

血清炎症指标、D-二聚体及骨生化指标变化在骨折愈合中的价值

曹玉巧*, 杨永红, 杨妹音

(北京积水潭医院贵州医院检验科, 贵阳 550081)

摘要: 目的 探讨分析血清炎症指标、D-二聚体(D-D)以及骨生化指标变化在骨折患者伤口愈合中的价值。

方法 回顾性分析2021年3月—2023年2月本院收治的92例骨折患者的病例资料,分为延迟组($n=47$,骨折延迟愈合)和正常组($n=47$,骨折正常愈合)。比较两组患者超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、D-D水平以及骨生化指标(骨钙素(BGP)、I型前胶原氨基端原肽(PINP)、I型胶原交联羧基末端肽(CTX)、骨碱性磷酸酶(BALP))差异,采用Pearson分析上述指标与骨折延迟愈合的相关性。以受试者工作曲线(ROC)评估以上指标预测骨折延迟愈合的预测价值。**结果** 延迟组hs-CRP、PCT、D-D、CTX水平均高于正常组($P<0.05$),延迟组BGP、PINP、BALP水平均低于正常组($P<0.05$),骨折患者血清hs-CRP、PCT、D-D、CTX均与骨折延迟愈合呈正相关($P<0.05$),骨折患者BGP、PINP、BALP均与骨折延迟愈合呈负相关($P<0.05$)。ROC曲线中,hs-CRP、PCT、D-D、CTX、BGP、PINP、BALP水平预测骨折延迟愈合的曲线下面积(AUC)分别为0.693、0.810、0.722、0.763、0.746、0.868、0.839,敏感度分别为59.57%、59.57%、72.34%、59.57%、85.11%、93.62%、76.60%,特异度分别为78.72%、97.87%、65.96%、89.36%、59.57%、72.34%、80.85%。**结论** hs-CRP、PCT、D-D与骨生化指标均与骨折患者骨折延迟愈合密切相关,临床应予以重视。

关键词: 骨折; C-反应蛋白; 骨生化指标; 骨折延迟愈合; 相关性

Value of changes of serum inflammatory indexes, D-dimer and bone biochemical indexes in fracture healing

CAO Yu-Qiao*, YANG Yong-Hong, YANG Mei-Yin

(Department of Laboratory Medicine, Beijing Jishuitan Hospital Guizhou Hospital, Guiyang 550081, China)

ABSTRACT: Objective To explore and analyze the value of serum inflammatory indexes, D-dimer (D-D) and bone biochemical indexes in wound healing of patients with fractures. **Methods** The clinical data of 92 patients with fractures in the hospital were retrospectively analyzed from March 2021 to February 2023. The above patients were divided into delayed group ($n=47$, delayed fracture healing) and normal group ($n=47$, normal fracture healing). The levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), procalcitonin (PCT), D-D and bone biochemical indexes (bone gla protein (BGP), type I procollagen amino terminal peptide (PINP), type I collagen cross-linked carboxy terminal peptide (CTX), bone alkaline phosphatase (BALP)) were compared between groups. Pearson analysis was used to analyze the correlation between the above indexes and delayed fracture healing. Receiver operating characteristic curve (ROC) was adopted to evaluate the predictive

* 通信作者: 曹玉巧, 检验技师, 研究方向: 临床医学检验。E-mail: 347860437qq.com

*Corresponding author: CAO Yu-Qiao, Laboratory Technician, Department of Laboratory Medicine, Beijing Jishuitan Hospital Guizhou Hospital, Guiyang 550081, China. E-mail: 347860437qq.com

value of the above indexes predicting delayed fracture healing. **Results** The levels of hs-CRP, PCT, D-D and CTX in delayed group were higher than those in normal group ($P<0.05$) while the levels of BGP, PINP and BALP were lower than those in normal group ($P<0.05$). Serum hs-CRP, PCT, D-D and CTX in patients with fractures were positively correlated with delayed fracture healing ($P<0.05$), and BGP, PINP and BALP were negatively correlated with delayed fracture healing ($P<0.05$). Under the ROC curve, the areas under the curves (AUCs) of hs-CRP, PCT, D-D, CTX, BGP, PINP, and BALP in predicting delayed fracture healing were 0.693, 0.810, 0.722, 0.763, 0.746, 0.868 and 0.839, the sensitivities were 59.57%, 59.57%, 72.34%, 59.57%, 85.11%, 93.62% and 76.60%, and the specificities were 78.72%, 97.87%, 65.96%, 89.36%, 59.57%, 72.34% and 80.85% respectively. **Conclusion** hs-CRP, PCT, D-D and bone biochemical indexes are closely related to delayed fracture healing in patients with fractures, which should be paid attention to in clinical practice.

KEY WORDS: fractures; C-reactive protein; bone biochemical indexes; delayed fracture healing; correlation

0 引言

骨折临床常见疾病,多是由于巨大的外力破坏了骨的完整性,导致患者出现局部骨畸形、疼痛,甚至导致休克。目前临床对于骨折主要采取外固定与手术切开复位固定治疗,但患者预后恢复过程中可能会出现各种并发症,其中骨折延迟愈合是常见并发症之一,不仅会增加患者痛苦与治疗费用,甚至会导致患者再次手术或严重残疾^[1]。因此了解骨折患者延迟愈合相关指标,对于患者及时获得相关治疗,促进其预后恢复具有重要意义。C-反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、D-二聚体(D-D)是临床观察骨折患者感染情况的常用指标,D-二聚体(D-D)与患者血栓形成密切相关,骨钙素(BGP)、I型前

胶原氨基端原肽(PINP)等骨生化指标能有效反映人体骨代谢水平^[2]。本研究以骨折患者为研究对象,检测其血清hs-CRP、PCT、D-D以及PINP等指标水平,并分析其与患者骨折愈合的相关性,旨在为临床诊断与治疗提供更多数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2021年3月—2023年2月本院收治的47例骨折延迟愈合患者病例资料,并将其纳入延迟组,同时将47例骨折正常愈合患者纳入正常组。两组患者一般资料无统计学差异($P>0.05$),可比性充分,见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s, n$)
Table 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x} \pm s, n$)

项目	延迟组(n=47)	正常组(n=47)	χ^2/t	P	
性别	男	27(57.45)	25(53.19)	0.172	0.678
	女	20(42.55)	22(46.81)		
年龄(岁)	43.58±6.34	42.35±7.21	0.878	0.382	
BMI(kg/m ²)	24.27±3.13	24.81±3.40	0.801	0.425	
骨折类型	开放性骨折	24(51.06)	21(44.68)	0.384	0.536
	闭合性骨折	23(48.94)	26(55.32)		
骨折部位	四肢骨折	23(48.94)	26(55.32)	1.332	0.514
	骨盆骨折	8(17.02)	10(21.28)		
	股骨骨折	16(34.04)	11(23.40)		
骨折原因	交通事故	21(44.68)	17(36.17)	2.444	0.295
	跌倒	15(31.91)	12(25.53)		
	坠落	11(23.40)	18(38.30)		

纳入标准:经影像学检查确诊骨折;首次确诊骨折;年龄 ≥ 18 岁;均于本院行复位内固定手术;病历资料完整。

排除标准:合并骨质疏松症;多发性骨折、病理性骨折;合并恶性肿瘤、感染性疾病;合并其他骨性疾病。

骨折延迟愈合判定标准^[3]:于患者术后3个月进行随访,通过骨折部位CT检查结果进行判定,若患者骨折线明显,断端骨痂较少且排列紊乱或无骨痂,可伴骨硬化,则可判定为骨折延迟愈合。

1.2 方法

1.2.1 血清生化指标

于患者术后3个月使用抗凝管采集其空腹静脉血,离心后

(2800 r/min, 半径10 cm, 15 min)取血清备用,采用散射比浊法测量hs-CRP水平,采用放射免疫法测量PCT水平,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测量D-D水平。

1.2.2 骨生化指标

于患者术后3个月采集其空腹静脉血,不做抗凝处理,室温下静置60 min,离心后(2800 r/min, 半径10 cm, 15 min)取血清备用,采用ELISA法测量BGP、PINP、I型胶原交联羧基末端肽(CTX)、骨碱性磷酸酶(BALP)水平。

1.3 统计学方法

运用SPSS22.0统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较应用t检验;计数资料以例数(%)表示,组间

比较应用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关性分析, 组别赋值“延迟组”=1、“正常组”=0, 将 hs-CRP、PCT、D-D、CTX、BGP、PINP、BALP 水平录入, 绘制受试者工作曲线 (ROC), 读取曲线下面积 (AUC)、置信区间 (95%CI)、敏感度、特异度、截断值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 两组血清指标比较

延迟组 hs-CRP、PCT、D-D 水平均高于正常组 ($P < 0.05$), 说明骨折延迟愈合患者血清 hs-CRP、PCT、D-D 水平存在异常, 见表 2。

表 2 两组血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	D-D(mg/L)
延迟组	47	9.31±2.67	0.18±0.05	0.78±0.21
正常组	47	7.76±1.89	0.13±0.03	0.62±0.19
t	—	3.248	5.879	3.873
P	—	0.002	<0.001	<0.001

2.2 两组骨生化指标比较

延迟组 BGP、PINP、BALP 水平均低于正常组 ($P < 0.05$), 延迟组 CTX 水平高于正常组 ($P < 0.05$), 说明骨折延迟愈合患者血清 BGP、PINP、BALP、CTX 水平存在异常, 见表 3。

表 3 两组骨生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 3 Comparison of bone biochemical indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	BGP	PINP	CTX	BALP
延迟组	47	0.56±0.11	18.99±4.16	55.43±4.79	13.01±1.09
正常组	47	0.46±0.10	23.89±5.74	66.06±8.13	14.96±1.62
t	—	4.612	4.739	7.723	6.847
P	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清指标与骨折延迟愈合相关性

骨折患者血清 hs-CRP、PCT、D-D 均与骨折延迟愈合呈正相关 ($P < 0.05$), 说明血清 hs-CRP、PCT、D-D 水平与骨折延迟愈合存在相关性, 见表 4。

表 4 血清指标与骨折延迟愈合相关性

Table 4 Correlation between serum indexes and delayed fracture healing

指标	hs-CRP	PCT	D-D
r	0.573	0.641	0.486
P	0.017	<0.001	0.027

2.4 骨生化指标与骨折延迟愈合相关性

骨折患者 BGP、PINP、BALP 均与骨折延迟愈合呈负相关 ($P < 0.05$), 骨折患者 CTX 与骨折延迟愈合呈正相关 ($P < 0.05$), 说明骨生化指标与骨折延迟愈合存在相关性, 见表 5。

表 5 骨生化指标与骨折延迟愈合相关性

Table 5 Correlation between bone biochemical indexes and delayed fracture healing

指标	BGP	PINP	CTX	BALP
r	-0.563	-0.675	0.529	-0.632
P	0.006	<0.001	0.014	<0.001

2.5 hs-CRP、PCT、D-D、CTX、BGP、PINP、BALP 水平预测骨折延迟愈合的预测价值

ROC 曲线中, hs-CRP、PCT、D-D、CTX、BGP、PINP、BALP 水平预测骨折延迟愈合的 AUC 分别为 0.693、0.810、0.722、0.763、0.746、0.868、0.839, 敏感度分别为 59.57%、59.57%、72.34%、59.57%、85.11%、93.62%、76.60%, 特异度分别为 78.72%、97.87%、65.96%、89.36%、59.57%、72.34%、80.85%, 提示 hs-CRP、PCT、D-D、CTX、BGP、PINP、BALP 水平在预测骨折延迟愈合中均具有较高价值, 见图 1、表 6。

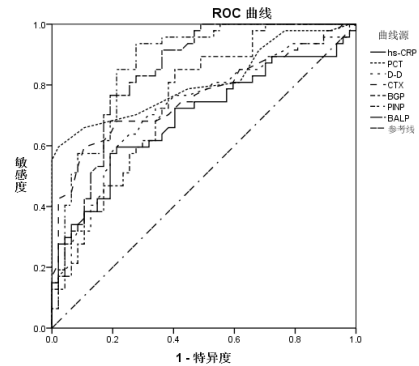


图 1 hs-CRP、PCT、D-D、CTX、BGP、PINP、BALP 水平预测骨折延迟愈合的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of hs-CRP, PCT, D-D, CTX, BGP, PINP and BALP levels in predicting delayed fracture healing

表 6 hs-CRP、PCT、D-D、CTX、BGP、PINP、BALP 水平预测骨折延迟愈合的 ROC 曲线参数

Table 6 ROC curve parameters of hs-CRP, PCT, D-D, CTX, BGP, PINP and BALP levels in predicting delayed fracture healing

指标	AUC	95%CI	敏感度 / %	特异度 / %	截断值
hs-CRP	0.693	0.589-0.784	59.57	78.72	9.02 mg/L
PCT	0.810	0.716-0.883	59.57	97.87	0.16 ng/mL
D-D	0.722	0.621-0.810	72.34	65.96	0.67 mg/L
CTX	0.763	0.664-0.844	59.57	89.36	0.56 ng/mL
BGP	0.746	0.646-0.830	85.11	59.57	22.53 ng/mL
PINP	0.868	0.782-0.929	93.62	72.34	61.91 ng/mL
BALP	0.839	0.749-0.907	76.60	80.85	13.70 ng/mL

3 讨论与结论

随着现代交通业的不断发展, 交通事故导致的骨折发生率也随之上升, 大部分患者经过相应治疗后能获得良好预后, 但仍有超过 5% 的患者会出现骨折延迟愈合^[4]。而骨折患者出现延迟愈合与其自身炎性因子、血供及骨代谢均密切相关^[5], 因此了解骨折延迟愈合相关指标, 对于患者临床诊断与治疗均具有十分积极的意义。

本研究结果显示, 延迟组 hs-CRP、PCT、D-D 水平均高于正常组, 骨折患者血清 hs-CRP、PCT、D-D 均与骨折延迟愈合呈正相关, 且 ROC 曲线中, hs-CRP、PCT、D-D 水平预测骨折延迟愈合的 AUC 分别为 0.693、0.810、0.722, 敏感度分别为 59.57%、59.57%、72.34%, 特异度分别为 78.72%、97.87%、65.96%, 说明 hs-CRP、PCT、D-D 水平与骨折延迟愈合具有一

定相关性,且在预测骨折延迟愈合中具有一定价值。究其原因,感染是影响骨折愈合的重要原因,部分致病菌可以入侵骨细胞,并诱导细胞的凋亡,使患者骨吸收增加,并出现局部的骨折破坏,因此骨折断端无法愈合,从而出现骨折延迟愈合^[6]。当机体受到感染时,身体众多器官组织中的炎症细胞因子均会诱导PCT产生,使得其在血清中的水平急剧上升^[7]。D-D是纤维蛋白水解后生成的产物,是观察人体高凝状态的重要指标,当其水平异常上升会显著增加患者血栓风险^[8]。当血栓形成会影响骨折断端血运,从而阻碍骨折正常愈合。而hs-CRP水平不仅能有效反映机体炎症情况,其水平随人体炎症反应程度出现显著上升,同时高水平的hs-CRP还会损伤血管内皮,导致纤溶系统紊乱,增加血栓形成风险^[9]。因此对于骨折患者,临床检测hs-CRP、PCT、D-D水平可观察患者体内炎症反应、感染以及凝血情况,进而辅助判断其骨折愈合进程。

骨转换生化指标能有效反映全身骨骼代谢情况,在骨质疏松症、骨软化症等的评估中均具有重要作用^[10]。本研究结果显示,延迟组BGP、BALP水平均低于正常组,骨折患者BGP、BALP均与骨折延迟愈合呈负相关;ROC曲线中,CTX、BGP、PINP、BALP水平预测骨折延迟愈合的AUC分别为0.763、0.746、0.868、0.839,敏感度分别为59.57%、85.11%、93.62%、76.60%,特异度分别为89.36%、59.57%、72.34%、80.85%,提示骨转换生化指标与骨折延迟愈合具有一定相关性,且在预测骨折延迟愈合发生中具有较高价值。BGP是一种广泛存在于骨基质中的钙结合蛋白,主要是由骨细胞分泌的,在人体骨钙代谢中起到重要作用,能够减缓软骨矿化以及磷灰石结晶形成,从而避免骨基质出现异常矿化^[11]。BALP与磷酸钙的生成密切相关,其存在于人体骨骼中,利于骨的形成,同时促进骨的钙化,从而促进骨折愈合^[12]。因此当BGP、BALP水平降低时患者骨折延迟愈合风险明显上升。本研究中还可见,延迟组CTX水平高于正常组,延迟组PINP水平低于正常组,骨折患者CTX与骨折延迟愈合呈正相关,骨折患者PINP与骨折延迟愈合呈负相关。PINP、CTX均为骨转化生化指标,其中PINP是骨形成标志物,反映了成骨细胞的活性,CTX为骨吸收标志物,与破骨细胞活性密切相关^[13]。考虑为低水平PINP患者成骨细胞活性不足有关,高水平CTX患者破骨细胞活跃性高,骨基质吸收异常。同时相关研究显示^[14-15],与骨密度正常的人群相比,骨密度降低的骨折患者血清CTX水平均出现明显上升,同时CTX高水平的骨折患者常伴随维生素D缺乏,可能也与患者出现骨折延迟愈合相关。因此对于骨折患者,临床积极检测观察骨转换生化指标可观察患者骨破碎、骨形成状态,有利于评估骨骼形成效率,进而预测骨折愈合时间。

与骨折正常愈合患者相比,骨折延迟愈合患者hs-CRP、PCT、D-D与骨生化指标均出现明显改变,在临床评估中具有重要意义。

参考文献

[1] EKEGREN CL, EDWARDS ER, DE STEIGER R, *et al.* Incidence, Costs and Predictors of Non-Union, Delayed Union

and Mal-Union Following Long Bone Fracture [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(12): 2845.

- [2] 马荣军, 杨世伟, 袁晓莉, 等. 蛋白酶体抑制剂对骨髓瘤骨病患者血清骨代谢物的影响及临床意义 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(26): 2032-2035.
- [3] 刘建恒, 张里程, 唐佩福. 骨折延迟愈合和不愈合的诊治现状 [J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(06): 464-467.
- [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(05): 810-815.
- [5] 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(08): 1152-1157.
- [6] HELLWINKEL JE, WORKING ZM, CERTAIN L, *et al.* The intersection of fracture healing and infection: Orthopaedics research society workshop 2021 [J]. *J Orthop Res*, 2022, 40(03): 541-552.
- [7] 尹贵平, 徐显兵, 陈智, 等. 红细胞沉降率、C-反应蛋白与血清降钙素原在骨折与非骨折患者中的动态表达及意义探讨 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(15): 2208-2210, 2213.
- [8] 冯文龙, 周炳华, 黄伟, 等. 股骨颈骨折患者氧化应激水平与骨折愈合进度和凝血功能的相关性研究 [J]. *创伤外科杂志*, 2018, 20(07): 544-546.
- [9] 张恒林, 谢文凯, 羊才丰, 等. 高敏C-反应蛋白、白细胞介素-6、溶血磷脂酸及D-二聚体与下肢骨折后深静脉血栓形成的相关性研究 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(04): 292-296.
- [10] SCHINI M, VILACA T, GOSSIEL F, *et al.* Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications [J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(03): 417-473.
- [11] 汪雕雕, 田壮, 张鑫, 等. 骨质疏松症患者骨代谢相关指标比较分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(10): 1659-1664.
- [12] 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, 2006.
- [13] 姜燕, 张环, 罗丽娟. 血清PINP、CTX、25(OH)D水平预测OVCF术后骨折延迟愈合的价值 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(10): 1508-1511.
- [14] HANUSCH B, PREDIGER M, TUCK SP, *et al.* Bone turnover markers as determinants of bone density and fracture in men with distal forearm fractures: the pathogenesis examined in the Mr F study [J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(11): 2267-2277.
- [15] STEWART CC, O'HARA NN, BZOVSKY S, *et al.* Bone turnover markers as surrogates of fracture healing after intramedullary fixation of tibia and femur fractures [J]. *Bone Joint Res*, 2022, 11(04): 239-250.

作者简介

曹玉巧, 检验技师, 研究方向: 临床医学检验。