

# 强直性脊柱炎与人工关节置换术后假体机械并发症的因果关系：双样本孟德尔随机研究

王泽民, 张汉东, 段续东, 闫新峰, 孙华强\*

山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)骨科, 山东省风湿病与转化医学重点实验室, 山东济南

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

## 摘要

目的: 本研究旨在探讨强直性脊柱炎(AS)与人工关节置换术后假体机械并发症之间的因果关系, 以期临床医生在手术时采取可能的预防措施。方法: 采用双样本孟德尔随机化(MR)分析, 以单核苷酸多态性(SNP)为工具变量, 从IEU GWAS数据库获取欧洲血统个体的暴露和结局数据。共选取42个与AS相关的全基因组显著且独立的SNP, 经筛选后对38个SNP进行MR分析。使用逆方差加权(IVW)法评估AS对假体机械并发症的因果效应, 并采用MR-Egger、加权中值、简单模式、加权模式等方法进行敏感性分析, 以检测异质性、水平多效性和离群值。结果: 基于IVW法, AS与假体机械并发症存在因果关系, AS会增加其发生率( $OR = 1.037$ ,  $95\% CI = 1.011 \sim 1.062$ ;  $P = 0.00366$ )。Cochran Q检验显示SNP之间无显著异质性( $Q = 36.267$ ,  $P = 0.503$ ), MR-Egger截距评价显示本研究中不存在水平多效性证据(MR-Egger截距 =  $1.119 \times 10^{-4}$ ;  $SE = 5.5673 \times 10^{-5}$ ;  $P = 0.052$ ), MR-PRESSO检验表明本研究不存在离群值和水平多向性, leave-one-out检验结果证明, 排除任何单个SNP后, AS对假体机械并发症的因果效应没有显著波动。敏感性分析未发现异质性或水平多效性, 结果稳定可靠。结论: 本研究为AS患者关节置换术后假体机械并发症风险增加提供了因果证据, 提示临床医生在手术时需考虑适当的预防措施。

## 关键词

强直性脊柱炎, 人工关节置换术, 假体机械并发症, 孟德尔随机化, 单核苷酸多态性

## Causal Relationship between Ankylosing Spondylitis and Prosthetic Mechanical Complications after Joint Arthroplasty: A Two-Sample Mendelian Randomization Study

Zemin Wang, Handong Zhang, Xudong Duan, Xinfeng Yan, Huaqiang Sun\*

\*通讯作者。

文章引用: 王泽民, 张汉东, 段续东, 闫新峰, 孙华强. 强直性脊柱炎与人工关节置换术后假体机械并发症的因果关系: 双样本孟德尔随机研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 227-236. DOI: 10.12677/acm.2026.1641244

Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Qianfoshan Hospital), Shandong Provincial Key Laboratory of Rheumatology and Translational Medicine, Jinan Shandong

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

## Abstract

**Objective:** The purpose of this study was to investigate the causal relationship between ankylosing spondylitis (AS) and mechanical complications of prostheses after artificial joint replacement, with a view to possible preventive measures for clinicians during surgery. **Methods:** Two-sample Mendelian randomization (MR) analysis was used to obtain exposure and outcome data of European ancestry individuals from IEU GWAS database with single nucleotide polymorphism (SNP) as the instrumental variable. A total of 42 genome-wide significant and independent SNPs associated with AS were selected, and 38 SNPs were screened for MR Analysis. Inverse variance weighting (IVW) method was used to evaluate the causal effect of AS on mechanical complications of prosthesis, and sensitivity analysis was performed using MR-Egger, weighted median, simple model, weighted model and other methods to detect heterogeneity, horizontal pleiotropy and outliers. **Results:** Based on IVW method, there was a causal relationship between AS and mechanical complications of prosthesis, and AS increased its incidence ( $OR = 1.037$ , 95% CI = 1.011~1.062;  $P = 0.00366$ ). Cochran Q test showed no significant heterogeneity among SNPs ( $Q = 36.267$ ,  $P = 0.503$ ), and the MR-Egger intercept evaluation showed that there was no evidence of horizontal pleiotropy in this study (MR-Egger intercept =  $1.119 \times 10^{-4}$ ; SE =  $5.5673 \times 10^{-5}$ ;  $P = 0.052$ ); MR-PRESSO test showed that there were no outliers and horizontal multidirectionality in this study, and leave-one-out test results proved that the causal effect of AS on mechanical complications of prosthesis did not significantly change after excluding any single SNP. No heterogeneity or horizontal pleiotropy was found in sensitivity analysis, and the results were stable and reliable. **Conclusions:** This study provides causal evidence for an increased risk of prosthesis mechanical complications after joint replacement in patients with AS, suggesting that clinicians should consider appropriate preventive measures during surgery.

## Keywords

Ankylosing Spondylitis, Total Joint Arthroplasty, Prosthetic Mechanical Complications, Mendelian Randomization, Single Nucleotide Polymorphisms

Copyright © 2026 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

人工关节置换术是治疗各种终末期关节疾病的一种成熟有效的外科手术,可获得有利的临床结局[1]。人工关节置换术的主要目的是缓解疼痛、改善患者的生活质量和恢复关节功能[2] [3]。然而,尽管手术技术不断进步,仍有部分患者因术后并发症而对手术效果不满意,包括假体周围骨折、假体周围感染、假体松动、关节脱位等[4]。这些并发症轻则导致患者不满意,严重时则需要早期翻修手术[5]。

此外,人工关节置换术后通常会遇到假体的机械并发症,如聚乙烯磨损、关节脱位和假体断裂,并可能导致手术失败[6]。迄今为止,接受人工关节置换术的患者数量持续增加[7]。因此,识别与该手术机

械并发症相关的因素是合理和必要的，因为这有助于我们更深入地了解其中的潜在机制，最终降低与人工关节置换术相关的机械并发症的发生率。

AS 是一种慢性炎性关节炎，其病因和发病机制仍不清楚[8]，主要累及脊柱和骶髂关节[9]。该疾病表现出较强的遗传易感性，可引起中轴骨的特征性炎性疼痛[10]，晚期可出现严重的髌、膝关节强直和僵硬[11]，AS 通常累及 20~40 岁的成人，男女之比约为 2:1 [12]。该疾病通常累及外周关节和关节周围结构，导致结构和功能障碍以及生活质量下降[13]。人工关节置换术已被证实可显著改善 AS 患者的关节痛和关节功能[14]。然而，由于 AS 的发病机制与常见骨科疾病(如骨关节炎和骨坏死)不同，AS 患者人工关节置换术的术后结局和并发症也与其他关节疾病不同[15]-[17]。

例如，AS 可引起胸椎和腰椎后凸，导致显著的矢状面失衡和骨盆后倾。这些因素可能会增加人工关节置换术后并发症的风险，如植入物脱位和骨溶解[12]。此外，一些研究报告 AS 与较高的人工关节置换术相关并发症发生率之间可能存在关联，如深静脉血栓形成和假体周围感染[17]。然而，关于 AS 与人工关节置换术相关并发症之间关系的现有数据有限，两者之间的相关性仍存在争议[18]-[20]。而且，这些研究大多是回顾性的，很难消除选择偏倚和信息偏倚，这可能导致错误的因果关系。

当试图建立因果关系时，观察性研究面临固有的局限性，如混杂因素和选择偏倚等[21]。因此，可能无法提供充分的证据证明因果关系，也无法采取有效措施预防或控制混杂因素和选择偏倚[22]。

孟德尔随机化(MR)是最近发展起来的一种基于全基因组关联研究的因果推断方法。该方法提供了无混杂或反向因果关系偏倚的因果效应估计值。此外，MR 还可以防止虚假的反向因果关系[23]。虽然随机对照试验(RCT)是评估因果关系的金标准，但由于时间和成本限制，大规模 RCT 难以执行，且小规模 RCT 证据的范围有限[6]。MR 作为一种统计方法，可以克服传统方法的一些固有局限性，因此广泛应用于各种类型的研究[24] [25]。在以往的研究中，Cai 等[12]利用 MR 分析探讨假体机械并发症与类风湿性关节炎的因果关系。但假体力学并发症与骨科其他疾病的因果关系研究仍有限。

迄今为止，尚无 MR 研究调查 AS 与假体机械并发症之间的因果关系。本研究旨在通过双样本孟德尔随机化分析确定 AS 对假体机械并发症的因果影响。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究设计

在这项采用双样本设计的 MR 研究中，我们研究了 AS 对假体机械并发症发生率的因果影响。在 MR 中，任何类型的遗传变异均可视为工具变量(IV)。本研究选择单核苷酸多态性(SNP)作为 IV。此外，为了产生有效的因果推断，MR 分析必须满足三个关键假设：首先，选择的 SNP 必须与暴露表现出强相关性；其次，选择的 SNP 应该独立于混杂因素；第三，SNP 对结局的影响应该仅通过暴露介导，而不是通过任何直接的途径。

### 2.2. 数据来源

在本研究中，所有暴露和结局数据均来自 IEUGWAS 数据库，该数据库是 GWAS 总结数据集的遗传相关性数据库。暴露量和结局数据均来自于欧洲血统个体。具体而言，与 AS 相关的 SNP 的概括性统计提取自公开可用的 GWAS 数据集(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets>)，包括总计 337,159 例欧洲血统个体，包含 968 例病例和 336,191 例欧洲血统对照(ukb-b-88)。关于假体机械并发症的结局数据也来自最近发表的一个公开可用的 GWAS 数据集，该数据集共包括 463,010 例欧洲血统个体，包括 1178 例病例和 461,832 例欧洲血统对照(ukb-b-14753)。假体机械并发症的诊断基于 ICD 代码 TB84.0 的主要诊断标准确定。

### 2.3. 工具变量选择

在选择 SNP 进行分析方面, 我们采用了几个严格的标准。首先, 我们在全基因组显著性水平( $P < 5 \times 10^{-8}$ )考虑了与暴露因素显著相关的基因变异, 并且通过了连锁不平衡检验,  $r^2 < 0.1$ 。其次, 我们将分析限制在最小等位基因频率(MAF)为 0.01 的 SNP。最后, 我们使用  $F$ -统计量评估了作为 IV 的每个 SNP 的强度。认为  $F$  值  $< 10$  的 SNP 较弱, 因此从分析中排除。为了解决 MR 分析中的反向因果关系问题, 我们还进行了 Steiger 过滤试验, 以排除与结局更密切相关的 SNP。

### 2.4. 统计分析

为了进行孟德尔随机分析, 我们采用标准逆方差加权(IVW)法评估 AS 对假体机械并发症的因果效应。此外, 还采用 MR-Egger、加权中值、简单模式、加权模式等方法评价 AS 与假体机械并发症的关系[26]。标准逆方差加权方法通过荟萃分析计算每个 SNP 的 Wald 比, 评估每个 SNP 对结果的因果效应, 可以提供最准确的估计值[27]。加权中值法提供了有效的估计值, 只要至少 50% 的权重来自有效的工具。MR-Egger 回归基于多向相关性独立的假设, 并基于暴露系数与结果系数之间的关系进行加权线性回归。由于 MREgger 可能受到较强的外部遗传变量的影响, 其估计值可能不准确, 因此我们重点关注其方向和效应量, 而不是统计学显著性。

多功能性是指单个位点影响多个表型的现象。当遗传变异通过不同途径与多个表型相关时, 发生水平多效性, 可能会在标准逆方差加权分析的结果中引入偏倚[28]。我们使用 CochranQ 检验检测异质性。此外, 我们使用 MR-Egger 截距检验检测水平多效性, 其中截距代表遗传变异体的水平多效性平均水平。采用留一检验法进行敏感性分析, 评估 MR 分析结果的有效性和稳定性。此外, 我们采用了孟德尔随机化多向性 RESidualSum 和离群值(MR-PRESSO)检验来探索潜在离群值和水平多向性[29]。

使用 R 软件(版本: 4.2.2)中的“TwosampleMR”和“MRPRESSO”进行所有统计分析。 $P < 0.05$  的显著性水平视为具有统计学意义。由于本研究中使用的所有汇总数据均为公开数据, 因此无需伦理批准。

## 3. 结果

### 3.1. 仪器变量的选择

对于 AS, 我们采用了 42 种全基因组显著( $P < 5 \times 10^{-8}$ )和独立( $r^2 < 0.1$ ) SNP。去除四个具有中间等位基因频率回文过滤的 AS 变异体(rs2517540, rs2844543, rs28752909, rs3131007)并进行 Steiger 后, 我们对剩余 38 个 SNP 进行了假体机械并发症的 MR 分析。对于这些 IVs, 所有  $F$ -统计量均大于 10, 平均值为 108.1774, 平均  $r^2$  为 0.0003。补充材料 S1 提供了这些 SNP 的详细信息。

### 3.2. AS 与人工瓣膜机械并发症之间的因果关系

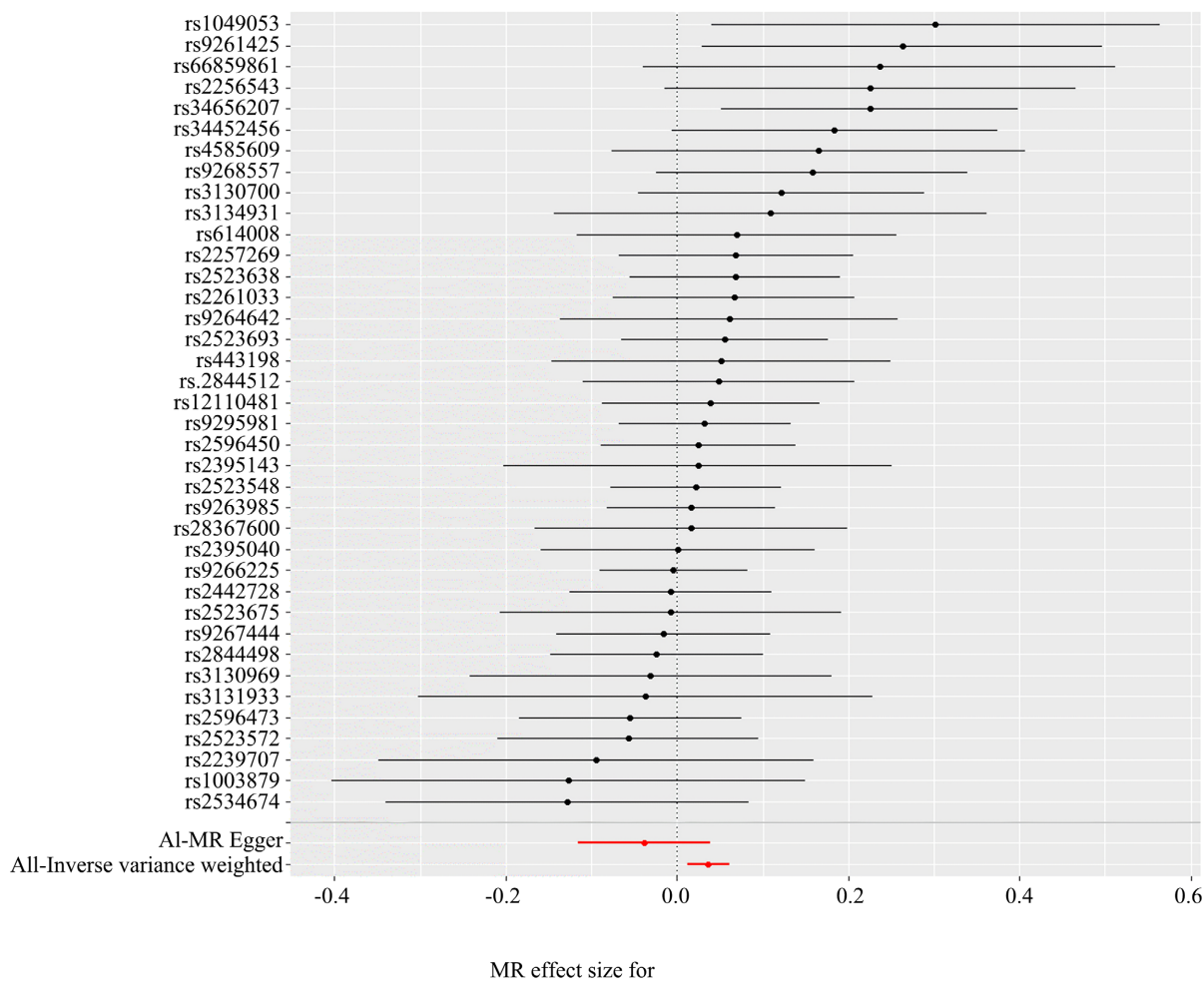
如表 1 所示, 基于 IVW 方法, 我们发现 AS 与假体机械并发症之间存在因果关系, AS 会增加机械并发症的发生率( $OR = 1.037$ , 95% CI = 1.011, 1.062;  $P = 0.00366$ )。图 1 和图 2 分别显示了因果关系的森林图和散点图。而 MR-Egger、加权中值、简单模式、加权模式结果无显著性( $P > 0.05$ )。由于 IVW 方法被认为是因果推断的主要标准, 我们得出结论: AS 会促进假体机械并发症的发生。

**Table 1.** Mendelian randomization analysis results of causal effects from AS to mechanical complication of prosthesis  
**表 1.** AS 至假体机械并发症因果关系的孟德尔随机分析结果

Exposure	Method	SNP (n)	P-value	OR	95% CI
AS	MR Egger	38	0.331756	0.961929	0.890349, 1.039262

续表

AS	Weighted median	38	0.151378	1.024341	0.991232, 1.058554
AS	Inverse variance weighted	38	0.003664	1.037025	1.011903, 1.062771
AS	Simple mode	38	0.363032	1.028796	0.968479, 1.092869
AS	Weighted mode	38	0.392084	1.021389	0.973617, 1.071506



**Figure 1.** Forest plots showed the causal effect of AS on mechanical complications of prosthesis

**图 1.** 森林图显示了 AS 对假体机械并发症的因果影响

### 3.3. 敏感性分析

此外, 还进行了敏感性分析, 以检查 IVW 方法可能产生的潜在偏倚。使用 CochranQ 检验进行异质性检验, 表明 MR 分析中 SNP 之间无显著异质性( $Q = 36.267, P = 0.503$ )。使用 MR-Egger 截距评价水平多效性, 结果显示本研究中不存在水平多效性证据(MR-Egger 截距 =  $1.119 \times 10^{-4}$ ; SE =  $5.5673 \times 10^{-5}$ ;  $P = 0.052$ ) (图 3)。此外, MR-PRESSO 检验表明本研究不存在离群值和水平多向性。最后, leave-one-out 检验结果证明, 排除任何单个 SNP 后, AS 对假体机械并发症的因果效应没有显著波动, 验证了 MR 分析结果的可靠性和稳定性(图 4)。

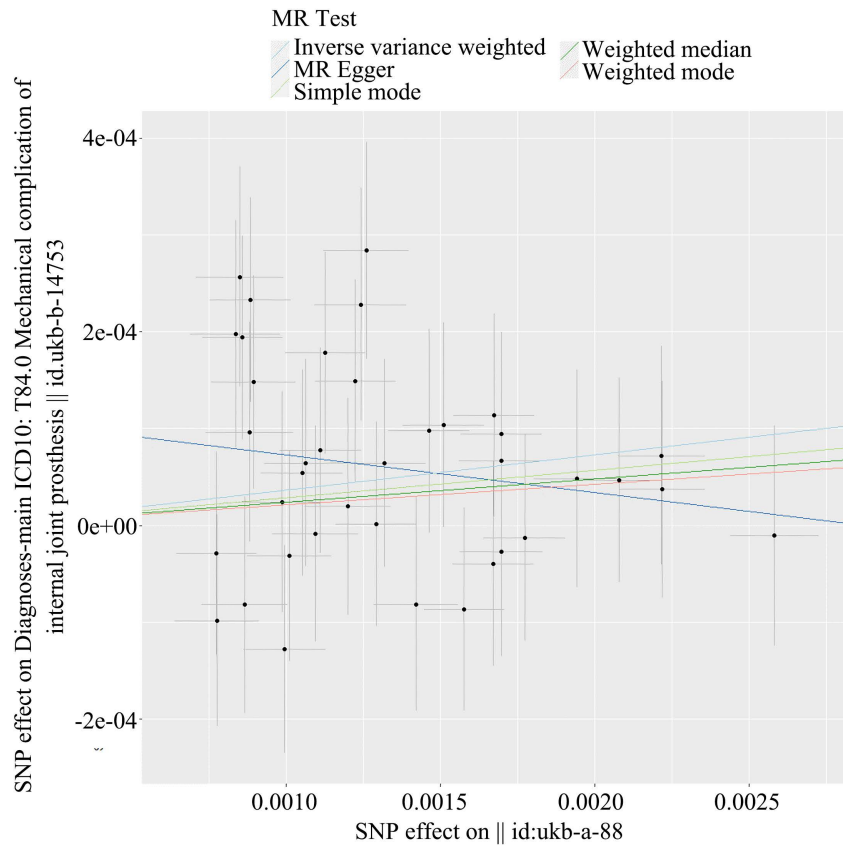


Figure 2. Scatter plots showed the causal effect of AS on mechanical complications of prosthesis. The slope of each line corresponds to the estimated MR effect in different models

图 2. 散点图显示了 AS 对假体机械并发症的因果影响。每条线的斜率对应于不同模型中估计的 MR 效应

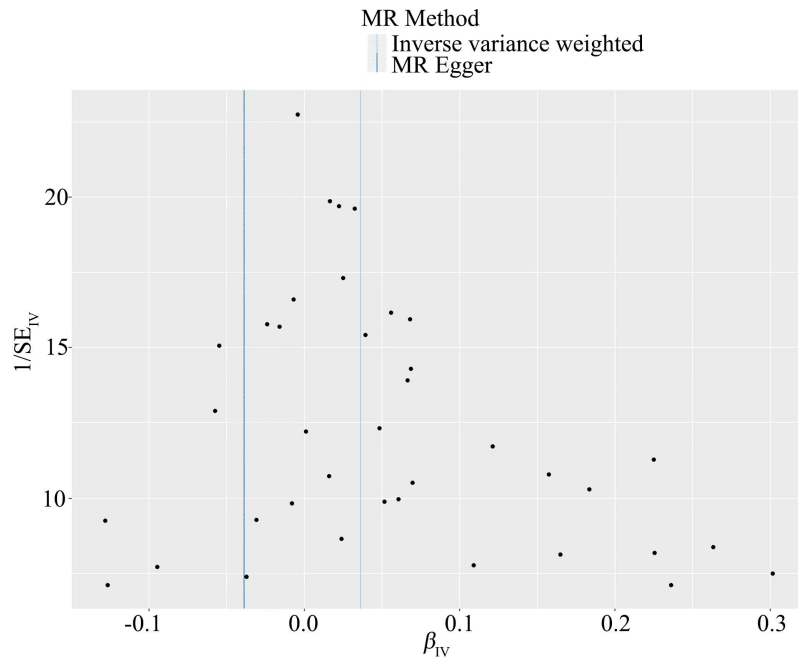
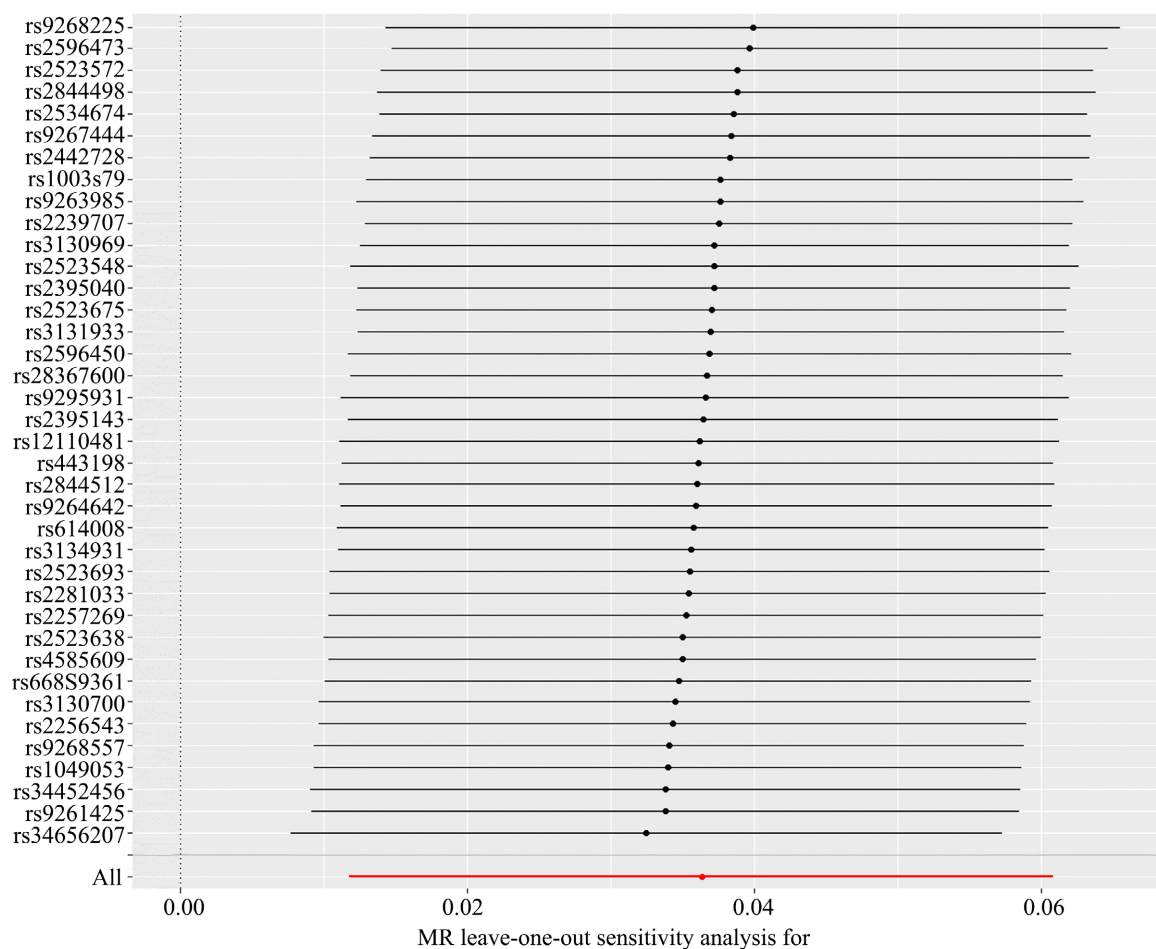


Figure 3. Funnel plot showed no significant heterogeneity among single nucleotide polymorphisms (SNPs)

图 3. 漏斗图显示单核苷酸多态性(SNP)之间没有显著的异质性



**Figure 4.** Leave-one-out sensitivity analysis showed the effect of AS on the risk of prosthetic mechanical complications  
**图 4.** 留一法分析图显示了 AS 对假体机械并发症风险的影响

#### 4. 讨论

在本研究中，我们使用 MR 研究了 AS 与关节置换术后假体机械并发症之间的因果关系，这是第一项有关 AS 与假体机械并发症之间因果关系的 MR 研究。MR 采用基因变异体作为 IV 来模拟随机化对照试验的随机化过程，从而控制混杂因素[30]。通过使用 GWAS 的概括性统计我们确定了 AS 与假体机械并发症之间的关系。

IVW 分析结果显示，AS 增加人工关节置换术后假体机械并发症的风险(OR = 1.037, 95% CI = 1.011~1.062;  $P = 0.00366$ )。尽管 MR-Egger、加权中值、简单模式和加权模式的结果不显著( $P > 0.05$ )。鉴于 IVW 方法被认为是因果推断的主要标准，我们得出结论，AS 与假体机械并发症风险增加相关。为了增强结果的可靠性，我们采用 MR-PRESSO 方法来检验潜在离群值和多效性。此外，我们计算了 F-统计量，以排除可能在分析中引入偏倚的弱 IV。在我们的分析中，所有 SNP 的 F-统计量均  $> 10$ ，表明仪器性能较弱导致偏倚的可能性较低。此外，我们的结果与 Jourdan 等先前的研究一致，报告称 AS 患者术后假体并发症的发生率更高[17]，这进一步支持了我们因果推论的可信度。相较于传统观察性研究，MR 设计可在一定程度上减少混杂因素和反向因果的影响，因此 AS 对术后假体机械并发症的影响可能具有一定因果基础。既往研究对于二者关系的结论并不完全一致[12][31]，这种差异可能与研究对象异质性、围手

术期管理差异等因素有关。

虽然本研究观察到的效应量较小,但具有统计学意义,提示 AS 对假体机械并发症的影响更可能是多基因、小效应,经多个中间环节共同作用的结果。AS 具有明确的遗传易感性,其中 HLA-B27 及 ERAP1 等基因参与抗原递呈和免疫调控过程[32];与此同时,AS 相关的新骨形成还与 Wnt 信号、DKK-1、sclerostin 及 BMP 等成骨通路失衡有关[33]。这些异常并不直接导致假体并发症的发生,但可通过持续炎症反应、异常骨重塑及异位成骨等过程,形成不利于假体长期稳定的生物学环境。

此外,有研究指出,AS 患者特有的脊柱-骨盆矢状面失衡可能是导致机械并发症的重要生物力学机制。随着疾病进展,患者常出现胸腰椎后凸、脊柱僵硬及骨盆后倾等改变[34]。骨盆在站立位与坐位转换中本应通过动态旋转调节髋臼功能位,而当脊柱僵硬和骨盆活动度下降时,这种补偿能力减弱,术中假体解剖位置与术后功能位之间可能出现偏差[35]。骨盆后倾可改变髋臼杯的前倾和外展状态,脊柱僵硬则削弱对髋关节活动轨迹的代偿能力,使假体在屈曲、起立和体位转换过程中更易发生撞击、边缘应力集中及异常磨损,长期可增加脱位、衬垫磨损和无菌性松动等机械并发症风险[35]-[37]。

但是,我们的研究存在一些局限性。首先,本研究中使用的 GWAS 总结数据来源于欧洲血统个体,在该人群中观察到的因果关系不一定会推广到其他种族。其次,AS 在男性中的患病率高于女性和较年轻的年龄组,但我们的分析未考虑这些人口统计学因素,这可能影响了我们的结果。第三,未考虑 AS 患者中的潜在混杂因素,如药物使用、治疗和心理因素,其对观察到的相关性的影响仍未知。

## 5. 结论

总之,我们的研究结果为 AS 患者关节置换术后假体机械并发症风险增加提供了支持。这一结果强调临床医生在对 AS 患者进行关节置换术时需要考虑适当的预防措施。

## 利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

## 基金项目

3-吡啶-乳酸通过 AHR/miR-142-3p 信号调控类风湿性关节炎 IL-10+B 细胞分化的作用及机制(山东省自然科学基金); ZR2022MH128。

## 参考文献

- [1] Singh, J.A., Yu, S., Chen, L. and Cleveland, J.D. (2019) Rates of Total Joint Replacement in the United States: Future Projections to 2020-2040 Using the National Inpatient Sample. *The Journal of Rheumatology*, **46**, 1134-1140. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170990>
- [2] Rivière, C., Iranpour, F., Auvinet, E., Howell, S., Vendittoli, P., Cobb, J., et al. (2017) Alignment Options for Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, **103**, 1047-1056. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.07.010>
- [3] Haddad, F.S. (2022) Unexpected Benefits of Arthroplasty. *The Bone & Joint Journal*, **104**, 309-310. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.104b3.bjj-2022-0115>
- [4] Inoue, D., Kabata, T., Kajino, Y., Ohmori, T., Yamamuro, Y., Taninaka, A., et al. (2022) Does Dosage or Duration of Concurrent Oral Corticosteroid Influence Elevated Risk of Postoperative Complications after Total Joint Arthroplasty? *The Journal of Arthroplasty*, **37**, 652-658. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.12.032>
- [5] Lan, R.H., Bell, J.W., Samuel, L.T. and Kamath, A.F. (2020) Evolving Outcome Measures in Total Knee Arthroplasty: Trends and Utilization Rates over the Past 15 Years. *The Journal of Arthroplasty*, **35**, 3375-3382. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.06.036>
- [6] Cai, Y., Zhang, G., Liang, J., Jing, Z., Zhang, R., Lv, L., et al. (2022) The Causal Relationship between Rheumatoid Arthritis and Mechanical Complications of Prosthesis after Arthroplasty: A Two-Sample Mendelian Randomization

- Study. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 822448. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.822448>
- [7] 戴尅戎, 李慧武, 严孟宁. 我国人工关节加速发展的二十年[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2015, 9(6): 691-694.
- [8] Mauro, D., Thomas, R., Guggino, G., Lories, R., Brown, M.A. and Ciccia, F. (2021) Ankylosing Spondylitis: An Auto-immune or Autoinflammatory Disease? *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 387-404. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00625-y>
- [9] 张亮, 周一新. 强直性脊柱炎的关节外科研究进展[J]. 中国骨与关节外科, 2014, 7(1): 70-76.
- [10] Hu, S., Xing, H., Wang, X., Zhang, N. and Xu, Q. (2022) Causal Relationships between Total Physical Activity and Ankylosing Spondylitis: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 887326. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.887326>
- [11] 刘正强, 贾思宇, 周振宇, 等. 强直性脊柱炎伴髋关节骨性强直患者的诊疗过程[J]. 巴楚医学, 2024, 7(4): 41-44.
- [12] Blizzard, D.J., Penrose, C.T., Sheets, C.Z., Seyler, T.M., Bolognesi, M.P. and Brown, C.R. (2017) Ankylosing Spondylitis Increases Perioperative and Postoperative Complications after Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, **32**, 2474-2479. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.03.041>
- [13] Braun, J. and Sieper, J. (2007) Ankylosing Spondylitis. *The Lancet*, **369**, 1379-1390. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60635-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60635-7)
- [14] 姜炜, 朱锦宇, 王华溢, 等. 全髋关节置换术治疗强直性脊柱炎髋关节强直效果分析[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(9): 97-99.
- [15] Tang, W.M. and Chiu, K.Y. (2000) Primary Total Hip Arthroplasty in Patients with Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Arthroplasty*, **15**, 52-58. [https://doi.org/10.1016/s0883-5403\(00\)91155-0](https://doi.org/10.1016/s0883-5403(00)91155-0)
- [16] Owen, A.R., Markos, J.R., Mabry, T.M., Taunton, M.J., Berry, D.J. and Abdel, M.P. (2020) Contemporary Primary Total Knee Arthroplasty Is Durable in Patients Diagnosed with Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Arthroplasty*, **35**, 3161-3165. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.06.033>
- [17] Cancienne, J.M., Werner, B.C. and Browne, J.A. (2016) Complications of Primary Total Knee Arthroplasty among Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Osteoarthritis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, **24**, 567-574. <https://doi.org/10.5435/jaaos-d-15-00501>
- [18] Li, J., Zhao, J., He, C., Tong, W., Zou, Y. and Xu, W. (2016) Comparison of Blood Loss after Total Hip Arthroplasty between Ankylosing Spondylitis and Osteoarthritis. *The Journal of Arthroplasty*, **31**, 1504-1509. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.12.049>
- [19] Lian, Q., Lian, Y., Li, K., Yang, Q., Li, K., Zheng, Y., et al. (2022) Complications of Primary Total Hip Arthroplasty among Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Primary Osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **23**, Article No. 924. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05891-9>
- [20] Kubiak, E.N., Moskovich, R., Errico, T.J. and Di Cesare, P.E. (2005) Orthopaedic Management of Ankylosing Spondylitis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, **13**, 267-278. <https://doi.org/10.5435/00124635-200507000-00006>
- [21] Greenland, S. and Morgenstern, H. (2001) Confounding in Health Research. *Annual Review of Public Health*, **22**, 189-212. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.22.1.189>
- [22] Talari, K. and Goyal, M. (2020) Retrospective Studies—Utility and Caveats. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, **50**, 398-402. <https://doi.org/10.4997/jrcpe.2020.409>
- [23] Emdin, C.A., Khera, A.V. and Kathiresan, S. (2017) Mendelian Randomization. *JAMA*, **318**, 1925-1926. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17219>
- [24] Xu, Q., Ni, J., Han, B., Yan, S., Wei, X., Feng, G., et al. (2022) Causal Relationship between Gut Microbiota and Auto-immune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 746998. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746998>
- [25] Luo, J., Xu, Z., Noordam, R., van Heemst, D. and Li-Gao, R. (2021) Depression and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, **16**, 633-642. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab191>
- [26] Bowden, J., Del Greco M., F., Minelli, C., Davey Smith, G., Sheehan, N.A. and Thompson, J.R. (2016) Assessing the Suitability of Summary Data for Two-Sample Mendelian Randomization Analyses Using MR-Egger Regression: The Role of the I<sup>2</sup> Statistic. *International Journal of Epidemiology*, **45**, 1961-1974. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw220>
- [27] Luo, S., Au Yeung, S.L., Zuber, V., Burgess, S. and Schooling, C.M. (2020) Impact of Genetically Predicted Red Blood Cell Traits on Venous Thromboembolism: Multivariable Mendelian Randomization Study Using UK Biobank. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e016771. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.016771>
- [28] Larsson, S.C., Michaëlsson, K. and Burgess, S. (2019) Mendelian Randomization in the Bone Field. *Bone*, **126**, 51-58.

- 
- <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.011>
- [29] Verbanck, M., Chen, C., Neale, B. and Do, R. (2018) Detection of Widespread Horizontal Pleiotropy in Causal Relationships Inferred from Mendelian Randomization between Complex Traits and Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
- [30] Ebrahim, S. and Davey Smith, G. (2007) Mendelian Randomization: Can Genetic Epidemiology Help Redress the Failures of Observational Epidemiology? *Human Genetics*, **123**, 15-33. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0448-6>
- [31] Ward, M.M. (2018) Complications of Total Hip Arthroplasty in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care & Research*, **71**, 1101-1108. <https://doi.org/10.1002/acr.23582>
- [32] Evans, D.M., Spencer, C.C.A., Pointon, J.J., Su, Z., Harvey, D., Kochan, G., *et al.* (2011) Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in Ankylosing Spondylitis Implicates Peptide Handling in the Mechanism for HLA-B27 in Disease Susceptibility. *Nature Genetics*, **43**, 761-767. <https://doi.org/10.1038/ng.873>
- [33] Wendling, D. and Claudepierre, P. (2013) New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*, **80**, 454-458. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.02.004>
- [34] Pizones, J., Sánchez-Mariscal, F., Zúñiga, L., *et al.* (2020) Pelvic Motion the Key to Understanding Spine-Hip Interaction. *EFORT Open Reviews*, **5**, 522-533. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.5.200032>
- [35] Haffer, H., Adl Amini, D., Perka, C. and Pumberger, M. (2020) The Impact of Spinopelvic Mobility on Arthroplasty: Implications for Hip and Spine Surgeons. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2569. <https://doi.org/10.3390/jcm9082569>
- [36] Katakam, A., Bedair, H.S. and Melnic, C.M. (2020) Do All Rigid and Unbalanced Spines Present the Same Risk of Dislocation after Total Hip Arthroplasty? A Comparison Study between Patients with Ankylosing Spondylitis and History of Spinal Fusion. *The Journal of Arthroplasty*, **35**, 3594-3600. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.06.048>
- [37] Chung, B.C., Stefl, M., Kang, H.P., Hah, R.J., Wang, J.C., Dorr, L.D., *et al.* (2022) Increased Dislocation Rates Following Total Hip Arthroplasty in Patients with Ankylosing Spondylitis. *HIP International*, **33**, 1026-1034. <https://doi.org/10.1177/11207000221126968>