

• 论 著 •

血清 NTX、FGF-2、IGF-1 及 CaM 水平预测肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的预测价值*

周 峰, 高一淋, 谢丁丁
徐州市第一人民医院骨科, 江苏徐州 221000

摘 要:**目的** 探讨血清 I 型胶原氨基端末肽(NTX)、成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及钙调蛋白(CaM)水平对肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的预测价值。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2020 年 7 月该院收治的拟行内固定术治疗的 114 例肱骨干骨折患者作为研究对象,均于术前及术后 1 周、4 周、8 周行血清 NTX、FGF-2、IGF-1 及 CaM 水平检测。根据随访术后 12 个月骨愈合情况将患者分为骨愈合组与骨不愈合组,对比一般资料及血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平,采用多因素 Logistic 回归法分析肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析上述各指标单项及联合对内固定术后骨不愈合的预测价值。**结果** 骨不愈合组高能量损伤占比高于骨愈合组,骨不愈合组解剖复位占比低于骨愈合组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组术后 1 周、4 周、8 周的血清各指标水平均高于术前,术后 4 周、8 周的血清各指标水平均高于术后 1 周,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归性分析,结果显示高能量损伤是肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的危险因素($P<0.05$),而解剖复位及术后 4 周的血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平均是肱骨干骨折内固定术后骨愈合的保护因素($P<0.05$)。经 ROC 曲线分析,术后 4 周血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平联合预测肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的灵敏度与曲线下面积均高于各指标单独预测($P<0.05$)。**结论** 血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平均与肱骨干骨折患者内固定术后骨不愈合密切相关,均对其术后骨不愈合具有一定的预测价值,且四项指标联合预测的价值更为良好,可作为早期评估肱骨干骨折内固定术后骨愈合情况的参考指标而指导临床进一步治疗。

关键词: I 型胶原氨基末端肽; 成纤维细胞生长因子-2; 胰岛素样生长因子-1; 钙调蛋白; 肱骨干骨折

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.007 中图法分类号:R687.3
文章编号:1673-4130(2023)15-1826-07 文献标志码:A

Values of serum levels of NTX, FGF-2, IGF-1 and CaM in predicting bone non-union after internal fixation of humeral shaft fracture*

ZHOU Feng, GAO Yilin, XIE Dingding
Department of Orthopaedics, Xuzhou First People's Hospital,
Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive values of serum N-terminal telopeptide of type I collagen (NTX), fibroblast growth factor-2 (FGF-2), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and calmodulin (CaM) in bone non-union after internal fixation of humeral shaft fracture. **Methods** 114 cases of humeral shaft fractures treated by internal fixation in a hospital from January 2017 to July 2020 were selected as the study objects, and the levels of serum NTX, FGF-2, IGF-1 and CaM were detected before operation and 1 week, 4 weeks and 8 weeks after operation. Followed up for 12 months after operation, the patients were divided into bone union group and bone non-union group according to the bone healing, and the general data and the levels of serum NTX, FGF-2, IGF-1 and CaM were compared, and the influencing factor of bone non-union after internal fixation of humeral shaft fracture was analyzed by multivariate Logistic regression method, and the predictive values of single and combined detection of the above indexes for bone non-union after internal fixation were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The proportion of high energy injury in non-union group was higher than that in bone union group, and the proportion of anatomic reduction in non-union group was lower than that in bone union group, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of se-

* 基金项目:徐州市卫生健康委科技项目(XWKYHT20200026)。
作者简介:周峰,男,副主任医师,主要从事骨创伤方面的研究。

rum indexes at 1 week, 4 weeks and 8 weeks after surgery were higher than those before surgery, and the levels at 4 weeks and 8 weeks after surgery were higher than those at 1 week after surgery, with statistical significance ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that high energy injury was a risk factor for bone non-union after internal fixation of humeral shaft fracture ($P < 0.05$), while anatomical reduction and serum NTX, FGF-2, IGF-1 and CaM levels 4 weeks after surgery were protective factors for bone union after internal fixation of humeral shaft fracture ($P < 0.05$). According to ROC curve analysis, the sensitivity and area under the curve of serum NTX, FGF-2, IGF-1 and CaM levels combined to predict bone non-union after internal fixation of humeral shaft fracture at 4 weeks after surgery were higher than those predicted by each index alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum NTX, FGF-2, IGF-1 and CaM are closely related to bone non-union after internal fixation in patients with humeral shaft fracture, and they all have certain predictive values for postoperative bone non-union, and the combined prediction value of the four indexes is better, which can be used as a reference index for early evaluation of bone healing after internal fixation of humeral shaft fracture to guide further clinical treatment.

Key words: N-terminal telopeptide of type I collagen; fibroblast growth factor-2; insulin like growth factor-1; calmodulin; humeral shaft fracture

肱骨干骨折是临床上较为常见的一种骨折类型, 占全身骨折的 2.00%~3.00%, 其以局部疼痛、肿胀、成角或短缩畸形、活动障碍等为主要临床表现, 严重影响患者正常生活与工作^[1]。内固定术是当前临床治疗此类患者的主要手术方式之一, 可有效固定骨折部位, 促进骨折愈合与肢体功能恢复, 但部分患者术后可出现骨不愈合的情况, 相关研究报道, 经手术治疗后, 肱骨干骨折不愈合率可达 10.00%, 此可导致功能丧失, 加重患者痛苦, 降低生存质量^[2]。因此, 积极探寻可早期有效预测肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的相关指标以指导临床工作很有必要。I 型胶原氨基末端肽(NTX)与骨吸收密度相关联, 可反映骨吸收能力, 有研究指出, 血清 NTX 水平在骨折骨不连早期诊断中有一定的作用^[3]。成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 可促进骨基质生成, 均与骨折愈合情况相关联, 有研究表明, 血清 FGF-2、IGF-1 水平在预测胫骨骨折内固定术后骨不连方面均有重要价值^[4]。钙调蛋白(CaM)属于钙结合蛋白, 具有促进骨形成的作用, 相关研究报道, 原发性骨质疏松患者血清 CaM 水平明显低于健康人群, 通过监测 CaM 水平可对骨质疏松的发生进行评估^[5]。但血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平是否能够有效预测肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的发生尚有待探索分析。鉴于此, 本研究特就此展开, 通过分析血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平对肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的预测价值, 以期对临床治疗提供指导, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 7 月本院收治的拟行内固定术治疗的 114 例肱骨干骨折患者作为研究对象, 其中男 68 例, 女 46 例; 年龄 18~72 岁, 平均(38.65±6.27)岁; 左侧 63 例, 右侧 51 例; 骨

折原因: 车祸伤 44 例, 坠落伤 22 例, 摔伤 29 例, 其他 19 例; 骨折 AO 分型: A 型 56 例, B 型 58 例; 伤后至入院时间 2~33 h, 平均(13.94±2.26)h; 内固定方式: 钢板固定 62 例, 髓内钉固定 52 例。另根据随访术后 12 个月患者 X 线检查所示骨折愈合情况将其分为骨不愈合组 20 例、骨愈合组 94 例, 两组性别、年龄等一般资料情况见表 1。纳入研究患者的手术均由同一手术室团队进行, 且手术医师经过 AO 创伤培训。纳入标准: (1) 均符合肱骨干骨折诊断标准^[6], 且经 X 线检查等确诊; (2) 新鲜骨折, 均为单侧, 且接受钢板或髓内钉内固定治疗; (3) 骨折的 AO 分型为 A 型或 B 型。排除标准: (1) 年龄 < 18 岁; (2) 开放性骨折、多发骨折、病理性骨折; (3) 伴心肝肾等重要脏器严重功能障碍; (4) 脑血管疾病、颅脑损伤或精神疾病; (5) 伴内分泌疾病、糖尿病慢性并发症、自身免疫性疾病、感染性疾病、恶性肿瘤、息肉病变; (6) 合并骨质疏松或既往肱骨骨干骨折史; (7) 过敏性紫癜, 凝血功能障碍; (8) 成人生长激素缺乏症、巨人症、肢端肥大症; (9) 近期接受钙化物、激素、免疫抑制剂、成纤维细胞生长因子等治疗。本研究经过医院伦理委员会审批, 患者均知情同意, 并签署知情同意书。

1.2 血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平检测方法 术前及术后 1 周、4 周、8 周抽取患者肘静脉血 4 mL, 离心(3 000 r/min, 离心半径 10 cm)10 min, 收集血清, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平, 相关试剂盒均购自上海研尊生物科技公司。

1.3 随访 纳入研究对象术后 12 个月均以电话或微信及门诊复查的形式进行随访, 术后前 3 个月每个月至门诊随访复查 1 次, 之后每 3 个月随访复查 1 次, 且门诊复查时行 X 线检查。若最后一次 X 线检查(术后 12 个月随访复查时)显示骨折线清晰、骨折断

端萎缩硬化及髓腔封闭、未见骨小梁生成等,则为骨不愈合;若 X 线检查显示骨折线消失,则表示骨愈合。

1.4 观察指标 (1)骨不愈合组、骨愈合组一般资料术前与术后 1 周、4 周、8 周血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平比较。(2)肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的影响因素:比值比(OR)、95% 可信区间(95% CI)。(3)术后 4 周血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平对肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的预测价值:最佳截断值(cut-off 值)、灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)、95%CI,其中联合预测骨不愈合以任一指标预测骨不愈合为准。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,重复测量计量资料比较采用重复测量方差分析;计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验,若理论频数<5 但≥1 则使用校正卡方检验,理论频数<1 则用 Fisher 精确检验;术后骨不愈合的影响因素采用多因素 Logistic 回归性分析法分析,对术后骨不愈合的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,AUC 比较采用 *Z* 检验;

P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料及各时间点血清指标水平比较 骨不愈合组与骨愈合组患者性别、年龄、骨折原因、骨折 AO 分型、骨折侧、伤后至入院时间、内固定方式、手术方式比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);骨不愈合组高能量损伤占比高于骨愈合组,骨不愈合组解剖复位占比低于骨愈合组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平在组间、时间及交互方面比较差异均有统计学意义(*P*<0.05);两组术后 1 周、4 周、8 周的血清各指标水平均高于术前,术后 4 周、8 周的血清各指标水平均高于术后 1 周,差异有统计学意义(*P*<0.05),但术后 4 周与术后 8 周的血清各指标水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。骨不愈合组术前及术后 1 周、4 周、8 周的血清各指标水平均低于骨愈合组,且骨不愈合组血清各指标术后 1 周与术前的差值、术后 4 周与术前的差值、术后 8 周与术前的差值均低于骨愈合组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别(<i>n</i>)		年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	骨折原因(<i>n</i>)				骨折 AO 分型(<i>n</i>)		骨折侧(<i>n</i>)	
		男	女		车祸伤	坠落伤	摔伤	其他	A 型	B 型	左侧	右侧
骨不愈合组	20	10	10	39.13±6.15	7	3	6	4	9	11	12	8
骨愈合组	94	58	36	38.54±5.46	37	19	23	15	47	47	51	43
χ^2/t		0.938		0.429	0.132	0.050	0.266	0.012	0.165		0.220	
<i>P</i>		0.333		0.669	0.716	0.822	0.606	0.912	0.685		0.639	

组别	<i>n</i>	伤后至入院时间 ($\bar{x} \pm s$,h)	内固定方式(<i>n</i>)		受伤性质(<i>n</i>)		手术方式(<i>n</i>)		骨折复位(<i>n</i>)	
			坚强固定钢板	弹性固定髓内钉	高能量损伤	低能量损伤	切开	闭合	解剖复位	功能复位
骨不愈合组	20	14.35±2.17	13	7	17	3	15	5	11	9
骨愈合组	94	13.85±2.09	49	45	58	36	54	40	75	19
χ^2/t		0.965	1.101		3.977		2.127		5.468	
<i>P</i>		0.337	0.294		0.046		0.145		0.019	

表 2 两组各时间点血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平比较

指标	骨不愈合组(<i>n</i> =20)	骨愈合组(<i>n</i> =94)	<i>F</i> / <i>t</i>	<i>P</i>
NTX(nmol/L)			<i>F</i> _{组间} = 9.365, <i>F</i> _{时间} = 12.336, <i>F</i> _{交互} = 10.714	<i>P</i> _{组间} < 0.001, <i>P</i> _{时间} < 0.001, <i>P</i> _{交互} < 0.001
术前	21.06±4.14	26.42±5.34 *		
术后 1 周	34.51±5.32 ^a	40.99±6.03a *		
术后 4 周	42.79±6.28 ^{ab}	53.95±8.74 ^{ab*}		
术后 8 周	45.74±6.53 ^{ab}	56.18±9.26 ^{ab*}		
术后 1 周、术前差值	13.45±2.06	14.57±2.03	2.235	0.027
术后 4 周、术前差值	21.73±3.45	27.53±3.29	7.099	<0.001
术后 8 周、术前差值	24.68±3.31	29.76±3.14	6.509	<0.001

续表 2 两组各时间点血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平比较

指标	骨不愈合组(<i>n</i> = 20)	骨愈合组(<i>n</i> = 94)	<i>F</i> / <i>t</i>	<i>P</i>
FGF-2(ng/L)			<i>F</i> _{组间} = 9. 884, <i>F</i> _{时间} = 11. 762, <i>F</i> _{交互} = 10. 236	<i>P</i> _{组间} < 0. 001, <i>P</i> _{时间} < 0. 001, <i>P</i> _{交互} < 0. 001
术前	20. 42 ± 3. 74	26. 24 ± 5. 10 *		
术后 1 周	27. 78 ± 6. 08 ^a	35. 50 ± 6. 47 ^a *		
术后 4 周	36. 85 ± 5. 72 ^{ab}	46. 92 ± 8. 33 ^{ab} *		
术后 8 周	39. 11 ± 6. 33 ^{ab}	49. 17 ± 9. 23 ^{ab} *		
术后 1 周、术前差值	7. 36 ± 1. 28	9. 26 ± 1. 35	5. 765	< 0. 001
术后 4 周、术前差值	16. 43 ± 2. 26	20. 68 ± 2. 14	7. 987	< 0. 001
术后 8 周、术前差值	18. 69 ± 2. 37	22. 93 ± 2. 21	7. 694	< 0. 001
IGF-1(ng/mL)			<i>F</i> _{组间} = 6. 724, <i>F</i> _{时间} = 13. 965, <i>F</i> _{交互} = 11. 227	<i>P</i> _{组间} = 0. 001, <i>P</i> _{时间} < 0. 001, <i>P</i> _{交互} < 0. 001
术前	113. 18 ± 18. 66	136. 07 ± 20. 54 *		
术后 1 周	334. 42 ± 33. 64 ^a	379. 70 ± 37. 29 ^a *		
术后 4 周	446. 73 ± 35. 14 ^{ab}	495. 86 ± 46. 27 ^{ab} *		
术后 8 周	465. 75 ± 40. 08 ^{ab}	509. 37 ± 51. 49 ^{ab} *		
术后 1 周、术前差值	221. 24 ± 13. 06	243. 63 ± 14. 18	6. 496	< 0. 001
术后 4 周、术前差值	333. 55 ± 15. 82	359. 79 ± 14. 63	7. 181	< 0. 001
术后 8 周、术前差值	352. 57 ± 15. 29	373. 30 ± 14. 81	5. 653	< 0. 001
CaM(mg/L)			<i>F</i> _{组间} = 8. 016, <i>F</i> _{时间} = 12. 382, <i>F</i> _{交互} = 9. 513	<i>P</i> _{组间} < 0. 001, <i>P</i> _{时间} < 0. 001, <i>P</i> _{交互} < 0. 001
术前	69. 37 ± 7. 49	77. 31 ± 8. 75 *		
术后 1 周	85. 23 ± 10. 36 ^a	94. 69 ± 9. 93 ^a *		
术后 4 周	97. 36 ± 10. 21 ^{ab}	108. 95 ± 10. 62 ^{ab} *		
术后 8 周	101. 45 ± 11. 39 ^{ab}	112. 16 ± 12. 57 ^{ab} *		
术后 1 周、术前差值	15. 86 ± 2. 04	17. 38 ± 2. 09	2. 965	0. 004
术后 4 周、术前差值	27. 99 ± 3. 38	31. 64 ± 3. 07	4. 744	< 0. 001
术后 8 周、术前差值	32. 08 ± 3. 06	34. 85 ± 2. 91	3. 831	< 0. 001

注:与术前比较, ^a*P* < 0. 05; 与术后 1 周比较, ^b*P* < 0. 05; 与骨不愈合组比较, * *P* < 0. 05。

2.2 肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的影响因素
将年龄(实测值)、骨折 AO 分型(A 型 = 0, B 型 = 1)、伤后至入院时间(实测值)、内固定方式(弹性固定髓内钉 = 0, 坚强固定钢板 = 1)、手术方式(闭合复位 = 0, 切开复位 = 1)、骨折复位(解剖复位 = 0, 功能复位 = 1)、受伤性质(低能量损伤 = 0, 高能量损伤 = 1)及术后 4 周血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平(实

测值)作为自变量,将骨折愈合情况作为因变量(愈合 = 0, 不愈合 = 1),进行多因素 Logistic 回归性分析,结果显示高能量损伤是肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的危险因素(*P* < 0. 05),而解剖复位及术后 4 周的血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平均是肱骨干骨折内固定术后骨愈合的保护因素(*P* < 0. 05)。见表 3。

表 3 肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的影响因素 Logistic 回归性分析

危险因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0. 495	0. 289	2. 934	0. 125	1. 640	0. 854~2. 763
骨折 AO 分型 B 型	0. 501	0. 286	3. 069	0. 116	1. 650	0. 865~2. 779
伤后至入院时间	0. 523	0. 292	3. 208	0. 104	1. 687	0. 881~2. 816
坚强固定钢板	0. 565	0. 304	3. 454	0. 098	1. 759	0. 908~2. 874
切开复位	0. 619	0. 311	3. 962	0. 075	1. 857	0. 933~2. 905

续表 3 肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的影响因素 Logistic 回归性分析

危险因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
解剖复位	-0.546	0.203	7.234	0.026	0.579	0.194~0.872
高能损伤	0.859	0.358	5.757	0.041	2.361	1.368~3.529
术后 4 周 NTX 水平	-0.641	0.197	10.587	<0.001	0.527	0.176~0.841
术后 4 周 FGF-2 水平	-0.699	0.203	11.857	<0.001	0.497	0.159~0.817
术后 4 周 IGF-1 水平	-0.715	0.206	12.047	<0.001	0.489	0.148~0.806
术后 4 周 CaM 水平	-0.719	0.214	11.288	<0.001	0.487	0.144~0.803

2.3 术后 4 周的血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平对肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的预测价值
经 ROC 曲线分析,术后 4 周血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平联合预测肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的灵敏度与 AUC 均高于各指标单独预测(灵敏度:

$\chi^2=5.714, 4.444, 4.444, 5.714, P=0.017, 0.035, 0.035, 0.017$;AUC: $Z=2.491, 2.353, 2.190, 2.381, P=0.013, 0.019, 0.029, 0.017$),联合预测的特异度与各指标单独预测比较差异无统计学意义($P>0.05$),联合预测的准确性良好。见表 4、图 1。

表 4 术后 4 周各指标单项及联合对术后骨不愈合的预测效能

指标	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI	Youden 指数
术后 4 周 NTX	49.91 nmol/L	75.00	85.11	0.812	0.728~0.879	0.601 1
术后 4 周 FGF-2	41.61 ng/L	80.00	81.91	0.820	0.737~0.885	0.619 1
术后 4 周 IGF-1	470.66 ng/mL	80.00	82.98	0.828	0.746~0.892	0.629 8
术后 4 周 CaM	106.76 mg/L	75.00	84.04	0.809	0.724~0.876	0.590 4
联合	—	100.00	81.91	0.941	0.880~0.976	0.819 1

注:—表示无数据。

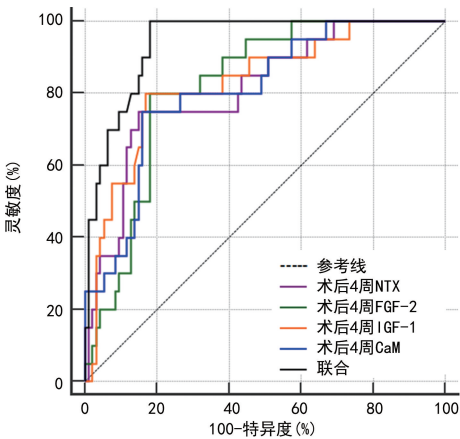


图 1 术后 4 周各指标单项及联合预测的 ROC 曲线

3 讨论

肱骨干骨折多由碰撞、打击、跌倒等直接或间接暴力所致,随着近年交通事故的增加以及建筑行业的发展等,其发病率亦逐渐升高^[7]。钢板或髓内钉内固定术在治疗肱骨干骨折具有确切疗效,骨折愈合率高,但因存在固定不稳定的情况及患者个体差异、骨折部位特殊性或手术对周围血供的破坏等,部分患者术后可并发骨不愈合,增加患者生理、精神及经济负担^[8]。本研究中肱骨干骨折内固定术后 1 年骨不愈合率 17.54%,稍低于王瑞等^[9]研究结果,可能与所选患者骨折分型、样本量大小等有关,但均提示了肱骨

干骨折内固定术后存在骨不愈合的风险。因此,早期准确预测肱骨干骨折内固定术后骨折愈合情况,以便指导临床及时制定相关预防对策尤为重要。

本研究结果发现,骨不愈合组术前及术后 1 周、4 周、8 周的血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平均较骨愈合组低,血清各指标术后 1 周与术前的差值、术后 4 周与术前的差值、术后 8 周与术前的差值亦均较骨愈合组低,且多因素 Logistic 回归性分析显示术后 4 周的以上各指标均是肱骨干骨折内固定术后骨愈合的保护因素,表明血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平均与肱骨干骨折内固定术后骨愈合情况关系密切。NTX 作为总端交联物,属于高度特异性骨生物因子,可反映骨质生长情况,与骨吸收、骨形成能力紧密相关,在骨折愈合过程中作用重大^[10]。机体内血清 NTX 水平低下,则表明骨代谢异常,患者骨吸收与形成能力降低,则影响骨折愈合。有研究指出,胫骨骨折髓内钉固定术后骨不连患者围术期血清 NTX 水平均低于术后无骨不连患者,且对术后骨不连有一定的预测价值^[11],本研究结果与此相一致。FGF-2 属于骨源性细胞生长因子,能够促进细胞分化、增殖及调节骨基质合成,其通过对成骨细胞活性与增殖的刺激作用而发挥调控成局部骨生成的作用,并通过对成纤维细胞、间充质细胞的趋化作用而参与骨组织形成与代谢,且可促进毛细血管增殖,为骨愈合供血,从而促进

骨折愈合^[12]。有研究指出,在含镁硅酸钙支架与明胶涂层添加 FGF-2,可进一步促进骨组织再生,更利于骨缺损修复^[13]。IGF-1 具有促生长、组织修复的作用,可促进软骨细胞、成骨细胞以及骨髓基质干细胞增殖与分化,并可促进骨钙素、碱性磷酸酶等的表达,调控骨代谢,加快骨吸收与骨形成,在骨重建时期起着重要作用^[14]。有研究显示,血清 IGF-1 水平对胫骨平台骨折患者术后愈合延迟具有较高的预测价值,进一步表明了 IGF-1 在骨折愈合过程中的作用^[15]。此外,有研究显示,Ca²⁺/CaM 依赖性蛋白激酶 2 在骨重建中具有重要作用,其抑制作用可增强成骨细胞分化与骨生长^[16]。CaM 在细胞钙代谢及增殖分化过程中占据重要角色,可与钙离子相结合而激活相关酶活性,其水平不足影响成骨细胞的增殖与分化,进而增加骨折不愈合的风险。

本研究结果还发现,术后 4 周血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平联合预测肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的灵敏度与 AUC 均较各指标单独预测高,而特异度与各指标单独预测均相当,且各指标单项及联合预测的 Youden 指数分别为 0.601 1、0.619 1、0.629 8、0.590 4、0.819 1,提示血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平均对肱骨干骨折内固定术后骨不愈合具有一定的预测价值,但此四者联合检测时可提高预测的灵敏度与准确性,且特异度并未明显削弱,联合检测的预测价值更高。临床中可通过动态监测血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平而对肱骨干骨折内固定术后骨愈合情况进行准确评估,以便早期干预,对症强化治疗,从而减少骨不愈合的发生,减轻患者痛苦。对于术后 4 周血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平低于 cut-off 值的患者,需加强重视,积极补充重组人碱性成纤维细胞生长因子制剂、钙制剂、维生素 D 等或联合使用补益肝肾、益气养血、强筋壮骨类中药以调节各指标水平,预防骨不愈合的发生。此外,本研究显示高能量损伤是肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的危险因素,而解剖复位是骨愈合的保护因素,可能是因高能量损伤患者骨折、关节脱位及软组织损伤等比较严重,骨折愈合比较缓慢,部分患者可出现骨不愈合的情况^[17];而解剖复位能更好地恢复肱骨干血供,恢复正常的解剖结构,利于骨折块对位对线,促进骨愈合。另有研究表明高龄是影响肱骨干骨折髓内钉治疗后骨不愈合的影响因素^[18],本研究结果与此不一致,可能与纳入研究样本的年龄个体差异性有关。此外,有研究表明,闭合复位弹性髓内钉固定与切开复位锁定加压钢板内固定治疗青少年肱骨干骨折的疗效相当,术后骨折愈合情况相近^[19],本研究结果与其结果相似。

综上所述,血清 NTX、FGF-2、IGF-1、CaM 水平均对肱骨干骨折患者内固定术后骨不愈合有一定的

预测价值,联合检测的预测价值更高,可作为早期评估术后骨愈合情况的重要参考依据,指导临床工作。但本研究各指标术后观察时间较短,随访时间较短,可能会对研究结果产生一定的影响,后续需延长指标观察时间、随访时间及扩大样本量进一步研究,以增强研究结果的代表性。

参考文献

- [1] RÄMÖ L, SUMREIN B O, LEPOLA V, et al. Effect of surgery vs functional bracing on functional outcome among patients with closed displaced humeral shaft fractures: the fish randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 323(18):1792-1801.
- [2] OLIVER W M, SMITH T J, NICHOLSON J A, et al. The radiographic union score for humeral fractures (RUSHU) predicts humeral shaft nonunion[J]. Bone Joint J, 2019, 101(10):1300-1306.
- [3] LIN J P, SHI Z J, SHEN N J, et al. N-terminal telopeptides of type I collagen and bone mineral density for early diagnosis of nonunion: an experimental study in rabbits[J]. Indian J Orthop, 2016, 50(4):421-426.
- [4] 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.
- [5] 何跃辉, 陈狄, 高谦, 等. 原发性骨质疏松与 TGF-β1、CaM、骨代谢指标的相关性分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(5):467-469.
- [6] 田伟, 王满宜. 骨折[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:51-52.
- [7] CHRISTIANO A V, GOCH A M, BURKE C J, et al. Radiographic humerus union measurement (rhum) demonstrates high inter- and intraobserver reliability in assessing humeral shaft fracture healing[J]. HSS J, 2020, 16 (Suppl 2):S216-S220.
- [8] 肖驰, 苏云, 崔大平, 等. 髂骨板有限内固定并骨膜瓣移植联合外固定架固定治疗肱骨干骨折术后骨折不愈合[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2019, 34(7):753-754.
- [9] 王瑞, 鄯振武, 冯皓宇, 等. 髓内钉治疗肱骨干骨折不愈合的影响因素分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(19):59-61.
- [10] IMEL E A, LIU Z, ACTON D, et al. Interferon gamma-1b does not increase markers of bone resorption in autoimmune dominant osteopetrosis[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(8):1436-1445.
- [11] 邓磊, 张睿, 黄朋, 等. 胫骨骨折髓内钉固定患者围术期血清 NTX、ALP、IGF-1 的变化对术后骨不连的预测价值[J]. 创伤外科杂志, 2019, 21(9):654-658.
- [12] 章坚林, 于博, 刘柱同. 胫骨骨折髓内钉固定围术期血清 FGF-2 和 IGF-1 水平联合预测其术后骨不连的价值[J]. 广东医学, 2018, 39(1):122-125.
- [13] LAI W Y, CHEN Y J, LEE A K, et al. Therapeutic effects of the addition of fibroblast growth(下转第 1837 页)

Burden of pancreatic cancer; from epidemiology to practice[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19 (5): 876-884.

[2] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242): 2008-2020.

[3] MARKKANEN A, ARO K, LAURY A R, et al. Increased MIB-1 expression in salivary gland pleomorphic adenoma that recurs and undergoes malignant transformation[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 9029-9036.

[4] QUACH P, EL SHERIF R, GOMES J, et al. A systematic review of the risk factors associated with the onset and progression of primary brain tumours[J]. Neurotoxicology, 2017, 61(7): 214-232.

[5] FANG Y, WANG L, WAN C, et al. MAL2 drives immune evasion in breast cancer by suppressing tumor antigen presentation[J]. J Clin Invest, 2021, 131(1): 1408-1037.

[6] HUANG Y, LING J, CHANG A, et al. Identification of an immune-related key gene, PPARGC1A, in the development of anaplastic thyroid carcinoma: in-silico study and in-vitro evaluation [J]. Minerva Endocrinol (Torino), 2022, 47(2): 150-159.

[7] HU J, ZHAO C, CHEN W, et al. Pancreatic cancer: a review of epidemiology, trend, and risk factors[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(27): 4298-4321.

[8] 卢畅畅. KRAS 突变与胰腺癌个体化免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(7): 746-750.

[9] LI M, LIU B, YI J, et al. MIB1-mediated degradation of WRN promotes cellular senescence in response to camptothecin treatment [J]. FASEB J, 2020, 34 (9): 11488-11497.

[10] ČAJANEK L, GLATTER T, NIGG E A. The E3 ubiquitin ligase Mib1 regulates Plk4 and centriole biogenesis[J]. J Cell Sci, 2015, 128(9): 1674-1682.

[11] FU X, TANG N, XIE W, et al. Mind bomb 1 promotes pancreatic cancer Proliferation by activating-catenin signaling[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2020, 20 (12): 7276-7282.

[12] RAY J, HOEY C, HUANG X, et al. MicroRNA-198 suppresses prostate tumorigenesis by targeting MIB1 [J]. Oncol Rep, 2019, 42(3): 1047-1056.

[13] ZHANG B, CHENG X, ZHAN S, et al. MIB1 upregulates IQGAP1 and promotes pancreatic cancer progression by inducing ST7 degradation[J]. Mol Oncol, 2021, 15(11): 3062-3075.

[14] ZHOU C, YI C, YI Y, et al. LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/ β -catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 118-124.

[15] IN J G, STRIZ A C, BERNAD A, et al. Serine/threonine kinase 16 and MAL2 regulate constitutive secretion of soluble cargo in hepatic cells[J]. Biochem J, 2014, 463 (2): 201-213.

[16] 刘晓鑫, 白春峡, 伏玉. 乳腺癌组织 MAL2 和 IGF-1R 蛋白表达与病理特征及预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(03): 43-46.

[17] 闫红江, 任红欣, 高伟年, 等. MAL2 调控 SGK1 通路活性促进肺癌细胞的增殖和转移[J]. 河北医药, 2021, 43 (21): 3205-3209.

[18] WANG W, LOU W, DING B, et al. A novel mRNA-miRNA-lncRNA competing endogenous RNA triple sub-network associated with prognosis of pancreatic cancer[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(9): 2610-2627.

[19] BHANDARI A, SHEN Y, SINDAN N, et al. MAL2 promotes proliferation, migration, and invasion through regulating epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cell lines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 504 (2): 434-439.

[20] ZHANG B, XIAO J, CHENG X, et al. MAL2 interacts with IQGAP1 to promote pancreatic cancer progression by increasing ERK1/2 phosphorylation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 554(6): 63-70.

(收稿日期: 2022-11-04 修回日期: 2023-06-06)

(上接第 1831 页)

factor-2 to biodegradable gelatin/magnesium-doped calcium silicate hybrid 3D-printed scaffold with enhanced osteogenic capabilities for critical bone defect restoration [J]. Biomedicines, 2021, 9(7): 712.

[14] MOLLAHOSSEINI M, AHMADIRAD H, GOUJANI R, et al. The association between traumatic brain injury and accelerated fracture healing: a study on the effects of growth factors and cytokines[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(1): 162-168.

[15] 郑海亮, 刘晶. 血清 CYR61, IGF-1 水平对胫骨平台骨折术后愈合延迟的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8): 1108-1111.

[16] CARY R L, WADDELL S, RACIOPPI L, et al. Inhibition of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase 2 stimulates osteoblast formation and inhibits osteoclast differentiation[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(7): 1599-1610.

[17] 于小奎, 赵勇, 申才佳, 等. 胫骨远端骨折内固定术后骨折不愈合的影响因素分析[J]. 创伤外科杂志, 2022, 24(5): 366-368.

[18] 王瑞, 郜振武, 冯皓宇, 等. 髓内钉治疗肱骨干骨折不愈合的影响因素分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(19): 3221-3223.

[19] 曹进, 胡珊珊, 郑华江, 等. 闭合复位弹性髓内钉内固定与切开复位锁定加压钢板内固定治疗青少年肱骨干骨折的疗效比较[J]. 中医正骨, 2015, 27(1): 9-12.

(收稿日期: 2022-10-20 修回日期: 2023-06-20)