向。我们相信, 这些知识将为 DDH 的预防、早期诊断和治疗提供重要的科学基础, 并最终改善患者的预后。

2. DDH 动物模型的类别

动物模型在 DDH 研究中扮演着至关重要的角色, 它们不仅有助于我们理解 DDH 的病理生理机制, 还能用于评估新的治疗方法和手术技术。一个理想的 DDH 动物模型应该能够模拟人类 DDH 的自然病程和病理变化, 以便进行有效的研究。DDH 动物模型主要分为三类: 手术诱导模型、自然发生模型和遗传工程模型。

2.1. 手术诱导模型

手术诱导模型是通过外科手术操作来模拟人类 DDH 的病理状态。这种方法能够提供对疾病发展过

程中结构变化的直接控制,从而更精确地模拟 DDH 的特定病理特征。手术诱导模型涉及多种技术,包括但不限于闭合复位、开放复位、骨盆截骨术和股骨截骨术。选择合适的手术技术取决于模型的目标和研究的具体需求。例如,闭合复位适用于模拟髋关节的初始脱位,而骨盆截骨术则用于模拟髋臼发育不良[4]。在制备手术诱导模型时,需要精确控制手术操作的力度和范围,以确保模型的一致性和可重复性。例如,Ortolani 和 Ludloff 操作可以用来制造髋关节脱位模型[5],这些操作需要在严格控制的条件下进行,以模拟髋关节的不稳定性和脱位。尽管手术诱导模型能够提供对 DDH 病理状态的直接模拟,但它们也存在局限性。例如,手术操作可能引入额外的创伤,影响模型的自然病程。因此,研究者需要通过细致的术后管理和精确的手术技术来最小化这些影响。最新的研究进展表明,基于三维 CT 重建的计算机模拟技术在 DDH 手术方案设计中的应用可以提高手术的精确性和成功率。这种技术能够测量髋关节的解剖和形态参数,准确量化 DDH 患者的解剖结构发育畸形,并设计个性化的手术方案以指导实际手术。

2.2. 自然发生模型

自然发生模型,特别是某些特定品种的动物(如犬类)自然发生的 DDH,为研究提供了一个无需手术干预的模型,能够模拟人类 DDH 的自然病程和遗传背景[6]。这些模型因其自然发病的特点,被广泛用于研究 DDH 的遗传学、病理生理学以及疾病进展。自然发生 DDH 的动物模型对于遗传学研究尤为重要。通过研究这些模型,可以识别与 DDH 发病相关的基因和遗传标记。例如,研究发现某些狗品种中 GDF5 基因的变异与 DDH 的易感性有关。这些发现有助于理解 DDH 的遗传机制,并可能为未来的基因治疗提供靶点。自然发生模型允许研究者观察疾病在没有手术干预的情况下的自然发展过程,这对于理解 DDH 的病理生理学至关重要。这些模型可以帮助研究者了解髋关节结构的自然变化,包括髋臼和股骨头形态变化,以及关节软骨和韧带的生物力学特性[7]。利用自然发生模型,研究者可以研究 DDH 的长期进展,包括髋关节的退行性变化和骨关节炎的发展。这些研究有助于了解 DDH 的长期预后,并为开发预防和治疗策略提供依据。自然发生 DDH 模型也用于评估不同治疗方法的效果,包括保守治疗和手术治疗。这些模型可以帮助研究者确定哪些治疗方法最有效,以及如何根据疾病的不同阶段选择最佳治疗方案。尽管自然发生模型提供了研究 DDH 的宝贵工具,但它们也存在局限性。例如,不同品种的动物可能表现出不同的疾病特征,这可能影响模型的普适性[8]。此外,动物模型的遗传背景与人类存在差异,这可能限制了研究结果的直接应用。未来的研究需要进一步探索自然发生 DDH 模型的遗传学和病理生理学特征,并利用这些模型开发新的治疗方法。同时,也需要通过比较不同品种和模型之间的差异,来优化模型的选择和应用。

2.3. 遗传工程模型

遗传工程模型在 DDH 研究中的重要性不言而喻,它们能够模拟特定基因变异对髋关节发育的影响,为理解 DDH 的遗传基础提供了直接证据。通过精确的基因操作,这些模型能够复现人类 DDH 的特定遗传背景,从而深入研究基因功能和疾病机制[8]。CRISPR/Cas9、TALEN 和 ZFNs 等基因编辑技术已被广泛应用于创建 DDH 遗传工程模型[9][10]。这些技术能够高效、精确地修改动物基因组中的特定基因,模拟人类 DDH 的遗传变异。例如,通过 CRISPR/Cas9 技术敲除或敲入与 DDH 相关的基因,可以创建遗传背景更接近人类的模型[11]。多项研究已经识别出与 DDH 易感性有关的基因和位点,如生长因子 5 (Growth Differentiation Factor 5, GDF5)、CX3CR1、TBX4 和 ASPN 等[12][13]。利用这些发现,研究人员通过基因敲除或敲入技术在小鼠或猪等动物模型中复现这些变异,从而创建 DDH 模型。例如, Feldman 等人在一个 DDH 多代家族的遗传研究中,发现所有受影响的家族成员在 3 号染色体上共同拥有一个突变区域,其中包括 CX3CR1 基因的一个变体[14]。遗传工程模型的表型分析是评估模型有效性的关键。通

过观察模型动物的髌关节形态、功能和分子水平的变化, 可以验证模型是否成功模拟了人类 DDH 的特征。例如, Feldman 在 2018 年发表的文章中描述了在敲入 *TNM3* 基因的小鼠模型中观察到软骨过度发育, 可能导致髌臼覆盖不良, 从而触发 DDH [15]。遗传工程模型不仅用于验证特定基因与 DDH 的关联, 还用于探索疾病的发病机制。例如, *WISP-2* 基因在 DDH 大鼠模型中上调, 其过表达导致软骨细胞凋亡增加, 这表明这种对软骨细胞生存能力的抑制效应参与了 DDH 的发病机制[16]。尽管遗传工程模型在 DDH 研究中具有重要价值, 但它们也存在局限性。例如, 模型的创建和维护成本较高, 且不同模型可能无法完全复制人类 DDH 的所有病理特征。因此, 研究者需要仔细选择和评估动物模型, 以确保研究结果的准确性和可靠性。未来的研究需要进一步探索遗传工程模型的遗传学和病理生理学特征, 并利用这些模型开发新的治疗方法。同时, 也需要通过比较不同模型之间的差异, 来优化模型的选择和应用。

3. 模型制备方法

3.1. 襁褓法

襁褓法是一种经典的 DDH 动物模型制备方法, 其原理是通过模拟人类婴儿的襁褓体位来诱发髌关节发育不良。这种方法因其简单、易于操作而在 DDH 研究中被广泛应用。历史上, 襁褓法(“蜡烛包”)被公认为 DDH 的一个致病因素, 绑腿使髌关节固定在伸直内收位, 可能导致髌关节发育不良。在具体的制备过程中, 研究者通常会采用医用胶带将新生动物(如大鼠)的双下肢、双髌、双膝缠绕固定, 保持髌关节伸直内收位, 模拟双下肢伸直襁褓体位。这种体位对幼鼠髌臼发育的不良影响, 从动物实验方面证实双下肢伸直襁褓体位是发育性髌关节发育不良的主要病因之一[17]。通过 X 线分析和大体标本观察, 可以验证襁褓法制备的 DDH 模型是否成功。研究发现, 实验组髌臼较对照组髌臼外形发生明显改变, 髌臼指数及髌骨坐骨夹角明显增大, 髌关节脱位率和 DDH 发生率明显增高。此外, 通过免疫组化显示髌臼软骨复合体软骨细胞中 *VEGF*、*X*型胶原及 *Runx2* 的改变, 可以观察双下肢伸直襁褓体位对髌臼软骨复合体软骨细胞成熟变化的影响[18]。在分子水平上, 襁褓法制备的 DDH 模型可以用于研究下肢伸直襁褓体位对幼鼠髌臼软骨复合体不同区域骺板软骨细胞增殖、成熟、凋亡的影响。例如, 通过溴 2-脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)示踪有丝分裂期软骨细胞, 可以观察双下肢伸直襁褓体位下骺板软骨细胞的增殖; 应用 TUNEL 法检测双下肢伸直襁褓体位下骺板软骨细胞的凋亡。尽管襁褓法在 DDH 模型制备中具有重要价值, 但也存在局限性。例如, 不同动物模型可能无法完全复制人类 DDH 的所有病理特征。因此, 研究者需要通过细致的术后管理和精确的手术技术来最小化这些影响, 并探索更精确的模型制备方法。

3.2. 基因编辑技术

基因编辑技术主要包括锌指核酸酶、类转录激活因子效应核酸酶和规律成簇的间隔短回文重复系统。这些技术能够特异性地改变遗传物质的靶向序列。*CRISPR/Cas9* 系统因其高效率、易操作和低成本的特点, 在基因编辑领域得到广泛应用。基因编辑技术可以用于精确地敲除或敲入与 DDH 相关的基因, 从而在动物模型中模拟人类 DDH 的遗传背景。例如, 通过 *CRISPR/Cas9* 技术, 可以高效地在小鼠或猪模型中敲除与 DDH 相关的基因, 如 *GDF5* 或 *CX3CR1* [19] [20]。*TALENs* 和 *CRISPR/Cas9* 技术已被证明能够快速、高效地构建基因敲除动物模型。这些技术通过设计特定的核酸酶识别位点, 实现对基因组的精确编辑。研究表明[21], *TALENs* 和 *CRISPR/Cas9* 技术在基因编辑中具有较高的效率和特异性。尽管基因编辑技术在 DDH 模型制备中展现出巨大潜力, 但仍面临挑战, 如脱靶效应和基因编辑的特异性。为了提高基因编辑的准确性和减少非目标效应, 研究人员正在不断改进这些技术, 例如通过优化核酸酶的设计和使用高保真 *Cas9* 变体[22]。基因编辑技术不仅用于创建 DDH 模型, 还用于研究疾病的分子机制。通过基因敲除或敲入, 可以研究特定基因在 DDH 发病中的作用, 为理解 DDH 的病理生理学提供重要信息。

基因编辑技术在基因治疗领域展现出广阔的应用前景。例如, 通过 *CRISPR/Cas9* 技术, 可以直接对遗传缺陷疾病进行修正, 如 Duchenne 型肌营养不良症[20]。此外, 基因编辑技术在免疫治疗领域也取得了显著进展, 如通过 *CRISPR/Cas9* 技术增强 T 细胞的抗癌能力[20]。

3.3. 模型评估

评估过程不仅验证模型是否能够准确模拟人类疾病的特征, 还评估模型在不同条件下的表现, 包括整体性能、区分度、校准和重分类能力。这些评估指标, 如曲线下面积变化(Δ AUC)、综合判别改进(IDI)和净再分类指数(NRI)这些常用的风险预测模型性能测量指标。而各方研究者的研究实验中发现了这些较早的模型指标的性能相对不足, 比如很难知道 AUC 需要多高才能被认为是“足够高”, 以证明使用预测模型的合理性, 或者多少误校准会被视为不合格。于是研究者也提出了一些新的测量指标。例如通过冠位股骨髓白距离对复位同心度进行定量评估; 髓白边缘厚度对髓白软骨成分进行定量评估。研究髓关节超声加权图像质量评分与个体指标之间的相关性, 以最后的加权图像质量评分作为因变量, 个体指标作为自变量, 使用长短期记忆(LSTM)模型拟合数据并通过该模型的确定系数(R²)评估其有效性。各种量化的评估指标对预测在闭合或开放复位后长期将出现 RAD 的髓关节为模型的预测性能提供了数据度量[23]-[25]。此外, 临床有用性评估, 如决策曲线分析, 进一步揭示了模型在实际临床决策中的价值[26], 在一些领域表现了相对于临床医生更高的诊断正确率。然而, 模型评估面临的挑战, 如缺失数据处理、竞争事件以及模型的可移植性和外推性, 要求我们不断探索和优化评估方法。未来的研究需要开发新的评估工具和标准, 利用机器学习和人工智能技术提高模型评估的准确性和效率。

在外部验证方面, 这是评估模型预测性能的重要步骤, 它在一个不同但相关的数据集上对模型的预测性能进行评估。关键步骤包括获取合适的数据集、结果预测、评估预测性能以及明确报告研究结果。研究人员应遵循透明报告声明(如 TRIPOD)[27], 具体阐述为评估模型性能而计算的所有指标, 并至少报告校准和区分度, 以及相应的 95% 置信区间。通过严格的外部验证流程, 我们可以确保模型的可靠性, 并为未来的研究和临床实践提供有力的支持。这种严谨的评估和验证框架对于提高模型的科学性和临床应用价值至关重要, 确保了模型能够在不同的临床和研究环境中保持其预测性能。

4. DDH 遗传学研究进展

遗传学研究在 DDH 的发病机制中扮演着重要角色, 流行病学研究已经证实遗传因素在 DDH 发病中具有重要作用, 研究发现 67.88% 的 DDH 与遗传因素有关[28]。随着人类基因组计划的完成和基因组学数据库的建立, 我们对 DDH 相关基因变异和疾病关系的理解不断深入。

4.1. 易感基因的识别

目前, 多个候选易感基因已被识别, 包括 *GDF5*、*TBX4*、*ASPN*、*IL-6*、*TGF- β 1*、*PAPPA2* 等[29][30]。*GDF5* 是软骨生长和分化的重要调节因子, 其突变可导致多种类型的骨骼发育不良。在 *GDF5* 基因启动子的核心区有一功能性的 SNP 多态位点(+104T/C rs143383), 该多态位点可以影响启动子的转录活性, 降低 *GDF5* 的功能[31]。此外, *CX3CR1* 基因的 SNP 位点 rs3732378 与 DDH 相连锁, 可能通过对软骨细胞的调节参与 DDH [32]。

4.2. 基因与环境的相互作用

除了遗传因素, 环境因素也在 DDH 的发病中起着重要作用。研究表明, 32.12% 的 DDH 与环境因素有关[28]。DDH 通常会影响到一个家庭中的多个个体, 并持续几代人, 这强调了遗传因素对于 DDH 发病风险的显著影响。

4.3. 遗传学研究的挑战与未来方向

尽管已经取得了一定的进展,但 DDH 的确切致病基因和发病机制仍不清楚。未来的研究需要进一步探索影响 DDH 的遗传因子,包括候选基因筛选关联研究、全基因组关联研究以及全基因组连锁分析,以识别与 DDH 相关的遗传标记。了解 DDH 的遗传学将有助于疾病的早期甚至产前诊断,这对于疾病的早期管理和通过遗传咨询进行预防至关重要。

5. 讨论与总结

本文综述全面探讨了 DDH 动物模型的制备、评估方法以及遗传学研究的最新进展。DDH 即发育型髋关节脱位,是一种在发育过程中不断进展变化的发育性疾病,以此为对照,上述模型及制模方式的优劣便显现出来。手术诱导模型通过襁褓法等物理方式的制备简单高效,通过精确的手术操作模拟 DDH 的病理状态,但是本质上创造的是一种创伤性的髋关节脱位,与 DDH 的真实发生机制有所差别,以此造模进行的实验所得结果可能需要进一步验证。而自然发生模型在此方面有其难以替代的优势,提供了研究 DDH 自然病程和遗传背景的宝贵机会。但在另一方面,特殊的实验动物意味着更高的实验成本,难以进行大规模的实验,研究者主要通过它了解髋关节结构的自然变化,大多是观察性研究。遗传工程模型使用基因编辑技术整合了前两种方法的优点,不仅能够尽力复刻真实的发病机制,用作小型实验动物上也有利于较大规模的实验,只要克服相对较高的技术要求,该造模方式颇有优势,尤其是利用 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术,为模拟特定基因变异对髋关节发育的影响提供了强有力的工具。

未来可以进一步提升基因造模的优势,降低基因编辑成本。例如可以将编辑后的造模动物通过繁殖大量制备,造模动物能够达到繁殖年龄并且将患病基因稳定遗传是较为理想的结果。这对基因编辑方案提出了更高的挑战,未来可以经过 AI 大量运算筛选可编辑靶点并指定编辑方案,在基因编辑造模领域开拓出更广阔的空间。

在模型评估方面,我们强调整体性能、区分度、校准和重分类能力等评估指标的重要性。这些指标不仅为模型的预测性能提供了量化的度量,而且通过决策曲线分析等方法,进一步揭示了模型在实际临床决策中的价值。然而,模型评估过程中的挑战,如缺失数据处理和模型的可移植性,要求我们不断探索和优化评估方法,人工智能技术对海量数据的整合以及处理有无可替代的优势,设计 AI 科研程序辅助处理数据是未来科研的必然方向,提高模型评估的准确性和效率也必然是未来交给人工智能的重要任务。对此,研究如何通过 AI 实现上述功能也将是未来的热点。遗传学研究方面,我们识别了多个与 DDH 发病相关的基因和遗传标记,如 *GDF5*、*CX3CR1*、*TBX4* 和 *ASPN* 等。这些发现不仅加深了我们对 DDH 遗传背景的理解,也为开发新的诊断工具和治疗策略提供了可能。未来的研究需要进一步探索这些遗传因子对髋关节发育的影响机制,分辨其在早期髋关节发育上起到的是积极意义或是负面影响,并且进一步研究何种干预方式、怎样调控这些基因来预防和治疗 DDH,为该疾病的非手术治疗带来新希望。

总之,本综述为 DDH 的预防、早期诊断和治疗提供了重要的科学基础,并指出了未来研究的方向。我们相信,随着遗传学研究的深入和技术的进步,DDH 的临床管理将更加精准和有效,最终改善患者的预后。同时,我们呼吁更多的跨学科合作,以促进 DDH 研究的创新和转化,为患者带来更好的治疗选择。

基金项目

国家自然科学基金项目(82260424, 82160414); 内蒙古自治区成果转化项目(CGZH2018146)。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 刘万林, 郭文通, 李文琪, 等. 牵引复位有限制动治疗发育性髋关节脱位的远期疗效[J]. 中华小儿外科杂志, 2009, 30(5): 298-301.
- [2] 景小博, 张琦豪, 程富礼, 等. 儿童髋关节发育不良相关危险影响因素研究[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(4): 762-765.
- [3] 祁凯, 韦宜山. 发育性髋节发育不良相关基因的系统研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2891-2897.
- [4] 韦宜山, 刘万林, 王国强, 等. 儿童习惯性髋关节脱位病例报告及系统文献复习[J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(16): 1065-1076.
- [5] Vaquero-Picado, A., González-Morán, G., Garay, E.G. and Moraleda, L. (2019) Developmental Dysplasia of the Hip: Update of Management. *EFORT Open Reviews*, **4**, 548-556. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180019>
- [6] Pascual-Garrido, C., Guilak, F., Rai, M.F., Harris, M.D., Lopez, M.J., Todhunter, R.J., et al. (2018) Canine Hip Dysplasia: A Natural Animal Model for Human Developmental Dysplasia of the Hip. *Journal of Orthopaedic Research*, **36**, 1807-1817. <https://doi.org/10.1002/jor.23828>
- [7] 陈兆强, 杨建平, 张中礼, 等. 婴儿 Graf II a 型髋关节自然转归及治疗指征的前瞻性研究[J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(7): 385-392.
- [8] Bakarman, K., Alsiddiky, A.M., Zamzam, M., Alzain, K.O., Alhuzaimi, F.S. and Rafiq, Z. (2023) Developmental Dysplasia of the Hip (DDH): Etiology, Diagnosis, and Management. *Cureus*, **15**, e43207. <https://doi.org/10.7759/cureus.43207>
- [9] Xu, C., Zhang, G., Wang, X., Huang, X., Zhang, J., Han, S., et al. (2024) Ptpn23 Controls Cardiac T-Tubule Patterning by Promoting the Assembly of Dystrophin-Glycoprotein Complex. *Circulation*, **149**, 1375-1390. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.065767>
- [10] Shamshirgaran, Y., Liu, J., Sumer, H., Verma, P.J. and Taheri-Ghahfarokhi, A. (2022) Tools for Efficient Genome Editing; ZFN, TALEN, and CRISPR. In: Verma, P.J., Sumer, H. and Liu, J., Eds., *Applications of Genome Modulation and Editing*, Springer, 29-46. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2301-5_2
- [11] 马宝霞, 沈文璐, 王旭, 等. 基因编辑动物模型在人类疾病研究中的应用[J]. 生物工程学报, 2020, 36(5): 849-860.
- [12] Dembic, M., van Brakel Andersen, L., Larsen, M.J., Mechlenburg, I., Søballe, K. and Hertz, J.M. (2022) Whole Exome Sequencing of 28 Families of Danish Descent Reveals Novel Candidate Genes and Pathways in Developmental Dysplasia of the Hip. *Molecular Genetics and Genomics*, **298**, 329-342. <https://doi.org/10.1007/s00438-022-01980-5>
- [13] Yang, W., Jin, G., Qian, K., Zhang, C., Zhi, W., Yang, D., et al. (2022) Comprehensive Bioinformatics Analysis of Susceptibility Genes for Developmental Dysplasia of the Hip. *Intractable & Rare Diseases Research*, **11**, 70-80. <https://doi.org/10.5582/irdr.2022.01043>
- [14] Baghdadi, T., Nejadhosseini, M., Shirkoohi, R., Mostafavi Tabatabaee, R., Tamehri, S.S., Saffari, M., et al. (2019) DNA Hypermethylation of *GDF5* in Developmental Dysplasia of the Hip (DDH). *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7**, e887. <https://doi.org/10.1002/mgg3.887>
- [15] Hatzikoutoulas, K., Roposch, A., Shah, K.M., et al. (2018) Genome-Wide Association Study of Developmental Dysplasia of the Hip Identifies an Association with *GDF5*. *Communications Biology*, **1**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0052-4>
- [16] Ji, X., Liu, T., Zhao, S., Li, J., Li, L. and Wang, E. (2020) WISP-2, an Upregulated Gene in Hip Cartilage from the DDH Model Rats, Induces Chondrocyte Apoptosis through PPAR γ *in vitro*. *The FASEB Journal*, **34**, 4904-4917. <https://doi.org/10.1096/fj.201901915r>
- [17] Ning, B., Jin, R., Wan, L. and Wang, D. (2018) Cellular and Molecular Changes to Chondrocytes in an *in vitro* Model of Developmental Dysplasia of the Hip—An Experimental Model of DDH with Swaddling Position. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 3873-3881. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9384>
- [18] Liu, J., Zhou, W., Chen, Y. and Li, L. (2021) Acetabular Development and Fate of Inverted Limbus in Rabbits: Experimental Observation from an Animal Model. *Journal of Orthopaedic Research*, **39**, 2595-2603. <https://doi.org/10.1002/jor.25005>
- [19] Murakami, T., Ruengsinpinya, L., Takahata, Y., Nakaminami, Y., Hata, K. and Nishimura, R. (2023) HOXA10 Promotes *GDF5* Expression in Articular Chondrocytes. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 22778. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50318-7>
- [20] 崔建洲, 林秀金, 沈汉明. 基因编辑技术(CRISPR-Cas9)在医学领域的应用及其相关伦理问题思考[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1755-1760.
- [21] Ding, Q., Regan, S.N., Xia, Y., Oostrom, L.A., Cowan, C.A. and Musunuru, K. (2013) Enhanced Efficiency of Human

- Pluripotent Stem Cell Genome Editing through Replacing Talens with CRISPRs. *Cell Stem Cell*, **12**, 393-394. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.03.006>
- [22] Van Cleemput, J., Koyuncu, O.O., Laval, K., Engel, E.A. and Enquist, L.W. (2021) CRISPR/Cas9-Constructed Pseudorabies Virus Mutants Reveal the Importance of UL13 in Alpha herpesvirus Escape from Genome Silencing. *Journal of Virology*, **95**. <https://doi.org/10.1128/jvi.02286-20>
- [23] Schmaranzer, F., Justo, P., Kallini, J.R., Ferrer, M.G., Miller, P., Bixby, S.D., *et al.* (2023) Hip Morphology on Post-Reduction MRI Predicts Residual Dysplasia 10 Years after Open or Closed Reduction. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **106**, 110-119. <https://doi.org/10.2106/jbjs.23.00333>
- [24] Chen, X., Zhang, S., Shi, W., Wu, D., Huang, B., Tao, H., *et al.* (2023) A Deep Learning Model Adjusting for Infant Gender, Age, Height, and Weight to Determine Whether the Individual Infant Suit Ultrasound Examination of Developmental Dysplasia of the Hip (DDH). *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article 1293320. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1293320>
- [25] Demler, O.V., Pencina, M.J., Cook, N.R. and D'Agostino, R.B. (2017) Asymptotic Distribution of Δ AUC, NRIs, and IDI Based on Theory of U-Statistics. *Statistics in Medicine*, **36**, 3334-3360. <https://doi.org/10.1002/sim.7333>
- [26] Vickers, A.J. and Holland, F. (2021) Decision Curve Analysis to Evaluate the Clinical Benefit of Prediction Models. *The Spine Journal*, **21**, 1643-1648. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.02.024>
- [27] Collins, G.S., Dhiman, P., Andaur Navarro, C.L., Ma, J., Hooft, L., Reitsma, J.B., *et al.* (2021) Protocol for Development of a Reporting Guideline (TRIPOD-AI) and Risk of Bias Tool (PROBAST-AI) for Diagnostic and Prognostic Prediction Model Studies Based on Artificial Intelligence. *BMJ Open*, **11**, e048008. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048008>
- [28] 范建波, 史冬泉, 蒋青. 髋关节发育不良的分子遗传学研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2009, 26(6): 674-677.
- [29] Kenanidis, E., Gkekas, N.K., Karasmani, A., Anagnostis, P., Christofilopoulos, P. and Tsiridis, E. (2020) Genetic Predisposition to Developmental Dysplasia of the Hip. *The Journal of Arthroplasty*, **35**, 291-300.E1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.08.031>
- [30] 常小丽, 王毅. 发育性髋关节脱位发病相关因素的研究进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37(12): 953-957.
- [31] Kiapour, A.M., Cao, J., Young, M. and Capellini, T.D. (2018) The Role of *GDF5* Regulatory Regions in Development of Hip Morphology. *PLOS ONE*, **13**, e0202785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202785>
- [32] Zhao, X., Liu, S., Yang, Z. and Li, Y. (2024) Molecular Mechanisms and Genetic Factors Contributing to the Developmental Dysplasia of the Hip. *Frontiers in Genetics*, **15**, Article 1413500. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1413500>