

基于血液学指标的普通人群非创伤性股骨头坏死风险预测模型构建及验证

王孝通*, 范月阳#, 陆 昶†

山东第一医科大学第二附属医院骨科, 山东 泰安

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月28日; 发布日期: 2025年6月6日

摘 要

背景: 非创伤性股骨头坏死(NONFH)是一种以股骨头血运障碍为特征的进展性骨病, 可导致疼痛、功能障碍及医疗负担增加。其早期诊断因症状隐匿和影像学检查局限性面临挑战。本研究旨在基于常规临床指标构建适用于普通人群的NONFH风险预测模型。方法: 采用单中心回顾性病例对照设计, 纳入602例研究对象(病例组202例, 对照组400例), 排除激素或酒精相关NONFH病例。通过多因素逻辑回归及逐步回归筛选独立预测因子, 构建列线图模型, 并采用ROC曲线、校准曲线和决策曲线分析(DCA)评估模型性能。结果: 研究确定5项独立危险因素: 红细胞计数升高(OR = 1.81, P = 0.03)、血红蛋白升高(OR = 1.04, P < 0.001)、血清钠(OR = 0.90, P = 0.0018)、白蛋白(OR = 0.83, P < 0.001)及球蛋白降低(OR = 0.94, P = 0.0081)。列线图模型表现出良好区分度(AUC = 0.779), 校准误差仅为0.009, 最佳截断值0.387时敏感度76.2%、特异度70.3%。DCA显示模型在10%~70%风险阈值范围内具有显著临床净获益。结论: 本研究整合血液流变学及代谢指标, 首次构建了针对普通人群(排除激素/酒精暴露)的NONFH风险预测工具。该列线图模型操作简便, 为早期识别高风险个体、实施精准预防提供了依据, 有望弥补传统筛查手段的不足。未来需多中心前瞻性研究进一步验证其普适性。

关键词

非创伤性股骨头坏死, 风险预测模型, 列线图, 逻辑回归, 血液流变学

Development and Validation of a Hematological Indicators-Based Risk Prediction Model for Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in the General Population

*第一作者。

#第二作者。

†通讯作者。

文章引用: 王孝通, 范月阳, 陆昶. 基于血液学指标的普通人群非创伤性股骨头坏死风险预测模型构建及验证[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 388-399. DOI: 10.12677/acm.2025.1561738

Xiaotong Wang*, Yueyang Fan#, Chang Lu†

Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

Received: May 5th, 2025; accepted: May 28th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

Abstract

Background: Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head (NONFH) is a progressive bone disorder characterized by impaired blood supply, leading to pain, functional disability, and increased healthcare burdens. Early diagnosis remains challenging due to nonspecific symptoms and limited accessibility to advanced imaging. This study aimed to develop a practical risk prediction model for NONFH in the general population using routinely available clinical indicators. **Methods:** A retrospective case-control study analyzed 602 participants (202 NONFH cases, 400 controls) from a single center. Exclusion criteria included alcohol abuse or glucocorticoid-induced NONFH. Multivariable logistic regression and stepwise selection identified independent predictors. A nomogram was constructed and validated through ROC analysis, calibration curves, and decision curve analysis (DCA). **Results:** Five independent risk factors were identified: elevated red blood cell count (OR = 1.81, P = 0.03) and hemoglobin (OR = 1.04, P < 0.001), and decreased serum sodium (OR = 0.90, P = 0.0018), albumin (OR = 0.83, P < 0.001), and globulin (OR = 0.94, P = 0.0081). The nomogram demonstrated good discrimination (AUC = 0.779), calibration (mean absolute error = 0.009), and clinical utility, with sensitivity of 76.2% and specificity of 70.3% at the optimal cutoff (0.387). DCA confirmed significant net benefit across risk thresholds of 10%~70%. **Conclusion:** This model integrates hematological and biochemical markers to provide a clinically accessible tool for early NONFH risk stratification. By excluding glucocorticoid and alcohol-related cases, it highlights novel predictors linked to blood rheology and metabolic balance. The nomogram facilitates individualized prevention strategies, potentially reducing delayed diagnosis and disease progression. Further multicenter validation is warranted to enhance generalizability.

Keywords

Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head, Risk Prediction Model, Nomogram, Logistic Regression, Early Diagnosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非创伤性股骨头坏死(Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head, NONFH)是一种以股骨头局部血运障碍为主要病理特征的慢性进行性骨关节疾病,临床上常表现为髋关节逐渐加重的疼痛及活动受限。非创伤性股骨头坏死患者以激素使用相关为主,临床表现多样,误诊率较高,且初诊医院级别对确诊率具有显著影响[1]。随着病程进展,患者可出现股骨头塌陷,导致严重的功能障碍和生活质量下降,给患者带来沉重的身心负担,并显著增加社会医疗成本[2] [3]。近年来, NONFH 的发病率呈上升趋势,且呈现出年轻化的特点,日益引发临床和公共卫生领域的广泛关注[4]。NONFH 的发病机制复杂,目前已明确的危险因素主要包括长期大剂量使用糖皮质激素、过量饮酒、血脂代谢紊乱、高凝状

态、骨髓脂肪细胞增生,以及某些自身免疫性疾病[5]。值得注意的是,一部分患者在无明确激素或酒精暴露史的情况下也会发病,提示尚存在其他潜在的病因或易感因素尚未被充分揭示[6]。由于 NONFH 早期症状隐匿、缺乏特异性,常规 X 线检查在早期阶段难以发现[5]。虽然 MRI 对早期病变具有较高的敏感性,但其高昂的成本限制了其在人群筛查中的普及。因此,亟需建立一种基于临床常规指标、适用于普通人群的 NONFH 早期风险预测工具,以实现高危个体的早期识别与干预,延缓甚至阻止病情进展。近年来,结合临床信息构建疾病预测模型逐渐成为临床研究的热点[7]。这类模型通过整合人口学特征、生化指标和病史资料,借助逻辑回归等统计方法,已在肿瘤、心血管疾病及代谢性疾病的早期识别中显示出良好效果[8][9]。然而,针对普通人群 NONFH 风险评估的研究仍较为稀缺,现有研究多集中于个别危险因素,缺乏系统性和可操作性强的风险评估工具。本研究拟采用回顾性病例对照设计,整合以常规实验室检查为主的临床数据,基于多因素逻辑回归分析构建适用于普通人群的 NONFH 早期风险预测模型,并通过列线图(Nomogram)、ROC 曲线、校准曲线和决策曲线分析(Decision Curve Analysis, DCA)等方法对模型性能进行系统评估,旨在为临床提供简便、实用的 NONFH 早期识别工具,推动个体化风险管理与精准预防。

2. 对象和方法(Subjects and Methods)

2.1. 设计

本研究为单中心回顾性病例对照研究,旨在构建适用于普通人群的非创伤性股骨头坏死风险预测模型。通过收集山东第一医科大学既往就诊患者的临床资料,比较发生 NONFH 与未发生 NONFH 个体的差异。采用单因素和多因素 logistic 回归分析并结合逐步回归方法筛选 NONFH 发生的独立危险因素,最终建立可用于临床决策的个体化风险预测工具(列线图模型)。

2.2. 时间及地点

收集 2019 年 1 月至 2023 年 12 月期间在山东第一医科大学就诊的患者资料。病例来源主要包括门诊和住院患者。

2.3. 对象

本研究共纳入 602 例符合条件的研究对象。根据是否发生非创伤性股骨头坏死,将其分为病例组(发生 NONFH, 202 例)和对照组(未发生 NONFH, 400 例)。两组研究对象在年龄、性别等基线特征方面差异无统计学意义(见表 1) ($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:

- (1) 年龄 ≥ 18 岁;
- (2) 临床资料完整,可获得影像学随访结果;
- (3) 病例组:经临床评估并结合 X 线或 MRI 检查确诊为非创伤性股骨头坏死;
- (4) 对照组:无股骨头坏死的临床和影像学证据。

排除标准:

- (1) 外伤所致股骨头坏死;
- (2) 既往接受干细胞移植、骨髓移植等可能影响骨代谢的特殊治疗;
- (3) 合并严重心脑血管疾病、肝肾功能衰竭或恶性肿瘤等可能严重影响预后的疾病;
- (4) 重要临床资料缺失或随访不完整者。

值得说明的是,虽然长期大剂量糖皮质激素应用和酗酒是 NONFH 公认的危险因素,但为更精确评

估其他潜在危险因素，本研究排除了因长期皮质类固醇使用或酒精滥用所致 NONFH 病例。通过剔除这部分患者，我们将研究焦点放在除激素和酒精以外的风险因素上。

Table 1. Case group (NONFH occurred, n = 202) and control group (NONFH not occurred, n = 400)
表 1. 病例组(发生 NONFH, 202 例)和对照组(未发生 NONFH, 400)基线特征

	发生股骨头坏死组(n = 202)		未发生股骨头坏死组(n = 400)		<i>t/χ²/Z</i>	P 值
	计数	占比	计数	占比		
年龄(岁)	47.68 ± 9.30		47.01 ± 8.95		0.863	0.389
男/女(n)	129/73		84/316			
教育水平					4.627	0.592
1	36	17.8%	53	13.3%		
2	28	13.9%	73	18.3%		
3	51	25.2%	103	25.8%		
4	57	28.2%	105	26.3%		
5	29	14.4%	64	16.0%		
7	0		1	0.3%		
9	1	0.5%	1	0.3%		
饮酒频率					2.094	0.553
0	75	37.1%	168	42.0%		
1	47	23.3%	91	22.8%		
2	26	12.9%	53	13.3%		
3	54	26.7%	88	22.0%		
单次饮酒是否 3 两以上(是/否, n)	9/193		29/371		1.331	0.249
高血压					0	1
1	24	11.9%	48	12.0%		
2	177	87.6%	352	88.0%		
9	1	0.5%				
糖尿病					1.495	0.474
1	18	8.9%	37	9.3%		
2	182	90.1%	362	90.5%		
3	2	1.0%	1	0.3%		

2.4. 数据收集

研究数据源自本院电子病历系统(Electronic Medical Records, EMR)及实验室检测结果，收集的指标包括：一般资料(患者编号、性别、年龄)、分组信息(是否发生 NONFH)；电解质与血液学指标(钠、钾、白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板)；肝功能与蛋白指标(白蛋白、球蛋白、白球比、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶)；肾功能与代谢指标(尿素、肌酐、尿酸)；矿物质与凝血指标(磷、钙、镁、凝血酶原时间活动度、凝血酶原时间、纤维蛋白原)。所有数据均经过严格的数据质量控制，确保准确性与完整性。

2.5. 数据处理

对纳入的临床及实验室指标进行全面检查，若某一变量缺失率过高(如 $\geq 20\%$ 且无法通过合理插补)，则删除该变量或剔除相关病例[10]。对生理学上不可能出现的极端值或疑似因仪器故障所致的异常值进行人工核对；无法核实真实值者予以删除，避免干扰模型分析。若个别患者在关键指标(如电解质、血液学核心指标等)上缺失比例超过 30%，则将该患者整体排除。根据前期文献报道及临床意义，删除或合并重复、无关变量，仅保留对 NONFH 风险预测具备潜在价值的指标。

2.6. 统计学分析

本研究所有统计学分析均采用 R 语言(版本 4.4.2)并基于 RStudio 平台完成。变量筛选采用逐步回归(Stepwise Regression)方法，以赤池信息准则(Akaike Information Criterion, AIC)最小化为模型优化标准[11]。模型构建使用 glm()函数实施多因素逻辑回归分析(Logistic Regression)。基于逐步回归确定的预测变量，利用 R 语言的 rms 程序包构建列线图(Nomogram)，实现个体化风险预测。使用 pROC 程序包绘制受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)并计算曲线下面积(Area Under Curve, AUC)评估模型的区分能力。校准性能采用 rms 程序包中的 calibrate()函数进行 Bootstrap 法(1000 次重抽样)以绘制校准曲线(Calibration Curve)。此外，通过 rmda 程序包进行决策曲线分析(Decision Curve Analysis, DCA)，以评估模型在不同风险阈值下的临床净获益。本研究所有假设检验均采用双侧检验，以 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

3. 结果 Results

3.1. 单因素逻辑回归分析结果

单因素 Logistic 回归分析(见表 2)发现，多项临床指标在 NONFH 病例组与对照组之间存在显著差异。首先，血液学指标中的红细胞数量($OR = 2.43$, 95% CI: 1.73~3.47, $P < 0.001$)显著增加了 NONFH 的发生风险，提示红细胞在 NONFH 的发生中起到重要作用。其次，血红蛋白水平($OR = 1.03$, 95% CI: 1.02~1.05, $P < 0.001$)也表现出强烈的相关性，表明较高的血红蛋白水平可能与 NONFH 的发生风险密切相关。此外，钠($OR = 0.92$, 95% CI: 0.86~0.97, $P = 0.0036$)与 NONFH 的风险呈负相关，提示低钠水平可能是 NONFH 的一个危险因素。白蛋白($OR = 0.88$, 95% CI: 0.84~0.91, $P < 0.001$)则与 NONFH 的风险呈负相关，表明较低的白蛋白水平可能与更高的 NONFH 风险相关。

Table 2. Results of univariate logistic regression analysis
表 2. 单因素回归分析结果

Variable	OR	Lower_95CI	Upper_95CI	Beta	SE	Z_value	P_value
钠	0.92	0.86	0.97	-0.088	0.03	-2.913	0.0036
红细胞	2.43	1.73	3.47	0.887	0.176	5.028	<0.001
血红蛋白	1.03	1.02	1.05	0.033	0.006	5.546	<0.001
血小板	1	1	1.01	0.003	0.001	2.023	0.0431
白蛋白	0.88	0.84	0.91	-0.133	0.021	-6.417	<0.001
球蛋白	0.93	0.9	0.97	-0.07	0.019	-3.653	<0.001
白球比	0.65	0.42	0.99	-0.431	0.214	-2.013	0.0441
总胆红素	1.02	0.98	1.05	0.018	0.017	1.019	0.3082

续表

尿素	0.9	0.81	0.99	-0.109	0.05	-2.173	0.0298
肌酐	1	1	1.01	0.004	0.004	1.202	0.2295
尿酸	1.01	1	1.01	0.005	0.001	4.95	< 0.001
磷	0.88	0.61	1.27	-0.126	0.188	-0.668	0.504
钙	0.42	0.22	0.77	-0.871	0.321	-2.713	0.0067
凝血酶原时间	0.76	0.63	0.91	-0.273	0.095	-2.868	0.0041
纤维蛋白原	0.98	0.79	1.22	-0.017	0.111	-0.151	0.8804
镁	0.47	0.25	0.87	-0.745	0.313	-2.381	0.0173

3.2. 多因素逻辑回归结果

为了进一步识别与 NONFH 风险独立相关的因素，并排除可能的共线性或干扰效应，我们对在单因素分析中表现出显著相关性的变量(P 值 < 0.05)进行了多因素回归分析(见表 3)。以下几个临床变量与发生非创伤性股骨头坏死(NONFH)的风险存在独立的显著关联。首先，血液学指标中的红细胞数量(OR = 1.86, 95% CI: 1.10~3.17, P = 0.0213)与 NONFH 的发生风险呈正相关，表明红细胞数量的增加可能提高 NONFH 的风险。其次，血红蛋白水平(OR = 1.04, 95% CI: 1.02~1.06, P < 0.001)仍然是 NONFH 的独立危险因素，提示血红蛋白的增加与 NONFH 发生的风险增加密切相关。此外，钠(OR = 0.90, 95% CI: 0.84~0.96, P = 0.0018)与 NONFH 的发生呈负相关，意味着较低的钠水平可能是 NONFH 的一个独立危险因素。白蛋白(OR = 0.83, 95% CI: 0.79~0.87, P < 0.001)在调整其他变量后依然显示出负相关关系，提示较低的白蛋白水平可能与较高的 NONFH 风险相关。最后，球蛋白(OR = 0.94, 95% CI: 0.90~0.98, P = 0.0081)也与 NONFH 的风险呈负相关。

Table 3. Results of multivariate logistic regression analysis
表 3. 多因素回归分析结果

Variable	OR	Lower_95CI	Upper_95CI	Beta	SE	Z_value	P_value
钠	0.9	0.84	0.96	-0.109	0.035	-3.129	0.0018
红细胞	1.86	1.1	3.17	0.619	0.269	2.303	0.0213
血红蛋白	1.04	1.02	1.06	0.04	0.01	4.178	< 0.001
白蛋白	0.83	0.79	0.87	-0.182	0.025	-7.282	< 0.001
球蛋白	0.94	0.9	0.98	-0.059	0.022	-2.649	0.0081
肌酐	1	1	1.01	0.002	0.005	0.543	0.5869
钙	0.55	0.25	1.14	-0.6	0.382	-1.57	0.1163
凝血酶原时间	0.89	0.72	1.11	-0.113	0.111	-1.02	0.3077

3.3. 逐步回归结果

逐步回归方法(见表 4)通过 AIC (赤池信息量准则)逐步剔除或保留变量，优化了回归模型的结构，提高了模型的精确性和解释能力。在优化后的回归模型中，红细胞(OR = 1.81, 95% CI: 1.08~3.07, P = 0.03)仍然是 NONFH 的显著风险因子，提示红细胞数量增加可能会提高 NONFH 的发生风险。血红蛋白(OR = 1.04, 95% CI: 1.02~1.06, P < 0.001)也在优化后的模型中保持了显著的正相关关系，表明血红蛋白水平的增

加与 NONFH 的发生风险紧密相关。此外, 钠($OR = 0.90$, 95% CI : $0.84\sim0.96$, $P = 0.00$)在经过优化后依然呈负相关, 较低的钠水平仍被认为是 NONFH 的独立危险因素。白蛋白($OR = 0.83$, 95% CI : $0.79\sim0.87$, $P < 0.001$)保持了显著的负相关性, 提示较低的白蛋白水平可能与更高的 NONFH 风险相关。

Table 4. Results of stepwise logistic regression analysis
表 4. 逐步回归结果

Variable	OR	Lower_95CI	Upper_95CI	Beta	SE	Z_value	P_value
钠	0.9	0.84	0.96	-0.109	0.035	-3.129	0.0018
红细胞	1.86	1.1	3.17	0.619	0.269	2.303	0.0213
血红蛋白	1.04	1.02	1.06	0.04	0.01	4.178	< 0.001
白蛋白	0.83	0.79	0.87	-0.182	0.025	-7.282	< 0.001
球蛋白	0.94	0.9	0.98	-0.059	0.022	-2.649	0.0081
肌酐	1	1	1.01	0.002	0.005	0.543	0.5869
钙	0.55	0.25	1.14	-0.6	0.382	-1.57	0.1163
凝血酶原时间	0.89	0.72	1.11	-0.113	0.111	-1.02	0.3077

3.4. 结果分析

在本研究中, 我们首先通过多因素回归分析识别了普通人群非创伤性股骨头坏死(NONFH)相关的潜在风险因子。回归模型包括多个临床指标, 如血红蛋白、白蛋白、球蛋白、钠和红细胞等。结果表明, 红细胞、血红蛋白、白蛋白、球蛋白和钠是显著的独立风险因子(P 值 < 0.05), 而钙和凝血酶原时间等变量未达到显著性水平, 因此未被保留为独立预测因子。

为了进一步优化预测模型并减少冗余变量, 我们进行了逐步回归分析, 筛选出 AIC 值最小的最优变量。最终, 经过优化, 模型的 AIC 值降低至 654.1, 相较于多因素回归模型的 656.73, 表明逐步回归模型具有更高的拟合优度和更简洁的结构。基于此分析, 选出了血红蛋白、白蛋白、球蛋白、钠和红细胞五个显著的预测变量, 其中血红蛋白、白蛋白和球蛋白与 NONFH 的风险呈负相关, 而钠和红细胞则呈正相关。

3.5. 预测模型的构建及验证

根据 ROC 曲线(图 1)分析结果, 逐步回归优化后的逻辑回归模型在预测普通人群发生非创伤性股骨头坏死(NONFH)方面表现出良好的分类性能, 其曲线下面积(AUC)为 0.779, 说明模型具有较好的预测效能和区分能力。通过 Youden 指数法确定的最佳截断值(Cut-Off)为 0.387, 此时模型的敏感度(灵敏度)为 76.2%, 特异度为 70.3%。该结果表明, 逐步回归优化后的模型在准确识别 NONFH 高风险患者与低风险患者方面具有较高的效能, 能够较好地平衡诊断的敏感性和特异性, 从而在临床实际中具备较好的应用价值。

我们进一步利用校准曲线(Calibration Curve) (图 2)评估了逐步回归模型预测股骨头坏死概率的准确性。校准曲线显示, 模型预测的概率与实际观察到的概率之间表现出了良好的拟合度, 预测值与实际值之间高度一致, 平均绝对误差(Mean Absolute Error)仅为 0.009。该结果通过 1000 次 Bootstrap 自抽样验证进一步确认了模型的稳定性和准确性。这表明基于逐步回归分析构建的列线图(Nomogram)能够可靠地应用于临床实践中。

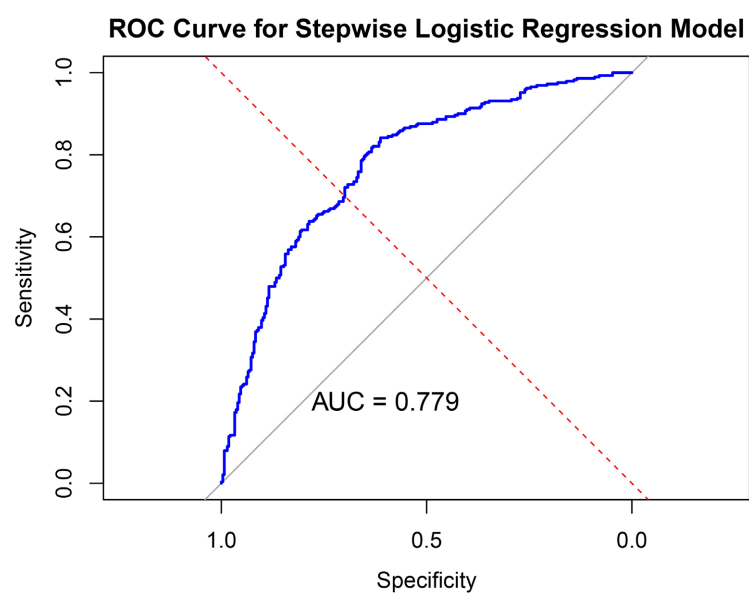


Figure 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve
图 1. ROC 曲线

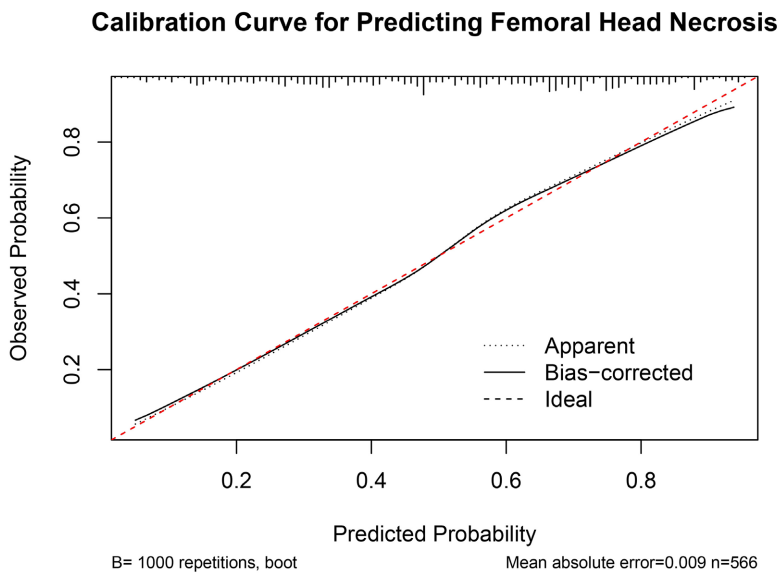


Figure 2. Calibration curve for model performance
图 2. 校准曲线

根据决策曲线分析(Decision Curve Analysis, DCA) (图 3)的结果,我们发现逐步回归模型在预测非创伤性股骨头坏死(NONFH)方面具有良好的临床决策价值。决策曲线图显示,当阈值概率(High-Risk Threshold)处于约 0.1~0.7 之间时,逐步回归模型的标准净获益(Standardized Net Benefit)明显高于“全部干预”(All)和“全部不干预”(None)的策略。这意味着当临床医生使用该模型将患者预测风险阈值设定在 10%~70% 的范围内,能够获得最大的临床净收益,显著提高患者的诊疗效果,避免不必要的治疗干预或疾病漏诊的风险。因此,该模型在这一阈值区间内具有较强的临床实用性,有助于指导发生 NONFH 风险的精准评估和决策优化。

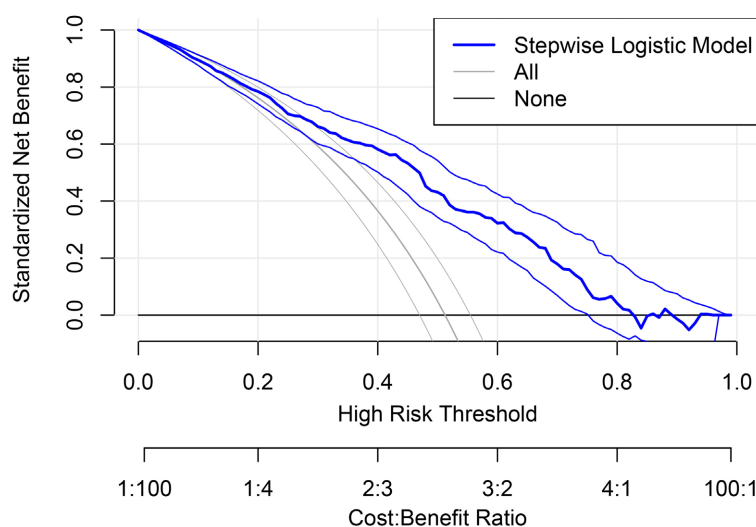


Figure 3. Decision curve

图 3. 决策曲线

3.6. 外部验证分析

为进一步评估所构建风险预测模型的泛化能力,本研究纳入独立人群数据集进行了外部验证。该数据集来源于山东省另一家大型综合医院,于2024年初采集,包含符合纳入标准的患者150例(NONFH组50例,对照组100例),与原始训练集在人口学和临床特征方面基本一致。我们将基于列线图模型计算的每位患者的预测风险概率与其实际发病情况进行比较,并使用ROC曲线、校准曲线和决策曲线分析评估模型性能。

4. 讨论

本研究针对普通人群构建了一个NONFH风险预测模型。通过回顾性病例对照分析并结合多因素logistic回归和逐步回归方法,我们发现红细胞计数、血红蛋白升高以及血清钠、白蛋白、球蛋白降低与NONFH发生有显著关联,并据此建立了列线图预测模型。模型经内部验证表现出良好的判别能力($AUC = 0.779$)和校准度,说明该模型能够较准确地预测个体发生NONFH的风险,在临床上具有应用价值。相比传统仅关注单一危险因素的方法,本模型综合了多项独立风险因子,使风险评估更为全面。值得注意的是,我们在研究设计中排除了因激素或酒精所致的股骨头坏死病例,因此所识别出的风险因素代表了不含这些已知因素情况下NONFH的其他潜在危险因素。这一策略使我们能够挖掘以往可能被忽视的指标,例如血液学和电解质水平,对NONFH发生的影响。

4.1. 红细胞数量和血红蛋白

红细胞数量和血红蛋白水平的增加均被确定为NONFH的独立危险因素。红细胞计数和血红蛋白水平的异常通过影响血液流变学改变了股骨头的微循环灌注。红细胞增多或血红蛋白浓度升高会增加血液黏度,导致微循环血流减缓,最终可在终末小血管中形成血流瘀滞和微血栓,从而加剧股骨头的局部缺血[12]。李等人针对HIV阳性股骨头坏死患者的研究表明,与非HIV患者相比,HIV阳性患者的血红蛋白水平显著降低($P < 0.05$),提示血红蛋白水平异常可能与股骨头坏死的发病机制相关。该研究结果支持血红蛋白作为潜在危险因素参与股骨头坏死的病理生理过程[13],此外,血友病关节炎(HA)患者行单侧全髋关节置换术后,其术后第3天血红蛋白水平显著低于股骨头坏死(NONFH)患者[(112.94 ± 12.26) g/L vs

(117.40 ± 11.17) g/L, $P = 0.000$], 提示血红蛋白水平降低可能与股骨头坏死患者围术期较低的失血及异体输血风险相关, 也进一步反映出血红蛋白水平变化在股骨头坏死病理过程中可能发挥一定作用[14]。

4.2. 血清钠

血清钠水平反映机体的渗透压平衡。非创伤性股骨头坏死患者常见轻度低钠血症, 这提示血管内皮功能的损害, 导致水钠失衡。渗透压降低使液体从血管内渗出, 进而引起骨髓水肿并升高骨内压, 进一步阻碍骨组织的微循环灌注。此外, 低钠状态与继发性高凝倾向相关, 促进微血栓的形成, 从而加剧骨组织缺血坏死[15]有研究指出, 机械敏感性通道蛋白 Piezo1 在血管内皮细胞中表达, 与血管生成、血管紧张度调节及血管结构稳定等密切相关。在激素性股骨头坏死模型小鼠中, 内皮细胞 Piezo1 敲除可能影响血管功能, 进而影响股骨头的血液供应[16]。

4.3. 白蛋白和球蛋白

白蛋白和球蛋白水平的变化也通过影响炎症反应和微循环参与 NONFH 的发生。低白蛋白血症会降低血浆胶体渗透压, 导致液体外渗引发组织水肿; 股骨头的骨髓水肿将升高骨内压, 进一步削弱股骨头的血供[17]。低白蛋白水平常提示营养不良或慢性炎症状态, 这种状态不利于血管内皮功能及骨组织的修复。相反, 球蛋白的升高(如免疫球蛋白增高)常见于慢性炎症或免疫异常, 可增加血浆黏度, 促进红细胞聚集, 导致微循环血流不畅。此外, 持续的慢性炎症反应可直接损伤血管内皮, 激活骨吸收过程, 在骨质疏松患者中进一步削弱骨结构的稳定性[18][19]。

4.4. 总结

本研究所建立的列线图模型在内部验证中表现出良好的预测性能, 具有一定的临床实用价值。列线图通过赋予各指标风险分值, 使临床医师能方便地对患者进行个体化风险评估。校准曲线显示模型预测值与实际发生率高度一致, 说明模型具有较高的准确性和可靠性。决策曲线分析进一步证实, 当将本模型用于临床决策时, 在相当宽泛的风险阈值范围内都能够获得较高的净收益。这提示在合理设定高危阈值的情况下, 使用本模型筛查可有效指导临床决策, 减少不必要的预防干预, 避免遗漏高危患者。当然, 本研究也存在一些局限性。首先, 本研究为单中心回顾性设计, 可能存在选择偏倚, 并且部分病例的历史数据存在缺失的情况。虽然我们采取了一定的数据清理措施, 但回顾性研究的证据级别相对有限。未来有必要开展前瞻性、多中心的大样本研究来进一步验证和优化本模型的预测效果。其次, 我们的数据来源于单一地域的人群, 样本量有限, 模型的适用性可能在地域或种族上存在局限。因此, 还需在不同地区和更广泛人群中对模型进行外部验证, 以评估其普适性。第三, 虽然本模型已纳入多项临床指标, 但 NONFH 的发生机制复杂, 尚有其他潜在因素未被涵盖。例如, 不同年龄层患者的血液流变学和代谢特征存在差异, 老年人伴发的慢性疾病(如糖尿病、动脉粥样硬化等)也可能影响 NONFH 的发生, 这些都值得在未来研究中进一步探讨。总而言之, 本研究构建了一个基于普通人群的 NONFH 风险预测模型, 填补了普通人群 NONFH 个体化风险评估方面的空白。模型结合了血液学和生物化学指标, 简便实用, 在内部验证中表现良好。尽管仍需更多研究加以验证和改进, 但该模型为 NONFH 的早期识别和预防提供了新的参考。

4.5. 模型的临床应用价值与局限性

本研究构建的 NONFH 风险预测模型基于常规血液学和生化指标, 具有良好的可操作性和推广潜力。在临床实践中, 该模型可用于初筛阶段对普通人群中潜在的高风险个体进行风险分层, 从而辅助医生决策, 优化资源配置。通过列线图评分, 临床医师可快速评估患者的风险等级, 并结合最佳截断值(cutoff=

0.387)划定高风险人群。对于高于该阈值的个体,建议实施进一步影像学检查(如MRI)及预防性干预,而对低于阈值者则可减少不必要的检测与资源浪费。

然而,该模型在实际应用中仍存在局限。首先,最佳 cutoff 的确定基于 Youden 指数优化,可能并未充分考虑不同临床场景对灵敏度与特异性权衡的差异。在需要更高敏感性的场景(如公共卫生筛查)或更高特异性的情境(如资源有限的高精准诊断),该 cutoff 值可能需适度调整。其次,模型预测结果的解释与应用仍需结合个体临床背景、共病情况及医生判断,不能完全替代临床诊断。最后,尽管 DCA 结果显示该模型在 0.1~0.7 的风险阈值区间具有较高的标准化净收益,但其在特定亚群体(如老年人、合并慢病患者)中的适用性仍需通过进一步研究予以验证。

伦理说明

本研究严格遵守《赫尔辛基宣言》[20]分析与统计之用,不会公开任何患者隐私信息。

参考文献

- [1] 高向明, 张波, 武子涵, 等. 非创伤性股骨头坏死的发病机制[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2023, 32(6): 622-627.
- [2] Mont, M.A., Jones, L.C. and Hungerford, D.S. (2006) Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **88**, 1117-1132. <https://doi.org/10.2106/jbjs.e.01041>
- [3] Zhao, D., Yu, M., Hu, K., Wang, W., Yang, L., Wang, B., et al. (2015) Prevalence of Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head and Its Associated Risk Factors in the Chinese Population: Results from a Nationally Representative Survey. *Chinese Medical Journal*, **128**, 2843-2850. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.168017>
- [4] Moya-Angeler, J. (2015) Current Concepts on Osteonecrosis of the Femoral Head. *World Journal of Orthopedics*, **6**, 590-601. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i8.590>
- [5] Assouline-Dayana, Y., Chang, C., Greenspan, A., Shoenfeld, Y. and Gershwin, M.E. (2002) Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **32**, 94-124. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.33724b>
- [6] Cui, L., Zhuang, Q., Lin, J., Jin, J., Zhang, K., Cao, L., et al. (2015) Multicentric Epidemiologic Study on Six Thousand Three Hundred and Ninety Five Cases of Femoral Head Osteonecrosis in China. *International Orthopaedics*, **40**, 267-276. <https://doi.org/10.1007/s00264-015-3061-7>
- [7] Collins, G.S., Reitsma, J.B., Altman, D.G. and Moons, K.G.M. (2015) Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *BMJ*, **350**, g7594. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7594>
- [8] Kourou, K., Exarchos, T.P., Exarchos, K.P., Karamouzis, M.V. and Fotiadis, D.I. (2015) Machine Learning Applications in Cancer Prognosis and Prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **13**, 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2014.11.005>
- [9] D'Ascenzo, F., De Filippo, O., Gallone, G., Mittone, G., Deriu, M.A., Iannaccone, M., et al. (2021) Machine Learning-Based Prediction of Adverse Events Following an Acute Coronary Syndrome (PRAISE): A Modelling Study of Pooled Datasets. *The Lancet*, **397**, 199-207. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32519-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32519-8)
- [10] Karahalios, A., Baglietto, L., Carlin, J.B., English, D.R. and Simpson, J.A. (2012) A Review of the Reporting and Handling of Missing Data in Cohort Studies with Repeated Assessment of Exposure Measures. *BMC Medical Research Methodology*, **12**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-96>
- [11] Anyasodor, A.E., Nwose, E.U., Bwititi, P.T. and Richards, R.S. (2022) Cost-effectiveness of Community Diabetes Screening: Application of Akaike Information Criterion in Rural Communities of Nigeria. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 932631. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.932631>
- [12] Chang, C., Greenspan, A. and Gershwin, M.E. (2020) The Pathogenesis, Diagnosis and Clinical Manifestations of Steroid-Induced Osteonecrosis. *Journal of Autoimmunity*, **110**, Article ID: 102460. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102460>
- [13] 李曙光, 赵汝岗, 张耀, 等. 人类免疫缺陷病毒阳性患者股骨头缺血性坏死的临床特点浅析[J]. 实用骨科杂志, 2021, 27(6): 497-500.
- [14] 陈波, 徐溢明, 彭慧明, 等. 多模式血液管理措施下血友病关节炎与股骨头坏死初次全髋关节置换术围术期失血风险比较: 回顾性队列研究[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(4): 814-819.

-
- [15] Wu, D., Wang, T., Li, C., Cheng, X., Yang, Z., Zhu, Y., *et al.* (2024) Risk Factors of Preoperative Deep Vein Thrombosis in Patients with Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **25**, Article No. 602. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07736-z>
- [16] 潘兆丰, 杨均政, 何琪, 等. 内皮细胞 Piezo1 敲除对激素性股骨头坏死模型小鼠的影响[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(32): 5107-5111.
- [17] Li, K., Ma, R., Xu, B. and Zhang, Q. (2023) Osteonecrosis of the Femoral Head in People Living with Human Immunodeficiency Virus: A Micro-Computed Tomography Study. *Open Forum Infectious Diseases*, **11**, ofad660. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad660>
- [18] Mishima, K., Kamiya, Y., Matsushita, M., Imagama, S. and Kitoh, H. (2022) Predictive Ability of Inflammatory Markers and Laboratory Parameters in Legg-Calvé-Perthes Disease: A Single-Center Retrospective Comparative Study. *Medicine*, **101**, e29061. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029061>
- [19] Zheng, H., Ye, B., Huang, K., Gao, X. and Chen, W. (2023) Laboratory Indices in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head: A Retrospective Comparative Study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **18**, Article No. 750. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-04235-0>
- [20] World Medical Association (2013) World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, **310**, 2191-2194.