

· 临床论著 ·

非创伤性股骨头坏死检测血清 Hcy 的临床意义[△]

孟媛^{1,2}, 姜国红³, 张维民², 韦标方^{1,2*}

(1. 广州中医药大学, 广东广州 510006; 2. 临沂市人民医院股骨头专科, 山东临沂 276000;
3. 青岛市胸科医院检验科, 山东青岛 266043)

摘要: [目的] 探讨检测血清中同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 早期临床诊断非创伤性股骨头坏死 (non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH) 的应用价值。[方法] 2023年1月—2023年10月本院在就诊的73例NONFH患者和同期查体的68例健康人纳入本研究, 采用酶联免疫吸附分析 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定受试者血清中的Hcy水平。比较患者与正常人, 以及患者按临床指标分层分组Hcy水平的差异, 分析Hcy水平与临床相关资料的相关性, ROC分析Hcy水平判断是否NONFH的价值。[结果] NONFH患者血清中的Hcy水平显著高于正常人 [(36.3±11.8) nmol/ml vs (19.2±13.7) nmol/ml, $P<0.001$]。73例患者分层比较表明, 双侧病变的Hcy显著高于单侧病变 [(44.2±5.2) nmol/ml vs (29.4±11.7) nmol/ml, $P<0.001$]; 股骨头塌陷者Hcy显著高于未塌陷者 [(43.7±4.5) nmol/ml vs (24.4±10.1) nmol/ml, $P<0.001$]; 随着ARCO分期的加重, 血清Hcy水平显著升高, 不同分期之间差异均有统计学意义 [I/II/III/IV, (15.1±2.4) nmol/ml vs (29.8±9.2) nmol/ml vs (42.1±4.4) nmol/ml vs (46.2±3.5) nmol/ml, $P<0.001$]。相关分析表明: 血清Hcy水平与VAS评分 ($r=0.747, P<0.001$) 和ARCO分期 ($r=0.791, P<0.001$) 呈显著正相关, 血清Hcy水平与Harris评分呈显著负相关 ($r=-0.706, P<0.001$)。ROC分析表明, 血清Hcy水平判断NONFH的敏感性为67.1%, 特异性为85.3%, 曲线下面积 (AUC) 为0.818。[结论] NONFH患者血清中的Hcy水平显著升高, 并与疾病严重程度呈正相关, 表明Hcy是NONFH疾病的潜在诊断标志物。

关键词: 非创伤性股骨头坏死, 同型半胱氨酸, 生物标志物, 股骨头塌陷

中图分类号: R681.8 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478 (2024) 04-0303-05

Clinical significance of serum homocysteine detection in non-traumatic necrosis of femoral head // MENG Yuan^{1,2}, JIANG Guo-hong³, ZHANG Wei-min², WEI Biao-fang^{1,2}. 1. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. Department of Femoral Head, People's Hospital of Linyi City, Linyi 276000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Chest Hospital, Qingdao 266043, China

Abstract: [Objective] To investigate the clinical value of serum homocysteine (Hcy) detecting in the early diagnosis of nontraumatic necrosis of the femoral head (NONFH). [Methods] From January 2023 to October 2023, 73 patients with NONFH and 68 healthy subjects who underwent routine physical examination during the same period were included in this study. Serum Hcy levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The difference of Hcy level between patients and normal controls, as well as groups stratified by clinical indicators in the patients was compared, and the correlation between Hcy level and relevant clinical data was analyzed, and the value of Hcy level to determine whether NONFH was conducted by receiver operator characteristic curve (ROC). [Results] The serum Hcy level in NONFH patients was significantly higher than that in normal controls [(36.3±11.8) nmol/ml vs (19.2±13.7) nmol/ml, $P<0.001$]. In terms of stratified comparison of 73 patients, the Hcy in the bilateral affected was significantly higher than that in the unilateral involved [(44.2±5.2) nmol/ml vs (29.4±11.7) nmol/ml, $P<0.001$], while the Hcy in the femoral head collapse was significantly higher than that in the non-collapsed [(43.7±4.5) nmol/ml vs (24.4±10.1) nmol/ml, $P<0.001$]. With the upgrade of ARCO classification, the serum Hcy level increased significantly, which was of statistically significant differences among different stages [I/II/III/IV, (15.1±2.4) nmol/ml vs (29.8±9.2) nmol/ml vs (42.1±4.4) nmol/ml vs (46.2±3.5) nmol/ml, $P<0.001$]. In term of correlation analysis, the serum Hcy level was of significantly positive correlation with VAS score ($r=0.747, P<0.001$) and ARCO staging ($r=0.791, P<0.001$), whereas significantly negative correlation with Harris score ($r=-0.706, P<0.001$). As result of ROC analysis, the sensitivity and specificity of serum Hcy level for predicting NONFH was of 67.1%, and

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.04.03

[△]基金项目: 山东省科技攻关计划项目 (编号: 2014CSF119022); 临沂市人民医院硕士研究生培养基金项目 (编号: YJS2023097)

作者简介: 孟媛, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗股骨头坏死, (电话) 13206746638, (电子信箱) 2792302797@qq.com

* 通信作者: 韦标方, (电话) 13969900661, (电子信箱) weibiaofang@163.com

85.3%, with area under curve (AUC) of 0.818. **[Conclusion]** Serum Hcy level in NONFH is significantly elevated and positively correlated with disease severity, suggesting that Hcy maybe a potential diagnostic marker for NONFH.

Key words: nontraumatic femoral head necrosis, homocysteine, biomarkers, femoral head collapse

股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ONFH) 是一种常见的进展性疾病, 主要由血管供应减少、骨代谢紊乱引起, 最终导致股骨头骨塌陷。这种疾病可分为创伤性和非创伤性两种, 非创伤性股骨头坏死 (non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH) 常与长期使用糖皮质激素、酗酒、吸烟等因素相关, 严重影响青壮年患者的生活质量^[1]。在美国每年有超过 20 000 例新增病例^[2], 而在中国约有 812 万人受此病影响^[3]。因其高发病率和致残率, NONFH 已成为骨科领域的一个重大挑战。晚期 NONFH 患者通常需要全髋关节置换术, 但此治疗方法对年轻患者而言存在并发症风险。目前, 对于 NONFH 的确切发病机制仍知之甚少, 需进一步研究。

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 与骨科疾病之间的关联日益受到关注, 尤其在骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 和骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 方面。研究显示, Hcy 通过抑制胶原纤维之间的交联, 增加破骨细胞的活性和减少骨钙素表达, 影响骨基质的结构和骨质量^[4]。此外, Hcy 还与维生素 B12 和叶酸的代谢相关, 影响骨转换过程^[5]。在骨关节炎方面, Hcy 通过 SIRT1/AMPK/PGC-1 α 途径的下调导致线粒体功能障碍, 增加软骨细胞中的氧化应激和促凋亡反应。Hcy 还可通过增加基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的表达, 影响软骨细胞介导的矿化过程, 加剧软骨损伤, SIRT1 不足还与促炎细胞因子的表达升高有关, 加剧 OA 的炎症过程^[6]。本研究假设 Hcy 在 NONFH 的发生过程中亦发挥作用, 检测血清 Hcy 可能有助于早期诊断 NONFH, 并在临床进行相关, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1) NONFH 患者的临床症状、影像学检查、病例分析符合《中国成人股骨头坏死临床诊疗指南》(2020 年); (2) NONFH 患者符合国际骨循环协会 (Association for Research on Osteonecrosis, ARCO) 分期 I~IV 期的标准; (3) 受试者年龄 \geq 18 岁; (4) 无髋关节创伤史与手术史; (5) 病因限于单致病

因素, 包括酒精性、激素性、特发性。酒精性患者有超过 500 ml/周的酗酒史, 持续 5 年以上; 激素性患者有糖皮质激素使用史, 日摄入量超过 16 mg; 特发性患者无酗酒史、激素使用史、股骨头创伤史。

排除标准: (1) 有基础性疾病病史, 如高血压、糖尿病、高脂血症等; (2) 心、肺、肝、肾存在实质性病变; (3) 有代谢性骨病病史; (4) 近 1 周内服用药史; (5) 处于妊娠期和哺乳期妇女; (6) 临床数据缺失者。

1.2 一般资料

2023 年 1 月—2023 年 10 月就诊于山东省临沂市人民医院符合上述标准的 73 例 NONFH 患者列入患者组。同一时期于本院健康体检中心体检的 68 例健康查体者, 其各项临床资料符合健康标准, 列入正常人组。所有参与研究的对象均知情同意, 并签署参与本研究的相关文件。本研究已经获得临沂市人民医院伦理委员会的审核批准 (批准号: YX200380)。

1.3 检测方法

清晨空腹状态下抽取研究对象外周静脉血 5 ml, 将样本置于不含肝素的真空采血管中, 室温下放置 2 h, 离心机 4 $^{\circ}$ C 预冷 15 min, 设置 3 000 r/min, 离心 10 min, 抽取上清液分离血清, 将血清储存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中等待检测。

采用武汉华美公司生产的酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒检测受试者血清中 Hcy 浓度, 实验流程严格遵守制造商提供的使用说明进行实验操作。酶标板中分设标准品孔、研究组待测样品孔和对照组待测样品孔, 严格按说明书剂量依次加入生物素标记的抗体工作液、生物素标记的抗体工作液和底物溶液, 分别在 37 $^{\circ}$ C 恒温箱中进行孵育, 并在酶标板上覆盖专用板贴以防实验试剂蒸发影响检测结果精确度。反应终止 5 min 内使用酶标仪检测 OD 值。

1.4 评价指标

记录患者一般资料, 包括性别、年龄、身高、体重、体重指数 (body mass index, BMI)、病因及坏死侧别。采用疼痛视觉模拟评分 (Visual Analogue Scale, VAS)、Harris 评分评估参患者临床状态。行影像学检查, 根据 ARCO 分期标准对 NONFH 分期, 双侧 NONFH 患者取受累较严重一侧的 ARCO 分级。

1.5 统计学方法

本实验数据采用 SPSS 26.0 软件 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 统计软件进行统计分析, Origin2022 进行作图。呈现正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 三组及三组以上比较采用单因素方差分析; 资料呈非正态分布时, 采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, 等级资料分析采用秩和检验。血清指标与临床指标之间行 Pearson 或 Spearman 相关分析。采用受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 分析评估血清标志物预测 NONFH 的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者与正常人比较

患者与正常人两组间比较见表 1。患者组与正常人组在年龄、性别、BMI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ELISA 法定量检测 Hcy 浓度结果并进行组间分析, 患者组血清 Hcy 浓度明显高于正常人组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

指标	患者组 (<i>n</i> =73)	正常人组 (<i>n</i> =68)	<i>P</i> 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	52.9±12.1	50.0±12.2	0.950
性别 (例, 男/女)	43/30	38/30	0.717
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.3±2.8	24.5±3.1	0.663
VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	5.1±1.3	-	-
Harris 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	62.7±10.4	-	-
Hcy (nmol/ml, $\bar{x} \pm s$)	36.3±11.8	19.2±13.7	<0.001

2.2 患者血清 Hcy 指标分层比较

73 例 NONFH 患者按吸烟史、病因、患髌侧数、坏死区塌陷情况、ARCO 分期分类比较血清 Hcy 检测结果见表 2。是否吸烟两组患者间 Hcy 检测结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 激素性、酒精性、特发性所致 NONFH 三组患者间的 Hcy 检测结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但是, NONFH 累及双侧组的 Hcy 水平显著高于累及单侧组 ($P < 0.05$), 影像表现股骨头塌陷组 Hcy 水平显著高于非塌陷组 ($P < 0.05$)。按 ARCO 分期分组, 随 ARCO 分期等级递增 Hcy 水平显著升高, 各组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 73 例 NONFH 患者各临床指标与 Hcy 检验结果的分层比较
Table 2 Stratified comparison of Hcy based clinical conditions in the 73 NONFH patient

指标	分层 (例)	Hcy (nmol/ml)	<i>P</i> 值
吸烟	是 (<i>n</i> =26)	37.1±10.5	0.092
	否 (<i>n</i> =47)	35.9±12.6	
病因	酒精性 (<i>n</i> =27)	37.0±10.5	0.819
	激素性 (<i>n</i> =11)	37.5±13.5	
	特发性 (<i>n</i> =35)	35.4±12.5	
侧数	单髌 (<i>n</i> =39)	29.4±11.7	<0.001
	双髌 (<i>n</i> =34)	44.2±5.2	
塌陷程度	塌陷 (<i>n</i> =45)	43.7±4.5	<0.001
	未塌陷 (<i>n</i> =28)	24.4±10.1	
ARCO 分期	I (<i>n</i> =10)	15.1±2.4	<0.001
	II (<i>n</i> =18)	29.8±9.2	
	III (<i>n</i> =28)	42.1±4.4	
	IV (<i>n</i> =17)	46.2±3.5	

注: 坏死组双侧均患有 NONFH 者, 按 ARCO 分期较高的一侧进行分析。

2.3 患者的血清 Hcy 水平与其他临床资料相关分析

患者血清 Hcy 水平与其他临床指标相关性见表 3, 直线-散点图见图 1a~1c。相关分析结果显示, 患者的血清 Hcy 水平与 VAS 评分和 ARCO 分期等级呈显著正相关 ($P < 0.05$)。相反, 患者的血清 Hcy 水平与 Harris 评分呈显著负相关 ($P < 0.05$)。

表 3 Hcy 检测结果与其他临床资料相关分析
Table 3 Correlation analysis between Hcy assay results and other clinical data

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
VAS 评分	0.747	<0.001
Harris 评分	-0.706	<0.001
ARCO 分期	0.791	<0.001

2.4 血清 Hcy 水平预测 NONFH 的 ROC 分析

对 73 例患者与 68 例正常人血清 Hcy 水平的 ROC 分析结果见图 2。血清 Hcy 水平预测 NONFH 的敏感性为 67.1%, 特异性为 85.3%, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.818 (95%CI 0.751~0.886, $P < 0.05$)。

3 讨论

NONFH 是一种进行性骨疾病, 通常导致髌关节功能障碍和股骨头塌陷。在 NONFH 早期成骨细胞与破骨细胞活性发生显著变化^[7], 在股骨头坏死区中破骨细胞显著活跃, 在硬化区成骨细胞活性增加。另一

方面, 血管内皮损伤可导致局部微循环血栓, 进一步加剧坏死区缺血缺氧。在以上因素影响下, 局部骨吸收活跃、骨重塑出现微空洞、股骨头骨小梁力学性能与结构发生改变^[8]。在持续压力负荷下, 股骨头负重

区出现反复修复与反复骨折过程, 大量骨折与囊性变性在修复区出现最终导致股骨头塌陷^[9]。因此确立有效的股骨头局部微循环及骨代谢情况的评价指标对于早期 NONFH 诊断具有重要意义。

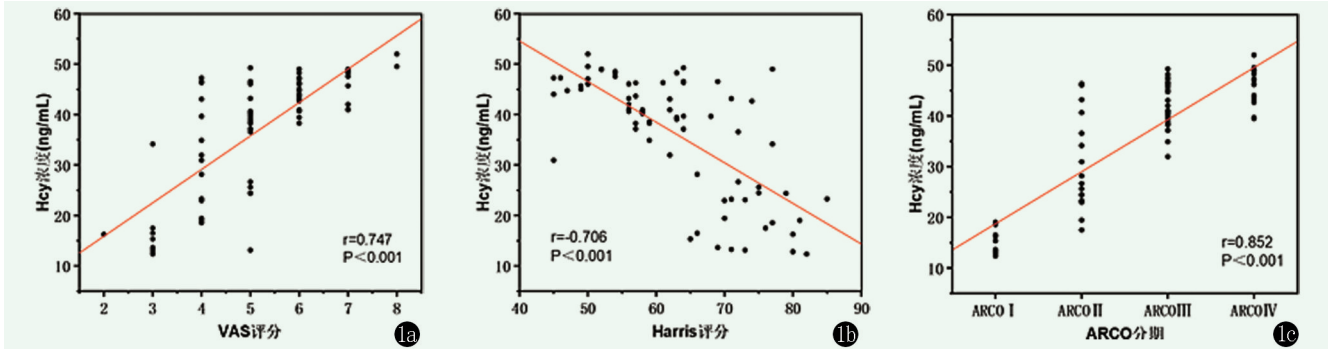


图 1 血清 Hcy 水平与其他临床资料的散点-直线图。1a: 血清 Hcy 水平与 VAS 评分; 1b: 血清 Hcy 水平与 Harris 评分; 1c: 血清 Hcy 水平与 ARCO 分期。

Figure 1. Scatter-line graph of serum Hcy level and other clinical data. 1a: Serum Hcy level and VAS score; 1b: Serum Hcy level and Harris score; 1c: Serum Hcy level and ARCO staging.

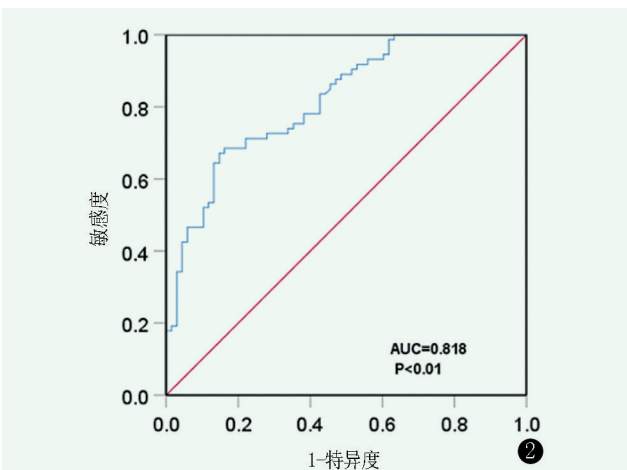


图 2 血清 Hcy 水平预测股骨头坏死的 ROC 曲线。

Figure 2. ROC curve of using serum Hcy level predicting avascular necrosis of the femoral head.

Hcy 是一类处于蛋氨酸代谢中间体的含硫非蛋白质氨基酸, 主要代谢途径包括转甲基化、再甲基化和转硫途径系统^[10]。Hcy 与蛋氨酸的转甲基化代谢循环途径调节 SAM 与 SAH 浓度使细胞甲基化平衡, 在甲基化平衡环境下 Hcy 可经由再甲基化和转硫途径系统转化为蛋氨酸或胱硫氨酸, 当细胞内蛋氨酸水平较低时, Hcy 通过酶蛋氨酸合酶再甲基化为蛋氨酸, 另一方面, 当细胞内蛋氨酸高水平时转硫途径系统通过胱硫氨酸 β 合酶 (CBS) 将 Hcy 转化为胱硫氨酸^[11], Hcy 的反应性巯基能够使 Hcy 获得促氧化剂作用, Hcy 促氧化应激作用使 Hcy 毒性的主要原因之一^[12]。

Hcy 转硫途径系统的硫代谢产物包括 GSH 与硫化氢 (H_2S), H_2S 是一种气体递质, 具有抗炎、抗氧

化和抗凋亡功能, 对骨代谢稳态起重要作用^[13, 14]。另一方面, 高水平 Hcy 损害成骨细胞中的抗氧化系统, Hcy 能够剂量依赖上调 ROS 生成加剧氧化应激并增强线粒体毒性调节成骨细胞凋亡^[15]。Hcy 可在骨表面累积降低骨小梁或海绵状骨密度^[16], 对骨生物力学稳态有严重影响。血浆 Hcy 水平是骨基质相关标志物, Zhu 等^[17]对 10 748 名受试者进行血浆水平检测, 发现 Hcy 水平与骨矿物质密度 (BMD) 呈负相关。高 Hcy 水平破坏骨骼稳态, 通过诱导成骨细胞凋亡, 促进破骨细胞活跃, 损害骨重塑及骨生物力学特性。Vijayan 等^[18]的研究表明 Hcy 可差异化影响骨骼中 NF- κ B 配体 (RANKL) 和骨保护素 (OPG) 合成, 使 OPG: RANKL 比率转变导致破骨细胞活性增加和骨质量降低。Park 等^[19]通过对内质网应激的研究证实高同型半胱氨酸血症可促进成骨细胞凋亡。Zhai 等^[15]通过 NaSH 和 Hcy 联合干预小鼠前成骨细胞 MC3T3-E1, 证明 Hcy 升高可促使线粒体 ROS 产生增多并引起线粒体损伤, 同样促进成骨细胞凋亡。另外, Esse 等^[20]的研究指出高 Hcy 水平可通过一氧化氮合成障碍、硫化氢信号通路失调、氧化应激、脂蛋白代谢紊乱、蛋白质 N-同型半胱氨酸化、细胞低甲基化等机制促进血管内皮功能障碍, 这也暗示了血 Hcy 水平与 NONFH 疾病进程的相关性。

本研究中探讨了 NONFH 患者 Hcy 水平在疾病早期诊断中的应用价值, 研究组 Hcy 水平显著高于对照组。股骨头塌陷双侧受累患者的 Hcy 水平显著高于单侧受累患者; 股骨头已塌陷患者的 Hcy 水平显

著高于未塌陷患者。随着 ARCO 分期的加重, 血清 Hcy 水平呈逐渐升高趋势。血清 Hcy 浓度与 VAS 评分及 ARCO 分期呈正相关, 与 Harris 评分呈负相关。绘制的 ROC 曲线显示, 血清 Hcy 水平在诊断股骨头坏死塌陷时有高的敏感性和特异性, 表明血清 Hcy 水平可预测 NONFH 疾病进展。

综上所述, 本研究评估了 Hcy 作为早期 NONFH 诊断生物标志物的潜在价值。但本研究亦存在局限性: (1) 依赖影像学资料进行 NONFH 的早期诊断存在准确性限制, 特别是在 I 期 NONFH 患者的识别上; (2) 缺乏关于 Hcy 水平随疾病进展的长期变化数据, 限制了对 NONFH 病理机制的全面理解。因此, 虽然 Hcy 在早期 NONFH 诊断中显示出潜力, 但需要进一步的研究以解决这些局限性, 优化诊断方法。

参考文献

- [1] 陈宁, 韦标方. 高位股骨头颈开窗植骨治疗中青年 Arco III 期股骨头坏死 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (7): 597-601. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.07.05.
Chen N, Wei BF. Strut bone grafting through femoral head-neck fenestration for ARCO stage III osteonecrosis of the femoral head in young and middle-aged [J]. Orthopedic Journal of China, 2020, 28 (7): 597-601. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.07.05.
- [2] Wen Z, Li Y, Cai Z, et al. Global trends and current status in osteonecrosis of the femoral head: a bibliometric analysis of publications in the last 30 years [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 897439. DOI: 10.3389/fendo.2022.897439.
- [3] Cai L, Wang Q, Chen C, et al. Research progress of immune cells regulating the occurrence and development of osteonecrosis of the femoral head [J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2022, 36 (11): 1428-1433. DOI: 10.7507/1002-1892.202204106.
- [4] De Martinis M, Ginaldi L, Sirufo MM, et al. Alarmins in osteoporosis, rage, II-1, and II-33 pathways: a literature review [J]. Medicina-Lithuania, 2020, 56 (3): 138. DOI: 10.3390/medicina56030138.
- [5] Bailey RL, van Wijngaarden JP. The role of B-vitamins in bone health and disease in older adults [J]. Curr Osteoporos Rep, 2015, 13 (4): 256-261. DOI: 10.1007/s11914-015-0273-0.
- [6] Ma CH, Chiu YC, Wu CH, et al. Homocysteine causes dysfunction of chondrocytes and oxidative stress through repression of Sirt1/Ampk pathway: a possible link between hyperhomocysteinemia and osteoarthritis [J]. Redox Biology, 2018, 15: 504-512. DOI: 10.1016/j.redox.2018.01.010.
- [7] 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.
- [8] 王宏润, 李宏宇, 韦明照. 基于三柱结构分型股骨头坏死的有限元研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (9): 832-836. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.09.14.
Wang HR, Li HW, Wei MZ, et al. 3D finite element analysis on femoral head necrosis based on three-column classification [J]. Orthopedic Journal of China, 2020, 28 (9): 832-836. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.09.14.
- [9] Wang C, Meng H, Wang Y, et al. Analysis of early stage osteonecrosis of the human femoral head and the mechanism of femoral head collapse [J]. Int J Biol Sci, 2018, 14 (2): 156-164. DOI: 10.7150/ijbs.18334.
- [10] Majumder A. Targeting homocysteine and hydrogen sulfide balance as future therapeutics in cancer treatment [J]. Antioxidants, 2023, 12 (8): 1520. DOI: 10.3390/antiox12081520.
- [11] Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (4): 1421. DOI: 10.3390/ijms21041421.
- [12] Sharma GS, Bhattacharya R, Singh LR. Functional inhibition of redox regulated heme proteins: a novel mechanism towards oxidative stress induced by homocysteine [J]. Redox Biolo, 2021, 46: 102080. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102080.
- [13] Saito M, Marumo K. The effects of homocysteine on the skeleton [J]. Curr Osteoporos Rep, 2018, 16 (5): 554-560. DOI: 10.1007/s11914-018-0469-1.
- [14] Vacek TP, Kalani A, Voor MJ, et al. The role of homocysteine in bone remodeling [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51 (3): 579-590. DOI: 10.1515/cclm-2012-0605.
- [15] Zhai Y, Behera J, Tyagi SC, et al. Hydrogen sulfide attenuates homocysteine-induced osteoblast dysfunction by inhibiting mitochondrial toxicity [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (10): 18602-18614. DOI: 10.1002/jcp.28498.
- [16] Behera J, Bala J, Nuru M, et al. Homocysteine as a pathological biomarker for bone disease [J]. J Cell Physiol, 2017, 232 (10): 2704-2709. DOI: 10.1002/jcp.25693.
- [17] Zhu Z, Liu C, Li X, et al. Association between plasma total homocysteine level within normal range and bone mineral density in adults [J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15 (1): 475. DOI: 10.1186/s13018-020-02012-x.
- [18] Vijayan V, Khandelwal M, Manglani K, et al. Homocysteine alters the osteoprotegerin/rankl system in the osteoblast to promote bone loss: pivotal role of the redox regulator forkhead O1 [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 61: 72-84. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.004.
- [19] Park SJ, Kim KJ, Kim WU, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in homocysteine-induced apoptosis of osteoblastic cells [J]. J Bone Miner Metab, 2012, 30 (4): 474-484. DOI: 10.1007/s00774-011-0346-9.
- [20] Esse R, Barroso M, Tavares DAI, et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (4): 867. DOI: 10.3390/ijms20040867.

(收稿:2023-11-01 修回:2023-12-12)

(同行评议专家: 祖德佩, 张伟, 张晔)

(本文编辑: 郭秀婷)