

血清炎症因子在骨折延迟愈合患者富血小板血浆治疗中的变化^{*}

段文江 陈勇 丁一 刘国印

(中国人民解放军东部战区总医院, 江苏 南京 210002)

【摘要】 目的 探讨血清炎症因子在骨折延迟愈合患者富血小板血浆治疗中的变化。**方法** 选取 2020 年 4 月—2021 年 4 月我院收治的 98 例骨折患者, 均予以富血小板血浆联合钢板内固定手术治疗, 根据术后 6 个月内是否发生骨折延迟愈合分为延迟愈合组(37 例)和正常愈合组(61 例)。分别于骨折后 1、4、8、12 周采集患者血清样本, 采用酶联免疫吸附法检测血清人可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)、人可溶性血管细胞粘附分子-1(sVCAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平, 并绘制 ROC 曲线, 评估其对骨折延迟愈合的预测价值。采用酶联免疫双抗体夹心法检测血清骨钙素(BGP)、I 型胶原氨基端肽原(PINP)、碱性磷酸酶(ALP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等骨生化代谢指标水平, 并采用 Pearson 分析骨生化代谢指标与炎症因子的关系。**结果** 骨折 1 周时, 两组患者血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 等炎症因子水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 骨折 4、8、12 周时, 延迟愈合组患者血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 等炎症因子水平均高于正常愈合组($P<0.05$), 且随着时间推移, 两组患者血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 水平先升高后降低, 但延迟愈合组炎症因子水平波动较正常愈合组更明显($P<0.05$)。骨折 1 周时, 两组患者血清 BGP、PINP、ALP、IGF-1 等骨生化代谢指标水平比较差异无统计学意义($P>0.05$), 且两组各时间点血清 ALP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 骨折 4、8、12 周时延迟愈合组患者血清 BGP 水平逐渐升高并高于正常愈合组, 血清 IGF-1 水平逐渐升高但低于正常愈合组, 骨折 8、12 周时延迟愈合组患者血清 PINP 水平低于正常愈合组($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 等炎症因子水平与血清 BGP 呈正相关($r=0.523, P<0.001$), 与血清 IGF-1 呈负相关($r=-0.467, P<0.001$)。ROC 曲线分析结果显示, 骨折 8 周时, 血清炎症因子水平诊断骨折延迟愈合的曲线下面积高于 0.7, 提示其具有较好诊断价值, 且联合检测对骨折延迟愈合诊断的灵敏度更高($P<0.05$)。**结论** 延迟愈合骨折患者血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 等炎症因子指标水平随骨折时间增加呈现先升高后降低变化, 炎症因子指标水平波动明显, 且术后 8 周时血清炎症因子对预测骨折延迟愈合具有一定参考意义。

【关键词】 炎症因子; 骨生化代谢; 骨折延迟愈合; 富血小板血浆治疗

【中图分类号】 R683 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 08. 011

Changes of serum inflammatory factors in patients with delayed fracture healing with platelet-rich plasma therapy

DUAN Wenjiang, CHEN Yong, DING Yi, LIU Guoyin

(General Hospital of PLA Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Objective To investigate and analyze the changes of serum inflammatory factors in patients with delayed fracture healing in platelet-rich plasma therapy. **Methods** 98 fracture patients admitted to our hospital from April 2020 to April 2021 were selected and treated with platelet-rich plasma combined with steel plate internal fixation. According to whether delayed fracture union occurred within 6 months after operation, they were divided into delayed union group of 37 cases and 61 cases in the normal healing group. Serum samples were collected from patients at 1 week, 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks after fracture, and enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum human

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82102547); 江苏省自然科学基金(青年科技人才专项资金)项目(2018 省 1458)

通讯作者: 陈勇, 副主任医师, E-mail: al04355@163.com

引用本文: 段文江, 陈勇, 丁一, 等. 血清炎症因子在骨折延迟愈合患者富血小板血浆治疗中的变化[J]. 西部医学, 2023, 35(8): 1152-1157. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 08. 011

soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), human the levels of inflammatory factors such as soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and the ROC curve was drawn according to their levels to evaluate its predictive value for predicting delayed fracture union. Serum bone gla protein (BGP), procollagen type I N-terminal propeptide (PINP), alkaline phosphatase (ALP), the levels of bone biochemical metabolism indexes such as insulin like growth factor-1 (IGF-1), and the relationship between bone biochemical metabolism indexes and inflammatory factors were analyzed by Pearson. **Results** At 1 week after fracture, there was no difference in serum sICAM-1, sVCAM-1, TNF- α and other inflammatory factor levels between the delayed union group and the normal union group ($P>0.05$). The levels of serum sICAM-1, sVCAM-1, TNF- α and other inflammatory factors in the healing group were higher than those in the normal healing group ($P<0.05$). TNF- α level first increased and then decreased, but the fluctuation of inflammatory factor levels in the delayed healing group was more obvious than that in the normal healing group ($P<0.05$). At 1 week after fracture, there was no difference in serum BGP, PINP, ALP, IGF-1 and other bone biochemical metabolism indexes between the delayed healing group and the normal healing group, and there was no difference in serum ALP levels between the two groups at each time point ($P>0.05$). At 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks of fracture, the serum BGP level in the delayed union group gradually increased and was higher than that in the normal union group, and the serum IGF-1 level gradually increased but was lower than that in the normal union group. The level of serum PINP in the healing group was lower than that in the normal healing group ($P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the levels of serum sICAM-1, sVCAM-1, TNF- α and other inflammatory factors were positively correlated with serum BGP ($r=0.523$, $P=0.000$), and negatively correlated with serum IGF-1 ($r=0.000$), -0.467 , $P=0.000$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum inflammatory factor levels for the diagnosis of delayed fracture union was higher than 0.7 at 8 weeks after fracture, indicating that it has a good diagnostic value, and the combined detection has higher sensitivity for the diagnosis of delayed fracture union ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum sICAM-1, sVCAM-1, TNF- α and other inflammatory factors in patients with delayed union increased first and then decreased with the increase of fracture time. The delayed union of fractures has certain reference significance.

【Key words】 Inflammatory factors; Bone biochemical metabolism; Delayed fracture healing; Platelet-rich plasma therapy

骨折延迟愈合的原因较复杂,与血供、微循环、骨代谢等有关,且存在软组织损伤,骨折术后易发生延迟愈合,不仅影响患者恢复,还会增加再次手术风险,增加患者痛苦^[1-2]。因此,对骨折预后进行准确评估,并及时予以有效干预措施,这对减少骨折延迟愈合发生具有重要意义。有研究表明,血清炎症因子和骨骼生长相关因子在骨折愈合过程中发挥重要作用,在一定程度上影响骨折愈合^[3-4]。基于此,本研究以我院 98 例骨折患者为观察对象,检测其血清人可溶性细胞间粘附分子-1 (Soluable Intercellur Adhension Molecule-1, sICAM-1)、人可溶性血管细胞粘附分子-1 (Soluable vascular cell adhesion molecule, sVCAM-1)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 等炎症因子和血清骨钙素 (Bone gla protein, BGP)、I 型胶原氨基端肽原 (Procollagen type I N-terminal propeptide, PINP)、碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP)、胰岛素样生长因子-1 (Insulin like growth factor 1, IGF-1) 等骨生化代谢指标水平,分析其水平与骨折延迟愈合的关系,可为临床骨折治疗及预后提供重要参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2020 年 4 月—2021 年 4 月我院收治的 98 例因骨折接受富血小板血浆联合钢板内固定手术治疗的患者为观察对象。其中男性 53 例,女性 45 例;年龄 25~68 岁,平均 (48.54 ± 5.26) 岁;骨折类型:开放性骨折 38 例,闭合性骨折 60 例。骨折部位:肱骨 31 例、胫腓骨 27 例、股骨 26 例、尺桡骨 14 例。根据术后 6 个月内是否发生骨折延迟愈合分为延迟愈合组 (37 例) 和正常愈合组 (61 例)。纳入标准:①符合《骨科疾病诊疗指南》^[5] 中骨折诊断标准,经 X 线和 CT 确诊为骨折,符合手术指征,年龄 >18 岁。②骨折延迟愈合标准^[6] 为骨折 6 个月内骨折未达到愈合标准,骨折愈合标准为骨折断端的骨折处无压痛、叩击痛、反常活动, X 光片发现骨折线模糊或出现连续性的骨痂通过骨折线。③临床资料完整。④患者知情且签署知情同意书。排除标准:①病理性骨折或非外伤导致的骨折患者。②合并血液系统疾病、糖尿病或严重心血管疾病者。③合并免疫性疾病或获得性免疫缺陷者。④手术治疗中植入松质骨。⑤近 1 个月内使用过免疫抑制剂、抗凝、类固醇等药

物。本研究获医院伦理委员会批准(2019-KYLN-023)。

1.2 方法

1.2.1 富血小板血浆联合钢板内固定手术治疗 术后 1 周采集患者自体静脉血约 50 mL,使用山东威高集团医用高分子制品股份有限公司离心机及富血小板血浆制备仪器,以 2500 r/min,离心 10 min,取 3/4 上层血清进行二次离心,去除上清液,获得自体富血小板血浆约 5 mL。术后第二天开始向关节内注射,术后每隔 1 周注射一次富血小板血浆,5 mL/次,共注射 3 次(术中 1 次,术后 2 次)。手术前先拆除固定支架,在 C 臂透视下切开骨折处表层皮肤,分离皮下组织,暴露骨折断端,剥离骨膜,清理骨折端软组织及硬化骨痂,至新鲜血液渗出,进行骨折复位,取合适长度加压钢板螺钉固定。观察钢板位置准确无误后向骨折断端注射提前预备的富血小板血浆,放置引流条后缝合切口。术后予以抗生素、低分子肝素钠等药物预防感染和下肢深静脉血栓。

1.2.2 血清指标检测 取患者空腹静脉血约 3 mL,3000 r/min,离心 10 min,取上清液置于-70℃冰箱待。采用酶联免疫吸附法检测血清人可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)、人可溶性血管细胞粘附分子-1(sVCAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子指标水平,试剂盒均购自上海生工生物工程股份有限公司。采用酶联免疫双抗体夹心法检测血清骨钙素(BGP)、I 型胶原氨基端肽原(PINP)、碱性磷酸酶(ALP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等骨生化代谢指标水平,试剂盒均由上海润裕生物科技有限公司提供。相关操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 ①比较两组患者骨折 1、4、8、12 周时血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 等炎症因子和血清 BGP、PINP、ALP、IGF-1 等骨生化代谢指标水平差

异。②采用 Pearson 分析血清炎症因子与骨生化代谢指标水平的关系。③ROC 曲线分析炎症因子对预测骨折延迟愈合的预测价值。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料符合正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较采用 t 检验,采用重复测量数据方差分析不同时间点炎症因子和骨生化代谢指标水平,采用 Pearson 进行各指标之间的相关性分析,绘制 ROC 评估血清炎症因子对骨折延迟愈合的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组患者性别、年龄、骨折类型、急诊清创术情况等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[$(\bar{x} \pm s)$, n]

Table 1 Comparison of general data

组别	n	性别 (男性/女性)	年龄(岁)	骨折类型		急诊 清创术
				闭合性 骨折	开放性 骨折	
延迟愈合组	37	18/19	47.59 $\pm$ 5.13	24	13	12
正常愈合组	61	35/26	48.63 $\pm$ 5.47	36	25	23
t/χ^2		0.707	0.934	0.332		0.279
P		0.401	0.353	0.565		0.597

2.2 两组患者骨折后不同时间段血清炎症因子指标水平比较 骨折 1 周时,两组患者血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 等炎症因子水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);骨折 4、8、12 周时,延迟愈合组患者血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 等炎症因子水平均高于正常愈合组($P < 0.05$),且随着时间推移,两组患者血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 水平先升高后降低,但延迟愈合组炎症因子水平波动较正常愈合组更明显($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者骨折后不同时间段血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum inflammatory factor levels in different time periods after fracture between the two groups

组别	n	时间点	sICAM-1(μ g/L)	sVCAM-1(μ g/L)	TNF- α (ng/L)
延迟愈合组	37	骨折 1 周	192.43 $\pm$ 18.25	405.26 $\pm$ 25.38	88.57 $\pm$ 19.34
		骨折 4 周	293.26 $\pm$ 16.47 ^{①④}	559.48 $\pm$ 27.23 ^{①④}	121.43 $\pm$ 13.56 ^{①④}
		骨折 8 周	345.57 $\pm$ 16.39 ^{①②④}	649.37 $\pm$ 34.41 ^{①②④}	93.28 $\pm$ 14.72 ^{②④}
		骨折 12 周	296.31 $\pm$ 17.58 ^{①②③④}	576.82 $\pm$ 31.52 ^{①②③④}	74.93 $\pm$ 11.83 ^{①②③④}
正常愈合组	61	骨折 1 周	191.62 $\pm$ 10.34	404.31 $\pm$ 25.12	88.62 $\pm$ 19.25
		骨折 4 周	217.53 $\pm$ 16.28 ^①	478.63 $\pm$ 28.43 ^①	75.39 $\pm$ 13.24 ^①
		骨折 8 周	168.47 $\pm$ 10.65 ^{①②}	550.24 $\pm$ 36.57 ^{①②}	69.46 $\pm$ 14.35 ^{①②}
		骨折 12 周	123.82 $\pm$ 9.46 ^{①②③}	504.72 $\pm$ 33.38 ^{①②③}	61.58 $\pm$ 13.27 ^{①②③}

注:与骨折 1 周比较,① $P < 0.05$;与骨折 4 周比较,② $P < 0.05$;与骨折 8 周比较,③ $P < 0.05$;与同一时间点正常愈合组比较,④ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者骨折后不同时间段骨生化代谢指标水平比较 骨折 1 周时,延迟愈合组和正常愈合组患者血清 BGP、PINP、ALP、IGF-1 等骨生化代谢指标水平

比较差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组各时间点血清 ALP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);骨折 4、8、12 周时延迟愈合组患者血清 BGP 水平逐渐升

高并高于正常愈合组,血清 IGF-1 水平逐渐升高但低于正常愈合组,骨折 8、12 周时延迟愈合组患者血清 PINP 水平低于正常愈合组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者骨折后不同时间段骨生化代谢指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of bone biochemical metabolism index levels in different time periods after fracture in the two groups

组别	n	时间点	BGP(ng/mL)	PINP(ng/mL)	ALP(μ g/L)	IGF-1(ng/mL)
延迟愈合组	37	骨折 1 周	11.85 $\pm$ 3.22	19.25 $\pm$ 2.13	13.82 $\pm$ 3.25	234.57 $\pm$ 15.32
		骨折 4 周	21.47 $\pm$ 4.26 ^{①④}	22.38 $\pm$ 2.25 ^①	15.46 $\pm$ 3.47 ^①	281.62 $\pm$ 15.47 ^{①④}
		骨折 8 周	25.39 $\pm$ 4.58 ^{①②④}	25.47 $\pm$ 3.22 ^{①②④}	17.58 $\pm$ 4.26 ^{①②}	325.43 $\pm$ 15.28 ^{①②④}
		骨折 12 周	28.67 $\pm$ 5.32 ^{①②③④}	28.65 $\pm$ 4.17 ^{①②③④}	16.74 $\pm$ 4.35 ^{①③}	345.71 $\pm$ 15.63 ^{①②③④}
正常愈合组	61	骨折 1 周	11.69 $\pm$ 3.25	19.34 $\pm$ 2.17	15.23 $\pm$ 3.18	236.42 $\pm$ 15.23
		骨折 4 周	19.58 $\pm$ 4.31 ^①	23.56 $\pm$ 3.24 ^①	17.49 $\pm$ 3.26 ^①	300.59 $\pm$ 15.36 ^①
		骨折 8 周	22.37 $\pm$ 4.28 ^{①②}	27.68 $\pm$ 3.35 ^{①②}	17.62 $\pm$ 4.35 ^①	382.76 $\pm$ 15.48 ^{①②}
		骨折 12 周	24.12 $\pm$ 5.24 ^{①②③}	32.47 $\pm$ 4.29 ^{①②③}	14.98 $\pm$ 4.37 ^{①③}	405.39 $\pm$ 15.64 ^{①②③}

注:与骨折 1 周比较,① $P<0.05$,与骨折 4 周比较,② $P<0.05$,与骨折 8 周比较,③ $P<0.05$;与同一时间点正常愈合组比较,④ $P<0.05$ 。

2.4 两组患者骨折后不同时间段骨生化代谢指标与血清炎症因子水平的关系 Pearson 相关性分析结果显示,血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 等炎症因子水平与血清 BGP 呈正相关($r=0.523, P<0.001$),与血清 IGF-1 呈负相关($r=-0.467, P<0.001$)。

2.5 血清炎症因子对骨折延迟愈合早期诊断的 ROC 价值分析 ROC 曲线分析结果显示,骨折 8 周时,血清炎症因子水平诊断骨折延迟愈合的曲线下面积高于 0.7,提示其具有较好诊断价值,且联合检测对骨折延迟愈合诊断的灵敏度更高($P<0.05$),见表 4,图 1。

表 4 血清炎症因子对骨折延迟愈合的早期诊断的 ROC 价值分析
Table 4 ROC value analysis of serum inflammatory factors for early diagnosis of delayed fracture union

指标	截断值	AUC	P	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
sICAM-1	342.56 μ g/L	0.73	<0.001	0.685~0.824	63.47	71.35
SVCAM-1	546.37 μ g/L	0.78	<0.001	0.713~0.856	72.26	72.58
TNF- α	86.59 ng/L	0.77	<0.001	0.734~0.849	75.38	71.41
三者联合	—	0.82	<0.001	0.823~0.907	83.39	72.47

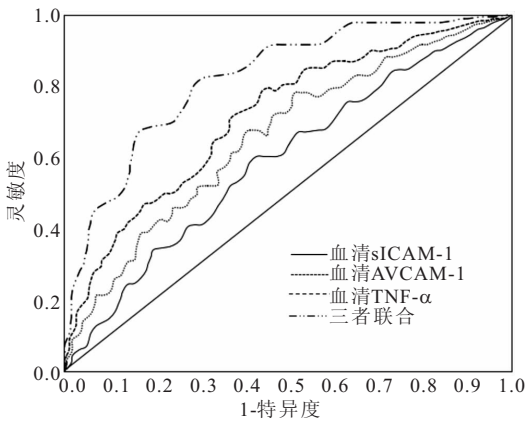


图 1 血清炎症因子预测骨折延迟愈合的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of serum inflammatory factors predicting delayed fracture healing

3 讨论

骨折后积极治疗通常可获得良好愈合效果,但仍有部分患者会发生延迟愈合。富血小板血浆内含大量的生物活性因子,可改善局部微环境、加速骨折修复,同时还有助于促进间充质干细胞迁移和分化,促进骨折修复^[7-8]。因此,多种生长因子在骨细胞增殖、分化中发挥了重要作用。sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 是常见的炎症因子,可通过诱导炎症细胞趋化、粘附,加剧炎症反应,影响骨折愈合。骨生化代谢标志物 BGP、PINP、ALP、IGF-1 等可反映骨吸收、骨形成情况,进而在骨折愈合中起到重要作用^[9-10]。本研究发现,血清炎症因子和骨生化代谢在骨折延迟愈合中具有重要意义,监测其水平变化可为骨折预后评估提供重要依据,具有较高临床应用价值。

sICAM-1、sVCAM-1 是重要的细胞黏附分子,可促使白细胞趋化、粘附,诱导炎症反应,促使炎症因子在骨折部位聚集,影响骨折愈合^[11-12]。TNF- α 是单核细胞、巨噬细胞产生的炎症因子,可诱导骨细胞凋亡,促进破骨细胞增殖,抑制骨基质胶原合成,抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞转化,进而影响骨折愈合;同时, TNF- α 可刺激 IL-6、IL-10 等炎症因子分泌,加剧骨折炎性损伤^[13-14]。本研究通过比较不同时间点血清炎症因子水平变化情况结果发现,骨折 1 周时,两组血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 水平比较无差异($P>0.05$);骨折 4、8、12 周时,延迟愈合组患者血清炎症因子水平均高于正常愈合组($P<0.05$),且随着时间推移,两组患者血清炎症因子水平先升高后降低,但延迟愈合组炎症因子水平波动较正常愈合组更明显($P<0.05$),说明骨折患者骨折区存在一定炎性损伤,血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 水平与骨折延迟愈合密切相关。这与相关研究中 sICAM-1、sVCAM-1 可通过细胞粘附作用诱导炎症细胞浸润,导致

骨折端炎症损伤,促使骨折难以愈合,其水平越高,发生延迟愈合风险越高的报道一致^[15-16]。因此,sICAM-1、SVCAM-1、TNF- α 是骨折延迟愈合的重要原因之一。

BGP 是成骨细胞分泌的一种骨蛋白,其水平可反映成骨细胞活性,进而评估骨吸收情况。PINP 是破骨细胞活性增强时溶解骨胶原,释放 I 型胶原蛋白,可反映骨转化状况,进而评估骨钙化情况^[17-18]。ALP 由成骨细胞产生,骨头中钙盐不足时升高,其水平可反映骨钙化情况,可促进磷酸钙合成、沉积,增强骨硬度,在骨折修复中起到重要作用。IGF-1 是骨生长刺激因子,可通过调节间充质细胞增殖、分化,促进蛋白质形成,促进软骨细胞分裂增殖,进而促进骨形成,骨折愈合。本研究通过比较不同时间点骨生化代谢指标变化情况结果发现,骨折 1 周时两组患者血清 BGP、PINP、ALP、IGF-1 等骨生化代谢指标水平比较无差异,且两组各时间点血清 ALP 水平比较无差异($P>0.05$),骨折 4、8、12 周时延迟愈合组患者血清 BGP 水平逐渐升高并高于正常愈合组;而血清 IGF-1 水平逐渐升高但低于正常愈合组,骨折 8、12 周时延迟愈合组患者血清 PINP 水平低于正常愈合组($P<0.05$)。说明骨折延迟愈合患者骨形成较活跃,骨吸收量低于骨形成是影响骨折延迟愈合的重要原因。因此,IGF-1、ALP 水平升高,骨代谢活跃,骨吸收减少,骨生化代谢指标可影响骨折愈合,这与本次研究中延迟愈合组 IGF-1 水平低于正常愈合组的结果一致,这可能是由于 IGF-1 生成不足,延缓成骨细胞和软骨细胞增生,进而影响骨折愈合有关^[19-20]。

Pearson 相关性分析结果显示,血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 等炎症因子水平与血清 BGP 呈正相关($r=0.523, P<0.001$),与血清 IGF-1 呈负相关($r=-0.467, P<0.001$),说明骨折处炎症反应与骨形成和骨吸收存在重要联系。究其原因,BGP 是特异性反映骨形成的重要指标,炎症因子可通过细胞间质粘附作用导致骨折处炎症反应,影响骨细胞形成,因此,炎症因子水平可反映骨折患者骨形成情况,为骨折延迟愈合评估提供指导^[21-22]。IGF-1 可通过调节间充质细胞增殖分化,诱导成骨细胞和软骨细胞增殖,促进骨骼生长及骨折修复,炎症反应可抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞转化,进而影响 IGF-1 生成,延缓成骨细胞和软骨细胞增生,影响骨折愈合。因此,炎症反应也可间接评估骨吸收情况,为骨折延迟愈合提供参考^[23-24]。ROC 曲线分析结果显示,骨折 8 周时,血清炎症因子水平诊断骨折延迟愈合的曲线下面积高于 0.7,提示其具有较好诊断价值,且联合检测对骨折

延迟愈合诊断的灵敏度更高($P<0.05$)。证实炎症因子对骨折延迟愈合预后评估具有重要参考意义。这可能是由于 ROC 曲线是反映敏感度和特异度连续变量的综合指标,对预测骨折延迟愈合均有较高诊断价值,联合检测优势互补,可更全面评估骨折愈合情况,因此提高了骨折延迟愈合的预测价值。

4 结论

骨折延迟愈合患者血清炎症因子水平升高,骨形成增加,骨吸收减少,是影响骨折延迟愈合的重要原因,监测其水平变化可为预测骨折延迟愈合提供重要参考依据,且术后 8 周时炎症因子水平对预测骨折延迟愈合具有较好的预测价值。

【参考文献】

- [1] 胡鹏宇,余志平,贾广侯,等.骨转化标志物评价富血小板血浆辅助治疗胫骨骨折手术后的不愈合[J].中国组织工程研究,2022,26(27):4367-4373.
- [2] TANG Y, YANG Y, LI H, *et al.* Effectiveness of percutaneous injection of autologous concentrated bone marrow aspirate combined with platelet-rich plasma in treatment of delayed fracture healing[J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2020, 34(9):1130-1135.
- [3] EYUBOGLU A A, ARPACI E, ALBAYATI A, *et al.* The Effects of Adipose Derived Stromal Vascular Fraction and Platelet-Rich Plasma on Bone Healing of a Rat Model With Chronic Kidney Disease[J]. Ann Plast Surg, 2020, 85(3):316-323.
- [4] 徐向勇,余永斌.血流变学指标血清炎症因子水平变化在骨折延迟愈合患者中的临床研究[J].河北医学,2020,26(5):810-815.
- [5] CHENG C, SHOBACK D. Mechanisms Underlying Normal Fracture Healing and Risk Factors for Delayed Healing[J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(1):36-47.
- [6] CHEN L, CHENG S, SUN K, *et al.* Changes in macrophage and inflammatory cytokine expressions during fracture healing in an ovariectomized mice model[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1):494.
- [7] 吴磊,吴为民,杜飞,等.自体富血小板血浆治疗供皮区创面延迟愈合的疗效观察[J].中国美容整形外科杂志,2021,32(2):114-115,后插 3.
- [8] SONG Y, XU L, JIN X, *et al.* Effect of calcium and magnesium on inflammatory cytokines in accidentally multiple fracture adults: A short-term follow-up[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(1):e28538.
- [9] KUMAR M, SHELKE D, SHAH S, *et al.* Prognostic potential of markers of bone turnover in delayed-healing tibial diaphyseal fractures[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2019, 45(1):31-38.
- [10] 陈鹏,胡伟文,李杨,等.骨科损伤控制救治对四肢骨折患者血清骨代谢和炎症反应的影响[J].基因组学与应用生物学,2019,38(5):2415-2419.
- [11] HAFFNER-LUNTZER M, FOERTSCH S, FISCHER V, *et al.* Chronic psychosocial stress compromises the immune re-

- sponse and endochondral ossification during bone fracture healing via β -AR signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(17):8615-8622.
- [12] MORIOKA K, MARMOR Y, SACRAMENTO JA, *et al*. Differential fracture response to traumatic brain injury suggests dominance of neuroinflammatory response in polytrauma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):12199.
- [13] GILEV M V, BAZARNY V V, VOLOKITINA E A, *et al*. Laboratory Monitoring of Bone Tissue Remodeling after Augmentation of Impression Intraarticular Fracture with Different Types of Bone Graft[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2019, 167(5):681-684.
- [14] 陈伟, 李鹏, 万永建, 等. 创伤性骨折延迟愈合患者血清骨转化标志物的表达水平及意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2021, 40(2):225-229.
- [15] 吴海波, 肖育志. 骨生长相关因子在开放性骨折术后感染患者血清中的表达及其意义[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(7):1411-1413.
- [16] IVERSEN I J, PHAM T M, SCHMAL H. Do acute inflammatory cytokines affect 3- and 12-month postoperative functional outcomes—a prospective cohort study of 12 patients with proximal tibia fractures[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1):342.
- [17] CHEN P, YANG B, WU Y, *et al*. YAP1 regulates chondrogenic differentiation of ATDC5 promoted by temporary TNF- α stimulation through AMPK signaling pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474(1-2):209-218.
- [18] MA Y, ZHOU Y, WU F, *et al*. The Bidirectional Interactions Between Inflammation and Coagulation in Fracture Hematoma[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2019, 25(1):46-54.
- [19] 张文韬, 段宁, 陈勋, 等. 血清血管细胞黏附因子-1、骨形态发生蛋白-2 动态监测对尺桡骨骨折延迟愈合的预测价值[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(2):198-200.
- [20] HAO Z, LI J, LI B, *et al*. Smoking Alters Inflammation and Skeletal Stem and Progenitor Cell Activity During Fracture Healing in Different Murine Strains[J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(1):186-198.
- [21] MANGUM L H, AVILA J J, HURTGEN B J, *et al*. Burn and thoracic trauma alters fracture healing, systemic inflammation, and leukocyte kinetics in a rat model of polytrauma[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1):58.
- [22] LU Y, DI Y P, CHANG M, *et al*. Cigarette smoke-associated inflammation impairs bone remodeling through NF κ B activation[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):163.
- [23] 刘善明, 赵元, 陈黎兵, 等. 胫骨骨折髓内钉固定术患者血清 FGF-2、IGF-1、sICAM-1 水平与骨折愈合的关系研究[J]. *创伤外科杂志*, 2019, 21(11):846-849.
- [24] SHEN L, XIAO Y, XIE H, *et al*. A naturally derived small molecule NDSM253 inhibits IKK1 to suppress inflammation response and promote bone healing after fracture[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(1):24-37.

(收稿日期:2022-07-16;修回日期:2023-06-29;编辑:黎仕娟)

(上接第 1146 页)

- [9] 王振, 杨生民, 李西要, 等. 分柱显露复位内固定治疗 Ruedi-Allgower Ⅲ型 Pilon 骨折[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2020, 35(8):796-799.
- [10] STEPHENS A R, GRUJIC L. Post-Traumatic Hindfoot Arthritis[J]. *J Orthop Trauma*, 2020, 34(1):S32-S37.
- [11] GOOST H, WIMMER M D, BARG A, *et al*. Fractures of the ankle joint: investigation and treatment options[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(21):377-388.
- [12] 王春红, 戈道云, 何欢欢, 等. 递进式目标康复干预对绝经后女性上肢骨折术后康复的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(6):1083-1086.
- [13] 陈志祥. 康复训练联合机械动力牵拉对踝关节骨折术后康复效果的影响[J]. *反射疗法与康复医学*, 2021, 2(13):118-120.
- [14] STOLZ B, GRIM C, LUTTER C, *et al*. Assessing Foot Loads in Continuous Passive Motion (CPM) and Active Knee Joint Motion Devices[J]. *Sportverletz Sportschaden*, 2021, 35(1):18-23.
- [15] CHUANG L, CHUANG Y, JHU Y, *et al*. Effects of Ankle Continuous Passive Motion on Soleus Hypertonia in Individuals with Cerebral Palsy: A Case Series[J]. *Biomed J*, 2022, 45(4):708-716.
- [16] JANSEN H, JORDAN M, FREY S, *et al*. Active controlled motion in early rehabilitation improves outcome after ankle fractures: a randomized controlled trial[J]. *Clin Rehabil*, 2018, 32(3):312-318.
- [17] HAYASHI K, FUKUYASU-MATSUO S, INOUE T, *et al*. Effects of cyclic stretching exercise on long-lasting hyperalgesia, joint contracture, and muscle injury following cast immobilization in rats[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(5):861-870.
- [18] YANG X, LI G, WANG H, *et al*. Continuous Passive Motion After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis of Associated Effects on Clinical Outcomes[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019, 100(9):1763-1778.
- [19] NUGENT-DERFUS G E, TAKARA T, O'NEILL J K, *et al*. Continuous passive motion applied to whole joints stimulates chondrocyte biosynthesis of PRG4[J]. 2007, 15(5):566-574.
- [20] 林桦, 袁景, 季亚峥, 等. 三维扫描定制压力袜结合康复训练对老年患者下肢水肿的疗效观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(10):1203-1208.

(收稿日期:2022-04-02;修回日期:2023-05-11;编辑:黎仕娟)