

BMP-2和IGF-1联合动态检测对四肢骨干骨折术后患者骨折延迟愈合的预测价值

罗兴良 吴坚 单贤贞 金良

[摘要] 目的 探讨联合动态检测骨形态发生蛋白-2(BMP-2)和血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)对四肢骨干骨折(ESF)患者骨折延迟愈合的预测价值。方法 选择150例SEF行手术患者,酶联免疫吸附法(ELISA)动态检测血清BMP-2和IGF-1水平,根据疗效将患者分为延迟愈合组和正常愈合组,绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)并评估BMP-2和IGF-1对SEF患者骨折延迟愈合的预测价值。另设30例年龄、性别与体重指数相匹配的健康体检者作为阴性对照组。结果 入院时SEF患者的血清BMP-2和IGF-1水平与阴性对照组比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.98、0.48, P 均 >0.05),在入院时延迟愈合组和正常愈合组的血清BMP-2和IGF-1水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.09、0.73, P 均 >0.05),在骨折6、12周时,延迟愈合组的血清BMP-2和IGF-1水平均明显低于正常愈合组,差异均有统计学意义(t 分别=9.14、4.47、17.91、26.31, P 均 <0.05)。ROC曲线显示以骨折后6周和12周时的血清BMP-2和IGF-1单独作为标记物和联合检测均可预测SEF术后骨折延迟愈合。结论 血清BMP-2和IGF-1与SEF术后患者骨折延迟愈合密切相关,联合检测血清BMP-2和IGF-1对SEF术后患者骨折延迟愈合有阳性预测价值。

[关键词] 四肢骨干骨折; 骨折固定; 延迟愈合; 骨形态发生蛋白-2; 胰岛素样生长因子-1; 延迟愈合; 受试者工作特征曲线; 血液; 诊断

Prognostic values of delayed fracture healing in patients with extremities shaft fracture after operation by dynamical united assaying serum bone morphogenetic protein-2 and insulin-like growth factor-1 LUO Xingliang, WU Jian, SHAN Xianzhen, et al. Department of the First Osteology, The People's Hospital of Changxing, Changxing 313100, China

[Abstract] **Objective** To evaluate prognostic values of delayed fracture healing in patients with extremities shaft fracture (ESF) after operation by dynamical united assaying serum bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) and insulin-like growth factor-1(IGF-1). **Methods** One hundred and fifty patients with ESF who underwent the operation were selected. The serum levels of BMP-2 and IGF-1 were dynamically assayed by using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). According to the efficacy, the cases were divided into delayed fracture healing group and normal fracture healing group. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and used to evaluate prognostic values of the serum levels of BMP-2 and IGF-1 of delayed fracture healing in patients with ESF after operation. In addition, 30 healthy age-, gender-, body mass index-matched subjects were selected as negative normal fracture healing group. **Results** There were not significant difference of serum levels of BMP-2 and IGF-1 on admission between ESF patients and negative normal fracture healing group ($t=0.98, 0.48, P>0.05$), and there were not significant difference of serum levels of BMP-2 and IGF-1 on admission between fracture healing group and normal fracture healing group ($t=0.09, 0.73, P>0.05$), but the serum BMP-2 and IGF-1 levels in fracture healing group were lower than that in normal fracture healing group at 6 weeks and 12 weeks after operation ($t=9.14, 4.47, 17.91, 26.31, P<0.05$). ROC curve showed both the serum BMP-2 and IGF-1 as a mere marker and united assaying could predict delayed fracture healing at 6 weeks and 12 weeks after fracture. **Conclusions** The serum levels of BMP-2 and IGF-1 are associated with delayed fracture healing in patients with ESF after operation. United assaying BMP-2 and IGF-1 has positive predictive value of delayed fracture healing in patients with ESF after operation.

[Key words] extremities shaft fracture; fracture fixation;

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.04.008

作者单位: 313100 浙江长兴, 长兴县人民医院骨一科

delayed fracture healing; bone morphogenetic protein-2; insulin-like growth factor-1; blood; diagnosis

四肢骨干骨折 (extremities shaft fracture, ESF) 是人体经常发生的骨折, 其治疗早期以复位和维持复位为主, 中后期以促使骨折愈合为主。在良好的复位和固定的基础上, 骨折的愈合是一个复杂的生理修复过程。骨折延迟愈合是指骨折后在正常愈合时间内未达到骨折完全愈合的标准, 大约有 6% ~ 9% 的骨折患者出现骨折的延迟愈合及不愈合^[1]。如果能在骨折治疗和愈合过程中对患者是否发生骨折延迟愈合进行预先判断, 从而选择合适的干预措施, 可减少患者不必要的损伤和痛苦。骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 和血清胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 与骨折患者预后关系密切^[2,3], 本次研究探讨联合动态检测 BMP-2 和 IGF-1 对 ESF 患者骨折延迟愈合的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月间长兴县人民医院骨科收治的 150 例 SEF 患者, 其中男性 87 例、女性 63 例; 年龄 18 ~ 79 岁, 平均年龄 (48.74 ± 17.96) 岁; 体重指数 (body mass index, BMI) 为 (23.07 ± 2.48) kg/m²; 骨折部位: 股骨干骨折 39 例、胫腓骨骨折 36 例、肱骨干骨折 32 例、尺桡骨骨折 43 例; 闭合性骨折 81 例、开放性骨折 69 例; 致伤原因: 跌伤 49 例、坠落伤 35 例、车祸伤 27 例、砸伤 21 例、其他伤 18 例; 交锁髓内钉固定 79 例、钢板内固定 71 例; 骨折的综合分类系统 (AO 分型): A 型 53 例、B 型 69 例、C 型 28 例。排除标准: ①病理性骨折者; ②伴有恶性肿瘤、急慢性感染、严重心肝肾疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病者; ③近期使用激素者; ④外固定管理不当者和功能锻炼不正确致使骨折延迟愈合者; ⑤未完成随访者。本次研究报本院伦理委员会讨论通过, 所有患者和健康体检者均签署知情同意书。另选择同期门诊健康体检者 30 例作为阴性对照组, 其中男性 17 例、女性 13 例; 年龄 19 ~ 78 岁, 平均 (48.17 ± 18.46) 岁; BMI 为 (22.91 ± 2.83) kg/m²。两组患者在性别、年龄、BMI 方面比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

1.2 疗效评估 50 例 SEF 患者均行手术治疗。术后常规应用抗生素预防感染, 患肢垫高, 根据病情开始进行周围关节主被动功能锻炼, 避免关节粘连, 术后视稳定性和牢固程度于 1 ~ 4 周进行患处关节功能锻炼, 最迟不超过 4 周。下肢骨折 2 ~ 3 周后扶拐下地不负重活动; 定期行 X 线片复查, 待 X

线片提示骨痂生成后逐步负重。将骨折在正常愈合所需时间 (通常 4 个月内), 仍未达到骨折完全愈合的标准, 作为骨折延迟愈合的标准^[4]。根据疗效将患者分为延迟愈合组和正常愈合组。

1.3 方法 所有患者均于清晨空腹状态下抽取入院时 (24 h 内)、6 周、12 周时间点外周静脉血 5 ml, 阴性对照组体检时即时采集空腹静脉血 5 ml, 离心 10 min (3500 r/min) 静置, 移液器吸出上层血清, -80℃ 保存待测定。血清 BMP-2 和 IGF-1 测定采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 定量进行。Human BMP-2 ELISA 试剂盒由上海华大基因科技公司生产, Human IGF-1 ELISA 试剂盒由上海科兴生物科技有限公司生产, 具体操作严格按照说明书进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。计量资料均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组间比较采用 t 检验; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线并进行 ROC 曲线分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院时 ESF 组和阴性对照组的 BMP-2 和 IGF-1 水平比较见表 1

表1 入院时ESF组和阴性对照组的BMP-2和IGF-1水平比较

组别	<i>n</i>	BMP-2 pg/ml	IGF-1/ng/ml
ESF 组	150	189.86 ± 44.83	292.84 ± 68.49
阴性对照组	30	193.13 ± 47.64	289.33 ± 71.39

由表 1 可见, 入院时 ESF 患者血清 BMP-2 和 IGF-1 水平与阴性对照组比较, 差异均无统计学意义 (t 分别 = 0.98, 0.48, P 均 > 0.05)。

2.2 疗效分组 150 例 ESF 患者中骨折延迟愈合 11 例 (延迟愈合组)、正常愈合 139 例 (正常愈合组)。两组患者血清 BMP-2 和 IGF-1 水平比较见表 2。

表2 延迟愈合组和正常愈合组的BMP-2和IGF-1水平比较

组别	BMP-2 pg/ml	IGF-1/ng/ml
延迟愈合组		
入院时	188.46 ± 46.74	293.45 ± 70.32
术后 6 周	167.45 ± 29.82*	264.54 ± 74.56*
术后 12 周	139.74 ± 34.55*	225.44 ± 40.83*
正常愈合组		
入院时	191.28 ± 43.87	289.77 ± 67.81
术后 6 周	223.65 ± 51.84	313.48 ± 56.86
术后 12 周	210.91 ± 61.47	334.12 ± 39.88

注: * : 与正常愈合组相比, $P < 0.05$ 。

由表2可见,入院时延迟愈合组和正常愈合组的血清BMP-2和IGF-1水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.09、0.73, P 均 >0.05),在骨折6、12周时,延迟愈合组的血清BMP-2和IGF-1水平均明显低于正常愈合组,差异均有统计学意义(t 分别=9.14、4.47、17.91、26.31, P 均 <0.05)。

2.4 术后6周血清BMP-2和IGF-1水平对ESF术后患者骨折延迟愈合的预测价值见图1

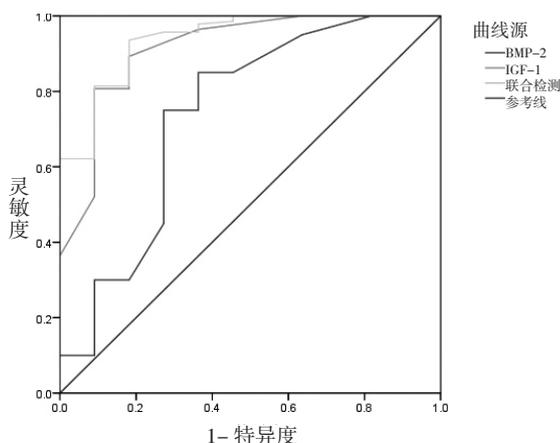


图1 术后6周血清BMP-2和IGF-1水平预测ESF术后患者骨折延迟愈合的ROC曲线图

由图1可见,术后6周,血清BMP-2和IGF-1的AUC分别为0.74(95%CI为0.55~0.92)、0.91(95%CI为0.82~1.01);联合检测ESF术后患者骨折延迟愈合曲线下的AUC为0.94(95%CI为0.87~1.01)。

2.5 术后12周血清BMP-2和IGF-1水平对ESF术后患者骨折延迟愈合的预测价值见图2

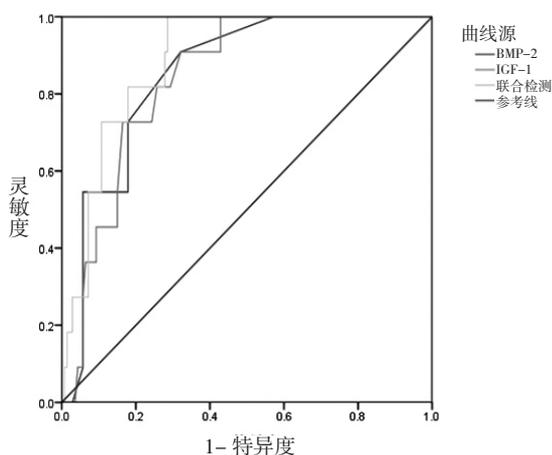


图2 术后12周血清BMP-2和IGF-1水平预测ESF术后患者骨折延迟愈合的ROC曲线图

由图2可见,术后12周,血清BMP-2和IGF-1的AUC分别为0.85(95%CI为0.77~0.94)、0.84

(95%CI为0.76~0.93);联合血清BMP-2和IGF-1检测ESF术后患者骨折延迟愈合曲线下的AUC为0.89(95%CI为0.82~0.96)。

3 讨论

ESF是临床骨科常见的骨折之一,临床上对ESF多采用手术治疗。在良好的复位和固定的基础上,大多数患者可获得满意疗效,但仍有部分患者骨折延迟愈合甚至不愈合。近年来,有研究显示骨折延迟愈合与一些血清指标有关联^[5]。如果在治疗过程中采用一种便捷、敏感、方便进行动态监测的能准确预先判断患者骨折延迟愈合的生物学标志物,具有极其重要的临床意义。BMP-2是一种分子量约为30 KDs的碱性降解糖蛋白质,是转化生长因子 β 超家族中的成员之一。BMP-2具有对骨量、骨器官发生和骨组织重建的多向调节作用,是一种诱导间充质细胞向骨组织方向分化的生长因子^[6]。在骨愈合后期,BMP-2还作为一种破骨细胞分化因子与其它支持破骨细胞分化因子直接或间接刺激破骨细胞分化,参与骨的重建^[7]。IGF-1是Rinderknecht和Humbel于1976年从人血浆中分离出活性物质,由于它的结构与胰岛素原相似,因此将其命名为IGF-1。IGF-1是骨细胞中含量较为丰富的细胞因子,以自分泌、旁分泌的形式调节成骨细胞的功能,可通过不依赖促有丝分裂的途径,促进骨基质的合成和矿化,对骨折愈合起重要作用。IGF-1介导了骨形成与骨吸收的平衡,可促进成熟板层骨的形成,有利于骨的重建。本次研究结果显示,入院时SEF患者的血清BMP-2和IGF-1水平与阴性对照组比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05),在入院时延迟愈合组和正常愈合组的血清BMP-2和IGF-1水平比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05),在骨折6、12周时,延迟愈合组的血清BMP-2和IGF-1水平均明显低于正常愈合组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。提示血清BMP-2与ESF术后患者骨折愈合关系密切,可促进骨折愈合。这与Asamura等^[8]的研究结果基本一致。IGF-1在一定程度上可促进骨折愈合。本次研究还显示,术后6周和12周利用ROC曲线通过BMP-2和IGF-1预测ESF术后患者骨折延迟愈合的价值进行了研究。结果表明,以骨折后6周和12周时的血清BMP-2和IGF-1单独作为标记物和联合检测均可预测SEF术后骨折延迟愈合。

(下转第408页)

流的同时,同时辐射剂量与管电压等因素呈正相关,与螺距具有负相关意义^[8]。

总之,采用管电压 100 KV、管电流 50 mAs 的低剂量扫描联合迭代重建标准算法在新生儿缺血缺氧性脑病的诊断中是确实可行的,对颅内小的缺血灶、少量蛛网膜下腔出血等均可以明确诊断,而且辐射剂量也仅有常规剂量的 25%,起到了保护新生儿的效果,降低了因辐射危害可能产生的远期不良效果的几率。但是本次研究也存在一定的缺陷,比如研究病例数较少,指标较为单一等。不免在研究过程和结论上存在一定的片面性,这都需要进一步的研究加以完善。

参考文献

- 1 莫静金,高沛云,范凤仪.护理干预对新生儿缺血缺氧性脑病并发症和神经行为测定的影响观察[J].中国实用医药, 2014,11(6):214-215.
- 2 许值之.新生儿缺血缺氧性脑病的后期治疗[J].中国实用儿科杂志,2000,15(6):328-330.

- 3 段涛,陈超.新生儿缺血缺氧性脑病[J].中华医学杂志, 2005,20(18):1292.
- 4 Hara AK, Paden RG, Silva AC, et al. Iterative reconstruction technique for reducing body radiation dose at CT: feasibility study [J]. Am J Roentgenol,2000,193(2): 764 - 771.
- 5 刘昌盛,魏文洲,郑晓华,等.低剂量 CT 扫描对婴幼儿颅脑病变检查的防护价值[J].中华放射医学与防护杂志, 2004,24(3):270-271.
- 6 Robinson AE,Hill EP, Harpen MD. Radiation dose reduction in pediatric CT [J]. Pediatr Radiol,1986, 16(1): 53-54.
- 7 Gervaise A,Osemont B,Lecocq S,et a1. CT image quality improvement using adaptive iterative dose reduction with wide-volume acquisition on 320-detector CT[J].Eur Radiol,2012,22(9):295-301.
- 8 王刚,白艳,郑树卿,等.优化 CT 参数,降低患者辐射剂量[J].医学影像杂志,2007,17(9):1001-1003.

(收稿日期 2016-04-20)
(本文编辑 蔡华波)

(上接第 391 页)

综上,血清 BMP-2 和 IGF-1 与 SEF 术后患者骨折延迟愈合密切相关,联合检测血清 BMP-2 和 IGF-1 对 SEF 术后患者骨折延迟愈合有阳性预测价值。

参考文献

- 1 官建中,刘亚军,王照东,等.联合应用外源性 TGF-β 2 及 IGF-1 对大鼠骨折愈合的影响[J].中国矫形外科杂志, 2016, 24(2): 165-170.
- 2 van Baardewijk LJ, van der Ende J, Lissenberg-Thunnissen S, et al.Circulating bone morphogenetic protein levels and delayed fracture healing[J]. Int Orthop,2013,37 (3):523-527.
- 3 朱振标,张寿,金旭红,等.骨折延迟愈合患者 IGF-1、PDGF、ALP、PINP、β-CTX 水平变化的研究[J].重庆医学, 2015,44(21):2915-2917,2920.
- 4 Park YK, Lee DY, Hur JW, et a1. Delayed hinge fracture after plate-augmented, cervical open-door lamino-

- plasty and its clinical significance[J]. Spine J, 2014, 14 (7): 1205-1213.
- 5 李治国,杨丹,李军,等.骨折延迟愈合患者血流变及血清 sLCAM-1、sVCAM-1、IGF-1、ALP 水平检测意义研究[J].海南医学院学报, 2013, 19(2): 212-215.
- 6 Baardewijk LJ, Ende J, Lissenberg-Thunnissen S, et al. Circulating bone morphogenetic protein levels and delayed fracture healing[J]. Int Orthop, 2013, 37(3): 523-527.
- 7 付来华,汉华,宋建,等.骨形态发生蛋白-2 在骨科的研究进展[J].甘肃医药, 2014, 33(10): 762-765.
- 8 Asamura S, muchizuki Y, Yamamoto M, et a1. Bone regeneration using a bone morphogenetic protein-2 saturated slow-release gelatin hydrogel sheet: evaluation in a canine orbital floor fracture model[J]. Ann Plast Surg, 2010, 64(4): 496-502.

(收稿日期 2016-06-16)
(本文编辑 蔡华波)