

• 论 著 •

股骨颈骨折内固定术后血清学指标 PAI-1 作为股骨头坏死并发症风险因素的探究^{*}

高 扬, 刘 峰, 董海鹏, 王亚倩, 刘 超

石家庄市第三医院创伤一科, 河北石家庄 050000

摘 要:目的 探究股骨颈骨折内固定术后股骨头坏死的风险因素,明确血清学指标纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)对股骨头坏死的预测价值。方法 纳入该院 2021 年 1 月至 2022 年 1 月收治的股骨颈骨折内固定术患者 95 例。获取患者相关临床信息,并检测患者术前,术后 1、2 和 3 d 血清 PAI-1 水平;术后随访 1 年时间,根据患者是否发生股骨头坏死将患者分为坏死组和无坏死组;在术后 1 年收集所有患者视觉模拟评分(VAS)、西安大略麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)和 Harris 髋关节评分(HHS)情况;比较坏死组和无坏死组患者的临床信息和术前、术后血清 PAI-1 水平差异,明确股骨头坏死的相关风险因素并进行 Logistic 回归分析;探究术后血清 PAI-1 水平与患者 VAS、WOMAC 和 HHS 之间的关系;绘制血清 PAI-1 作为股骨头坏死预测指标的受试者工作特征(ROC)曲线,明确其预测价值。结果 坏死组和无坏死组 Garden 分型、复位质量比较差异有统计学意义($P < 0.05$),坏死组术后 1、2 d 血清 PAI-1 水平均高于无坏死组($P < 0.05$);患者术后 1、2 d 血清 PAI-1 水平与 VAS 和 WOMAC 呈正相关($P < 0.05$),与 HHS 呈负相关($P < 0.05$);Logistic 回归分析结果显示,术后 1、2 d 血清 PAI-1 水平升高是股骨头坏死的危险因素($P < 0.05$);ROC 曲线结果显示,术后 2 d 血清 PAI-1 水平相较于术后 1 d 血清 PAI-1 水平预测价值更高,术后 2 d 血清 PAI-1 水平预测股骨头坏死的最佳截断值为 44.8 ng/L,灵敏度为 68.49%,特异度为 86.36%,曲线下面积(AUC)为 0.807。结论 股骨颈骨折内固定术后 1、2 d 血清 PAI-1 水平可用于预测术后股骨头坏死的发生,尤其是术后 2 d 血清 PAI-1 水平。

关键词:股骨颈骨折; 内固定术; 纤溶酶原激活物抑制剂-1; 股骨头坏死

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.004

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)01-0017-06

文献标志码:A

Serological index PAI-1 as risk factor of complications of femoral head necrosis after internal fixation of femoral neck fracture^{*}

GAO Yang, LIU Feng, DONG Haipeng, WANG Yaqian, LIU Chao

No. 1 Department of Trauma, Shijiazhuang Third Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of femoral head necrosis after internal fixation of femoral neck fracture, and to clarify the predictive role of serological index plasminogen activator inhibitors-1 (PAI-1) on femoral head necrosis. **Methods** A total of 95 patients undergoing internal fixation for femoral neck fracture were included in the study. Relevant clinical information of patients was obtained and the serum PAI-1 levels of the patients before surgery, 1, 2, and 3 days after surgery were detected. After 1-year follow-up, patients were divided into necrosis group and non-necrosis group according to the occurrence of femoral head necrosis. Visual Analog Scale (VAS), Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC), and Harris Hip Score (HHS) were conducted in all patients one year after the surgery. The differences of basic clinical information and serum PAI-1 levels before and after the surgery between necrosis group and non-necrosis group were compared, and Logistic regression analysis was performed to identify the relevant risk factors for femoral head necrosis. The relationships between the PAI-1 level after operation and the VAS, WOMAC, and HHS scores of patients were figured out. The receiver operating characteristic (ROC) curve of serum PAI-1 as a predictive indicator for femoral head necrosis was drawn to clarify its predictive value. **Results** Garden classification and reduction quality between the necrosis group and the non-necrosis group were risk factors for femoral head necrosis ($P < 0.05$). The serum PAI-1 at 1 day and 2 days after surgery in the necrosis group were significantly higher than that in the non-necrosis group ($P < 0.05$). The level of PAI-

^{*} 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20231642)。

作者简介:高扬,男,主治医师,主要从事骨外科方向的研究。

1 at 1 day and 2 days after surgery was positively correlated with VAS and WOMAC($P<0.05$), and negatively correlated with HHS ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the increase of serum PAI-1 level at 1 day and 2 days after surgery were risk factors for femoral head necrosis ($P<0.05$). The ROC curve showed that serum PAI-1 level at 2 days after surgery had higher predictive value than that at 1 day after surgery, and the cut-off value was 44.8 ng/L, the sensitivity was 68.49%, the specificity was 86.36%, and the area under the curve (AUC) was 0.807. **Conclusion** The serum PAI-1 level at 1 day and 2 days after internal fixation of femoral neck fracture could be used to predict the occurrence of femoral head necrosis, especially the serum PAI-1 levels at 2 days after surgery.

Key words: femoral neck fracture; internal fixation; plasminogen activator inhibitors-1; femoral head necrosis

股骨颈骨折是常见的髋部骨折类型, 致伤原因常为车祸伤、坠落伤等高能量损伤, 且患者大多为中老年人。据报道, 2009—2019 年全球髋部骨折发病率翻了 1 倍, 而从 2018—2050 年, 亚洲髋部骨折的发病率预计将再翻 1 倍, 且每年的医疗成本将达到 150 亿美元^[1]。对于这类患者来说, 股骨颈骨折通常代表着改变生活的事件, 据统计, 股骨颈骨折后 1 年内只有 40%~60% 的患者能恢复骨折前的活动能力^[2]。除股骨颈骨折本身外, 骨折后的股骨头坏死也是影响患者功能恢复的主要原因。

股骨颈骨折的常用治疗手段是切开复位内固定。内固定术可以获得确切复位效果, 但手术造成的局部创伤也会影响股骨颈脆弱的血液供应系统, 增加股骨头坏死风险^[3], 据报道, 术后股骨头坏死发生率可达 10%~30%^[4]。近年来, 研究人员提出股骨颈骨折内固定术后发生股骨头坏死的风险因素有骨折分型、围术期治疗方法及康复锻炼等因素^[5]。但是, 目前临床仍缺乏早期预测内固定术后股骨头坏死的方法。早期预测内固定术后股骨头坏死发生风险, 可在髋关节发生严重破坏前行保髋手术, 并将髋关节 7 年存活率提高到 88%^[6]。因此, 早期预测股骨颈骨折患者内固定术后股骨头坏死有重要意义, 有助于指导医生术后随访及早期发现, 以及时治疗股骨头坏死。

纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1) 是重要的纤溶系统调控因子, 与创伤后血液高凝状态有关^[7]。研究发现, 患者创伤后早期血清 PAI-1 水平明显升高, 且与损伤严重程度有关^[8]。而在股骨颈骨折患者中, 过表达的 PAI-1 反过来可能影响局部血液供应, 加重股骨头局部缺血, 最终增加股骨颈骨折患者内固定术后股骨头坏死的风险。因此, 患者术后早期 PAI-1 水平可能是预测股骨颈骨折内固定术后股骨头坏死风险的可靠血清学指标。本课题组对 95 例接受内固定手术的股骨颈骨折患者开展前瞻性研究, 探究内固定术后股骨头坏死的风险因素并明确血清学指标 PAI-1 对股骨头坏死风险和生命质量的预测作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月于本院接受复位内固定手术的股骨颈骨折患者 95 例。

纳入标准: (1) 符合《成人股骨颈骨折诊治指南》^[9] 中股骨颈骨折诊断标准; (2) 符合内固定术指征并行相应治疗; (3) 随访时间 > 1 年且资料完整。排除标准: (1) 病理性骨折或陈旧性骨折; (2) 合并骨性关节炎、肿瘤等疾病; (3) 存在长期酗酒、应用大剂量激素等不良因素。术后 1 年时根据患者股骨头坏死情况将其分为坏死组 (22 例) 和无坏死组 (73 例)。本研究经本院伦理委员会审核批准同意后实施, 患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 对入组患者基本临床信息进行收集, 包括性别、年龄、Garden 分型、受伤至复位间隔时间、复位质量等。受伤至复位时间间隔可分为 ≤ 1 d 和 > 1 d。复位质量由主刀医生根据骨折断端正侧位影像学位置来判断, 质量从高到低分为 I ~ IV 级。

1.2.2 血清 PAI-1 水平检测 术前及术后 1、2、3 d 分别采集入组患者静脉血, 并对血清 PAI-1 水平进行检测。静脉血经离心 (3 000 r/min, 15 min) 后得到血清 1 mL 置于 1.5 mL 离心管内。使用 PAI-1 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (中国江苏酶免实业有限公司) 检测血清 PAI-1 水平。相关操作严格按照试剂盒实验流程进行。

1.2.3 术后随访及股骨头坏死诊断 内固定术后患者随访 1 年, 参照《成人股骨头坏死临床诊疗指南 (2016)》^[10] 评估股骨头坏死发生情况, (1) 临床症状: 有关节疼痛, 主要以臀部、髋部、腹股沟部位为主, 可能伴有髋关节内旋、外展活动受限; (2) X 线影像: 可见软骨下骨塌陷 (呈“新月征”) 或囊变、硬化; (3) MRI 影像: 可见 T1W1 局限性软骨下线样低信号, T2W1 “双线征”; (4) CT 影像: 可见软骨下骨断裂、股骨头变形下陷。

1.2.4 患者临床症状评分 采用视觉模拟评分 (VAS)、Harris 髋关节评分 (HHS) 和西安大略麦克马斯特大学骨关节炎指数 (WOMAC) 评估无坏死组和无坏死组患者的临床症状严重程度。VAS 旨在记录疼痛程度, 0 分表示没有疼痛, 10 分表示无法承受的疼痛^[11]。HHS 是一种髋关节相关疾病的健康状况量表, 包括疼痛、功能、无畸形和活动范围, 通常用于评

估髌关节功能,分数越高,提示疼痛越少,髌关节功能越好^[12]。WOMAC 可用于评估患者髌关节疼痛和功能^[13]。

1.3 统计学处理 采用 Graphpad Prism 8.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 法探究 VAS、HHS、WOMAC 与 PAI-1 水平之间的相关性。采用 Logistic 回归分析股骨头坏死的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线对相关指标预测术后股骨头坏死的效能进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 坏死组与无坏死组性别、年龄和受伤至复位时间间隔比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);Garden 分型、复位质量比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。坏死组患者 Garden 分型主要为Ⅲ、Ⅳ型,复位质量主要为Ⅲ、Ⅳ级。见表 1。

表 1 两组临床资料比较(n 或 $\bar{x} \pm s$)

临床资料	坏死组 ($n=22$)	无坏死组 ($n=73$)	χ^2/t	P
性别			0.295	0.587
男	10	38		
女	12	35		
年龄(岁)	50.41 ± 8.72	48.56 ± 4.86	1.276	0.205
Garden 分型			4.266	0.038
I~II 型	3	27		
III~IV 型	19	46		
受伤至复位时间间隔(d)			0.295	0.587
≤ 1	10	38		
> 1	12	35		
复位质量			4.711	0.030
I~II 级	12	57		
III~IV 级	10	16		

2.2 坏死组与无坏死组血清 PAI-1 水平比较 术前与术后 3 d 时,坏死组与无坏死组患者血清 PAI-1 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 1、2 d 时坏死组血清 PAI-1 水平高于无坏死组($P < 0.05$)。见图 1。

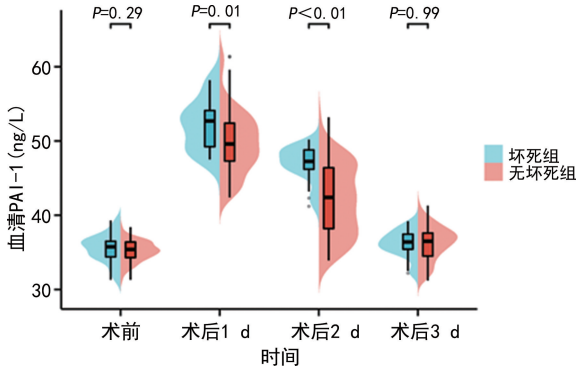


图 1 坏死组与无坏死组血清 PAI-1 水平比较

2.3 术后 PAI-1 水平与临床症状评分的相关性 术后 1 d 血清 PAI-1 水平与患者 VAS、WOMAC 呈正相关($r = 0.388, 0.496, P < 0.001$),与 HHS 呈负相关($r = -0.500, P < 0.001$);术后 2 d 血清 PAI-1 水平与坏死组患者 VAS、WOMAC 呈正相关($r = 0.554, 0.579, P < 0.001$),与 HHS 呈负相关($r = -0.552, P < 0.001$)。见图 2。

2.4 股骨头坏死影响因素的 Logistic 回归分析 对坏死组和无坏死组差异有统计学意义的因素进行 Logistic 回归分析,分析结果显示,术后 1、2 d 血清 PAI-1 水平升高是发生股骨头坏死的危险因素($P < 0.05$),见表 2。

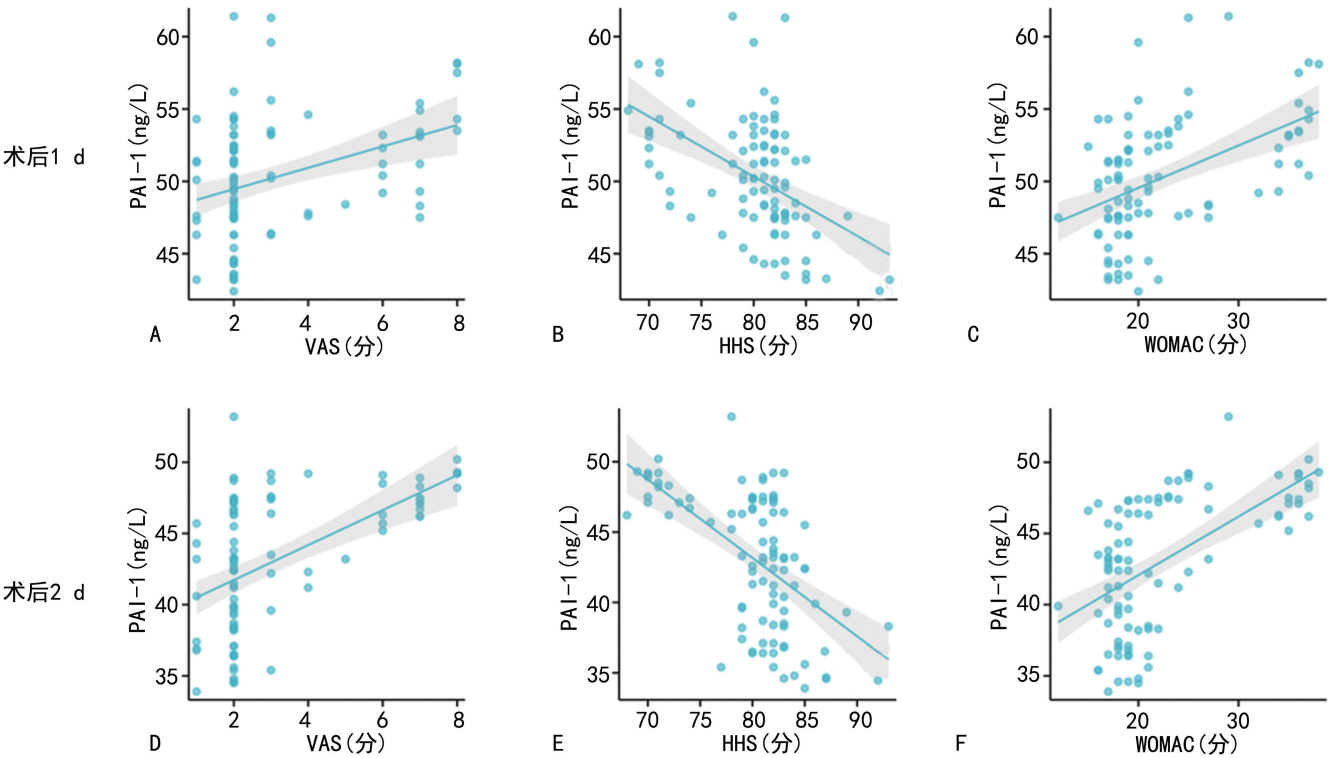
2.5 血清 PAI-1 预测股骨头坏死的价值 以术后 1、2 d 血清 PAI-1 水平作为预测术后股骨头坏死的指标,绘制 ROC 曲线图。结果显示,术后 2 d 较术后 1 d 血清 PAI-1 水平对预测股骨头坏死的曲线下面积(AUC)更大。术后 1、2 d 血清 PAI-1 预测股骨头坏死的最佳截断值、灵敏度、特异度、约登指数和 AUC 见表 3、图 3。

表 2 股骨头坏死影响因素的 Logistic 回归分析

因素	回归系数	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Garden 分型	1.471	3.626	0.057	4.352	0.958~19.771
复位质量	0.572	0.859	0.354	1.772	0.528~5.942
术后 1 d 血清 PAI-1 水平	0.378	5.713	0.030	1.158	0.973~1.563
术后 2 d 血清 PAI-1 水平	0.586	11.280	0.001	1.796	1.276~2.528

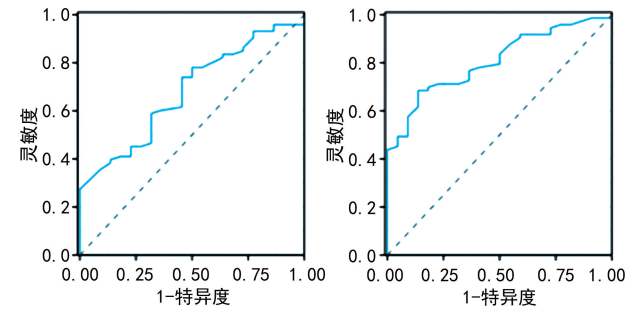
表 3 血清 PAI-1 预测股骨头坏死的预测价值

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	95%CI
术后 1 d 血清 PAI-1	52.25 ng/L	73.97	54.54	0.28	0.680	0.561~0.799
术后 2 d 血清 PAI-1	44.80 ng/L	68.49	86.36	0.54	0.807	0.716~0.897



注:A、B、C为术后1 d血清PAI-1水平与VAS、HHS、WOMAC相关性散点图;D、E、F为术后2 d血清PAI-1水平与VAS、HHS、WOMAC相关性散点图。

图2 患者术后血清PAI-1水平与临床症状评分相关性分析



注:A为术后1 d血清PAI-1水平的ROC曲线;B为术后2 d血清PAI-1水平的ROC曲线。

图3 血清PAI-1水平预测术后股骨头坏死的ROC曲线

3 讨论

股骨头坏死是一种常见的髓关节疾病,其病理过程常表现为不同危险因素引起的血液供应异常导致股骨头变性和坏死^[14]。股骨头坏死可以发生在任何年龄,特别是中老年人股骨颈骨折后。股骨头坏死会显著降低患者生活质量,给家庭和社会带来严重的经济负担。然而,到目前为止,对于股骨头坏死患者尚无有效的治疗策略,预防与早期干预仍是股骨头坏死管理的关键方法^[15-16]。

股骨颈骨折患者内固定术后患者因手术本身及术后卧床恢复,易使血管内皮细胞受损、破坏、静脉血流滞缓,血液处于高凝状态并激活凝血酶形成血凝块,此时组织性纤溶酶原激活剂(t-PA)主导的纤溶系统被启动^[17-18]。PAI-1是由379个氨基酸组成的糖蛋白,可以在各种器官和细胞中合成,如肝、脾、脂肪细

胞、肝细胞、血小板、巨噬细胞、平滑肌细胞。PAI-1可通过与t-PA形成复合物来调节血浆和血管内皮细胞表面游离的活性t-PA水平,进而阻止活性纤维蛋白的降解,改变血流状态^[19]。因此,PAI-1水平升高不利于内固定术后患者血液供应的恢复,增加术后股骨头坏死风险。本研究旨在探究血清学指标PAI-1识别股骨颈骨折内固定术后发生股骨头坏死的高风险人群并进行预测。

本研究共纳入股骨颈骨折内固定术患者95例,随访1年后22例出现股骨头坏死,发病率为23%,与相关研究的发病率相近(20.00%^[20]、21.33%^[21]和20.65%^[22])。通过对比坏死组与无坏死组临床资料发现,性别、年龄和受伤至复位时间间隔与内固定术后股骨头坏死无明显关系,而Garden分型和复位质量与术后股骨头坏死发生存在一定联系。Garden分型为Ⅲ、Ⅳ型骨折患者相较于Ⅰ、Ⅱ型患者的骨折端移位情况及损伤程度更重,更易发生血管损伤且程度更重。而内固定术后复位质量较差时,骨折端对位力线偏离较大所形成的剪切力会严重影响局部血液供应,而血液供应障碍最终导致股骨头坏死风险增加^[21]。

坏死组与无坏死组血清术前和术后3 d时PAI-1水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而在术后1、2 d时,血清PAI-1比较差异有统计学意义($P<0.05$)。在动物研究中,研究人员发现,血清PAI-1水

平在患者创伤后 3 h 开始高于对照者并在 24 h 内持续升高^[23]。李博等^[24]研究结果也提示,创伤后 1 d 时血清 PAI-1 水平明显增加。内固定术对患者造成的损伤可使术后 1 d 时血清 PAI-1 水平升高且存在组间差异。值得注意的是,坏死组术后 2 d 时血清 PAI-1 水平仍高于无坏死组,而术后 3 d 时该差异消失。纤溶系统长期受到抑制,不利于血栓溶解吸收,使得内固定术后本就受影响的局部血液供应受到更加严重的影响。本研究结果提示,内固定术后 1、2 d 血清 PAI-1 处于高水平状态,对股骨头血液供应影响显著,增加股骨头坏死风险。本研究结果显示,患者内固定术后 1、2 d 血清 PAI-1 水平与患者 VAS 和 WOMAC 呈正相关,与 HHS 呈负相关。这表明内固定术后临床症状严重程度与术后早期血清 PAI-1 水平升高有关。PAI-1 水平越高,患者临床预后可能越差。因此,针对术后血清 PAI-1 水平明显高于正常的患者,应重点关注其术后临床症状的变化,当出现早期股骨头坏死相关临床表现时应及时诊断治疗,最大限度保留患者髋关节功能,提高患者的生活质量。

本课题组对单因素分析获得的风险因素进行 Logistic 回归分析时,发现术后 1、2 d 血清 PAI-1 水平是股骨头坏死的风险因素,且术后 2 d 血清 PAI-1 影响更显著。ROC 曲线分析结果显示,内固定术后 2 d 血清 PAI-1 水平的预测价值高于术后 1 d 时血清 PAI-1 水平。该结果表明内固定术后血清 PAI-1 水平的持续升高,是股骨头血运重建的不利因素,并最终增加股骨头坏死的风险。

然而,本研究仍存在一些局限性。本研究样本量仍较小且具有地区局限性,更大规模的多中心研究将有利于揭示血清 PAI-1 的预测作用。此外,本研究随访时间 1 年,更长的随访时间将使本研究结论更加可靠。

股骨颈骨折内固定术后 1、2 d 血清 PAI-1 水平明显升高与股骨头坏死的发生有关,可用于预测术后股骨头坏死的发生和症状严重程度,尤其是术后 2 d 血清 PAI-1 水平。临床医生可根据术后血清 PAI-1 水平变化情况筛选出高危人群,有助于早期诊断和治疗股骨头坏死,从而取得更好的治疗效果,最终提高患者的生活质量。

参考文献

[1] LEUNG M, MARQUINA C, TURNER J P, et al. Hip fracture incidence and post-fracture mortality in Victoria, Australia: a state-wide cohort study[J]. Arch Osteoporos, 2023, 18(1): 56.

[2] DYER S M, CROTTY M, FAIRHALL N, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip

fracture[J]. BMC Geriatr, 2016, 16(1): 158.

[3] HU Y, YANG Q, ZHANG J, et al. Methods to predict osteonecrosis of femoral head after femoral neck fracture: a systematic review of the literature[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 377.

[4] 刘冰川, 孙川, 邢永, 等. 中青年股骨颈骨折内固定术后发生缺血性股骨头坏死的相关因素[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(2): 290-297.

[5] 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.

[6] LAMB J N, HOLTON C, O'CONNOR P, et al. Avascular necrosis of the hip[J]. BMJ, 2019, 365: l2178.

[7] PASTORI D, CORMACI V M, MARUCCI S, et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3169.

[8] COATS T J, MORSY M. Biological mechanisms and individual variation in fibrinolysis after major trauma[J]. Emerg Med J, 2020, 37(3): 135-140.

[9] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中国医师协会骨科医师分会创伤专家工作委员会. 成人股骨颈骨折诊治指南[J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(11): 921-928.

[10] 中国医师协会骨科医师分会显微修复工作委员会, 中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组, 中华医学会骨科分会显微修复学组. 成人股骨头坏死临床诊疗指南(2016)[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(15): 945-954.

[11] BARTELS S, KRISTENSEN T B, GJERTSEN J E, et al. Total hip arthroplasty leads to better results after low-energy displaced femoral neck fracture in patients aged 55 to 70 years: a randomized controlled multicenter trial comparing internal fixation and total hip arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2022, 104(15): 1341-1351.

[12] PHRUETTHIPHAT O A, PINIJPRAPA P, SATRAVAHA Y, et al. An innovative scoring system for predicting an excellent Harris Hip Score after proximal femoral nail anti-rotation in elderly patients with intertrochanteric fracture[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 19939.

[13] HO J, WONG A, ONG L H, et al. Mobility and hip function among geriatric patients with displaced neck of femur fractures treated with arthroplasty[J]. Geriatr Orthop Surg Rehabil, 2023, 14: 1761094827.

[14] HINES J T, JO W L, CUI Q, et al. Osteonecrosis of the femoral head: an updated review of ARCO on pathogenesis, staging and treatment[J]. J Korean Med Sci, 2021, 36(24): e177.

[15] REZUS E, TAMBA B I, BADESCU M C, et al. Osteonecrosis of the femoral head in patients with hypercoagulability: from pathophysiology to therapeutic implications[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6801-6812.

ral regimens and the likelihood of viral suppression; a cohort study in a Brazilian metropolis[J]. *AIDS Care*, 2022, 12(29):1-6.

[12] MAGGIOLO F, RIZZARDINI G, RAFFI F, et al. Bone mineral density in virologically suppressed people aged 60 years or older with HIV-1 switching from a regimen containing tenofovir disoproxil fumarate to an elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide single-tablet regimen; a multicentre, open-label, phase 3b, randomised trial[J]. *Lancet HIV*, 2019, 6(10):e655-e666.

[13] PODANY A T, BARES S H, HAVENS J, et al. Plasma and intracellular pharmacokinetics of tenofovir in patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide[J]. *AIDS*, 2018, 32(6):761-765.

[14] YANG X, SU B, ZHANG X, et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: challenges of immunological non-responders[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(4):597-612.

[15] CASTILHO J L, BIAN A, JENKINS C A, et al. CD4/CD8 ratio and cancer risk among adults with HIV[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(6):854-862.

[16] ZHEN L, QINGYAN Z, BOWEN D, et al. Sterile alpha motif and histidine-aspartic acid domain-containing protein 1 expression and its relationship with T cell activation in human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome patients with lung-spleen deficiency syndrome pattern[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(3):451-457.

[17] FENG J, WU Y. Interleukin-35 ameliorates cardiovascular disease by suppressing inflammatory responses and regulating immune homeostasis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 11(20):108938.

[18] LIU X, REN H, GUO H, et al. Interleukin-35 has a tumor-promoting role in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(2):219-229.

[19] YE C, YANO H, WORKMAN C J, et al. Interleukin-35: structure, function and its impact on immune-related diseases[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2021, 41(11):391-406.

[20] MA D, WANG Y, ZHOU G, et al. Review: the roles and mechanisms of glycoprotein 130 cytokines in the regulation of adipocyte biological function[J]. *Inflammation*, 2019, 42(3):790-798.

[21] YU X D, HUANG H, JIAO Y, et al. Incidence and risk factors of hypertriglyceridemia in males with human immunodeficiency virus who are treated with combination antiretroviral therapy: a retrospective cohort study[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1):27.

[22] LE P M, NGUYEN P T, NGUYEN H V, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy among people living with HIV and associated high-risk behaviours and clinical characteristics: a cross-sectional survey in Vietnam[J]. *Int J STD AIDS*, 2021, 32(10):911-918.

[23] MONDAL P, ALJIZEERI A, SMALL G, et al. Coronary artery disease in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(2):510-530.

[24] CHINAEKE E E, LI M, LOVE B L, et al. Economic impact of comorbid diabetes and associated racial disparities in managing medicare beneficiaries with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS)[J]. *AIDS Care*, 2020, 11(13):1-7.

[25] MESFIN B D, ALEBACHEW B W, YESHAMBEL A A, et al. Diabetes mellitus among adults on highly active anti-retroviral therapy and its associated factors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 18(2):109125.

(收稿日期:2023-05-06 修回日期:2023-09-11)

(上接第 21 页)

[16] CUI Q, JO W L, KOO K H, et al. ARCO consensus on the pathogenesis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(10):e65.

[17] 冯文龙, 周炳华, 黄伟, 等. 股骨颈骨折患者氧化应激水平与骨折愈合进度和凝血功能的相关性研究[J]. *创伤外科杂志*, 2018, 20(7):544-546.

[18] URANO T, SUZUKI Y, IWAKI T, et al. Recognition of plasminogen activator inhibitor type 1 as the primary regulator of fibrinolysis [J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(16):1695-1701.

[19] WHYTE C S, SIMPSON M, MORROW G B, et al. The suboptimal fibrinolytic response in COVID-19 is dictated by high PAI-1[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(10):2394-2406.

[20] 赵红星, 黄媛霞, 梁秋冬, 等. 股骨颈骨折复位内固定术后股骨头坏死的相关危险因素分析[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2016, 37(6):906-909.

[21] 窦志刚, 王功磊, 庞寅田, 等. 股骨颈骨折内固定术后股骨头坏死与血清骨代谢及血管活性因子的关系及危险因素探究[J]. *中国骨伤*, 2021, 34(3):215-219.

[22] 徐东来, 曹旭栋, 徐江. 创伤性股骨颈骨折行闭合复位空心钉内固定后股骨头坏死情况及危险因素分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(6):179-182.

[23] GRIEMERT E V, SCHWARZMAIER S M, HUMMEL R, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 augments damage by impairing fibrinolysis after traumatic brain injury [J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(5):667-680.

[24] 李博, 赵宏谋. 四肢创伤患者血清 PAI-1、TF、ATⅢ水平变化及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(2):192-194.

(收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-09-12)