

• 文献综述 •

系统生物学技术在非创伤性股骨头坏死研究中的应用进展

张天晨¹ 夏天卫¹ 郑善斌¹ 肖添¹ 马勇¹ 沈计荣^{1△}

[摘要] 系统生物学技术通过整合基因组学、蛋白质组学和代谢组学,揭示了非创伤性股骨头坏死(NONFH)的分子调控网络。基因组研究表明,血管生成相关基因(VEGFA rs2010963、HIF-1 α 、IGF-1 rs35767/rs5742714/rs972936、miR-335、miR-132-3p)、脂代谢基因(PPAR γ rs2920502、LDLR rs14158/rs2738465、LPL、ABCB1 rs13233308/3435T/2677T/A)、骨代谢基因(RUNX2 rs3763190、MMP3 rs650108/rs522616、MMP14 rs2236302)及凝血相关基因(SERPINE1/PAI-1、eNOS、Factor V Leiden 突变)的遗传变异通过调控血管生成障碍、骨脂代谢失衡和血液高凝状态,显著影响疾病进程。蛋白质组学分析发现,软骨寡聚基质蛋白(COMP)和基质金属蛋白酶-13(MMP13)介导软骨基质降解,胎球蛋白 A(AHSG)与补体 C3/C4 调控炎症应答, α -2-巨球蛋白(A2M)缓解氧化损伤,白细胞介素-34(IL-34)促进破骨细胞分化。代谢组学鉴定出磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、L-酪氨酸和 L-亮氨酸等早期诊断标志物,证实丁酸盐通过激活 Wnt10b 通路促进骨再生,同时发现硫代谢紊乱及肠道菌群代谢产物(L-赖氨酸、葡萄糖酸)与疾病亚型相关。此外,单细胞测序等技术进一步解析了遗传与环境因素的交互作用机制。系统生物学技术构建了非创伤性股骨头坏死的多组学调控网络,为疾病的早期筛查和精准治疗提供了理论依据。

[关键词] 非创伤性股骨头坏死;代谢组学;基因组学;蛋白质组学;全基因组关联研究;系统生物学

[中图分类号] R681.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2025)07-0090-07

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.250716

Advances in the Application of Systems Biology Technologies in Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head Research

ZHANG Tianchen¹ XIA Tianwei¹ ZHENG Shanbin¹ XIAO Tian¹ MA Yong¹ SHEN Jirong^{1△}¹ Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China.

Abstract Systems biology technologies have elucidated the molecular regulatory network of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head (NONFH) through the integration of genomics, proteomics, and metabolomics. Genomic studies reveal that genetic variations in angiogenesis-related genes (VEGFA rs2010963, HIF-1 α , IGF-1 rs35767/rs5742714/rs972936, miR-335, miR-132-3p), lipid metabolism genes (PPAR γ rs2920502, LDLR rs14158/rs2738465, LPL, ABCB1 rs13233308/3435T/2677T/A), bone metabolism genes (RUNX2 rs3763190, MMP3 rs650108/rs522616, MMP14 rs2236302), and coagulation-related genes (SERPINE1/PAI-1, eNOS, Factor V Leiden mutation) significantly influence disease progression by regulating angiogenesis impairment, bone-lipid metabolic imbalance, and hypercoagulability. Proteomic analyses demonstrate that COMP and MMP13 mediate cartilage matrix degradation, AHSG and complement C3/C4 modulate inflammatory responses, A2M alleviates oxidative damage, and IL-34 promotes osteoclast differentiation. Metabolomic profiling identifies early diagnostic biomarkers including phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine, L-tyrosine, and L-leucine, confirming butyrate's role in promoting bone regeneration via Wnt10b pathway activation. Additionally, sulfur metabolic dysregulation and gut microbiota metabolites (L-lysine, gluconic acid) are associated with disease subtypes. Single-cell sequencing further deciphers the interaction mechanisms between genetic and environmental factors. Collectively, systems biology approaches have established a multi-omics regulatory framework for NONFH, providing theoretical foundations for early screening and precision therapeutics.

Keywords: non-traumatic osteonecrosis of the femoral head; metabolomics; genomics; proteomics; genome-wide association study (GWAS); systems biology

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82274552)

¹ 南京中医药大学附属医院(南京, 210023)

[△]通信作者 E-mail: joint66118@sina.com

系统生物学是一门整合多组学技术的学科,能够从整体层面揭示生物体复杂的生理与病理机制。近年来,随着各组学技术的不断发展,非创伤性股骨头坏死(NONFH)的研究已取得重要进展:基因组学利用单细胞测序等新兴技术突破了传统单因素分析的局限,揭示了环境因素(如激素和酒精暴露)与遗传变异的交互作用,并发现脂代谢异常、血管生成障碍和骨重塑失衡等多通路紊乱的级联效应;蛋白质组学阐明了炎症、氧化应激及细胞外基质重塑等过程的分子网络;代谢组学进一步鉴定出早期诊断标志物及代谢干预靶点,并发现肠道菌群代谢紊乱与疾病亚型的动态关联。据统计,我国 15 岁以上非创伤性股骨头坏死患者达 812 万,其发病与激素、酒精等危险因素密切相关,然而个体敏感性和耐受性存在显著差异(剂量悖论)^[1]。长久以来,相关研究者难以客观解释这一现象,直到系统生物学技术在非创伤性股骨头坏死发病机制研究中得到应用。当基因中的碱基发生改变时,会影响基因表达,改变编码蛋白功能,进而干扰代谢过程,最终导致疾病的发生。多项研究表明,系统生物学所包含的遗传变异在非创伤性股骨头坏死的发病中起到了关键作用^[2-4]。

1 系统生物学与非创伤性股骨头坏死

系统生物学包含基因组学、蛋白质组学和代谢组学等多组学数据,对非创伤性股骨头坏死的病理机制研究具有重要意义。基因组学研究发现,遗传变异通过调控血管生成、骨脂代谢等关键通路,显著增加非创伤性股骨头坏死的发病风险^[5]。蛋白质组学分析显示,非创伤性股骨头坏死患者血清和骨组织中存在显著的蛋白表达差异,并以炎症反应、氧化应激和细胞凋亡相关蛋白的失调最为突出^[6-7]。代谢组学进一步揭示非创伤性股骨头坏死患者体内存在多种代谢异常,包括氨基酸代谢、脂代谢、骨代谢等代谢通路的紊乱。这些异常与微循环障碍及骨细胞死亡密切相关^[8]。因此,系统生物学通过将基因组、蛋白质组和代谢组的数据整合,不仅揭示了非创伤性股骨头坏死的多因素交互网络,更为其早期遗传筛查、生物标志物检测及靶向治疗策略制定提供了理论支持。在系统生物学中,基因组学是其核心组成部分,能够解析遗传变异与非创伤性股骨头坏死易感性的关联机制,为后续的多组学研究奠定了重要基础。

2 基因组学与非创伤性股骨头坏死

基因组学是一门全面研究基因组结构与功能的学科,能够解析生物体内所有基因的序列和功能信息,而基因测序技术是探究非创伤性股骨头坏死遗传机制的重要工具。近年来,随着基因测序和鉴定技术的不断发展,特别是基因芯片和新一代测序技术(NGS)的广泛应用,基因组学研究进入了高通量、低成本、高准确

性和高度自动化的阶段,而这使大规模基因组测序成为了可能。在疾病研究常用的两种基因组学方法中,候选基因关联分析常用于检测特定人群基因组中已知功能基因的碱基和核苷酸序列变异,而全基因组关联研究(GWAS)则聚焦于分析与复杂疾病及表型相关的全基因变异。此外,单细胞测序、元基因组测序和古人类基因组测序等新兴技术,也为探究生命演化机制及疾病发生发展的过程提供了全新的研究视角。

成骨细胞(OB)凋亡、骨质疏松、骨内压升高、脂代谢紊乱、以及血管内凝血是非创伤性股骨头坏死公认的几种发病机制。基于这些机制的研究,代表性分子标志物的突破性发现成为了研究非创伤性股骨头坏死发病机制的关键进展。通过分析这些分子标志物编码基因在非创伤性股骨头坏死患者与健康人群间的遗传差异,有助于深入挖掘非创伤性股骨头坏死的易感基因。然而,随着基因组学研究的不断推进,研究人员发现非创伤性股骨头坏死在不同的病理阶段中相关基因的调控存在差异,而复杂的环境因素亦是疾病发生和发展中的重要一环^[9]。仅使用候选基因关联分析已难以全面揭示非创伤性股骨头坏死的所有易感或致病基因,也无法充分阐明其发病机制。因此,避免候选基因局限性的全基因组关联研究便逐渐在非创伤性股骨头坏死研究中得到了应用。

2.1 基于候选基因的关联分析对非创伤性股骨头坏死的研究

单核苷酸多态性(SNP)是遗传变异中最常见的一种,广泛存在于人类基因组中,占已知多态性的 90% 以上。通过高通量技术检测单核苷酸多态性位点,便可发现患者基因组水平上异常改变的碱基。基于候选基因单核苷酸多态性的关联分析在非创伤性股骨头坏死发病机制的研究中已取得一定成果。部分研究发现,血管生成、骨与脂代谢、凝血与纤溶系统的相关基因单核苷酸多态性与非创伤性股骨头坏死的发病密切相关,例如血管内皮生长因子(VEGF)、Ras 相关蛋白 1(Rap1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、脂蛋白脂肪酶(LPL)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)等基因的变异,可以影响血管生成、脂质沉积和血液凝固等过程,从而增加股骨头坏死的风险。因此,本文着重回顾与血管生成、骨与脂代谢、凝血与纤溶相关基因的单核苷酸多态性关联研究(如图 1 所示),从而为非创伤性股骨头坏死的发病机制研究提供参考。

2.2 成血管相关因子有关基因

血管生成相关基因的遗传变异所导致的微血管异常是非创伤性股骨头坏死血管稳态失衡的重要遗传基础。当股骨头内出现局部缺血和坏死时,髌软骨周围被观察到出现新生血管的长入,这一现象贯穿在股骨头缺血性坏死缺血阶段的早期到修复期的整个过程。

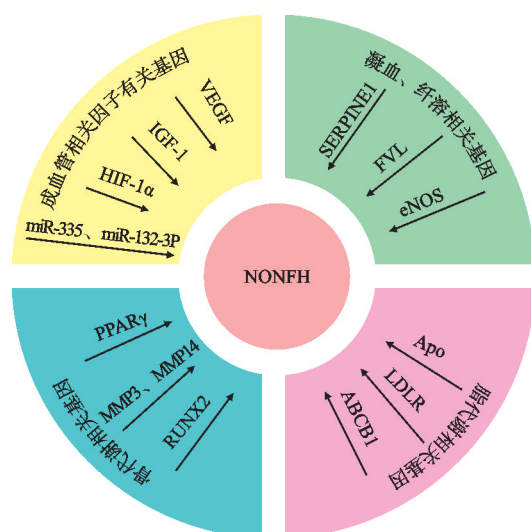


图1 与非创伤性股骨头坏死发病机制相关的部分基因示意图

新生血管的形成替代了原本支撑关节软骨的软骨下骨结构,导致股骨头塌陷。目前,成血管相关因子有关基因关联分析的部分研究成果包括:1)血管内皮生长因子具有促进血管新生和增加血管通透性的作用,是促进骨坏死修复的重要因子^[10-11]。Ma等^[12]在1762例受试者中对血管内皮生长因子A(VEGFA)的22个单核苷酸多态性进行了基因分型,并在单个标记和单倍型水平进行遗传关联分析,发现rs2010963与股骨头缺血性坏死显著相关,其上的C等位基因与血管内皮生长因子的高表达相关,相较G等位基因,增加了约20%的非创伤性股骨头坏死发生风险。2)低氧诱导因子1 α (HIF-1 α)是血管内皮生长因子的上游转录因子,在低氧环境下通过调控血管内皮生长因子来促进血管新生^[13]。3)胰岛素样生长因子-1(IGF-1)对细胞生长和分化具有调节作用,是成骨的重要因子。IGF-1可直接作用于血管内皮细胞,通过激活蛋白激酶B(AKT)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号通路,促进内皮细胞存活及其功能,进而调控血管新生。Wang等^[14]研究发现,IGF-1基因多态性(rs35767、rs5742714和rs972936)与非创伤性股骨头坏死风险显著相关。4)微小RNA(miRNA)与血管生成密切相关,其中miR-132-3p和miR-335可能在激素性股骨头坏死(SONFH)的发病中起重要作用^[15],有研究者进一步研究miRNA发现,miR-133a在激素性股骨头坏死患者中呈现高表达,抑制miR-133a能促进Runt相关转录因子2(RUNX2)表达,从而促进成骨^[16-17]。

2.3 骨、脂代谢相关基因

非创伤性股骨头坏死的病理进程与骨代谢重构及脂质稳态失衡存在显著关联。血脂异常可引发微血管脂肪栓塞,导致骨髓及骨细胞内脂质沉积,进而引起股骨头微循环障碍和缺血性坏死^[18]。临床观察激素性或酒精性股骨头缺血性坏死患者在塌陷期时,坏死区骨小梁结构几乎完全破坏,代替为暗黄色颗粒状泥沙

样组织。此外,骨髓间充质干细胞(BMSCs)在股骨头缺血性坏死进展中表现出成骨分化能力下降,包括增殖减弱、碱性磷酸酶活性降低及矿化能力受损,而成脂分化能力显著增强。值得注意的是,儿童特发性股骨头缺血性坏死患者由于髋软骨保留成骨潜力,可能部分代偿骨坏死导致的股骨头高度丢失。这提示在非创伤性股骨头坏死的病理进程中,损伤与修复失衡是非创伤性股骨头坏死快速进展至塌陷期的关键因素,而骨与脂代谢的失衡则是研究的核心。目前,关于与非创伤性股骨头坏死相关的骨和脂类代谢基因关联分析的研究主要集中在以下几个方面:1)PPAR γ 是核受体超家族的一员。PPAR γ 激活后参与胰岛素敏感性增强和脂肪细胞分化等过程,是能量代谢的重要调控因子。在骨组织中,PPAR γ 不仅调节成骨细胞分化,还促进破骨细胞(OC)增殖和活性。作为成脂转录因子,它还促使骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化。Song等^[19]对200例非创伤性股骨头坏死患者和177名健康对照者进行的单核苷酸多态性相关性分析显示,在非创伤性股骨头坏死患者中,PPAR γ 基因rs2920502位点的CC等位基因频率显著高于对照组,而GG等位基因频率则相对较低。Logistic回归分析进一步表明,该位点(G/C)的各等位基因与非创伤性股骨头坏死发病风险显著相关。2)载脂蛋白(Apo)是血浆脂蛋白的蛋白成分,负责结合和运输血脂,并促进其在体内各组织间的代谢与利用。目前已发现20余种Apo,包括载脂蛋白A(ApoA1、ApoA2、ApoA5)、载脂蛋白B(ApoB48、ApoB100)、载脂蛋白C(ApoC2、ApoC3)、载脂蛋白E(ApoE)、载脂蛋白H(ApoH)、载脂蛋白J(ApoJ)等。研究表明,ApoA1、ApoA5、ApoB、ApoE等基因的多态性与非创伤性股骨头坏死的发病关系密切^[20]。3)基质金属蛋白酶(MMPs)是一类能够降解骨组织及细胞外基质的酶,参与细胞外基质的修复和重塑。研究发现,MMP3基因rs650108位点的A/G-G/G等位基因可能会降低非创伤性股骨头坏死的发生风险,而rs522616的C/C等位基因则可能增加此风险^[21]。同一团队还发现,MMP14基因rs2236302的GG等位基因与激素性股骨头坏死的发病风险增加相关^[22]。此外,基质金属蛋白酶的天然抑制因子——基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)的六个单核苷酸多态性组成的单体型TCAGAC,与野生型CCGAAA相比,可以明显降低激素性股骨头坏死的发病风险^[23]。4)低密度脂蛋白受体(LDLR)基因能够调节人体血浆胆固醇水平,其失活与骨密度负相关^[24-25]。研究表明rs14158位点和rs2738465位点与低密度脂蛋白胆固醇水平显著相关^[26],提示其非创伤性股骨头坏死存在关联性^[27]。5)RUNX2是Runt相关基因家族的一员,为成骨细胞表型的中央控制基因,

RUNX2 的低表达会导致成骨细胞的外基质矿化受损^[28]并影响 HHIPL-2 导致成骨细胞的活性降低^[29-31]。研究发现,在非创伤性股骨头坏死患者中,RUNX2 基因 rs3763190(G/A)位点的 AA 等位基因显著高于健康对照组^[19]。6)ATP 结合盒亚家族 B 成员 1(ABCB1)基因是三磷酸腺苷结合盒(ABC)基因之一,该基因编码的蛋白质是一种常见的药物外排泵,具有减少细胞的药物积累,消除异种毒素,组织靶向性等重要功能^[32]。Wang 等^[33]收集了 710 份男性数据,其中男性病例组和健康男性组各占一半,将两组病例对照研究发现处于 ABCB1 基因中 rs13233308 位点的 T/C 等位基因是酒精性股骨头缺血性坏死(AIONFH)发病的危险因素。与之对应,ABCB1 基因中的 3435T 和 2677T/A 等位基因被另一研究发现能显著降低激素性股骨头坏死的发病风险^[34]。

2.4 凝血、纤溶相关基因

凝血功能异常是非创伤性股骨头坏死发生的关键诱因。国际骨循环组织(ARCO)指出,股骨头缺血性坏死的发生是由于股骨头血供中断或受损,导致骨细胞和骨髓成分死亡并修复,最终导致的股骨头结构变化和塌陷。而在此过程中,血液处于高凝低纤溶状态,并造成股骨头内静脉压增高,进而影响股骨头血供^[35-36]。弥散性血管内凝血被认为是激素性股骨头坏死的直接原因^[37-38],因此凝血与纤溶系统在非创伤性股骨头坏死病理过程中相关基因的关联分析成为了研究热点。目前,相关研究成果包括:1)丝氨酸蛋白酶抑制剂 E1(SERPINE1)编码基因,其能编码纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1),其作用是抑制纤维蛋白降解,维持凝血和纤溶系统的平衡^[39]。2)eNOS 基因的单核苷酸多态性与非创伤性股骨头坏死的发生相关,这一发现已得到多个研究证实^[40-42]。3)凝血因子 V(Factor V)能结合活化的血小板,从而促进凝血,是凝血的重要辅助因子。研究发现凝血因子 V 基因 Leiden 突变(FVL)与股骨头坏死显著相关,该突变导致核苷酸位置 1691 处的 G 等位基因被 C 等位基因取代,这使得发生股骨头坏死的风险提高了 4 倍^[43]。

3 蛋白质组学和非创伤性股骨头坏死

蛋白质组学技术通过系统性分析组织和血清蛋白质表达谱,能够有效识别非创伤性股骨头坏死的特征性差异蛋白。该方法不仅能够整合基因组和转录组数据,还可通过直接鉴定和量化组织或细胞中的蛋白质,将分子变化与表型特征相关联,为阐明疾病病因和发病机制提供了重要依据^[44-45]。

目前研究发现,与非创伤性股骨头坏死相关的关键蛋白质包括:1)软骨寡聚基质蛋白(COMP)是一种由软骨细胞分泌的细胞外基质蛋白,广泛分布于软骨成纤维细胞、肌腱和韧带等组织中。研究表明髋关节

软骨破坏是非创伤性股骨头坏死恶化的关键因素^[46]。Gong 等^[47]通过 Mankin 评分评估非创伤性股骨头坏死患者与对照组的软骨退化程度,并检测软骨寡聚基质蛋白表达水平,发现其与 Mankin 评分正相关。受试者工作特征曲线(ROC)分析进一步证实,股骨头坏死过程中存在软骨损伤和软骨寡聚基质蛋白高分分泌现象,且软骨寡聚基质蛋白水平随非创伤性股骨头坏死病程进展而升高。2)基质金属蛋白酶 13(MMP13)是降解 2 型胶原蛋白的关键酶。Song 等^[48]发现非创伤性股骨头坏死患者中 MMP13 表达上调,提示其可能通过加速软骨退化而加重非创伤性股骨头坏死病情。3)胎球蛋白-A(AHSG)是一种急性期反应蛋白,具有调节损伤和感染相关炎症反应的作用。研究表明,股骨头缺血性坏死患者体内 AHSG 水平升高可能是一种保护机制,旨在减轻早期阶段有害炎症因子对软骨的损伤^[48-49]。4) α -2-巨球蛋白(A2M)是一种广谱蛋白酶抑制剂,具有调节氧化应激的作用。Kerachian 等^[50]通过 Affymetrix 外显子阵列分析发现,皮质类固醇诱导的大鼠股骨头缺血性坏死可能由 A2M 介导。Fang 等^[51]研究发现,A2M 过表达可通过激活 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2(Keap1/Nrf2)信号通路,促进抗炎巨噬细胞增殖,调节氧化应激和细胞凋亡,从而显著缓解股骨头缺血性坏死症状。5)补体成分 C3 和 C4 是补体系统的关键蛋白质,其降解产物由巨噬细胞和肝细胞产生,参与免疫防御和炎症反应。Wu 等^[52]发现股骨头缺血性坏死患者血清中 C3 前体水平升高,提示其在炎症、坏死和细胞凋亡的平衡中发挥重要作用。Chen 等^[44]进一步研究发现,激素性股骨头坏死患者 C3 和 C4 水平显著降低,这可能与类固醇的免疫抑制作用有关,因为过量的类固醇可抑制补体激活和免疫复合物形成^[53]。6)白细胞介素-34(IL-34)是一种细胞因子,属于白介素家族。Wang 等^[54]研究表明,IL-34 可通过激活细胞外信号调节激酶(ERK)、信号转导与转录激活因子 3(STAT3)和非经典核因子 κ B(NF- κ B)信号通路促进破骨细胞分化,进而加重类固醇诱导的股骨头缺血性坏死。因此,IL-34 可成为潜在的治疗靶点。

4 代谢组学与非创伤性股骨头坏死

代谢组学是继基因组学和蛋白质组学之后发展的一门新兴学科,通过系统性分析生物体内小分子代谢物,来揭示生物体的代谢调控机制^[55-56]。代谢组学能将基因组和蛋白组的结果放大,并通过对代谢组的定性和定量分析与特定表型建立相关性。但代谢物在生物体中的相似度较高,更具普适性。

Ren 等^[57]对 30 只糖皮质激素醋酸泼尼松龙诱发的激素性股骨头坏死兔血清代谢物进行了血清样本的代谢组学分析,发现磷脂酰胆碱是主要的差异代谢产

物,并用实验证实了 SNONFH 的关键病理机制与脂质代谢紊乱相关。此外,研究显示,溶血磷脂酰胆、L-酪氨酸和 L-亮氨酸的组合对早期非创伤性股骨头坏死的诊断具有显著价值。Tyagi 等^[58]通过给予性腺正常的年轻小鼠李糖乳杆菌(LGG)或丁酸盐,来刺激骨小梁体积的增长,发现短链脂肪酸(SCFA)中的丁酸盐能增强活化 T 细胞核因子 1(NFAT1)和母体抗人球蛋白结构域蛋白 3(SMAD3)与 Wnt 10b 启动子的结合,导致 Wnt 配体 Wnt 10b 的产生增加,这表明 LGG 或丁酸盐可能可以作为增强骨粘附的治疗策略,对非创伤性股骨头坏死的治疗具有一定的潜力。Yang 等^[59]利用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UHPLC/Q-TOF-MS)技术并结合多元统计分析,发现非创伤性股骨头坏死患者尿液中的差异代谢物,发现硫代谢、半胱氨酸与蛋氨酸代谢、甘油磷脂代谢和组氨酸代谢的上调或下调与非创伤性股骨头坏死的致病相关。高四川等^[60]识别出 28 种与非创伤性股骨头坏死相关的差异代谢物,其中二丙基二硫化物、三甲基硒和氨基甲酸被认为是潜在的诊断标志物。Xu 等^[61]对 22 例非创伤性股骨头坏死患者和 23 例健康者的血清样本进行分析,发现甘油磷脂和丙酮酸的代谢与非创伤性股骨头坏死的发病密切相关。Zheng 等^[1]通过对 68 例非创伤性股骨头坏死患者(32 例类固醇诱导型,36 例酒精诱导型)的粪便样本进行宏基因组测序和液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)代谢组学分析,发现两类患者的粪便代谢谱存在显著差异。研究显示酒精诱导型非创伤性股骨头坏死患者 L-赖氨酸和氧戊二酸水平显著升高,而类固醇诱导型则表现为葡萄糖酸和磷酸水平升高。最新研究证实,非创伤性股骨头坏死的疾病进展与肠道菌群组成密切相关,提示上述代谢物可能在非创伤性股骨头坏死发病机制中发挥重要作用。Yan 等^[62]进一步采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)技术对 32 名健康对照受试者和 91 名不同亚组的血浆脂质组学进行全面检测和分析,鉴定出 22 种差异表达脂质,其中三酰甘油脂质化合物、4-氨基苯甲酸的水平变化最为显著。

脂质代谢紊乱是股骨头缺血性坏死的主要特征,外泌体脂质代谢组学可能成为揭示股骨头缺血性坏死脂质代谢变化的重要手段^[63]。Narayanan 等^[64]基于 69 例股骨头缺血性坏死患者与 71 例健康对照的临床数据库开展研究。通过质谱分析发现,股骨头缺血性坏死组血浆中蛋氨酸-同型半胱氨酸途径、尿素循环及多胺代谢产物水平显著升高。显微/常规拉曼光谱对比显示骨基质成分比例异常,组织病理学、免疫组化及扫描电镜进一步揭示其超微结构改变,包括小梁连接断裂、微裂纹形成、蠕变替代现象及死骨区出现。CT 扫描进一步证实股骨头缺血性坏死组骨密度显著降

低。综合表征表明,病变骨存在广泛骨重塑现象,这可能与这些样本骨钙素表达增加有关。

非创伤性股骨头坏死的病理机制涉及遗传易感性、代谢紊乱及局部微环境失衡等多重因素。现有研究表明,关键信号通路与非创伤性股骨头坏死的关联多呈间接性^[65],对此,基于系统生物学技术的相关研究揭示了环境暴露与遗传变异的交互作用,并识别出骨与脂代谢紊乱、血管生成障碍、凝血-纤溶系统失衡等关键生物标志。然而,非创伤性股骨头坏死进程中遗传变异、代谢异常及血管病变的交互联系尚需阐明。未来研究应深入解析各组学间的互作网络,这对完善疾病理论和指导治疗具有重要价值。

参考文献

- [1] ZHENG Q Y, TAO Y, GENG L, et al. Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head induced by steroid and alcohol exposure is associated with intestinal flora alterations and metabolomic profiles[J]. J Orthop Surg Res, 2024, 19(1): 236.
- [2] KUMAR P, RATHOD P M, AGGARWAL S, et al. Association of specific genetic polymorphisms with atraumatic osteonecrosis of the femoral head: a narrative review[J]. Indian J Orthop, 2022, 56(5): 771-784.
- [3] CHEN W M, LIU Y F, LIN M W, et al. Autosomal dominant avascular necrosis of femoral head in two Taiwanese pedigrees and linkage to chromosome 12q13[J]. Am J Hum Genet, 2004, 75(2): 310-317.
- [4] WANG T, AZEDDINE B, MAH W, et al. Osteonecrosis of the femoral head: genetic basis[J]. Int Orthop, 2019, 43(3): 519-530.
- [5] LEE Y J, LEE J S, KANG E H, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms in patients with steroid-induced femoral head osteonecrosis[J]. J Orthop Res, 2012, 30(1): 21-27.
- [6] WANG F, MIN H S, SHAN H, et al. IL-34 aggravates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head via promoting osteoclast differentiation[J]. Immune Netw, 2022, 22(3): e25.
- [7] LIU X, LI Q, SHENG J, et al. Unique plasma metabolomic signature of osteonecrosis of the femoral head[J]. J Orthop Res, 2016, 34(7): 1158-1167.
- [8] KURODA T, TANABE N, WAKAMATSU A, et al. High triglyceride is a risk factor for silent osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(12): 2071-2077.
- [9] HUANG G, ZHAO G, XIA J, et al. FGF2 and FAM201A affect the development of osteonecrosis of the femoral head after femoral neck fracture[J]. Gene, 2018, 652: 39-47.
- [10] DIOMEDE F, MARCONI G D, CAVALCANTI M, et al. VEGF/VEGF-R/RUNX2 upregulation in human periodontal ligament stem cells seeded on dual acid etched titanium disk[J]. Materials (Basel), 2020, 13(3): 706.
- [11] MAES C, GOOSSENS S, BARTUNKOVA S, et al. In-

- creased skeletal VEGF enhances beta-catenin activity and results in excessively ossified bones[J]. *Embo J*, 2010, 29(2):424-441.
- [12] MA W, XIN K, CHEN K, et al. Relationship of common variants in VEGFA gene with osteonecrosis of the femoral head: a Han Chinese population based association study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):16221.
- [13] WEI H, CAO C, WEI X, et al. Circular RNA circVEGFC accelerates high glucose-induced vascular endothelial cells apoptosis through miR-338-3p/HIF-1 α /VEGFA axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(14):14365-14375.
- [14] WANG J, LIU H, ZHANG Q. IGF-1 polymorphisms modulate the susceptibility to osteonecrosis of the femoral head among Chinese Han population[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(23):e15921.
- [15] YUE J, WAN F, ZHANG Q, et al. Effect of glucocorticoids on miRNA expression spectrum of rat femoral head microcirculation endothelial cells[J]. *Gene*, 2018, 651(1):26-33.
- [16] 杨森林, 张国秋, 李超, 等. miR-133a 调控 RUNX2/BMP2 信号通路参与激素性股骨头坏死的机制[J]. *中国医科大学学报*, 2023, 52(11):984-991.
- [17] CASTAÑO I M, RAFTERY R M, CHEN G, et al. Rapid bone repair with the recruitment of CD206⁽⁺⁾ M2-like macrophages using non-viral scaffold-mediated miR-133a inhibition of host cells[J]. *Acta Biomater*, 2020, 109(2):67-79.
- [18] LIU G, WANG J, YANG S, et al. Effect of a porous tantalum rod on early and intermediate stages of necrosis of the femoral head[J]. *Biomed Mater*, 2010, 5(6):065003.
- [19] SONG Y, DU Z, REN M, et al. Association of gene variants of transcription factors PPAR γ , RUNX2, osterix genes and COL2A1, IGFBP3 genes with the development of osteonecrosis of the femoral head in Chinese population[J]. *Bone*, 2017, 101(10):4-12.
- [20] YUAN L, LI W, WANG X, et al. The relationship between genetic polymorphisms in apolipoprotein E (ApoE) gene and osteonecrosis of the femoral head induced by steroid in Chinese Han population[J]. *Genes Genomics*, 2018, 40(2):225-231.
- [21] QI Y, ZHU Y, CAO Y, et al. Association between MMP-3 polymorphisms among Chinese patients with osteonecrosis of the femoral head[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65):108859-108866.
- [22] QI Y, WANG J, SUN M, et al. MMP-14 single-nucleotide polymorphisms are related to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in the population of Northern China[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(2):e00519.
- [23] WANG J, AN F, CAO Y, et al. Association of TIMP4 gene variants with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in the population of Northern China[J]. *Peer J*, 2019, 7:e6270.
- [24] YANG T, WILLIAMS B O. Low-density lipoprotein receptor-related proteins in skeletal development and disease[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(3):1211-1228.
- [25] MANDAL C C. High cholesterol deteriorates bone health: new insights into molecular mechanisms[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6:165.
- [26] VAN ZYL T, JERLING J C, CONRADIE K R, et al. Common and rare single nucleotide polymorphisms in the LDLR gene are present in a black South African population and associate with low-density lipoprotein cholesterol levels[J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(2):88-94.
- [27] ZHANG G M, WANG M Y, LIU Y N, et al. Functional variants in the low-density lipoprotein receptor gene are associated with clear cell renal cell carcinoma susceptibility[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(12):1241-1248.
- [28] ZARJOU A, JENEY V, AROSIO P, et al. Ferritin ferroxidase activity: a potent inhibitor of osteogenesis[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(1):164-172.
- [29] HOU J M, XUE Y, LIN Q M. Bovine lactoferrin improves bone mass and microstructure in ovariectomized rats via OPG/RANKL/RANK pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(10):1277-1284.
- [30] CORNISH J, CALLON K E, NAOT D, et al. Lactoferrin is a potent regulator of bone cell activity and increases bone formation in vivo[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(9):4366-4374.
- [31] YANG Q, JIAN J, ABRAMSON S B, et al. Inhibitory effects of iron on bone morphogenetic protein 2-induced osteoblastogenesis[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(6):1188-1196.
- [32] SKINNER K T, PALKAR A M, HONG A L. Genetics of ABCB1 in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(17):4236.
- [33] WANG Y, YANG X, SHI J, et al. Combination analysis of NOS3, ABCB1 and IL23R polymorphisms with alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head risk in Chinese males[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20):33770-33778.
- [34] ZHOU Z, HUA Y, LIU J, et al. Association of ABCB1/MDR1 polymorphisms in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head: evidence for a meta-analysis[J]. *Gene*, 2015, 569(1):34-40.
- [35] FANG S H, LI Y F, JIANG J R, et al. Relationship of α 2-macroglobulin with steroid-induced femoral head necrosis: a Chinese population-based association study in South-east China[J]. *Orthop Surg*, 2019, 11(3):481-486.
- [36] BOSS J H, MISSELEVICH I. Osteonecrosis of the femoral head of laboratory animals: the lessons learned from a comparative study of osteonecrosis in man and experimental animals[J]. *Vet Pathol*, 2003, 40(4):345-354.
- [37] WANG A, REN M, WANG J. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature[J]. *Gene*, 2018, 671(10):3-9.
- [38] 严其凯, 张文贤, 李佳霖, 等. 激素性股骨头坏死发病机制研究进展[J]. *西部中医药*, 2024, 37(10):71-78.

- [39] LI Y, LIU F X, YUAN C, et al. Association between plasminogen activator inhibitor gene polymorphisms and osteonecrosis of the femoral head susceptibility: a case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(42): e7047.
- [40] ZHOU Z C, GU S Z, WU J, et al. VEGF, eNOS, and ABCB1 genetic polymorphisms may increase the risk of osteonecrosis of the femoral head[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 13688-3698.
- [41] SONG G G, LEE Y H. Association of eNOS polymorphisms with susceptibility to osteonecrosis of the femur head: a meta-analysis[J]. *Z Rheumatol*, 2017, 76(3): 267-273.
- [42] LIN R L C, SUNG P H, WU C T, et al. Decreased ankyrin expression is associated with repressed eNOS signaling, cell proliferation, and osteogenic differentiation in osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2022, 104(Suppl 2): 2-12.
- [43] SHANG X, LUO Z, LI X, et al. Meta-analysis of factor V Leiden G1691A polymorphism and osteonecrosis of femoral head susceptibility[J]. *Biomed Rep*, 2013, 1(4): 594-598.
- [44] CHEN Y, ZENG C, ZENG H, et al. Comparative serum proteome expression of the steroid-induced femoral head osteonecrosis in adults[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(1): 77-83.
- [45] PENG X, MA Y, WANG Q, et al. Serum amyloid A correlates with the osteonecrosis of femoral head by affecting bone metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 767243.
- [46] MAGNUSSEN R A, GUILAK F, VAIL T P. Cartilage degeneration in post-collapse cases of osteonecrosis of the human femoral head: altered mechanical properties in tension, compression, and shear[J]. *J Orthop Res*, 2005, 23(3): 576-583.
- [47] GONG S D, CHEN X J, CHEN Z Q, et al. Elevated plasma cartilage oligomeric matrix protein (COMP) level are associated with the progression of non-traumatic osteonecrosis of femoral head[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490(2): 14-21.
- [48] SONG J, WU J, POULET B, et al. Proteomics analysis of hip articular cartilage identifies differentially expressed proteins associated with osteonecrosis of the femoral head[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(7): 1081-1092.
- [49] WANG H, SAMA A E. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(5): 625-633.
- [50] KERACHIAN M A, COURNOYER D, HARVEY E J, et al. New insights into the pathogenesis of glucocorticoid-induced avascular necrosis: microarray analysis of gene expression in a rat model[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3): R124.
- [51] FANG S, WU S, CHEN P. α -2-macroglobulin mitigates glucocorticoid-induced osteonecrosis via Keap1/Nrf2 pathway activation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 225(50): 1-16.
- [52] WU R W, WANG F S, KO J Y, et al. Comparative serum proteome expression of osteonecrosis of the femoral head in adults[J]. *Bone*, 2008, 43(3): 561-566.
- [53] LUUKKAINEN R, HAKALA M, SAJANTI E, et al. Predictive value of synovial fluid analysis in estimating the efficacy of intra-articular corticosteroid injections in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51(7): 874-876.
- [54] WANG X, CAI W, LIU Y, et al. Exploring biomarkers associated with severity of knee osteoarthritis in Southern China using widely targeted metabolomics[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1): 953.
- [55] RINSCHEN M M, IVANISEVIC J, GIERA M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(6): 353-367.
- [56] ZHANG J, FENG D, LAW H K, et al. Integrative analysis of gut microbiota and fecal metabolites in rats after prednisone treatment[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(3): e0065021.
- [57] 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): 7984-7995.
- [58] TYAGI A M, YU M, DARBY T M, et al. The microbial metabolite butyrate stimulates bone formation via T regulatory cell-mediated regulation of Wnt10b expression[J]. *Immunity*, 2018, 49(6): 1116-1131.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] XU Z W, XU K M, DING S J, et al. Serum metabolomic study for detecting biomarkers of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *Metabolomics*, 2017, 13: 73.
- [62] YAN Y, WANG J, HUANG D, et al. Plasma lipidomics analysis reveals altered lipids signature in patients with osteonecrosis of the femoral head[J]. *Metabolomics*, 2022, 18(2): 14.
- [63] RADKE S, BATTMANN A, JATZKE S, et al. Expression of the angiogenic proteins CYR61, CTGF, and VEGF in osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Orthop Res*, 2006, 24(5): 945-952.
- [64] NARAYANAN A, KHANCHANDANI P, BORKAR R M, et al. Avascular necrosis of femoral head: a metabolomic, biophysical, biochemical, electron microscopic and histopathological characterization [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10721.
- [65] BOYLE E A, LI Y I, PRITCHARD J K. An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1177-1186.

(收稿日期: 2024-10-14)