

- what we need to know[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(6): 629-643.
- [39] CANI P D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises[J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1716-1725.
- [40] LEY R E, TURNBAUGH P J, KLEIN S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022-1033.
- [41] KANBAY M, ONAL E M, AFSAR B, et al. The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(8): 1453-1466.
- [42] GENTILE C L, WEIR T L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health[J]. *Science (New York, NY)*, 2018, 362(6416): 776-780.
- [43] FELIZARDO R J, WATANABE I K, DARDI P, et al. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 366-377.
- [44] SUN S, LULLA A, SIODA M, et al. Gut microbiota composition and blood pressure[J]. *Hypertension*, 2019, 73(5): 998-1006.
- [45] MEIJERS B, JOURET F, EVENEPOEL P. Linking gut microbiota to cardiovascular disease and hypertension: Lessons from chronic kidney disease[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133: 101-107.
- [46] GOMEZ-ARANGO L F, BARRETT H L, MCINTYRE H D, et al. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy[J]. *Hypertension*, 2016, 68(4): 974-981.
- [47] POLL B G, XU J, JUN S, et al. Acetate, a short-chain fatty acid, acutely lowers heart rate and cardiac contractility along with blood pressure[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 377(1): 39-50.
- [48] KANG Y, CAI Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(2): 110-117.
- [49] BRANTSÆTER A L, MYHRE R, HAUGEN M, et al. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the norwegian mother and child cohort study[J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 174(7): 807-815.
- [50] ASEMI Z, JAZAYERI S, NAJAFI M, et al. Effect of daily consumption of probiotic yogurt on oxidative stress in pregnant women: a randomized controlled clinical trial[J]. *Ann Nutr Metab*, 2012, 60(1): 62-68.
- [51] 吴钲钰, 马霄, 苏艳丽, 等. 肠道菌群分析在粪便细菌学检验中的应用及其临床价值[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(24): 3643-3645.
- [52] CHEN X, LI P, LIU M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation[J]. *Gut*, 2020, 69(3): 513-522.
- [53] LIU J, YANG H, YIN Z, et al. Remodeling of the gut microbiota and structural shifts in preeclampsia patients in South China[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(4): 713-719.
- [54] GOMEZ-ARANGO L F, BARRETT H L, MCINTYRE H D, et al. Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women[J]. *Diabetes*, 2016, 65(8): 2214-2223.
- [55] MOKKALA K, HOUTTU N, KOIVUNIEMI E, et al. GlycA, a novel marker for low grade inflammation, reflects gut microbiome diversity and is more accurate than high sensitive CRP in reflecting metabolomic profile[J]. *Metabolomics*, 2020, 16(7): 76-79.
- [56] HOUTTU N, MOKKALA K, LAITINEN K. Overweight and obesity status in pregnant women are related to intestinal microbiota and serum metabolic and inflammatory profiles[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt A): 1955-1966.
- [57] TADDEI C R, CORTEZ R V, MATTAR R, et al. Microbiome in normal and pathological pregnancies: a literature overview[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 80(2): e12993.

(收稿日期: 2021-06-09 修回日期: 2022-03-01)

• 综 述 •

代谢组学在非创伤性股骨头坏死的研究进展

卮昌翔^{1,2}综述, 卢发强^{1,2△}审校

1. 大连大学中山临床学院, 辽宁大连 116001; 2. 大连大学附属中山医院医学检验中心, 辽宁大连 116001

摘 要: 非创伤性股骨头坏死因其早期临床诊断难度高、发病机制未被证实和致残率高等原因, 而成为国内外骨科领域热门研究专项。近些年来, 代谢组学成为新的研究领域, 其在非创伤性股骨头坏死早期生物标志物筛选、代谢通路、药理学机制及疗效研究中取得了一定的进展, 为临床早期诊断提供了理论可能。本文对代谢组学在非创伤性股骨头坏死研究方法, 以及中西医降血脂药物预防非创伤性股骨头坏死的机制和疗效进展进行综述, 为下一步研究提供依据。

关键词: 代谢组学; 非创伤性股骨头坏死; 生物标志物; 代谢通路; 预防

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 11. 024

中图法分类号: R681. 8

△ 通信作者, E-mail: faqiang3@163. com.

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50. 1176. R. 20220424. 1507. 002. html\(2022-04-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50. 1176. R. 20220424. 1507. 002. html(2022-04-25))

文章编号:1673-4130(2022)11-1394-07

文献标志码:A

Research progress of metabolomics in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head

HUAN Changxiang^{1,2}, LU Faqiang^{1,2△}

1. Zhongshan Clinical Collage of Dalian University, Dalian, Liaoning 116001, China; 2. Medical Laboratory Center, Affiliated Zhongshan Hospital, Dalian University, Dalian, Liaoning 116001, China

Abstract: Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head has become a hot research special project in the field of orthopedics at home and abroad because of its difficulty in early clinical diagnosis, unconfirmed pathogenesis and high disability rate. In recent years, metabolomics has become a new research field, which has succeed in early biomarker screening, metabolic pathway research, pharmacological mechanism and efficacy of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, and provides a theoretical possibility for early clinical diagnosis. This article reviews the research methods of metabolomics in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, the mechanism and efficacy of traditional Chinese and Western medicine hypolipidemic drugs in the prevention of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, so as to provide reference for further research.

Key words: metabolomics; non-traumatic osteonecrosis of the femoral head; biomarker; metabolic pathway; prevention

股骨头坏死(ONFH)是一种由于股骨头静脉淤滞或动脉供血受损或中断而导致骨细胞和骨髓成分局部死亡,股骨头结构恶化和塌陷导致髋关节疼痛和功能障碍的疾病。根据致病因素可分为创伤性股骨头坏死(TONFH)和非创伤性股骨头坏死(NONFH)^[1]。前者病因确定,而后者主要病因可分为长期使用皮质类固醇激素、长期大量饮酒、自身免疫性疾病和特发性疾病等,但是 NONFH 具体发病机制仍未有明确定论^[2]。NONFH 已经变成世界性难题,在部分国家患病率逐年增长^[3]。目前, NONFH 的诊断可依靠临床特征和核磁共振、计算机断层扫描等影像学技术,但早期 NONFH 患者的筛查仍存在局限性^[1]。代谢组学作为临床检验医学领域新起的工程技术,能够对机体内源性小分子代谢物的动态变化和途径做出判断。因此,应用代谢组学技术对于寻找和探索 NONFH 的生物标志物和发病机制有重要临床应用价值。本文就近年来,代谢组学在 NONFH 的研究进行综述。

1 代谢组学应用的合理性与流程

1.1 代谢组学 代谢组学是通过考察生物体系受刺激或扰动前后代谢物谱及其动态变化来研究生物体系代谢网络的一种技术^[4]。代谢组学方法分为靶向代谢组学和非靶向代谢组学,前者应用于新生物标志物筛选和代谢通路的研究,而后者则用于相关功能代谢物的鉴定和定量^[5-6]。

1.2 代谢组学在 NONFH 应用的合理性 现阶段, NONFH 的诊断主要依靠临床特征与影像学诊断,但此时患者坏死区域已经发生明显的病理生理改变,临床分期多位于股骨头坏死国际分期(ARCO 分期)Ⅲ~Ⅳ期,行髋关节置换手术为此期最佳治疗方

案^[7]。这种方案创伤性较大且需要定期复查,因此在发病初期能够确诊 NONFH,对于患者的治疗和预后尤为重要。相对于基因组、转录组学和蛋白质组学,代谢物和代谢通路变化可以系统地揭示机体生理病理状态,依据生物信息学研究,探索疾病发生、发展的机制,具有发现作用位点并进行富集功能学验证等特点^[8-9]。因此,代谢组学为 NONFH 的临床研究提供了全新的探索方法,对患者的早期诊断和预后发展提供了精确的数据及理论支持。

1.3 NONFH 代谢组学操作流程 NONFH 代谢组学操作流程大概分为样品采集与预处理、分析技术选择、数据处理、生物标志物和代谢通路分析等。如图 1 所示。

1.3.1 样品采集与预处理 在生物流体中,尿液是采集洁净中段尿,同时加入诸如叠氮化钠和氟化钠等抑菌剂增加样品稳定性。血浆是血液在抗凝管中离心之后获得的生物流体,在抗凝剂选择中,肝素对不同官能团的检测效果最佳,是代谢组学研究的最佳血液标本。标本采集后应当在-80℃冰箱存储且不可反复冻融^[5]。

在样品进样前,去除干扰杂质(蛋白质和无机盐),将样品以最适形态进行测定,以提高仪器检测时的灵敏度和选择性,称为预处理^[10]。根据不同代谢物大概分为酸碱萃取、两相萃取和冷热有机溶剂萃取等方法^[11]。

1.3.2 分析技术选择 样品预处理完成后,需要选择合适的分析技术进行测定,常采用联用技术和多个方法进行代谢组学研究。常用分析技术为核磁共振(NMR)以及质谱(MS)与各种分离技术[气相色谱(GC)、液相色谱(LC)]。

1.3.3 数据处理、诊断标志物和代谢通路分析 数据预处理分为图谱预处理(去噪平滑、基线校正)和数据预处理(峰识别、解卷积和滤噪等)^[12]。为了对代谢组学中庞大、多维度的差异代谢物进行判别分类以及发现生物标志物,分析过程中广泛应用模式识别技术,包括非监督学习方法和有监督学习方法。非监督学习方法使用主要成分分析,而有监督学习方法主要

包括偏最小二乘法-判别分析^[13]。经过上述识别模式分析后,需要通过多元统计分析软件筛选出变量投影重要性(VIP)值,根据数值筛选出代谢物在研究组中的差异贡献值。然后对筛选出的代谢物进行 Logistic 回归分析,建立受试者工作特征曲线和计算曲线下面积(AUC),确定早期生物标志物。

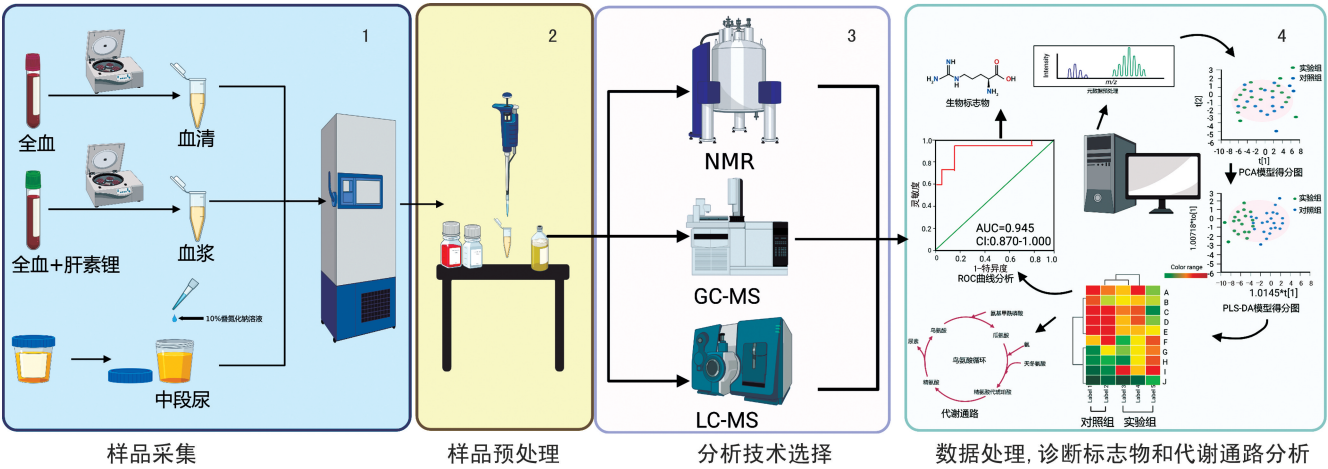


图 1 非创伤性股骨头坏死代谢组学操作流程

2 代谢组学在 NONFH 中的研究

2.1 NONFH 临床早期筛查生物标志物 学术界目前对 NONFH 的诊断有着诸多限制因素。因为没有发生引起疼痛的结构变化,该病临床症状并不明显,因而患者可能错过早期筛查。中晚期髋骨关节炎、继发于髋臼发育不良的骨关节炎、强直性脊柱炎累及髋关节等疾病与早期 NONFH 患者在临床症状、X 线片或核磁共振表现相似,医师若没有丰富的临床经验则难以区分这些疾病^[1,14]。核磁共振成像技术是对 NONFH 进行非创伤性诊断的有效临床适用方法,但

对于早期疾病的诊断仍需要进一步研究^[15]。因此 NONFH 早期诊断成为学术界一重要难题。相对于基因组学仍需对基因表达下游进行聚合酶链反应试验验证,代谢组学技术则位于整个性状表达的下游,是整个生物体系表达的最终结果,最适用于疾病生物标志物和发病机制的研究。代谢组学中,经过识别模式分析和多元统计分析后,常将 VIP 值大于 1 和 AUC 值大于 0.85 的指标作为生物标志物。现将所有文献中关于 NONFH 早期生物标志物归入表 1。

表 1 NONFH 早期生物标志物

参考文献	靶向/非靶向代谢组学	分析技术	分组与样品量	诊断标志物	AUC
[16]	非靶向代谢组学	超高效液相色谱-串联四级杆质谱	试验组:28 例 NONFH 患者组织标本 对照组:20 例股骨颈骨折患者骨组织标本	D-精氨酸、L-脯氨酸、L-肉毒碱、肌醇	>0.85
[17]	非靶向代谢组学	超高效液相色谱-串联四级杆飞行时间质谱	试验组:22 例 NONFH 患者血清 对照组:23 例健康者血清	LysoPC(18 : 3), L-酪氨酸和 L-亮氨酸	0.988
[18]	非靶向代谢组学	超高效液相色谱-串联四级杆质谱	试验组:28 例 NONFH 患者血浆 对照组:30 例健康者血浆	辛酰基化肉碱、1-棕榈酰基-2-硬脂酰基卵磷脂、二羟基雄烯酮	0.948
[19]	非靶向代谢组学	高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱	试验组:26 例 NONFH 患者尿液 对照组:26 例健康者尿液	二丙基二硫化物、三甲基硒、氨基甲酸	>0.9
[20]	非靶向代谢组学	高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱	试验组:26 例 NONFH 患者尿液 对照组:26 例健康者尿液	硫酸盐、尿素、脱氧胆酸和 PE[14 : 0/14 : 1(9Z)]	>0.85

由表 1 可知,代谢组学在不同样品采集与分析技术下对寻找生物标志物有着不同的影响,究其原因大概分为 3 类:样品收集差异、分析技术差异、生物差异。血清与血浆差异主要在于是否存在凝血。血清是提供凝血过程中未去除的所有代谢物和蛋白质的液体,而血浆需要加入肝素锂和柠檬酸盐等抗凝剂,其中柠檬酸盐与某些代谢物具有相似分子量,对质谱的测定会产生影响^[6]。而尿液相对于血样品更易受到环境因素的干扰。超高效液相色谱-串联质谱与传统高效液相色谱相比,使用了填充较小颗粒的短柱,代谢分析将具有更短的分析时间、更高的峰效率、更好的分辨率和更少的溶剂使用等优点,灵敏度和特异度也将提升^[21]。

从以上研究可知,目前 NONFH 早期诊断标志物并无“金标准”,而代谢组学为标志物的研究提出了探索性尝试,后续可开展前瞻性试验、随机性人群随访试验对标志物进行验证。根据表 1 可发现学术界并未有靶向代谢组学的相关研究,其原因是质谱测定仪器和方法未能实现统一标准化,因此对高特异度和灵敏度标志物的定量存在困难,需要继续开展后续研究弥补空白。

2.2 NONFH 代谢通路研究 在一项关于日本 NONFH 患者人群的调查中发现,51%的患者与类固醇相关,31%的患者大量饮酒,3%的患者与类固醇、饮酒均相关^[22]。因此过量使用类固醇或饮酒是 NONFH 的主要病因。类固醇作用机制是氧化应激可能损伤动脉或小动脉的血管内皮细胞,增加破骨细胞数量和活性,导致机体脂质代谢紊乱,形成脂肪栓子和血液呈现高凝固低纤溶状态,引起股骨头内缺血发作^[23]。与皮质类固醇的作用相似,酒精可增加血管内脂肪生成。代谢组学中,ZHU 等^[16]研究人员对比 NONFH 和颈骨骨折患者的骨组织,对差异性代谢物进行分析,筛选出关键代谢途径,如 D-精氨酸和 D-鸟氨酸等代谢通路。试验结果表明,NONFH 临近组织正处于坏死和正常之间。脂质代谢紊乱主要发生在坏死期,推测在 NONFH 整个疾病过程中都发生了氨基酸代谢紊乱。选取股骨头作为代谢轮廓的研究样品,虽为最符合基础研究的病理标本,但是其将范围限定于代谢通路在骨合成与骨代谢范围内,而机体是一个动态平衡的循环容器,类固醇和酒精等因素最先通过循环系统发挥作用,因此需要更加全面的代谢分析。除此之外,其取材难度较大,创伤性高,不能满足临床应用需求。在此基础之上,XU 等^[17]将 22 例 NONFH 患者和 23 例健康者的血清进行了对比,发现甘油磷脂代谢和丙酮酸代谢与疾病的发生有着更相近的关系。YANG 等^[20]研究人员转变思路,利用

尿液进行代谢组学分析,对 33 个差异代谢物代入 KEGG 数据库分析,结果表明硫代谢、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、甘油磷脂代谢和组氨酸代谢可用于 NONFH 发病机制研究。

根据上述代谢组学研究结果可知,这或许与机体内脂肪酸代谢相关。相关动物实验也在开展,康鹏德等^[24]研究表明,在 NONFH 兔模型中体内骨髓细胞脂肪变性、脂肪细胞直径增大,体内血小板和内皮细胞源性膜表面微粒数量增加,血液形成高凝易栓状态。长链饱和和游离脂肪酸可以促进血小板聚集,硬脂酸通过激活Ⅻ因子促使血小板聚集引起血液高凝^[25]。血栓引起小血管局部循环栓塞,造成周围动静脉供血困难,形成局部缺血性坏死。左旋肉碱是一种水溶性分子,长链脂肪酸在线粒体 β 氧化中具有传递功能。在一项体外研究中,左旋肉碱可能会抵消过量的线粒体内活性氧积累,而这种积累有利于衰老过程中成骨细胞代谢的改变^[26]。

从以上研究可知,代谢组学可以明确反映 NONFH 潜在的代谢通路:脂类代谢、核苷酸代谢和嘌呤代谢、能量代谢、氨基酸代谢等。现在将相关通路以图式连接,以展示代谢组水平 NONFH 部分代谢通路。如图 2 所示。

2.3 NONFH 治疗及疗效 临床大剂量使用类固醇后,患者 3 个月内血液即可达到高凝状态,血管内皮炎症加剧^[27]。类固醇激素诱发 NONFH 的一个潜在病因为激素诱导骨髓基质细胞发生脂肪变形,成骨细胞分化障碍,静脉血流减少^[28]。他汀类药物一直是临床使用的降血脂常用药,有研究表明,鸡模型中,每天给予 20 mg 洛伐他汀,实验组脂肪形成减少,无骨死亡^[29]。体外研究显示,培养骨髓细胞可抑制脂肪特异性基因的表达,对类固醇抑制基质干细胞向成骨细胞分化产生拮抗作用^[30]。REN 等^[31]利用 UPLC-MS/MS 测定了对照组、模型组和洛伐他汀药物组兔血清后,兔血清中有 11 种磷脂酰胆碱代谢物发生显著变化,主要涉及 6 种代谢途径,病理切片表明脂肪细胞增殖减少,空骨陷窝率减少。这说明洛伐他汀的作用机制可侧面验证为调节脂质代谢、抑制脂肪生成,延缓骨细胞凋亡。

最新发布的《股骨头坏死中医辨证标准》中,将 NONFH 分为早、中、晚期,气滞血瘀、痰瘀阻络、经脉痹阻、肝肾亏虚 4 型^[32]。“痰瘀阻络”中“痰”血液循环的基础是血液中脂质变化与血液流态的改变^[33]。中医诊疗是为达到治疗或辅助其他手段缓解关节疼痛,减小创伤,预防并发症的目的。有研究采用大剂量激素诱导建立 NONFH 实验兔模型,基于超高效液相色谱分析技术显示,在激素的作用下,实验动物机体的

血脂代谢出现显著紊乱,而在骨蚀灵胶囊(中药组)、洛伐他汀(西药组)干预下, NONFH 实验兔模型血脂代谢紊乱减缓,但中药组调节效果强于西药组;病理切片当中,使用中药后骨细胞恢复接近正常,而西药组造血细胞仍在减少^[34]。以上结果均说明,提前提供药物介入可有效纠正机体脂质代谢紊乱和控制 NONFH 的发展,而使用骨蚀灵胶囊相对于服用洛伐他汀有较好的预防效果。随后,该课题组进一步扩大研究范围,将血脂康胶囊、脂必妥片中中药制剂与辛伐他汀、苯扎贝特片西药进行对比。结果显示中西药在 3、5 周时各药物干预组三酰甘油下降没有显著差异,

但在电镜检查中,西药组骨细胞体积小且染色体呈现块状,中药疗效高于西药组。侧面验证了中药制剂有多靶点优势,对骨细胞生成和转化有更显著的保护作用。

从以上研究可知,代谢组学揭示了洛伐他汀和骨蚀灵胶囊等药物对 NONFH 治疗的示踪轨迹,阐明了洛伐他汀在患者体内的作用位点,证明早期 NONFH 的预防主要着重于降低血脂,预防病情进一步发展,中药制剂相较于西药有着稳定疗效。但各种降血脂药物预防 NONFH 的机制并不清楚,仍需要更多基础研究和网络药理学研究给予理论支持。

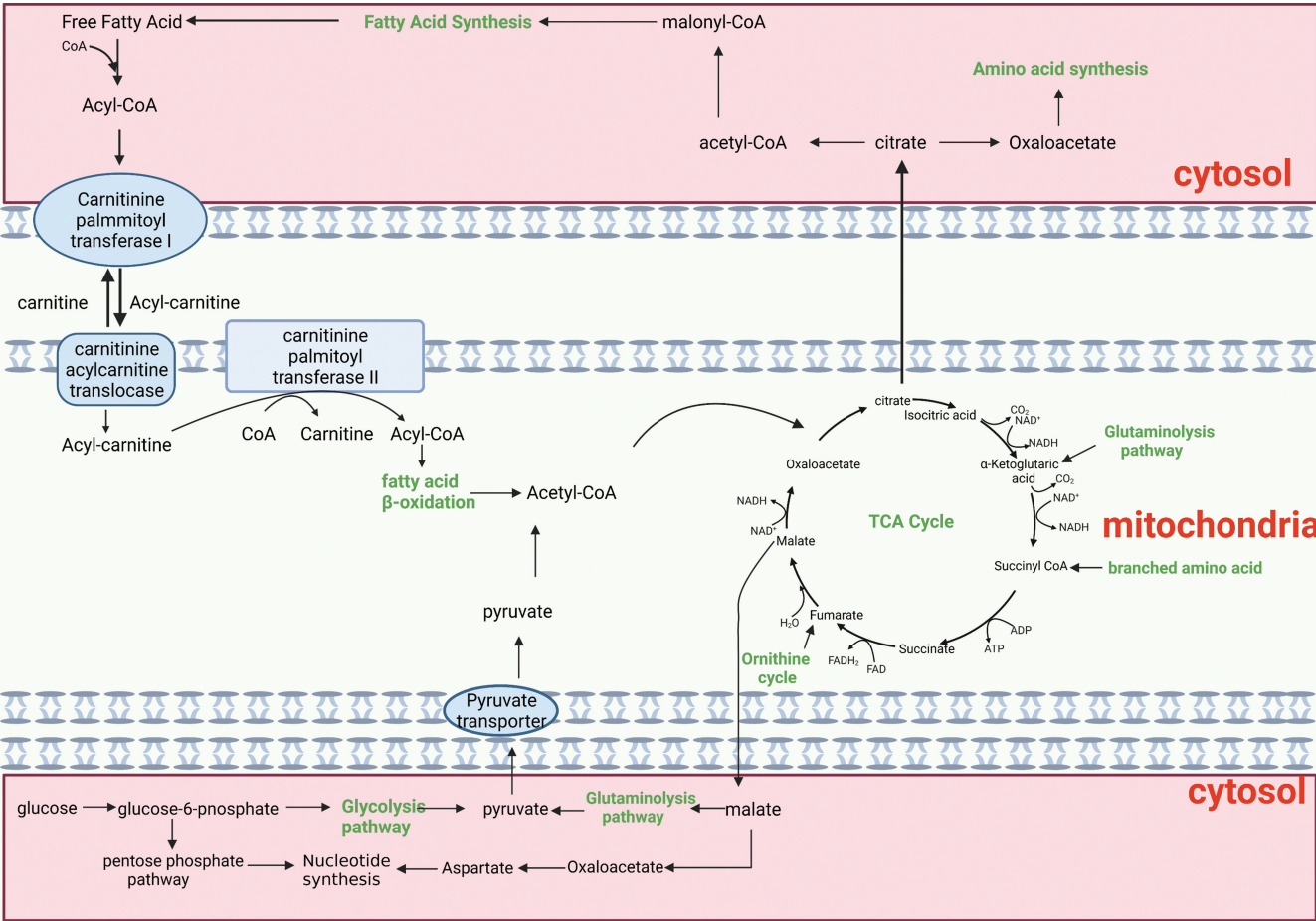


图 2 NONFH 部分代谢通路

2.4 NONFH 分期研究 NONFH 的预后与疾病分期有着密切关联。在一项对早期 NONFH 患者进行了平均随访时间为 9 年的随访研究中,以 Harris 评分<70 分或手术为终点,1、2、5 年和 10 年的累积生存率分别为 60.0%、43.3%、38.9%和 37.2%^[35]。生存曲线表明,初始诊断后 90 个月可能会出现临床恶化,这表明应仔细跟踪无症状患者数年,即使塌陷很小,但没有进行性塌陷的放射学时间依赖性缩小也可能代表修复。ARCO 分期标准主要依赖影像手段,但有着筛查费用高昂、临床经验不足和易与其他骨科疾

病混淆的局限性。因此急需一项临床标准为判断 NONFH 的进展提供参考依据。有一项代谢组学研究将日本白兔 NONFH 进程分为 1~6 期,在 1~3 期中对 NONFH 的代谢组学轮廓进行研究,在随后 4~6 期中对血清标志物进行验证。研究者从 1 期开始区分起始点的潜在代谢物。注射糖皮质激素后,PC(36:3)和 LysoPC(16:1)等 8 种含量低于起始点,PC(16:1)和 PC(40:6)含量高于起始点。为了证明 10 种代谢产物与 NONFH 终点指标是否相关,研究者进行了第 2 项动物验证实验,结果表明 10 种代谢

产物与发现的实验趋势相同。他们采用随机森林法构建不同特征模型,同时建立了代谢物与 NONFH 预后模型,发现灵敏度和特异度均达到了 0.998,根据代谢物的变换可对 NONFH 进程进行提前预判^[31]。

以上研究结果提示,代谢组学技术可依据静脉抽血的方式,对术前 NONFH 进程进行预估,与影像检查联合使用后可提高早期 NONFH 的确诊率,治疗效果进一步提高。

3 展 望

随着生物医学研究技术的发展,代谢组学的出现相对于其他组学技术,重新定义了对机体生物系统代谢物的综合分析。代谢组学技术在 NONFH 研究领域取得了可视的进步,在早期生物标志物、代谢通路研究和药物治疗位点与疗效监测方面有着基石作用。在后续的科研中,笔者将对某基因进行上下游敲除或酶抑制剂进行后续验证,对代谢物进行体外细胞和动物实验,旨在研究 NONFH 发病机制的完整表达过程和治疗靶点的探寻。代谢组学作为基础领域研究,应与临床研究相互转化,开展更多对骨质疏松、髋关节发育不良和颈骨骨折伴有高血脂和高凝血患者进行多年随访的相关临床研究。

参考文献

- [1] ZHAO D,ZHANG F,WANG B,et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults:2019 version[J]. J Orthop Translat, 2020,21:100-110.
- [2] MONT M A,SALEM H S,PIUZZI N S,et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today?: a 5-year update[J]. J Bone Joint Surg Am, 2020,102(12):1084-1099.
- [3] IKEUCHI K,HASEGAWA Y,SEKI T,et al. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan[J]. Mod Rheumatol,2015,25(2):2778-2781.
- [4] 赵春霞,许国旺. 基于液相色谱-质谱技术的代谢组学分析方法新进展[J]. 分析科学学报,2014,30(5):761-766.
- [5] LAÍNS I,GANTNER M,MURINELLO S,et al. Metabolomics in the study of retinal health and disease[J]. Prog Retin Eye Res,2019,69:57-79.
- [6] KOHLER I,VERHOEVEN A,DERKS R J,et al. Analytical pitfalls and challenges in clinical metabolomics[J]. Bioanalysis,2016,8(14):1509-1532.
- [7] WADSTRÖM M G,HAILER N P,HAILER Y D. No increased mortality after total hip arthroplasty in patients with a history of pediatric hip disease:a matched, population-based cohort study on 4 043 patients[J]. Acta Orthop,2021,92(6):673-677.
- [8] 范仕成,高悦,张慧贞,等. 非靶向和靶向代谢组学在药物靶点发现中的应用[J]. 药学进展,2017,41(4):263-269.

- [9] CASTELLI F A,ROSATI G,MOGUET C,et al. Metabolomics for personalized medicine: the input of analytical chemistry from biomarker discovery to point-of-care tests [J]. Anal Bioanal Chem,2021,414(2):759-789.
- [10] CHETWYND A J,DUNN W B,RODRIGUEZ-BLANCO G. Collection and preparation of clinical samples for metabolomics[J]. Adv Exp Med Biol,2017,965:19-44.
- [11] KANU A B. Recent developments in sample preparation techniques combined with high-performance liquid chromatography:a critical review[J]. J Chromatogr A,2021,1654:462444.
- [12] MISRA B B. Data normalization strategies in metabolomics:current challenges,approaches, and tools[J]. Eur J Mass Spectrom(Chichester),2020,26(3):165-174.
- [13] 阿基业,何骏,孙润彬. 代谢组学数据处理:主成分分析十个要点问题[J]. 药学报,2018,53(6):929-937.
- [14] WYLES C C,VARGAS J S,HEIDENREICH M J,et al. Natural history of the dysplastic hip following modern periacetabular osteotomy [J]. J Bone Joint Surg Am, 2019,101(10):932-938.
- [15] FU W,LIU B,WANG B,et al. Early diagnosis and treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Int Orthop,2019,43(5):1083-1087.
- [16] ZHU W W,CHEN T M,DING S J,et al. Metabolomic study of the bone trabecula of osteonecrosis femoral head patients based on UPLC-MS/MS [J]. Metabolomics, 2016,12(3):14.
- [17] XU Z,XU K,DING S,et al. Serum metabolomic study for detecting biomarkers of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. Metabolomics,2017,13(6):1208-1213.
- [18] 卢立祥. 早期非创伤性股骨头坏死的血浆代谢组学研究[D]. 郑州:郑州大学,2019.
- [19] 高四川,周爱国,白浩波,等. 基于高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱的股骨头缺血性坏死患者尿液的代谢轮廓分析[J]. 重庆医科大学学报,2019,44(5):611-616.
- [20] YANG G,ZHAO G,ZHANG J,et al. Global urinary metabolic profiling of the osteonecrosis of the femoral head based on UPLC-QTOF/MS [J]. Metabolomics, 2019,15(3):26-32.
- [21] ZHAO X,WANG B,XIE K,et al. Development and comparison of HPLC-MS/MS and UPLC-MS/MS methods for determining eight coccidiostats in beef[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2018,1087:98-107.
- [22] KUBO T,UESHIMA K,SAITO M,et al. Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan[J]. J Orthop Sci,2016,21(4):407-413.
- [23] ZHANG P,XU H,WANG P,et al. Yougui pills exert osteoprotective effects on rabbit steroid-related osteonecrosis of the femoral head by activating β -catenin[J]. Biomed Pharmacother,2019,120:109520. (下转第 1408 页)

- Am J Reprod Immunol, 2016, 76(3): 217-223.
- [8] LAPPAS M. KLF5 regulates infection and inflammation-induced prolabour mediators in human myometrium[J]. Reproduction, 2015, 149(5): 413-424.
- [9] KUNNUMAKKARA A B, SHABNAM B, GIRISA S, et al. Inflammation, NF- κ B and chronic diseases: how are they linked? [J]. Crit Rev Immunol, 2020, 40(1): 1-39.
- [10] 宋红, 李力. NF- κ B 传导通路基因多态性与子宫内膜癌的关系[J]. 山东医药, 2013, 53(17): 12-14.
- [11] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 133-135.
- [12] KUMAR D, MOOR R M, MERCER B M, et al. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited[J]. Placenta, 2016, 42: 59-73.
- [13] DURAND J K, BALDWIN A S. Targeting IKK and NF- κ B for therapy[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2017, 107: 77-115.
- [14] MITCHELL S, VARGAS J, HOFFMANN A. Signaling via the NF- κ B system[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2016, 8(3): 223-241.
- [15] 王倩, 鲍雪, 卢丹. 肿瘤坏死因子受体相关因子 6、核转录因子- κ B 在未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎患者外周血和胎盘组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(9): 1729-1732.
- [16] 颜露春, 叶蔚, 廖少玲, 等. Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号转导通路介导人 β 防御素 2 在绒毛膜羊膜炎孕妇未足月胎膜早破过程中的作用[J]. 中国综合临床, 2017, 33(3): 200-204.
- [17] HORBER S, HILDEBRAND D G, LIEB W S, et al. The atypical inhibitor of NF- κ B, I κ B, controls macrophage in-10 expression[J]. J Biol Chem, 2016, 291(24): 12851-12861.
- [18] BAO H, GE Y, PENG A, et al. Fine-tuning of NF- κ B by glycogen synthase kinase 3 β directs the fate of glomerular podocytes upon injury[J]. Kidney Int, 2015, 87(6): 1176.
- [19] 吴红莲, 陈艳, 黄志华, 等. 胎膜早破孕妇血清白细胞介素-6 和 C-反应蛋白的变化情况与胎膜早破感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(7): 1086-1088.
- [20] MA C, JIANG V, ZHANG X, et al. Isoquercetin ameliorates myocardial infarction through anti-inflammation and anti-apoptosis factor and regulating TLH4-NF- κ B signal pathway[J]. Molecul Med Rep, 2018, 17(5): 6675-6680.
- [21] 宋春红, 甄娟, 王建平, 等. Pellino1、锌指蛋白 A20、NF- κ B P65 及 IL-6 在胎膜早破中的表达及意义[J]. 天津医药, 2019, 47(12): 1235-1239.
- (收稿日期: 2021-05-17 修回日期: 2022-03-05)
-
- (上接第 1399 页)
- [24] 康鹏德, 沈彬, 杨静, 等. 血小板和内皮细胞源性微粒与免疫激活性股骨头缺血坏死发生机制的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(29): 2045-2049.
- [25] REN G, BHATNAGAR S, HAHN D J, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase-1 mediates the palmitic acid-induced inflammatory response in human aortic endothelial cells [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(5): e893-e903.
- [26] SHAFIEI G, ALMASI M, NIKZAD H, et al. L-carnitine reduces the adverse effects of ROS and up-regulates the expression of implantation related genes in in vitro developed mouse embryos[J]. Theriogenology, 2020, 145: 59-66.
- [27] LIU L H, ZHANG Q Y, SUN W, et al. Corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head: detection, diagnosis, and treatment in earlier stages[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(21): 2601-2607.
- [28] CHANG C, GREENSPAN A, GERSHWIN M E. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis [J]. J Autoimmun, 2020, 110: 102460.
- [29] CUI Q, WANG G J, SU C C, et al. The Otto Aufranc Award. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 1997(344): 8-19.
- [30] WANG G J, CUI Q, BALIAN G. The Nicolas Andry award. The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2000(370): 295-310.
- [31] REN X, FAN W, SHAO Z, et al. A metabolomic study on early detection of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head[J]. Oncotarget, 2018, 9(8): 7984-7985.
- [32] 陈卫衡, 何伟, 童培建, 等. 股骨头坏死中医辨证标准: 2019 年版[J]. 中医正骨, 2019, 31(6): 1-2.
- [33] 董清平. 激素性股骨头坏死的中医预防策略[J]. 江苏中医药, 2008, 40(5): 4-5.
- [34] 于雪峰, 彭维霞, 陈凯云, 等. 基于代谢组学技术对骨蚀灵胶囊干预激素诱发股骨头坏死的机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1805-1808.
- [35] ITO H, MATSUNO T, OMIZU N, et al. Mid-term prognosis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. J Bone Joint Surg Br, 2003, 85(6): 796-801.
- (收稿日期: 2021-09-02 修回日期: 2022-03-11)