

胫骨骨折术后血清相关指标与骨折愈合的关系

钱钧¹ 王浩宇¹ 方智敏¹

[摘要] **目的:**探讨胫骨骨折患者术后血清相关指标 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、可溶性黏附分子 CD44(sCD44)、成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)水平与骨折愈合的关系。**方法:**回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 90 例胫骨骨折患者的临床资料,根据术后骨折愈合情况分为延迟愈合组(31 例)和正常愈合组(59 例)。对比两组术后 1 d、1 周、4 周血清 β -CTX、sCD44、FGF-2 水平。采用单因素分析、多因素 Logistic 回归分析胫骨骨折愈合影响因素,并采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析术后血清 β -CTX、sCD44、FGF-2 水平对胫骨骨折愈合的预测价值。**结果:**两组患者术后血清 β -CTX、sCD44、FGF-2 水平均呈显著升高趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后 1 d 两组患者血清 β -CTX、sCD44、FGF-2 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 1 周两组患者血清 β -CTX、sCD44、FGF-2 水平均高于术后 1 d,差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 4 周两组患者血清 β -CTX、sCD44、FGF-2 水平均高于术后 1 d 和 1 周,延迟愈合组血清 β -CTX 水平低于正常愈合组,而血清 sCD44、FGF-2 水平高于正常愈合组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,术后 β -CTX、FGF-2 水平为胫骨骨折愈合的独立保护因素,sCD44 水平为胫骨骨折愈合的独立危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, β -CTX、sCD44、FGF-2 对胫骨骨折愈合具有一定预测价值,差异有统计学意义($AUC = 0.746, 0.785, 0.701, P < 0.01$),且联合差异有统计学意义($AUC = 0.907, P < 0.01$),预测价值较高。**结论:**胫骨骨折延迟愈合患者术后血清 β -CTX、FGF-2 水平低于正常愈合患者,而 sCD44 水平高于正常愈合患者,联合检测术后血清 β -CTX、sCD44、FGF-2 水平对预测胫骨骨折愈合具有一定参考价值。

[关键词] 胫骨骨折;术后;I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列;可溶性黏附分子 CD44;成纤维细胞生长因子-2;延迟愈合

[中图分类号] R683.42 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2022)05-0023-05

The Relationship between Serum Related Indexes and Fracture Healing after Tibial Fracture Surgery

QIAN Jun¹ WANG Haoyu¹ FANG Zhimin¹

¹ Department of Orthopedics, Quzhou Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University (Quzhou People's Hospital), Quzhou 324000, Zhejiang China.

Abstract Objective: To investigate the relationship between the serum levels of collagen type I carboxy-terminal peptide β special sequence (β -CTX), soluble adhesion molecule CD44 (sCD44), fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and fracture healing in patients with tibial fractures after surgery. **Methods:** The clinical data of 90 patients with tibial fractures admitted from January 2019 to January 2021 were retrospectively analyzed, and they were divided into delayed union group (31 cases) and normal union group (59 cases) according to postoperative fracture healing. The serum β -CTX, sCD44 and FGF-2 levels were compared between the two groups at 1 d, 1 week and 4 weeks after operation. Univariate analysis and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of tibial fracture healing, and the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the predictive value of postoperative serum β -CTX, sCD44

and FGF-2 levels on tibial fracture healing. **Results:** The levels of serum β -CTX, sCD44 and FGF-2 in the two groups were shown a significant increase trend ($P < 0.05$). There was no difference in serum levels of β -CTX, sCD44, and

基金项目:衢州市科技局指导性项目(2019ASA90155)

¹ 温州医科大学附属衢州医院(衢州市人民医院)骨科
(浙江 衢州,324000)

FGF-2 between the two groups on the first day after surgery ($P>0.05$); the levels of serum β -CTX, sCD44, and FGF-2 in the two groups were higher than those on the first day after surgery ($P<0.05$), but there was no difference between the groups ($P>0.05$); the serum levels of β -CTX, sCD44 and FGF-2 in the two groups were higher than those in the 1 d and 1 week after the operation. The serum β -CTX levels in the delayed healing group was lower than the normal healing group, while the serum sCD44 and FGF-2 levels were higher than the normal healing group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis were shown that postoperative β -CTX and FGF-2 levels were independent protective factors for tibial fracture healing, and sCD44 levels were independent risk factors for tibial fracture healing ($P<0.05$). The ROC curve was shown that β -CTX, sCD44 and FGF-2 had certain predictive value for tibial fracture healing ($AUC=0.746, 0.785, 0.701, P<0.01$), and the combination ($AUC=0.907, P<0.01$) had higher predictive value. **Conclusion:** Postoperative serum β -CTX and FGF-2 levels in patients with delayed union of tibial fractures are lower than those in normal union patients, while sCD44 levels are higher than those in normal union patients. The combined detection of postoperative serum β -CTX, sCD44 and FGF-2 levels has a certain reference value for predicting tibial fracture healing.

Keywords: tibia fracture; postoperative; β C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen (β -CTX); soluble adhesion molecule CD44 (sCD44); fibroblast growth factor-2 (FGF-2); delayed union

胫骨骨折为临床中较常见下肢骨折类型之一,常因直接暴力与间接暴力所致,包括胫骨平台骨折、胫骨干骨折及胫骨远端骨折^[1]。胫骨骨折常采用手术治疗,但因骨折部位解剖结构特殊,骨折断端血运较差,且多合并软组织损伤,因而术后易出现延迟愈合情况,降低患者生活质量。因此,准确评估术后骨折愈合情况对降低延迟愈合发生率具有积极意义^[2]。研究表明,骨折延迟愈合除与外界因素有关外,还与患者自身血清相关指标有关^[3]。I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β C-terminal Cross-linked Telopeptides of Type I collagen, β -CTX)为骨胶原降解产物,是反映人体骨转移和骨痂形成的标志物之一^[4]。可溶性黏附分子CD44(Soluble Adhesion Molecule CD44, sCD44)系一类细胞黏附分子,有研究表明其在骨折愈合中发挥重要作用。成纤维细胞生长因子-2(Fibroblast Growth Factor-2, FGF-2)可促进生成大量的成骨细胞、抑制破骨细胞,亦被证实与骨折愈合密切相关。目前,鲜有 β -CTX、sCD44及FGF-2在胫骨骨折中表达及与骨折愈合关系的报道。为此,本研究回顾性分析胫骨骨折术后血清 β -CTX、sCD44、FGF-2水平变化及以上指标对骨折愈合的预测价值,现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

回顾性分析2019年1月至2021年1月收治的90例胫骨骨折患者的临床资料。根据术后骨折愈合情况分为延迟愈合组(31例)和正常愈合组(59例)。

1.2 诊断标准

骨折延迟愈合判定标准参照《实用骨科学(第4版)》^[5]:1)局部无压痛,无纵向叩击痛;2)局部无异常活动;3)X线片显示骨折线模糊,有连续性骨痂通过骨折线。同时满足以上3个条件判定为正常愈合,反之

则为延迟愈合。

1.3 纳入标准

1)具有明确外伤史,且经影像学检查确诊为新鲜胫骨骨折;2)年龄 >18 岁;3)骨折至手术时间 <14 d;4)均行切开复位内固定手术治疗;5)临床资料、术后随访资料完整。

1.4 排除标准

1)骨肿瘤、局部骨感染、骨结核;2)合并恶性肿瘤;3)合并严重骨质疏松;4)合并自身免疫疾病;5)长期使用激素类药物;6)合并严重心、肝、肾功能障碍;7)妊娠、哺乳期;8)临床资料、术后随访资料缺失。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 所有患者均接受切开复位交锁髓内钉内固定手术治疗,且手术操作均由同一组医师完成,围手术期用药均无差异。

1.5.2 观察指标 术后1 d、1周、4周时抽血检测血清 β -CTX、sCD44、FGF-2水平,检测方法为酶联免疫吸附法,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。严格按照试剂盒说明书进行操作。

收集患者临床资料包括性别、年龄、体质指数(Body Mass Index, BMI)、骨折部位、骨折原因、骨折类型、骨折AO分型、骨折至手术时间等。

术后随访4个月,分别于术后4周、12周、16周时复查1次影像学检查,观察骨折愈合情况。

1.6 统计学方法

数据采用SPSS22.0软件处理。计数资料以“例(%)”表示,组间行 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间行独立样本 t 检验,重复测量数据采用重复测量方差分析,两两成对比较采用LSD- t 检验;采用单因素分析、多因素Logistic回归分析胫骨骨折愈合影响因素;并采用受试者工作特征曲线(Receiver Operator Characteris-

tic Curve,ROC 曲线)分析术后血清 β -CTX,sCD44、FGF-2 水平对胫骨骨折愈合的预测价值,曲线下面积(Area Under Curve,AUC)为0.7~0.9 时有一定准确性,AUC>0.9 时准确性较高。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	性别		年龄/岁	BMI/(kg·m ⁻²)
		男/例	女/例		
延迟愈合组	31	19(61.29%)	12(38.71%)	48.68±14.54	23.60±2.65
正常愈合组	59	35(59.32%)	24(40.68%)	48.64±14.70	23.05±2.69
统计检验值		$\chi^2=0.033$		$t=0.010$	$t=0.926$
P		0.856		0.992	0.357

2.2 两组患者术后血清 β -CTX,sCD44、FGF-2 水平变化比较

重复测量结果显示,两组患者术后血清 β -CTX、sCD44、FGF-2 水平均呈显著升高趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。事后 LSD- t 检验显示,术后 1 d 两组患者血清 β -CTX,sCD44、FGF-2 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 1 周两组患者血清 β -

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别、年龄、BMI 等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

CTX,sCD44、FGF-2 水平均高于术后 1 d,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后 4 周两组患者血清 β -CTX,sCD44、FGF-2 水平均高于术后 1 d 和 1 周,延迟愈合组血清 β -CTX 水平低于正常愈合组,而血清 sCD44、FGF-2 水平高于正常愈合组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者术后血清 β -CTX,sCD44、FGF-2 水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

观察指标	组别	术后 1 d	术后 1 周	术后 4 周	$F_{\text{时点}}$	$F_{\text{交互}}$	$F_{\text{组间}}$
β -CTX/ (ng·mL ⁻¹)	延迟愈合组	0.43±0.12	0.58±0.19 ¹⁾	0.63±0.20 ¹⁾²⁾	82.916	6.612	3.971
	正常愈合组	0.42±0.14	0.60±0.17 ¹⁾	0.80±0.24 ¹⁾²⁾			
	t	0.333	0.513	3.400			
	P	0.736	0.612	0.001			
sCD44/ (ng·mL ⁻¹)	延迟愈合组	211.40±25.77	251.76±36.91 ¹⁾	301.55±32.14 ¹⁾²⁾	313.103	22.635	3.985
	正常愈合组	220.24±21.13	240.48±32.62 ¹⁾	272.09±23.06 ¹⁾²⁾			
	t	1.746	1.489	5.010			
	P	0.084	0.140	<0.001			
FGF-2/ (ng·L ⁻¹)	延迟愈合组	13.39±4.25	18.86±6.16 ¹⁾	24.56±7.15 ¹⁾²⁾	142.619	4.730	3.481
	正常愈合组	12.87±4.08	20.51±6.58 ¹⁾	29.00±7.54 ¹⁾²⁾			
	t	0.566	1.155	2.701			
	P	0.573	0.251	0.008			

注:1)与术后 1 d 比较, $P<0.05$;2)与术后 1 周比较, $P<0.05$ 。

2.3 胫骨骨折愈合影响因素分析

单因素分析结果显示,性别、年龄、BMI、骨折部位、骨折原因、骨折类型、骨折 AO 分型、骨折至手术时间等与胫骨骨折愈合无关,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 β -CTX,sCD44、FGF-2 水平等可能为胫骨骨折愈合的影响因素,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。以胫骨骨折愈合情况为因变量,将单因素中的术后 β -CTX、sCD44、FGF-2 水平等因素纳入多因素 Logistic 回归分析模型,赋值情况见表 4。多因素 Logistic 回归分析结果显示,术后 β -CTX、FGF-2 水平为胫骨骨折愈合的独立保护,sCD44 水平为胫骨骨折愈合的独立危险因素,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

2.4 术后血清 β -CTX,sCD44、FGF-2 水平对胫骨骨折愈合的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 β -CTX,sCD44、FGF-2

预测胫骨骨折愈合的 AUC 分别为 0.746,0.785 和 0.701,具有一定准确性。以 ROC 曲线靠左上方约登指数的最大切点作为最佳临界值(β -CTX 为 0.905 ng/mL,sCD44 为 296.190 ng/mL,FGF-2 为 20.840 ng/L),该点预测敏感度、特异度: β -CTX 为 89.4%和 49.2%,sCD44 为 54.8%和 76.3%,FGF-2 为 51.6%和 89.8%,具有一定预测价值。

将 β -CTX,sCD44、FGF-2 纳入 Logistic 回归模型,通过回归系数得出联合数值计算公式为:联合数值= β -CTX+(-0.068/5.175)×sCD44+(0.115/5.175)×FGF-2,统计分析得出联合数据。ROC 曲线进一步显示,联合预测 AUC 为 0.907,敏感度、特异度分别为90.3%和 91.5%,均高于 β -CTX,sCD44、FGF-2 单项检测,提示联合检测预测价值较高,见表 6、图 1 及图 2。

表 3 胫骨骨折愈合的单因素分析(̄x±s)

影响因素		延迟愈合组(31 例)	正常愈合组(59 例)	统计检验值	P
性别	男/例	19(61.29%)	35(59.32%)	$\chi^2=0.033$	0.856
	女/例	12(38.71%)	24(40.68%)		
年龄/岁(̄x±s)		48.68±14.54	48.64±14.70	$t=0.010$	0.992
BMI/(kg·m ⁻²)(̄x±s)		23.60±2.65	23.05±2.69	$t=0.926$	0.357
骨折部位	胫骨平台/例	5(16.13%)	12(20.34%)	$\chi^2=0.259$	0.879
	胫骨骨干/例	23(74.19%)	41(69.49%)		
	胫骨远端/例	3(9.68%)	6(10.17%)		
骨折原因	车祸/例	21(67.74%)	37(62.71%)	$\chi^2=0.759$	0.684
	摔伤/例	7(22.58%)	18(30.51%)		
	其他/例	3(9.68%)	4(6.78%)		
骨折类型	开放性骨折/例	10(32.26%)	20(33.90%)	$\chi^2=0.025$	0.875
	闭合性骨折/例	21(67.74%)	39(66.10%)		
骨折 AO 分型	A 型/例	17(54.84%)	31(52.54%)	$\chi^2=0.254$	0.881
	B1 型/例	10(32.26%)	18(30.51%)		
	B2 型/例	4(12.90%)	10(16.95%)		
骨折至手术时间/d(̄x±s)		8.58±2.61	9.12±2.50	$t=0.957$	0.341
术后 β-CTX/(ng·mL ⁻¹)(̄x±s)		0.63±0.20	0.80±0.24	$t=3.381$	0.001
术后 sCD44/(ng·mL ⁻¹)(̄x±s)		301.55±32.14	272.09±23.06	$t=5.010$	<0.001
术后 FGF-2/(ng·L ⁻¹)(̄x±s)		24.56±7.15	29.00±7.54	$t=2.702$	0.008

注:β-CTX,sCD44,FGF-2 均为术后 4 周水平。

表 4 多因素 Logistic 回归分析赋值表

变量名	赋值情况
胫骨骨折愈合情况(Y)	1=延迟愈合,0=正常愈合
术后 β-CTX(X ₁)	连续变量,以原数值纳入模型
术后 sCD44(X ₂)	连续变量,以原数值纳入模型
术后 FGF-2(X ₃)	连续变量,以原数值纳入模型

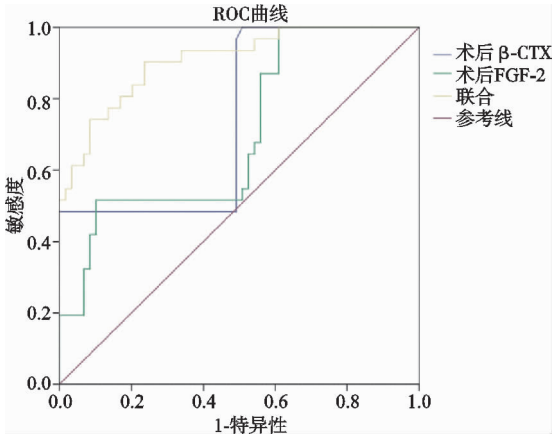


图 1 术后血清 β-CTX、FGF-2 水平及联合检测预测胫骨骨折愈合的 ROC 曲线

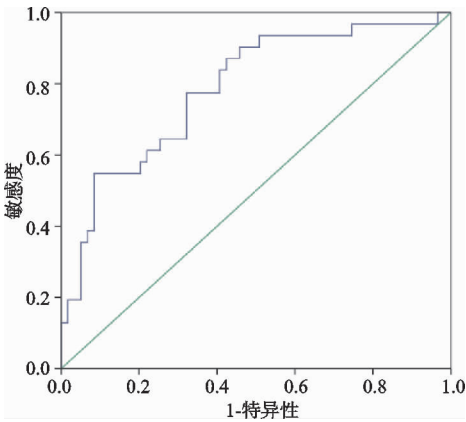


图 2 术后血清 sCD44 水平预测胫骨骨折愈合的 ROC 曲线

3 讨论

骨折愈合是一个极为复杂的生物化学、组织学变化过程,所需时间较长,影响因素较多^[6]。骨折延迟愈合通常是指术后 4 个月内未形成骨痂,发生率约为 5%~10%,常见于股骨颈骨折、胫骨干骨折、肱骨干骨折等。因骨折延迟愈合所导致的术后疼痛、肢体功能及心理障碍会对患者造成较为严重的影响。因此,骨

表 5 胫骨骨折愈合的多因素 Logistic 回归分析

变量名	β	SE	Wald χ^2	P	OR 值	95% CI	
						下限值	上限值
术后 β-CTX	-5.175	1.854	7.790	0.005	0.006	0.000	0.214
术后 sCD44	0.068	0.015	19.356	<0.001	1.070	1.038	1.103
术后 FGF-2	-0.115	0.054	4.562	0.033	0.892	0.802	0.991
常量	-11.867	3.772	9.898	0.002	0.000		

表 6 术后血清 β-CTX、sCD44、FGF-2 水平对胫骨骨折愈合的预测价值

检验项目	AUC	SE	P	95% CI		Cut-off 值	敏感度	特异度	约登指数
				下限值	上限值				
术后 β-CTX	0.746	0.056	<0.001	0.637	0.855	0.905	0.894	0.492	0.492
术后 sCD44	0.785	0.051	<0.001	0.685	0.885	296.190	0.548	0.763	0.463
术后 FGF-2	0.701	0.058	0.002	0.587	0.816	20.840	0.516	0.898	0.414
联合	0.907	0.032	<0.001	0.843	0.971	-2.295	0.903	0.915	0.666

折延迟愈合影响因素研究一直以来为骨科领域研究热点、重点^[7-8]。本研究结果显示,34.4%胫骨骨折患者术后发生骨折延迟愈合,明显高于既往研究的比例,分析可能与本研究样本量较少,随访时间较短有关。其中胫骨干骨折占 69.49%,为最常见骨折延迟愈合部位,分析原因为胫骨干骨折解剖结构特殊,且多为高能量外伤所致开放性骨折,易导致骨折断端血运丢失,而血供不足是骨折延迟愈合最根本的原因。因此,对于胫骨干骨折患者,因尽快恢复骨折断端血供,以避免骨折延迟愈合对患者造成影响。

研究表明多种生物分子在骨折愈合过程中发挥重要作用^[9]。本研究分析了术后患者血清 β-CTX、sCD44、FGF-2 水平变化,探讨其与骨折愈合的关系。β-CTX 作为骨代谢产物之一,主要分布于成熟骨胶原内,正常情况下由破骨细胞作用于Ⅰ型骨胶原而产生,具有刺激骨生长、促进成骨细胞、软骨细胞生成、骨折部位修复再生作用。胫骨骨折患者术后多出现骨代谢异常情况,β-CTX 水平随之发生异常^[10]。本研究结果表明,两组患者术后血清 β-CTX 水平均呈升高趋势,但较正常愈合组而言,延迟愈合组患者术后血清 β-CTX 水平均明显更低,与葛向荣等^[11]研究结果一致。由此推测血清 β-CTX 水平和骨折延迟愈合相关,且其低水平表达可能是影响骨折愈合的因素之一。进一步行 Logistic 回归分析发现,血清 β-CTX 为胫骨骨折愈合的独立保护因素,与上述结论相同。

细胞黏附分子为一类调节细胞间及细胞与细胞外基质间接触、结合过程的重要物质,且和免疫调节、凝血、炎症反应等过程有关,而以上过程均被证实与骨折愈合过程密切相关^[12]。sCD44 作为细胞黏附分子一员,其在骨折愈合过程中的作用尚未见报道。本研究结果表明,两组患者术后血清 sCD44 水平均呈升高趋势,且延迟愈合组患者水平明显高于正常愈合组水平,和闫献雨等^[13]报道结果相同。由此推测血清 sCD44 水平和骨折延迟愈合相关,且其高水平表达可能是影响骨折愈合的因素之一。进一步行 Logistic 回归分析发现,血清 sCD44 为胫骨骨折愈合的独立危险因素,与上述结论相同。

近年来研究显示,成纤维细胞生长因子(FGF)在骨折修复过程中起到关键调节作用。FGF 包括 FGF-

1、FGF-2 两种亚型,其中 FGF-2 可通过刺激表皮生长因子来促使新骨形成,且对血管内皮细胞增殖具有明显促进作用^[14]。本研究结果表明,两组患者术后血清 FGF-2 水平均呈升高趋势,但较正常愈合组而言,延迟愈合组患者术后血清 FGF-2 水平均明显更低,与刘善明等^[15]研究结果一致。由此推测血清 FGF-2 水平和骨折延迟愈合相关,且其低水平表达可能是影响骨折愈合的因素之一。进一步行 Logistic 回归分析发现,血清 FGF-2 为胫骨骨折愈合的独立保护因素,与上述结论相同。

由上述结果可知,血清 β-CTX、sCD44、FGF-2 水平是胫骨骨折愈合影响因素,在此基础上采用 ROC 曲线分析以上指标预测胫骨骨折愈合的价值,结果表明血清 β-CTX、sCD44、FGF-2 对胫骨骨折愈合具有一定预测价值,但单独检测时存在敏感度/特异度不佳情况,而当三者联合检测时,AUC、敏感度、特异度均显著提升,表明联合检测预测价值较高。

综上所述,胫骨骨折延迟愈合患者术后血清 β-CTX、FGF-2 水平低于正常愈合患者,而 sCD44 水平高于正常愈合患者,联合检测术后血清 β-CTX、sCD44、FGF-2 水平对预测胫骨骨折愈合具有一定参考价值。

参考文献

[1] 戚记伟,李强,刘俊生,等. 髓内钉联合空心螺钉治疗胫骨下 1/3 螺旋形骨折合并后踝骨折 26 例[J]. 中国中医骨伤科杂志,2019,27(7):51-53.

[2] 张文莉,孙萍,杜彦懿,等. 骨折延迟愈合患者血液流变学、血清黏附分子及骨代谢指标的检测及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(16):2001-2003.

[3] LIN Y H,WENG C J,CHANG S S,et al. Treatment and clinical results of distal radial fractures nonunion or delayed union[J]. Formosan Journal of Musculoskeletal Disorders,2019,10(1):9-16.

[4] 姚颖,刘玮. 骨代谢生化指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折的关系[J]. 实用临床医药杂志,2020,24(7):112-115.

[5] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎. 实用骨科学[M]. 4 版. 北京:人民军医出版社,2012.

[6] 郭建兴. 分型治疗创伤性髌关节骨折脱位对骨折愈合时间及治疗满意度的影响探讨[J]. 中国基层医药,2017,24(11):1723-1726.