

·临床研究·

血清 miRNA-192、miRNA-210、BMP-2 和 BMP-7 表达与股骨颈骨折术后骨折延迟愈合的关系及预测价值分析

陈福宇 颜程 唐步顺 何丽蔚 张小克

[摘要] 目的 探讨血清微小核糖核酸(miRNA)-192、miRNA-210、骨形态发生蛋白(BMP)-2和BMP-7表达与股骨颈骨折术后骨折延迟愈合的关系及预测价值。方法 选择股骨颈骨折患者183例作为研究对象,按照患者是否出现术后骨折延迟愈合分为正常组($n=147$)与延迟组($n=36$)。比较两组血清miRNA-192和miRNA-210相对表达量和血清BMP-2、BMP-7水平;采用Pearson分析miRNA-192、miRNA-210与BMP-2、BMP-7相关性;采用多因素logistic回归分析影响骨折延迟愈合独立危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析miRNA-192、miRNA-210、BMP-2和BMP-7对骨折延迟愈合的预测价值。结果 延迟组血清miRNA-192相对表达量、血清BMP-2和BMP-7水平均低于正常组,而miRNA-210相对表达量高于正常组(t 分别=16.69、19.75、12.02、-22.49, P 均 <0.05)。经Pearson分析显示,miRNA-192与BMP-2和BMP-7呈正相关(r 分别=0.67、0.55, P 均 <0.05),而miRNA-210与BMP-2和BMP-7呈负相关(r 分别=-0.52、-0.48, P 均 <0.05)。经多因素logistic回归分析显示,miRNA-192、miRNA-210、BMP-2和BMP-7为影响骨折延迟愈合独立危险因素(OR 分别=8.01、5.84、17.34、4.20, P 均 <0.05)。经ROC曲线分析显示,miRNA-192、miRNA-210、BMP-2和BMP-7预测骨折延迟愈合的曲线下面积分别为0.94、0.95、0.89、0.89。结论 血清miRNA-192、miRNA-210、BMP-2、BMP-7水平对股骨颈骨折术后患者骨折延迟愈合具有良好预测价值。

[关键词] 微小核糖核酸-192; 微小核糖核酸-210; 骨形态发生蛋白-2; 骨形态发生蛋白-7; 股骨颈骨折; 骨折延迟愈合

The relationship and predictive value analysis of serum miRNA-192, miRNA-210, BMP-2, and BMP-7 expressions with delayed healing of femoral neck fractures after surgery CHEN Fuyu, YAN Cheng, TANG Bushun, et al. Department of Orthopedics, the First Peoples' Hospital of Yongkang, Yongkang 321300, China.

[Abstract] **Objective** To explore the relationship and predictive value of serum microRNA (miRNA-192), miRNA-210, bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), and BMP-7 expressions with delayed fracture healing after femoral neck fracture surgery. **Methods** Totally 183 patients with femoral neck fractures were selected as the study subjects and divided into a normal group ($n=147$) and a delayed group ($n=36$) based on whether they experienced delayed healing after surgery. The relative expression levels of miRNA-192 and miRNA-210 in serum and the levels of BMP-2 and BMP-7 in serum between two groups were compared. Pearson analysis was used to investigate the correlation between miRNA-192, miRNA-210 and BMP-2, BMP-7. Multiple logistic regression analysis was used to identify independent risk factors affecting delayed fracture healing. The receiver operating characteristic (ROC) curves was used to analyze the predictive value of miRNA-192, miRNA-210, BMP-2, and BMP-7 for delayed fracture healing. **Results** The delayed group relative expression levels of miRNA-192, BMP-2, and BMP-7 were lower than those of normal group, while the relative expression level of miRNA-210 was higher than that of normal group ($t=16.69, 19.75, 12.02, -22.49, P<0.05$). Pearson analysis showed that miRNA-192 was positively correlated with BMP-2 and BMP-7 ($r=0.67, 0.55, P<0.05$), while miRNA-210 was negatively correlated with BMP-2 and BMP-7 ($r=-0.52, -0.48, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that miRNA-192, miRNA-210, BMP-2, and BMP-7 were independent risk factors affecting delayed fracture healing ($OR=$

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.004.008

基金项目:金华市科学技术研究计划项目(2021-4-195)

作者单位:321300 浙江永康,永康市第一人民医院骨科

 $OR=$

8.01, 5.84, 17.34, 4.20, $P<0.05$). According to ROC curve analysis, the predicted areas under the curves for miRNA-192, miRNA-210, BMP-2, and BMP-7 predicting delayed fracture healing were 0.94, 0.95, 0.89, and 0.89, respectively.

Conclusion miRNA-192, miRNA-210, serum BMP-2, and BMP-7 levels have good predictive value for delayed fracture healing in patients with femoral neck fractures after surgery.

[Key words] microribonucleic acid-192; microribonucleic acid-210; bone morphogenetic protein-2; bone morphogenetic protein-7; femoral neck fracture; delayed healing of fractures

股骨颈骨折是常见的一种骨科疾病,严重影响人们身心健康^[1]。股骨颈骨折多由间接或直接暴力引起,以下肢活动受限、髋部疼痛为主要临床表现,导致患者日常生活受到严重影响^[2,3]。目前,手术仍为股骨颈骨折主要方法,虽可促进髋关节功能恢复,缓解临床症状,但部分患者术后容易发生骨折延迟愈合,而导致患者髋关节功能恢复效果受到影响。因此,寻找预测股骨颈骨折术后骨折延迟愈合指标尤为关键。miRNA 是调节基因表达的一类非编码 RNA 分子,其能够通过炎症参与骨性疾病的发生发展^[4]。miRNA-192 和 miRNA-210 是特异性表达的 miRNA,可通过参与炎症反应影响骨细胞分化,影响骨折愈合。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)-2 是强有力的骨诱导生长因子,可促进骨形成^[5]。BMP-7 具有很强的诱导骨形成作用,是一种成骨细胞^[6]。本研究旨在探讨血清 miRNA-192、miRNA-210、BMP-2 和 BMP-7 表达与股骨颈骨折术后骨折延迟愈合的关系及预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 3 月至 2024 年 3 月永康市第一人民医院收住的择期行手术治疗的股骨颈骨折患者 183 例作为研究对象,其中男性 107 例、女性 76 例;年龄 23~83 岁,平均(57.28±13.24)岁;骨折原因:交通事故伤 112 例、跌倒摔伤 71 例。纳入标准:①符合《成人股骨颈骨折诊治指南》^[7]标准;②均首次接受股骨颈骨折手术;③均完成术后 4 个月以上随访;④临床资料完整。排除标准:①伴陈旧性或病理性骨折;②合并恶性肿瘤;③既往有髋部骨折手术史;④合并其他部位骨折;⑤既往长期使用激素类药物;⑥患有精神疾病;⑦处于妊娠或哺乳期。本研究经本院伦理委员会审批。

1.2 骨折延迟愈合评价标准 患者骨折术后 4 个月及以上仍无愈合迹象,甚至患者骨折断端出现骨萎缩,并且通过 X 线检查提示存在明显骨折线,以及无明显或少量骨痂形成。

1.3 方法 采集患者肘静脉血 3 mL,离心 8 min,离心条件:半径 13.5cm、转速 3 000 r/min,收集血清,于-70℃保存待测。

1.3.1 血清 miRNA-192 和 miRNA-210 表达检测:采用实时荧光定量 PCR 法测定 miRNA-192 和 miRNA-210 表达。应用 miRNA 分离试剂盒(由上海谷研实业有限公司生产)提取 RNA,应用 Super-Script™ II 试剂盒(由上海谷研实业有限公司生产)逆转录互补 cDNA。PCR 反应条件:95℃ 10s, 95℃ 5 s, 60℃ 20 s,共 40 个循环,内参选择 U6。miRNA-192 和 miRNA-210 相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

1.3.2 血清 BMP-2 和 BMP-7 水平测定:采用酶联免疫吸附试验测定 BMP-2 和 BMP-7 水平,水平测定严格依据试剂盒说明书完成。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用构成比表示,行 χ^2 检验。采用 Pearson 分析 miRNA-192 和 miRNA-210 与 BMP-2 和 BMP-7 相关性;采用多因素 logistic 回归分析影响骨折延迟愈合独立危险因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 miRNA-192、miRNA-210、BMP-2 和 BMP-7 对骨折延迟愈合预测价值。设 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后骨折延迟愈合影响因素分析 按照患者是否出现术后骨折延迟愈合分为正常组($n=147$)与延迟组($n=36$)。术后骨折延迟愈合影响因素的单因素分析见表 1。

表 1 术后骨折延迟愈合影响因素的单因素分析

因素	延迟组($n=36$)	正常组($n=147$)
性别/例(%)		
男性	19(52.78)	88(59.86)
女性	17(47.22)	59(40.14)
年龄/例(%)		
≥65 岁	18(50.00)	57(38.78)
<65 岁	18(50.00)	90(61.22)

续 表1 术后骨折延迟愈合影响因素的单因素分析

因素	延迟组(n=36)	正常组(n=147)
骨折原因/例(%)		
交通事故伤	20(55.56)	92(62.59)
跌倒摔伤	16(44.44)	55(37.41)
miRNA-192相对表达量	0.76± 0.18*	1.82± 0.37
miRNA-210相对表达量	2.31± 0.45*	1.03± 0.26
BMP-2/ng/L	78.84±13.42*	163.56±24.83
BMP-7/ng/mL	24.31± 5.87*	43.23± 8.98

注:*,与正常组比较, $P<0.05$ 。

表2 影响骨折延迟愈合独立危险因素的多因素 logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
miRNA-192	2.08	0.62	11.38	<0.05	8.01	2.39 ~ 26.85
miRNA-210	1.76	0.64	7.70	<0.05	5.84	1.68 ~ 20.32
BMP-2	2.85	0.51	30.81	<0.05	17.34	6.33 ~ 47.49
BMP-7	1.44	0.53	7.29	<0.05	4.20	1.48 ~ 11.93

2.3 miRNA-192和miRNA-210与BMP-2和BMP-7的相关性分析 miRNA-192与BMP-2和BMP-7呈正相关(r 分别=0.67、0.55, P 均<0.05),而miRNA-210与BMP-2和BMP-7呈负相关(r 分别=-0.52、

由表1可见,延迟组与正常组性别、年龄和骨折原因比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.59、1.50、0.60, P 均>0.05)。延迟组miRNA-192相对表达量、BMP-2、BMP-7水平低于正常组,而miRNA-210相对表达量高于正常组(t 分别=16.69、19.75、12.02、-22.49, P 均<0.05)。

2.2 影响骨折延迟愈合独立危险因素见表2

由表2可见,经多因素 logistic 回归分析显示,miRNA-192、miRNA-210、BMP-2和BMP-7为影响骨折延迟愈合独立危险因素。

-0.48, P 均<0.05)。

2.4 miRNA-192、miRNA-210、BMP-2和BMP-7对骨折延迟愈合预测价值见表3

表3 miRNA-192、miRNA-210、BMP-2和BMP-7对骨折延迟愈合预测价值

因素	曲线下面积	截断值	P	灵敏度/%	特异度/%	95%CI
miRNA-192	0.94	1.39	<0.05	88.90	83.70	0.90 ~ 0.98
miRNA-210	0.95	1.42	<0.05	88.90	91.80	0.92 ~ 0.99
BMP-2	0.89	99.39 ng/L	<0.05	97.20	73.50	0.83 ~ 0.94
BMP-7	0.89	35.59 ng/mL	<0.05	75.00	97.30	0.81 ~ 0.96

由表3可见,经ROC曲线分析显示,骨折延迟愈合预测中,miRNA-192、miRNA-210、BMP-2、BMP-7对骨折延迟愈合预测价值均较高。

3 讨论

股骨颈骨折术后若发生骨折延迟愈合,大部分患者需通过二次手术,不仅会导致患者身体与心理负担增加,并且会导致家庭与社会经济负担增加^[8-11]。因此,早期预测股骨颈骨折术后骨折延迟愈合的发生,对尽早采取合理干预以及减少延迟愈合具有重要意义。

近年来,随着研究的深入发现,miRNA已成为骨折愈合复杂过程中关键调控因子^[12]。miRNA可调节破骨细胞、软骨细胞以及成骨细胞的分化和功能,在骨形成、再吸收、重塑以及修复过程中发挥关键性作用。同时,miRNA参与骨折愈合过程,并且其表达异常与骨折延迟愈合关系紧密。miRNA-192具有调节骨代谢作用,并且能够通过诱

导糖皮质激素诱导的骨量丢失。miRNA-210在细胞增殖及心血管系统的发育中发挥重要作用,认为可能通过血管生成影响骨折愈合。本研究表明,延迟组血清miRNA-192相对表达量低于正常组,而miRNA-210相对表达量高于正常组,由此表明股骨颈骨折术后骨折延迟愈合患者血清miRNA-192相对表达量降低而miRNA-210相对表达量升高;且miRNA-192、miRNA-210为影响骨折延迟愈合独立危险因素。

BMP-2是骨源性骨诱导细胞因子,属转化生长因子 β 超家族成员之一。BMP-2可募集成骨细胞,从而能够促使成骨细胞分化,促进骨形成^[13]。同时,BMP-2可促进间充质干细胞分化成成骨细胞和软骨细胞,增加骨痂强度和硬骨痂的发育。由此可见,BMP-2在骨折愈合中发挥关键性作用,并且软骨细胞BMP-2的缺失可造成骨折愈合无法启动,或者会造成软骨愈合组织的形成延长,而使骨折愈合

过程受到影响^[14]。BMP-7是含有酸性多肽的一种氨基酸复合物,属转化生长因子 β 超家族成员之一,主要由血小板、软骨细胞、成骨细胞及骨祖细胞等产生^[15]。BMP-7具有很强的诱导骨形成作用,可促进骨折愈合,提高骨强度。BMP-7对骨组织中羟基磷灰石和胶原有较强的亲和力,能够通过与表皮生长因子、成纤维细胞生长因子及转化生长因子等协同作用,从而能够诱导间充质细胞向成骨细胞和软骨细胞分化,从而诱导骨形成、促进软骨修复^[16]。由此可见,BMP-7可参与骨折愈合过程。本研究表明,延迟组血清BMP-2和BMP-7水平低于正常组,由此表明股骨颈骨折术后骨折延迟愈合患者血清BMP-2和BMP-7水平明显降低,其水平与术后骨折延迟愈合有关;且BMP-2和BMP-7为影响骨折延迟愈合独立危险因素。

此外,本研究表明,miRNA-192与BMP-2和BMP-7呈线性正相关,而miRNA-210与BMP-2和BMP-7呈线性负相关;骨折延迟愈合预测中,miRNA-192曲线下面积为0.94,灵敏度为88.90%,特异度为83.70%;miRNA-210曲线下面积为0.95,灵敏度为88.90%,特异度为91.80%;BMP-2曲线下面积为0.88,灵敏度为97.20%,特异度为73.50%;BMP-7曲线下面积为0.89,灵敏度为75.00%,特异度为97.30%,由此表明miRNA-192、miRNA-210、BMP-2和BMP-7对骨折延迟愈合预测灵敏度和特异度良好。

综上所述,股骨颈骨折术后骨折延迟愈合患者miRNA-192低表达,miRNA-210高表达,血清BMP-2和BMP-7水平降低,且对骨折延迟愈合具有良好预测价值。本研究纳入样本量相对较少,随访时间相对较短,还需后续增加样本量及延长随访时间,做多中心、多样本深入研究,以期提供可靠的临床参考价值。

参考文献

- 1 Liang XB, Zeng H, Lan N. Hemiarthroplasty for elderly patients with femoral neck fracture[J]. Asian J Surg, 2023, 46(11):4883-4884.
- 2 Edelstein AI, Dillingham TR, McGinley EL, et al. Hemiarthroplasty versus total hip arthroplasty for femoral neck fracture in elderly patients: Twelve-month risk of revision and dislocation in an instrumental variable analysis of medicare data[J]. J Bone Joint Surg Am, 2023, 105(21):1695-1702.
- 3 姚有榕,王刚,舒振云,等.内皮抑素对青壮年Garden III~IV型股骨颈骨折切开复位内固定术后延迟愈合的影响[J].中国医药导报,2024,21(9):95-98.
- 4 周岫,裴方,彭大霖,等.血清miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p水平与股骨颈骨折患者骨折延迟愈合的关系及其预测价值分析[J].现代生物医学进展,2024,24(5):949-954.
- 5 苏清君,李鹏,边朝辉,等.股骨颈骨折患者术后血清miR-133a、BMP-2水平与骨折延迟愈合的关系[J].山东医药,2022,62(2):74-77.
- 6 邓平征,周龙殿,张斌,等.基于BMP-2/BMP-7机制探讨生龙接骨胶囊预防老年骨质疏松性胸腰椎骨折术后再发性骨折的作用[J].中国当代医药,2024,31(12):4-8.
- 7 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.
- 8 姜苗苗,谭勇海,严伟,等.自体生长因子联合骨髓浓缩物治疗中青年股骨颈骨折延迟愈合44例[J].中国中医骨伤科杂志,2022,30(1):57-60,64.
- 9 巨啸晨,舒莉,周玲,等.血清VEGF及VCAM-1水平与股骨颈骨折术后延迟愈合的相关性研究[J].实用骨科杂志,2021,27(2):131-136.
- 10 赵治龙,杨艺民,张彦龙.胫骨骨折患者术后延迟愈合危险因素及对策研究[J].宁夏医学杂志,2023,45(4):315-318.
- 11 何伟,许兆光,林蔚莘,等.锁定接骨板治疗胫骨中下段关节外骨折术后延迟愈合的危险因素分析[J].中国骨伤,2024,37(2):148-152.
- 12 翟晨骏,刘磊,周鸣,等.围手术期外周静脉血中长链非编码RNAPAX8-AS1与微RNA-1252-5p表达水平对胫骨骨折内固定术后骨折愈合的影响[J].中医正骨,2023,35(8):8-13.
- 13 温成,王希杰,韩俊成,等.髓内钉固定与微创经皮钢板内固定对胫腓骨骨折患者血小板活化及血清转化生长因子- β 1和骨形态发生蛋白-2影响的比较[J].中国骨伤,2023,36(11):1100-1106.
- 14 赵际童,唐伟华,顾建伟,等.骨形态发生蛋白-2(BMP-2)与同种异体骨在治疗胫骨平台骨折的疗效比较[J].生物骨科材料与临床研究,2024,21(1):46-50.
- 15 许铠,方绕红,白云辉,等.血清N-MID、BMP-7水平与骨质疏松性椎体压缩性骨折术后骨折延迟愈合的关系[J].山东医药,2022,62(1):63-66.
- 16 李中华,张发元,王燕青,等.闭合复位髓内钉内固定联合鼠神经生长因子对胫骨开放性骨折患者血清BMP-2、BMP-7水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(16):1729-1733.

(收稿日期 2024-11-19)

(本文编辑 葛芳君)