

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.21.025

PLA2R1 基因 rs4664308 位点单核苷酸多态性与特发性膜性肾病易感性的 Meta 分析*

谢大星¹, 郭广凤², 郑笑¹, 杨淑芬¹, 陆晨^{1△}

(1. 安徽医科大学新疆临床学院/新疆维吾尔自治区人民医院肾病科, 乌鲁木齐 830001;

2. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832000)

[摘要] **目的** 探索 PLA2R1 基因 rs4664308 位点单核苷酸多态性与特发性膜性肾病(IMN)易感性的关联。**方法** 通过检索 PubMed、Web of science、Medline、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库获得 PLA2R1 基因 rs4664308 位点与特发性膜性肾病相关的文献,检索时间为建库至 2018 年 12 月 31 日。对纳入的文献进行质量评价后,运用 Stata15.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 7 篇文献,包含 7 225 例参与者,其中 IMN 2 508 例,健康对照 4 717 例。Meta 分析显示:A/G 等位基因、显性模式、隐性模式及共显性模型的合并 OR(95%CI)分别为 2.480(2.100~2.930)、2.920(2.630~3.260)、2.892(2.321~3.602)、4.320(3.450~5.410)、1.640(1.300~2.070),差异有统计学意义($P<0.05$)。在隐性模型及共显性模型(AG vs. GG)下欧洲组与 IMN 的易感性无关($P>0.05$),在等位基因及显性模型下亚洲组对 IMN 易感性高于欧洲组。**结论** PLA2R1 单核苷酸多态性 rs4664308 是 IMN 的易感基因位点,等位基因 A 能增加 IMN 的易感性,亚洲人群中 PLA2R1 基因 rs4664308 位点单核苷酸多态性对 IMN 的易感性高于欧洲人群。

[关键词] 肾小球肾炎,膜性;基因多态性;PLA2R1;Meta 分析

[中图法分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)21-3704-05

Meta analysis on single nucleotide polymorphisms of rs4664308 locus in PLA2R1 gene and susceptibility of idiopathic membranous nephropathy*

XIE Daxing¹, GUO Guangfeng², ZHENG Xiao¹, YANG Shufen¹, LU Chen^{1△}

(1. Department of Nephrology, Xinjiang Clinical College of Anhui Medical University/ Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830001, China;

2. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the association between single nucleotide polymorphism (SNP) of rs4664308 locus in PLA2R1 gene and the susceptibility of idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** The literatures related to the rs4664308 locus of PLA2R1 gene and IMN were obtained by retrieving the Pubmed, Web of science, Medline, CNKI, Wanfang and Weipu database. The retrieval time was from their databases establishment to December 31, 2018. After conducting the quality evaluation on the included literatures, the meta analysis was performed by using the Stata15.0 software. **Results** A total of 7 articles were included, including 7 225 participants. Among them, there were 2 508 cases of IMN and 4 717 healthy controls. The meta analysis showed that the A/G allele, the combined OR values and 95%CI of dominant mode, recessive mode and codominant model were 2.480 (2.100-2.930), 2.920 (2.630-3.260), 2.892 (2.321-3.602), 4.320 (3.450-5.410) and 1.640 (1.300-2.070) respectively, and there were statistically significant differences ($P<0.05$). In the recessive model and codominant model (AG vs. GG), the European group had no relationship with the susceptibility of IMN ($P>0.05$). In the allele and dominant models, the Asian group was more susceptible to IMN than the European group. **Conclusion** PLA2R1 SNP rs4664308 is a susceptibility locus of IMN. Allele A can increase the susceptibility of IMN. The SNP of PLA2R1 gene rs4664308 locus in the Asian population is more susceptible to IMN than the European population.

[Key words] glomerulonephritis, membranous; gene polymorphism; PLA2R1; Meta analysis

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C132)。 作者简介:谢大星(1993-),在读硕士,主要从事膜性肾病研究。

△ 通信作者, E-mail: luchen706812@163.com。

膜性肾病是成人肾病综合征最常见的病理类型之一,近年来其发病率明显增加,以年轻人增加的最多^[1-2]。膜性肾病按发病原因分为特发性膜性肾病(IMN)和继发性膜性肾病(SMN)。病理特征为肾小球脏层上皮细胞下免疫复合物弥漫性沉积、基底膜增厚伴钉突形成。近年来许多研究表明 IMN 的主要靶抗原为 M 型磷脂酶 A2 受体 (phospholipase A2receptor, PLA2R), THSD7A (thrombospondin type-1 domaincontaining 7A, THSD7A)为 IMN 的第二靶抗原。Meta 分析显示约 70%的 IMN 中可检测到抗 PLA2R 抗体,在抗 PLA2R 抗体阴性的 IMN 患者中 THSD7A 阳性率为 10%^[3]。全基因组关联分析研究检测到 PLA2R1 和 HLA-DQA1 是 IMN 的主要风险位点^[4],目前国内外已发表的研究论文表明 PLA2R1 rs4664308 位点单核苷酸多态性与 IMN 相关。考虑到大多数研究样本量相对较小,本文对 7 项已发表的论文进行分析,以确定 PLA2R1 rs4664308 位点与 IMN 风险之间的精确关联。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索万方数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、PubMed、Web of science、Medline 数据库,中文检索式为:(膜性肾病或 MN)和 rs4664308,英文检索式为:(membranous nephropathy or MN) and rs4664308,尽量在全文或任意字段中检索,检索时间为建库至 2018 年 12 月 31 日。对纳入文献全文的参考文献进行手工检索查看是否存在合格的研究。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)国内外发表的中英文文献;(2)病例组通过肾活检诊断为 IMN;(3)队列研究或病例-对照研究,对照组人群符合哈迪-温伯格平衡定律(HWE);(4)暴露因素为 PLA2R1 基因 rs4664308 位点 G/A 突变,结局指标为 IMN 的发病风险;(5)重复发表的文献保留资料详细、样本量最大的文献。排除标准:(1)评论文章、会议文章、综述、病案报道、疗效研究;(2)缺乏有效的原始数据,文献的重复报道。

1.3 数据提取与评价 严格按照纳入及排除标准对检索的文献进行筛选,分别由两位研究者根据纳入及排除标准对文献筛选,然后对纳入文献进行质量评估,提取文献信息包括第一作者、年份、国家、样本量、实验方法、rs4664308 各基因型分布。采用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)量表对纳入文献进行质量评估,主要包括 3 个方面(选择、可比和暴露),总分为 9 分,大于或等于 6 分为高质量文献。

1.4 统计学处理 采用 Stata 15.0 软件进行统计分析。对纳入文献对照组进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验判断基因型分布是否服从遗传平衡定律,绘制

森林图、Deek 漏斗图。以 I^2 统计量评价异质性, $I^2 > 50.0\%$ 异质性不显著使用固定效应模型, $I^2 \geq 50.0\%$ 使用随机效应模型。通过删除单个研究进行敏感性分析,进而确定个体数据对汇总结果的影响并测试结果的可靠性。计算病例组和对照组 rs4664308 位点显性、隐性及共显性模型下的 OR 值及其 95% 置信区间(95%CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对纳入文献的质量评估 检索数据库获得中英文文献 44 篇,通过阅读题目及摘要排除重复文献 12 篇,综述 8 篇,会议报道 2 篇,与抗 PLA2R 抗体相关文献 7 篇,其他 9 篇,通过其他途径获得 2 篇文献包含 rs4664308 位点^[5-6],阅读全文及参考文献发现文献[6]无法获取完整数据,文献[7]数据与[12]重复,故最终纳入 7 篇文献^[5,8-13]。共纳入 7 225 例参与者,其中 IMN 2 508 例,健康对照 4 717 例,2 项研究来源于欧美人群,5 项研究来源于亚洲人群。所有研究均采用外周血进行多态性检测,文献[8]采用 SNP 芯片,文献[5]未提及实验方法,剩下 5 篇文献均采用 Taqman 探针基因分型+RealTime-PCR 法检测。纳入文献 NOS ≥ 6 分,见表 1。纳入文献的基本特征见表 2。

表 1 纳入文献的 NOS(分)

作者	选择	可比	暴露	总分
LV 等 ^[5]	4	2	2	8
STANESCU 等 ^[8]	4	2	2	8
BULLICH 等 ^[9]	4	2	2	8
樊舒蕾 ^[10]	3	2	2	7
RAMACHANDRAN 等 ^[11]	4	2	2	8
CUI 等 ^[12]	2	2	2	6
董云 ^[13]	2	2	2	6

2.2 Meta 分析结果 (1)rs4664308 位点 A 等位基因较 G 等位基因合并 OR 值为 2.480(95%CI: 2.100~2.930),在显性模型下合并 OR 值为 2.920(95%CI: 2.630~3.260),在隐性模型下合并 OR 值为 2.892(95%CI 2.321~3.602);(2)在共显性模型下 AA 基因型较 GG 基因型合并的 OR 值为 4.320(95%CI: 3.450~5.410),AG 基因型较 GG 基因型合并的 OR 值为 1.640(95%CI: 1.300~2.070)。在 A/G 等位基因模型、显性模型、隐性模型及共显性模型下,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3、图 1。按地域分为欧洲组与亚洲组,欧洲组在隐性及共显性模型(AG vs. GG)下差异无统计学意义($P > 0.05$);亚洲组在等位基因模型、显性模型、隐性模型、共显性模型下差异均有统计学意义($P < 0.05$);在等位基因及显性模型下亚洲组对 IMN 易感性高于欧洲组,见表 4。按文献纳入 IMN 数量分为 IMN < 300 组和 IMN ≥ 300 组,IMN < 300 组 $I^2 = 78.3\%$, $P = 0.003$,IMN ≥ 300 组 $I^2 = 0.0\%$, $P = 0.951$,见图 2。

表 2 纳入文献的基本特征

作者	年份(年)	纳入人数		A		G		病例组			对照组			HWE
		病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	AA	AG	GG	AA	AG	GG	
LV 等 ^[5]	2013	1 112	1 020	1 880	1 427	344	613	803	274	35	489	449	82	0.156 7
STANESCU 等 ^[8]	2011	556	2 338	832	2 647	280	2 029	318	196	42	747	1 153	438	0.866 0
BULLICH 等 ^[9]	2014	89	286	131	369	47	203	51	29	9	115	139	32	0.365 7
樊舒蕾 ^[10]	2018	314	354	529	491	99	217	225	79	10	174	143	37	0.381 0
RAMACHANDRAN 等 ^[11]	2016	94	95	168	143	20	47	75	18	1	52	39	4	0.415 7
CUI 等 ^[12]	2017	198	398	353	545	43	251	159	35	4	187	171	40	0.907 9
董云 ^[13]	2016	145	226	257	312	33	140	115	27	3	114	84	28	0.060 9

表 3 rs4664308 位点与 IMN 的关联性分析

Meta 分析	I^2 (%)	OR	95%CI	P	Begg 检验	Egger 检验	
						t	P
A vs. G	62.4	2.480	2.100~2.930	0.000	0.368	0.78	0.468
AA vs. AG+GG	34.6	2.920	2.630~3.260	0.000	1.000	0.60	0.576
AA+AG vs. GG	36.6	2.892	2.321~3.602	0.000	0.368	0.65	0.547
AA vs. GG	37.5	4.320	3.450~5.410	0.000	1.000	0.46	0.662
AG vs. GG	0	1.640	1.300~2.070	0.000	1.000	0.19	0.860

表 4 欧洲与亚洲组在不同模型下 rs4664308 位点与 IMN 的关联性分析

地域	A vs. G			AA vs. AG+GG			AA+AG vs. GG			AA vs. GG			AG vs. GG		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
欧洲	1.943	1.329~2.842	0.001	2.710	2.273~3.232	0.000	1.906	0.777~4.678	0.159	2.830	1.034~7.751	0.043	1.251	0.541~2.891	0.600
亚洲	2.768	2.258~3.393	0.000	3.054	2.665~3.499	0.000	3.260	2.370~4.484	0.000	4.651	3.367~6.423	0.000	1.679	1.203~2.342	0.002

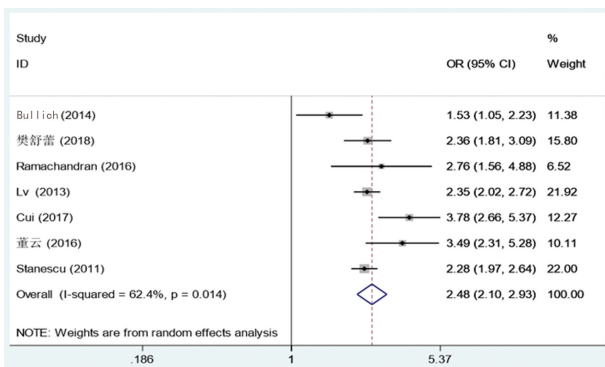


图 1 等位基因模型森林图 (A vs. G)

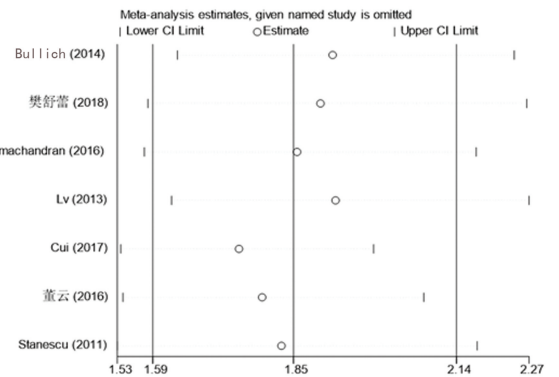
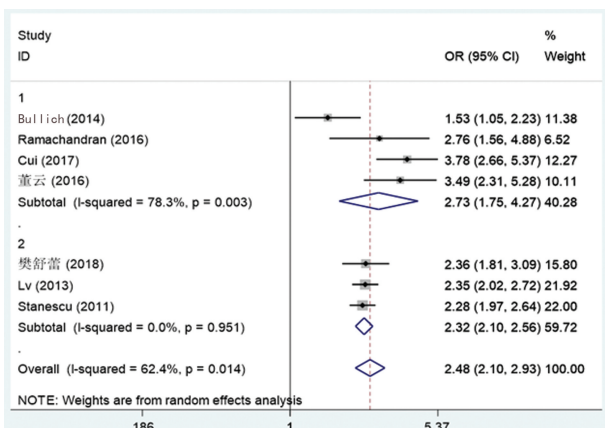


图 3 等位基因模型下敏感性分析



1:IMN<300组;2:IMN≥300组

图 2 亚组森林图

2.3 敏感性 等位基因模型(A vs. G)异质性 $I^2 = 62.4\%$, 进行敏感性分析显示结果可靠, 见图 3。

2.4 发表偏倚 运用 Begg 和 Egger 检验来识别潜在的发表偏倚, Begg 和 Egger 检验显示 rs4664308 位点各模型发表偏倚对结果影响较小 ($P > 0.05$)。

3 讨论

近年来 IMN 的发病率逐年上升, 从遗传学角度研究 IMN, 认为其发展与某些基因位点的突变相关。PLA2R1 由富含半胱氨酸的 N-末端区、纤连蛋白样 II 型结构域、8 个连续排列的 C 型凝集素样结构域 (C-type lectin domains, CTLD)、1 个独特的跨膜部分和 1 个短 C-末端胞质尾区等结构组成^[14]。SEITZ-POLS-

KI 等^[15]发现 3 个 PLA2R1 结构域参与抗 PLA2R1 结合:富含半胱氨酸(CysR),C 型凝集素结构域 1(CTLD1)和 C 型凝集素结构域 7(CTLD7)结构域中的反应性表位,约 90% 的人抗 PLA2R 自身抗体识别富含 N-末端 CysR 结构域中的表位^[16]。研究表明 rs35771982 基因位点突变可引起氨基酸的改变,从而连锁引起 CTLD 结构变化,使 PLA2R 的抗原表位暴露,刺激机体产生特异性抗 PLA2R 抗体,最终导致 IMN 发生和发展^[14]。目前 PLA2R1 单核苷酸多态性 rs4664308 位点对 IMN 的易感性机制尚不明确,可能与抗原表位暴露有关。膜性肾病的预后约 1/3 的患者自发缓解,约 1/3 的患者表现为持续的蛋白尿,约 1/3 在 10 年内进入到终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD),出现差异的原因尚不明确,而 PLA2R1 单核苷酸多态性 rs4664308 位点在多地区验证是 IMN 的易感基因位点,随着研究的不断深入,rs4664308 位点有可能成为 IMN 新的治疗靶点。

本研究通过搜索中英文文献,按照纳入排出标准筛选出 7 篇文献纳入研究,结果表明病例组 A 等位基因、AA 基因型和 AG 基因型频率明显高于对照组。笔者建立了不同的遗传模型,rs4664308 位点在共显性模型(AA vs. GG)下与 IMN 的易感性最强,在共显性模型(AG vs. GG)下与 IMN 的易感性最弱,携带 AA 基因型和 AG 基因型者患 IMN 的风险分别为携带 GG 基因型者的 4.320 倍和 1.640 倍。推测 PLA2R1 单核苷酸多态性 rs4664308 与 IMN 的易感性相关。在等位基因模型下异质性较大($I^2 = 62.4\%$),逐一删除纳入研究进行敏感性分析从而评价单一研究对总体结果的影响,结果表明单个纳入研究均对总体研究结果无明显影响,使用随机效应模型进行敏感性分析提示结果稳定。对纳入文献进行亚组分析,按纳入 IMN 患者数量进行分组时发现异质性主要来源于纳入 IMN 患者数量小于 300 组。按地域分析发现欧洲组在隐性模型及共显性模型(AG vs. GG)下,差异无统计学意义($P > 0.05$)。有研究表明 PM 浓度增高也会增加 IMN 的发病率^[17]。ZHANG 等^[18]认为环境和基因的共同作用是 IMN 增长的潜在机制,地域差异,人群对 IMN 的易感性也不同。在国外膜性肾病的检出率为 8%~20%^[19-23],而中国膜性肾病的检出率有逐年上升的趋势,近几年在 20% 以上^[1-2]。种族、遗传和环境等因素会影响患膜性肾病的风险。

本文的局限性:(1)纳入的文献数量较少,有 1 篇文献的数据获取失败;(2)纳入人群包括欧洲和亚洲,仍需要扩大研究人群,补充不同地区人群、种族的研究资料,使研究更具有可信性;(3)本研究纳入文献为中英文文献,缺少其他语言文献,有可能存在发表偏

倚;(4)目前所知的膜性肾病的易感基因位点有多个,未考虑基因-基因之间存在交互作用。

综上所述,PLA2R1 基因 rs4664308 位点是 IMN 的易感基因位点,通过不同的模型分析发现亚洲人群在 A/G 等位基因模型、显性模型、隐性模型和共显性模型下均表现出易感性,而欧洲人群在隐性及共显性模型(AG vs. GG)未表现出易感性,提示种族差异有可能影响发病机制。

参考文献

- [1] HOU J H, ZHU H X, ZHOU M L, et al. Changes in the spectrum of kidney diseases; an analysis of 40,759 Biopsy-Proven cases from 2003 to 2014 in China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2018, 4(1):10-19.
- [2] ZHOU Q, YANG X, WANG M F, et al. Changes in the diagnosis of glomerular diseases in East China; a 15-year renal biopsy study[J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1):657-664.
- [3] REN S, WU C W, ZHANG Y, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy; a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN[J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1):306-313.
- [4] SEKULA P, LI Y, STANESCU H C, et al. Genetic risk variants for membranous nephropathy; extension of and association with other chronic kidney disease aetiologies[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2017, 32(2):325-332.
- [5] LV J, HOU W, ZHOU X, et al. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(8):1323-1329.
- [6] LATT K Z, HONDA K, THIRI M, et al. Identification of a two-SNP PLA2R1 Haplotype and HLA-DRB1 Alleles as Primary Risk Associations in Idiopathic Membranous Nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1-9.
- [7] 谢丽君. 特发性膜性肾病中风险性和保护性的 MHC II 类基因及其编码的氨基酸的研究[D]. 南京:广西医科大学, 2016.
- [8] STANESCU H C, ARCOS-BURGOS M, MEDLAR A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(7):616-626.
- [9] BULLICH G, BALLARÍN J, OLIVER A, et al. HLA-DQA1 and PLA2R1 polymorphisms and risk of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(2):335-343.
- [10] 樊舒蕾. PLA2R、HLA-DQA1 基因多态性与四川地区特发性膜性肾病的关联研究[D]. 南充:川北医学院, 2018.
- [11] RAMACHANDRAN R, KUMAR V, KUMAR A, et al. PLA(2)R antibodies, glomerular PLA(2)R deposits and variations in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes in primary

- membranous nephropathy in South Asians[J]. *Nephrol Dialy Transplant*, 2016, 31(9):1486-1493.
- [12] CUI Z, XIE L J, CHEN F J, et al. MHC class II risk alleles and amino acid residues in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5):1651-1664.
- [13] 董云. 承德地区特发性膜性肾病与 M 型磷脂酶 A2 受体基因单核苷酸多态性的相关性研究[D]. 承德:承德医学院, 2016.
- [14] 周广宇, 孙延霞, 周立祥, 等. 特发性膜性肾病与 M 型磷脂酶 A2 受体基因多态性的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(1):1-5.
- [15] SEITZ-POLSKI B, DOLLA G, PAYRE CA, et al. Epitope spreading of autoantibody response to PLA2R associates with poor prognosis in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5):1517-1533.
- [16] FRESQUET M, JOWITT T A, GUMMADOVA J, et al. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(2):302-313.
- [17] XU X, WANG G, CHEN N, et al. Long-Term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12):3739-3746.
- [18] ZHANG X D, CUI Z, ZHAO M H. The genetic and environmental factors of primary membranous nephropathy: an overview from China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2018, 4(2):65-73.
- [19] ALWAHAIBI N Y, AL I H, AL D B. Spectrum of glomerular diseases in Arab countries: a systematic review [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(6):1256-1266.
- [20] DOS-SANTOS W, SWEET G, AZEVEDO L G, et al. Current distribution pattern of biopsy-proven glomerular disease in Salvador, Brazil, 40 years after an initial assessment[J]. *J Bras Nefrol*, 2017, 39(4):376-383.
- [21] DANESHPAJOUHNEJAD P, BEHZADI E, AMOUSH-AHI S, et al. A six-year survey of the spectrum of renal disorders on native kidney biopsy results in Central Iran and a review of literature [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(3):658-670.
- [22] BARRERA-HERRERA L E, LOPEZ P R, FLOREZ V A, et al. The spectrum of glomerular disease between the years 2003 and 2015 in Columbia: a review of 12,613 cases[J]. *Rev Esp Patol*, 2017, 50(1):3-7.
- [23] STORCH S, WILLNER N, TOUBI A, et al. Kidney diseases in north israel according to kidney biopsies - bnai-zion medical center 14 years' experience[J]. *Harefuah*, 2016, 155(9):537-541.
- (收稿日期:2019-03-11 修回日期:2019-07-16)
- (上接第 3703 页)
- [9] PANNI A S, CERCIELLO S, VASSO M, et al. Knee flexion after total knee arthroplasty reduces blood loss[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014, 22(8):1859-1864.
- [10] YANG Y, YONG M L, PEI J D, et al. Leg position influences early blood loss and functional recovery following total knee arthroplasty: A randomized study [J]. *Int J Surg*, 2015, 23(Pt A):82-86.
- [11] 胡百强, 田少奇, 杨旭, 等. 全膝关节置换术后患肢不同体位对术后出血的影响研究[J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2013, 7(2):150-153.
- [12] 王思群, 黄钢勇, 夏军, 等. 全膝关节置换术后膝关节位置对术后失血的影响[J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2011, 5(2):160-164.
- [13] 彭昊, 鲁强, 尹东. 膝关节置换术后患肢体位对术后失血量的影响[J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2016, 10(3):287-291.
- [14] FICKERT S, JAWHAR A, SUNIL P, et al. Precision of Ci-navigated extension and flexion gap balancing in total knee arthroplasty and analysis of potential predictive variables[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132(4):565-574.
- [15] MANIAR R N, BAVISKAR J V, SINGHI T, et al. To use or not to use continuous passive motion post-total knee arthroplasty presenting functional assessment results in early recovery[J]. *J Arthroplasty*, 2012, 27(2):193-200.
- [16] SARZAEEM M M, RAZI M, KAZEMIAN G, et al. Comparing efficacy of three methods of tranexamic acid administration in reducing hemoglobin drop following total knee arthroplasty [J]. *J Arthropl*, 2014, 29(8):1521-1524.
- [17] AL-ZAHID S, DAVIES A P. Closed suction drains, rein-fusion drains or no drains in primary total knee replacement? [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2012, 94(5):347-350.
- [18] MA T, KHAN R J, CAREY SMITH R, et al. Effect of flexion/extension splintage post total knee arthroplasty on blood loss and range of motion—a randomised controlled trial[J]. *Knee*, 2008, 15(1):15-19.
- [19] JOHNSON D P. Infection after knee arthroplasty. Clinical studies of skin hypoxia and wound healing[J]. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1993, 252(1):1-48.
- (收稿日期:2019-03-06 修回日期:2019-07-01)