

· 临床论著 ·

非创伤性股骨头坏死检测血清 NFE2L2 的意义[△]

王仕迎¹, 陈敏², 张雁³, 赵强^{1*}

(1. 临沂市人民医院股骨头科, 山东临沂 276000; 2. 青岛市胸科医院检验科, 山东青岛 266043;
3. 青岛市中心医院检验科, 山东青岛 266042)

摘要: [目的] 探讨非创伤性股骨头坏死 (non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH) 患者检测血清中的核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NFE2L2) 的临床意义。[方法] 2021 年 8 月—2022 年 2 月在临沂市人民医院就诊的 78 例 NONFH 患者 (坏死组) 和 80 例健康对照组 (正常组) 纳入本研究, 使用酶联免疫吸附法检测两组受试者血清中 NFE2L2 的水平。比较坏死组和正常组血清 NFE2L2 的水平差异。坏死组内按不同因素分层比较血清 NFE2L2 的水平差异。分析血清 NFE2L2 的水平与其他临床资料的相关性, 绘制 ROC 诊断曲线评价血清 NFE2L2 诊断是否发生 NONFH 的意义。[结果] 坏死组血清 NFE2L2 水平显著高于正常组 [(289.2±130.7) pg/ml vs (173.7±75.7) pg/ml, $P<0.001$]。坏死组内分层分析结果显示不同病因、不同侧别之间的血清 NFE2L2 的水平差异无统计学意义 ($P>0.05$), 股骨头塌陷后的血清 NFE2L2 水平明显高于塌陷前 [(320.0±131.2) pg/ml vs (199.8±79.4) pg/ml, $P=0.004$], 随 ARCO 分期加重血清 NFE2L2 水平显著增加, 分期间的差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。相关性分析显示: 血清 NFE2L2 水平与 ARCO 分期、VAS 评分均呈显著正相关 ($P<0.05$), 与 Harris 评分呈显著负相关 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析血清 NFE2L2 水平诊断 NONFH 的曲线下面积为 0.769。[结论] NONFH 患者血清 NFE2L2 水平显著升高, 与 NONFH 的疾病严重程度相关, 是诊断 NONFH 的潜在血清标志物。

关键词: 非创伤性股骨头坏死, 血清标志物, 血清中的核因子 E2 相关因子 2

中图分类号: R681.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 03-0232-06

Significance of detection of serum NFE2L2 in non-traumatic necrosis of femoral head // WANG Shi-ying¹, CHEN Min², ZHANG Yan³, ZHAO Qiang¹. 1. Department of Femoral Head, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Chest Hospital, Qingdao 266043, Shandong, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Central Hospital, Qingdao 266042, China

Abstract: [Objective] To explore the clinical significance of detection of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NFE2L2) in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head (NONFH). [Methods] A total of 78 patients with NONFH (the necrosis group) and 80 healthy controls (the normal group) admitted to Linyi People's Hospital from August 2021 to February 2022 were included in this study. Serum NFE2L2 levels in both groups were detected by ELISA. The difference of serum NFE2L2 level between necrotic group and normal group was compared. The levels of serum NFE2L2 in necrotic group were compared in stratified manner according to different factors. The correlation between serum NFE2L2 level and other clinical data was analyzed, and the significance of serum NFE2L2 diagnosis of NONFH was evaluated by drawing ROC diagnostic curve. [Results] Serum NFE2L2 level in necrotic group was significantly higher than that in normal group [(289.2±130.7) pg/ml vs (173.7±75.7) pg/ml, $P<0.001$]. Although there was no significant difference in the level of serum NFE2L2 between different causes and different sides in the necrotic group ($P>0.05$), the serum NFE2L2 level after femoral head collapse was significantly higher than that before femoral head collapse [(320.0±131.2) pg/ml vs (199.8±79.4) pg/ml, $P=0.004$]. In addition, the serum NFE2L2 level increased significantly with the progression of ARCO stages, with statistically significant differences among the different stages ($P<0.05$). In term of correlation analysis, the serum NFE2L2 level was significantly positively correlated with ARCO stage and VAS score ($P<0.05$), whereas significantly negatively correlated with Harris score ($P<0.05$). In term of ROC analysis, the area under curve (AUC) of serum NFE2L2 level for the diagnosis of NONFH was 0.769. [Conclusion] Serum NFE2L2 level is significantly elevated in patients with NONFH, which correlates with the severity of NONFH and may be a potential serum marker for the diagnosis of NONFH.

Key words: nontraumatic necrosis of the femoral head, serum markers, serum nuclear factor E2-related factor 2

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.03.07

[△]基金项目: 山东省中医药科技项目面上项目 (编号: M-2022101)

作者简介: 王仕迎, 主治医师, 研究方向: 中西医结合诊疗髋关节病, (电话)17862268838, (电子信箱) newshiying@126.com

* 通信作者: 赵强, (电话)13791583639, (电子信箱) zhuoer889@163.com

非创伤性股骨头坏死 (non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH) 一种进展性髋部疾病, 发病隐匿, 致残率高, 以髋关节疼痛、功能活动受限、股骨头塌陷和关节破坏等为特征^[1]。我国第一次流行病学抽样调查表明, 我国15岁以上人群累计有812万例NONFH患者^[2]。NONFH好发于30~50岁的青壮年, 起病隐匿, 致残率高, 约有67%的无症状患者与85%的有症状患者会进展为股骨头塌陷^[3]。股骨头一旦出现塌陷, 最终将不可避免行全髋关节置换术, 给患者身体和精神上带来了巨大的痛苦, 增加了患者家庭和社会的经济负担。目前, 早期NONFH的诊断主要依靠核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查, 临床上尚无有效的血清标志物用于早期诊断。因此, 寻找早期诊断NONFH的血清标志物是亟待解决的医学难题。

NONFH的发病机制至今仍不完全明确。新近研究表明, 氧化应激在NONFH的发生、发展过程中发挥重要的作用。核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NFE2L2), 又称NRF2, 是细胞抗氧化防御系统中的一种重要的转录因子, 与骨代谢密切相关^[4]。NFE2L2可降低细胞内的氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 水平而抑制破骨细胞的分化^[5]。最近一项临床研究表明, 血清NFE2L2水平在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者显著升高, 是监测RA疾病活动和预后的潜在血清标志物^[6]。目前, NFE2L2与NONFH的相关研究罕有报道。本研究旨在探讨NONFH患者检测血清NFE2L2的意义, 为NONFH的临床血清标志物筛选提供一定的研究依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

NONFH组的纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 根据《中国成人股骨头坏死临床诊疗指南》^[7]诊断为ONFH; (3) 酒精或激素单因素致病。排除标准: (1) 有骨折手术史或髋部外伤史者; (2) 有恶性肿瘤、心血管疾病、RA等代谢性骨病者; (3) 妊娠期、哺乳期女性; (4) 酒精、糖皮质激素等多因素致病; (5) 资料不全者。

健康组的纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 无长期饮酒、应用激素史。排除标准: (1) 近3个月接受过影响骨代谢药物治疗者; (2) 骨代谢疾病及严重内科疾病者; (3) 妊娠期、哺乳期女性。

1.2 一般资料

本研究为回顾性分析, 选取2021年8月—2022年2月就诊于临沂市人民医院符合纳入和排除标准的78例NONFH患者 (坏死组) 和80例健康对照者 (正常组) 纳入本研究。坏死组包括62例男性和16例女性, 平均年龄 (50.2 \pm 10.0) 岁; 正常组包括58例男性和22例女性, 平均年龄 (49.8 \pm 14.0) 岁。本研究为回顾性研究, 经临沂市人民医院伦理委员会审核批准并豁免知情同意, 伦理号为No.YX200342。

1.3 检测方法

采用酶联免疫吸附试验检测试剂盒 (武汉华美, CSB-EL015752HU) 测定血清NFE2L2水平, 该试剂盒检测范围为31.25~2 000 pg/ml。试剂盒的批内差 $< 8\%$, 批间差 $< 10\%$ 。具体操作步骤如下: (1) 将待测血清样本和检测试剂盒所有试剂移至室温 (18 $^{\circ}\text{C}$ ~25 $^{\circ}\text{C}$) 条件下平衡至少半小时, 血清样本解冻后再次进行离心; (2) 加样: 在孔板上分别设置标准品孔、待测样品孔。每孔中加入标准品或待测血清100 μl , 覆盖上板贴, 37 $^{\circ}\text{C}$ 温孵2 h。所有标准品稀释液和血清均在加样前吹打2~3次, 加样总时间控制在5 min以内; (3) 揭开板贴, 弃掉板内孔中液体, 无需洗涤, 各孔中均加入辣根过氧化物酶标记亲和素工作液100 μl , 盖上新板贴, 37 $^{\circ}\text{C}$ 温孵1 h; (4) 弃掉酶标板内孔中液体, 甩干后用洗涤缓冲液洗涤板孔5次, 每次均在洗涤缓冲液浸泡大约2 min后甩干; (5) 90 μl 底物溶液加入孔板, 37 $^{\circ}\text{C}$ 温孵显色约20 min, 10 min后每隔5 min观察标准孔颜色变化, 当观察到标准品前3~4孔有较为明显的梯度变化, 后3~4孔无明显变色时, 每孔加入50 μl 终止液终止反应进行; (6) 终止反应后5 min之内, 酶标仪450 nm波长条件下测量每孔的OD值。

1.4 评价指标

收集两组受试者的年龄、性别、体重、身高和既往史等一般资料, 坏死组患者还需收集病变侧别 (单髋/双髋)、ARCO分期^[8]、Harris评分和视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)。对于双侧均诊断NONFH的患者, 以病变较重一侧的ARCO分期和Harris评分为准。检验指标为两组受试者的血清NFE2L2水平。

1.5 统计学方法

应用SPSS 24进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。连续性变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 若呈正态分布, 则两组间均值的比较采用独立样本 t 检验, 多组间均值的比较采用one-way ANOVA分析,

组间比较采用 *LSD-t* 检验 (方差齐) 或 *Tamhane's T2* 检验 (方差不齐); 呈非正态分布时, 采用秩和检验。血清 NFE2L2 与 ARCO 分期、VAS 和 Harris 评分之间的相关性分析采用 *Spearman* 分析。绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析血清 NFE2L2 诊断 NONFH 的准确性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 股骨头坏死患者与正常人比较

坏死组和正常组的一般资料比较见表 1。坏死组和正常组的受试者的性别、年龄和 BMI 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明两组的资料均衡性较好, 因此, 坏死组和正常组的血清 NFE2L2 水平具有可比性。坏死组的 ARCO 分期和血清 NFE2L2 水平显著高于正常组 ($P < 0.05$)。

表 1 坏死与正常两组资料比较

Table 1 Comparison of data between the necrosis and normal groups

指标	坏死组 (n=78)	正常组 (n=80)	P 值
性别 (例, 男/女)	62/16	58/22	0.304
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	50.2 \pm 10.0	49.8 \pm 14.0	0.832
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.8 \pm 3.5	24.5 \pm 2.2	0.557
ARCO 分期 (例, 0/I/II/III/IV)	0/5/15/27/31	80/0/0/0/0	<0.001
VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	5.6 \pm 1.3	/	/
Harris 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	60.8 \pm 17.9	/	/
病因 (例, 激素/酒精/特发)	31/11/36	/	/
侧别 (例, 单侧/双侧)	37/41	/	/
血清 NFE2L2 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	289.2 \pm 130.7	173.7 \pm 75.7	<0.001

2.2 股骨头坏死患者分层比较

78 例 NONFH 患者按不同指标分层比较血清 NFE2L2 水平见表 2。激素性、酒精性和特发性不同病因之间的 NFE2L2 血清浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同侧别 (单侧、双侧) 之间的血清 NFE2L2 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。按是否塌陷进行分层比较: 股骨头塌陷后的血清 NFE2L2 水平显著高于塌陷前 ($P < 0.05$)。按不同 ARCO 分期进行分层比较: 不同 ARCO 分期股骨头坏死患者之间的血清 NFE2L2 水平的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 随着 ARCO 分期的增加, 血清 NFE2L2 水平显著升高。

表 2 78 例股骨头坏死患者分层血清 NFE2L2 水平比较
Table 2 Stratified comparison of serum NFE2L2 levels among 78 patients with femoral head necrosis

指标	分层	血清 NFE2L2 (pg/ml)
病因	激素性 (n=31)	286.8 \pm 125.9
	酒精性 (n=11)	263.2 \pm 100.0
	特发性 (n=36)	299.1 \pm 144.3
	P 值	0.727
病变侧别	单侧 (n=37)	277.9 \pm 137.9
	双侧 (n=41)	301.7 \pm 122.9
	P 值	0.522
塌陷情况	未塌陷 (n=20)	199.8 \pm 79.4
	已塌陷 (n=58)	320.0 \pm 131.2
	P 值	0.004
ARCO 分期	I 期 (n=5)	187.0 \pm 23.7
	II 期 (n=15)	204.0 \pm 91.2
	III 期 (n=27)	274.6 \pm 134.9
	IV 期 (n=31)	359.5 \pm 116.0
	P 值	<0.001

2.3 股骨头坏死患者血清检测与临床指标的相关分析

78 例 NONFH 患者的血清 NFE2L2 水平与 ARCO 分期、VAS 和 Harris 评分的相关性分析见图 1a~1c。如图 1a 所示, 血清 NFE2L2 水平与 ARCO 分期呈显著正相关 ($P < 0.05$), 说明随着 ARCO 分期的递增, 血清 NFE2L2 水平依次升高; 如图 1b 所示, 血清 NFE2L2 水平与 VAS 评分均呈显著正相关 ($P < 0.05$), 说明随着 VAS 评分的增加, 血清 NFE2L2 水平逐渐上升; 如图 1c 所示, 血清 NFE2L2 水平与 Harris 评分呈显著负相关 ($P < 0.05$), 表明随着 Harris 评分的增加, 血清 NFE2L2 水平呈下降趋势。

2.4 是否股骨头坏死的 ROC 分析

158 例受试者血清 NFE2L2 判断是否股骨头坏死的 ROC 曲线见图 1d: 纵坐标为敏感性的百分数, 横坐标为 (1-特异性) 的百分数, ROC 曲线与横坐标围成的面积 (area under curve, AUC) 表示该指标的诊断价值。当血清 NFE2L2 的水平为 191.60 pg/ml 时, 诊断是否股骨头坏死的准确率为最高, 敏感性为 74.4%, 特异性为 68.8%, AUC 为 0.769 (95% CI 0.696~0.842, $P < 0.05$)。

3 讨论

NONFH 是一种难治性骨科疾病, 如不能早诊断、早治疗, 将最终面临髋关节置换手术, 严重影响

患者的生活质量。NONFH 的危险因素有过量饮酒、皮质类固醇、血液系统疾病（如镰状细胞病）和沉箱病等^[9, 10]。NONFH 患者由于激素、酒精、血液系统疾病等全身性因素的影响，双髋患病的比例高达 70%^[11]。而对于双髋患病的年轻患者，由于髋关节假体使用寿命的限制，一生中需进行 4 次以上的髋部手术，这将会给患者的身心带来极大的痛苦。关于 NONFH 的发病机制尽管研究者已经提出了许多种假说，比如血供障碍、脂质代谢紊乱、细胞凋亡和

凝血功能异常等，但具体发病机制至今仍然不完全明确^[12, 13]。氧化应激是指细胞在内源性和外源性刺激下产生的氧化性物质和抗氧化能力失衡的一种病理状态^[14]。氧化应激产生大量 ROS，可引起 DNA、蛋白质等细胞分子的氧化损伤^[15]。近年来研究表明，高剂量的糖皮质激素、酒精均能够使成骨细胞发生氧化应激^[16, 17]。氧化应激是骨代谢稳态破坏的主要原因，在 NONFH 的发生、发展过程中发挥着重要的作用^[18, 19]。

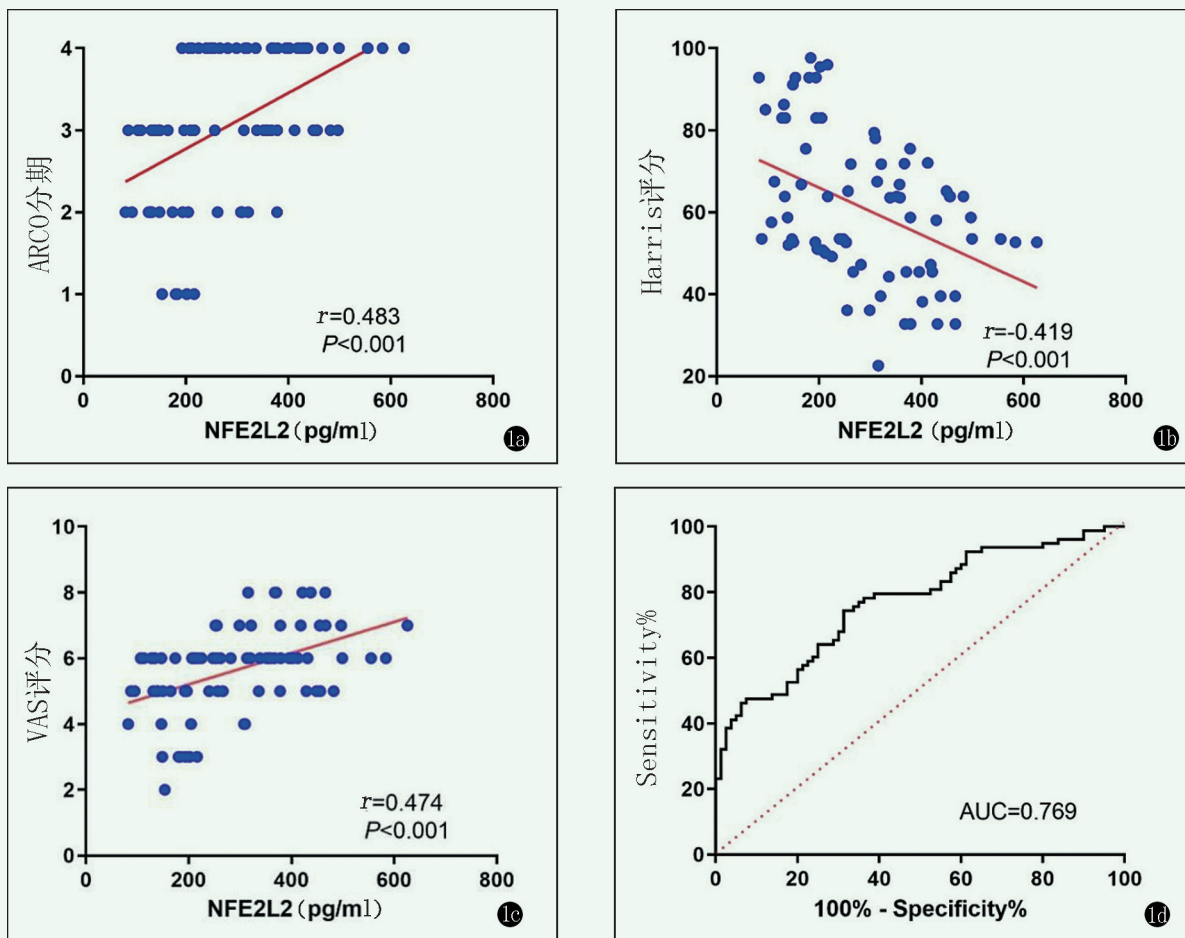


图 1 血清 NFE2L2 水平与临床资料相关分析的散点直线图和临床诊断的 ROC 曲线。1a: NFE2L2 与 ARCO 分期的散点-直线图；1b: NFE2L2 与 VAS 评分的散点-直线图；1c: NFE2L2 与 Harris 评分的散点-直线图；1d: NFE2L2 判断是否股骨头坏死的 ROC 曲线。

Figure 1. Scatter-line graph of serum NFE2L2 level and clinical data, as well as ROC curve of clinical diagnosis. 1a: Scatter-line diagram of NFE2L2 and ARCO stages; 1b: Scatter-line graph of NFE2L2 and Harris score; 1c: Scatter-line graph of NFE2L2 and VAS score; 1d: ROC curve of NFE2L2 predicting whether affected with femoral head necrosis or not.

NFE2L2 是抗氧化防御系统中的一种重要的转录因子^[20, 21]。新近一项临床研究表明，RA 患者血清 NFE2L2 水平较正常人群明显升高^[6]。这预示着 NFE2L2 在包括 NONFH 在内的骨代谢疾病中的重要研究价值。迄今为止，关于 NFE2L2 与 NONFH 的相关报道相对较少。在本研究中，与正常组相比，坏死

组的血清 NFE2L2 水平显著升高，且股骨头塌陷后的血清 NFE2L2 水平明显高于塌陷前，并与 VAS、Harris 评分等临床指标密切相关。以上结果表明，NFE2L2 可能参与了 NONFH 的疾病的发生和发展过程。正常情况下，机体内 NFE2L2 的基础水平通常较低，这主要是因为 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch

like ech associated protein 1, Keap1) 介导的蛋白酶体的不断降解作用;而在氧化应激情况下, NFE2L2 为应对机体内的氧化产物的不断累及, 从而代偿性增加以维持或恢复机体的氧化还原稳态^[22]。根据以上研究结果, 笔者推测 NONFH 患者血清 NFE2L2 水平的升高的原因可能是机体内氧化应激产物的累积进而引起 NFE2L2 代偿性的升高。

近年来, 探索早期 NONFH 诊断潜在血清标志物的研究日益受到关注。例如, 沈莹珊等^[23]研究表明血清 Nesfatin-1 水平在 NONFH 患者中显著高于健康人, 分层分析结果显示在塌陷前水平显著低于塌陷后。曹婷等^[24]研究表明 NONFH 患者血清 Chemerin 水平显著高于正常人, 且 Chemerin 水平与 ARCO 分期、VAS 评分呈正相关。詹会贤等^[25]研究表明, NONFH 患者中的血清视黄醇结合蛋白-4 显著低于健康者, 且与疾病严重程度密切相关。本研究结果表明, 血清 NFE2L2 与 ARCO 分期、VAS 评分和 Harris 评分密切相关, 是判断是否发生 NONFH 的潜在的有价值的血清标志物。

然而, 本研究仍有一定的局限性: (1) 这是一项横断面研究, 受试者数量有限, 因此需要进一步进行更大样本量的纵向研究来进一步验证; (2) 本研究分析的受试者为我国汉族人群, 血清 NFE2L2 水平作为诊断标志物仍需在不同种族人群中进一步验证; (3) 本研究只检测了血清 NFE2L2 水平, 未检测分析其他指标与 NFE2L2 的相关性。

综上所述, 研究表明, 血清 NFE2L2 水平在 NONFH 患者中显著升高, 与 ARCO 分期、VAS 评分和 Harris 评分密切相关, 是诊断 NONFH 的潜在血清标志物。

参考文献

- [1] Mont MA, Salem HS, Piuizzi NS, 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. DOI: 10.2106/Jbjs.19.0127.
- [2] Zhao DW, Yu M, Hu K, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the chinese population: results from a nationally representative survey [J]. *Chin Med J*, 2015, 128 (21): 2843-2850. DOI: 10.4103/0366-6999.168017.
- [3] Pepke W, Kasten P, Beckmann NA, et al. Core decompression and autologous bone marrow concentrate for treatment of femoral head osteonecrosis: a randomized prospective study [J]. *Orthop Rev (Pavia)*, 2016, 8 (1): 6162. DOI: 10.4081/Or.2016.6162.
- [4] Kubo Y, Drescher W, Fragoulis A, et al. Adverse effects of oxidative stress on bone and vasculature in corticosteroid-associated osteonecrosis: potential role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in cytoprotection [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35 (5): 357-376. DOI: 10.1089/Ars.2020.8163.
- [5] Wang L, Liang Y, Zhou X, et al. Nrf2 differentially regulates osteoclast and osteoblast differentiation for bone homeostasis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 674: 19-26. DOI: 10.1016/j.Bbrc.2023.06.080.
- [6] Wang H, Xia G, Guan X, et al. Expression of Nrf2 protein in serum of patients with rheumatoid arthritis: a novel indicator for disease activity and disease prognosis [J]. *Clin Biochem*, 2023, 113: 1-8. DOI: 10.1016/j.Clinbiochem.2022.12.011.
- [7] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会, 中华医学会骨科分会骨显微修复学组, 国际骨循环学会中国区. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南 (2020) [J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40 (20): 1365-1376. DOI: 10.3760/Cma.j.Cn121113-20200306-00133.
Bone Circulation And Osteonecrosis Department Of Chinese Association of Orthopaedic Surgeons of the Chinese Medical Doctor Association, Microsurgery and Reconstructive Surgery Group of the Orthopaedics Branch of the Chinese Medical Association, Association Research Circulation Osseous-China. Chinese Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults (2020) [J]. *Chinese Journal of Orthopaedics*, 2020, 40 (20): 1365-1376. DOI: 10.3760/Cma.j.Cn121113-20200306-00133.
- [8] Koo KH, Mont MA, Cui Q, et al. The 2021 Association Research Circulation Osseous Classification for early-stage osteonecrosis of the femoral head to computed tomography-based study [J]. *J Arthroplasty*, 2022, 37 (6): 1074-1082. DOI: 10.1016/j.Arth.2022.02.009.
- [9] Yoon BH, Jones LC, Chen CH, et al. Etiologic classification criteria of ARCO on femoral head osteonecrosis part 1: glucocorticoid-associated osteonecrosis [J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34 (1): 163-168.e1. DOI: 10.1016/j.Arth.2018.09.005.
- [10] Cui Q, Jo WL, Koo KH, et al. ARCO Consensus on the pathogenesis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. *J Kor Med Sci*, 2021, 36 (10): e65. DOI: 10.3346/Jkms.2021.36.e65.
- [11] Arbab D, König DP. Atraumatic femoral head necrosis in adults [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113 (3): 31-38. DOI: 10.3238/Arztebl.2016.0031.
- [12] 孙懿, 赵海燕, 成杰, 等. 激素性股骨头坏死发生机制的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (1): 58-62. DOI: 10.3977/j.Issn.1005-8478.2023.01.11.
Sun Y, Zhao HY, Cheng J, et al. Research progress on the mechanism of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (1): 58-62. DOI: 10.3977/j.Issn.1005-8478.2023.01.11.
- [13] Guggenbuhl P, Robin F, Cadiou S, et al. Etiology of avascular osteonecrosis of the femoral head [J]. *Morphologie*, 2021, 105 (349): 80-84. DOI: 10.1016/j.Morpho.2020.12.002.

- [14] Ying S, Tan M, Feng G, et al. Low-intensity pulsed ultrasound regulates alveolar bone homeostasis in experimental periodontitis by diminishing oxidative stress [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (21) : 9789-9807. DOI: 10.7150/Thno.42508.
- [15] Zhu C, Shen S, Zhang S, et al. Autophagy in bone remodeling: a regulator of oxidative stress [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 898634. DOI: 10.3389/Fendo.2022.898634.
- [16] Tolba MF, El-Serafi AT, Omar HA. Caffeic acid phenethyl ester protects against glucocorticoid-induced osteoporosis in vivo: impact on oxidative stress and RANKL/OPG signals [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 324 : 26-35. DOI: 10.1016/j.Taap.2017.03.021.
- [17] Kang H, Lee Y, Bae M, et al. Astaxanthin inhibits alcohol-induced inflammation and oxidative stress in macrophages in a sirtuin 1-dependent manner [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 85: 108477. DOI: 10.1016/j.Jnutbio.2020.108477.
- [18] Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, et al. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants [J]. *Clin Case MinBone Metabol*, 2017, 14 (2) : 209-216. DOI: 10.11138/Ccmbm/2017.14.1.209.
- [19] Fan ZQ, Bai SC, Xu Q, et al. Oxidative stress induced osteocyte apoptosis in steroid-induced femoral head necrosis [J]. *Orthop Surg*, 2021, 13 (7) : 2145-2152. DOI: 10.1111/Os.13127.
- [20] Chen QM. Nrf2 for protection against oxidant generation and mitochondrial damage in cardiac injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 179 : 133-143. DOI: 10.1016/j.Freeradbiomed.2021.12.001.
- [21] Thiruvengadam M, Venkidasamy B, Subramanian U, et al. Bioactive compounds in oxidative stress-mediated diseases: targeting the Nrf2/are signaling pathway and epigenetic regulation [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (12) : 1859. DOI: 10.3390/Antiox10121859.
- [22] Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional regulation by Nrf2 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29 (17) : 1727-1745. DOI: 10.1089/Ars.2017.7342.
- [23] 沈莹珊, 陈晓俊, 庞凤祥, 等. 血浆中 Nsfatin-1 水平变化与股骨头坏死的关系 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 (20) : 3117-3121. DOI: 10.3969/j.Issn.2095-4344.2572.
- Shen YS, Chen XJ, Pang FX, et al. Serum Nsfatin-1 changes in osteonecrosis of the femoral head [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2020, 24 (20) : 3117-3121. DOI: 10.3969/j.Issn.2095-4344.2572.
- [24] 曹婷, 韦标方. 骨桥蛋白和趋化素评估非创伤性股骨头坏死的价值 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (20) : 1853-1857. DOI: 10.3977/j.Issn.1005-8478.2021.20.07.
- Cao T, Wei BF. Clinical value of serum osteopontin and chemerin for evaluating non-traumatic femoral head necrosis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (20) : 1853-1857. DOI: 10.3977/j.Issn.1005-8478.2021.20.07.
- [25] 詹会贤, 韦标方. 非创伤性股骨头坏死血清视黄醇结合蛋白-4 的意义 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (1) : 5-9. DOI: 10.3977/j.Issn.1005-8478.2023.01.01.
- Zhan HX, Wei BF. Significance of serum retinol binding protein-4 in non-traumatic osteonecrosis of femoral head [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (1) : 5-9. DOI: 10.3977/j.Issn.1005-8478.2023.01.01.

(收稿:2023-09-20 修回:2023-10-25)
(同行评议专家: 张鹏, 孙天全)
(本文编辑: 郭秀婷)