

· 论著 ·

红细胞沉降率/C反应蛋白比值对股骨颈骨折内固定术后股骨头坏死发生的影响

赵晓博* 王顺利 史迎宾 喻斌
郑州市骨科医院骨肿瘤骨病科 (河南 郑州 450000)

【摘要】目的 观察红细胞沉降率(ESR)/C反应蛋白(CRP)对股骨颈骨折(FNF)内固定术后发生股骨头坏死(ONFH)的影响。**方法** 纳入2019年1月至2020年6月郑州市骨科医院收治的FNF患者，均给予内固定手术治疗，术后随访2年。术前测定ESR、CRP水平，计算ESR/CRP，以ESR/CRP的25及75百分位数作为界限，将患者分为3组。采用Kaplan-Meier曲线分析不同ESR/CRP的FNF患者2年内ONFH的发生情况，采用Logistic回归分析ESR/CRP对FNF患者内固定术后发生ONFH的影响，绘制受试者工作特征(ROC)曲线，分析ESR/CRP对FNF患者内固定术后发生ONFH的预测价值。**结果** 共纳入122例患者，患者术前ESR/CRP为96.42%(93.40%，99.23%)。术后2年发生ONFH 21例，发生率为17.21%；ESR/CRP<93.40%患者术后2年ONFH发生率低于ESR/CRP在93.40-99.23之间及>99.23%，差异有统计学意义($P<0.05$)。发生组患者合并糖尿病占比、骨折III型占比高于未发生组，术前CRP水平高于未发生组，ESR/CRP低于未发生组，差异有统计学意义($P<0.05$)。经Logistic回归分析，合并糖尿病、骨折Garden分型III型是FNF患者内固定术后发生ONFH的独立危险因素($OR>1, P<0.05$)，高ESR/CRP是其保护因素($OR<1, P<0.05$)。ROC曲线显示，ESR/CRP预测术后发生ONFH的AUC>0.70，有一定预测价值。**结论** ESR/CRP是FNF患者内固定术后发生ONFH的影响因素，可作为预测患者术后发生ONFH的重要指标。

【关键词】 股骨颈骨折；股骨头坏死；红细胞沉降率；C反应蛋白

【中图分类号】 R683

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.08.033

Effect of Erythrocyte Sedimentation Rate/C-reactive Protein Ratio on Osteonecrosis of the Femoral Head after Internal Fixation of Femoral Neck Fracture

ZHAO Xiao-bo, WANG Shun-li, SHI Ying-bin, YU Bin.

Bone tumor of Zhengzhou Orthopaedic Hospital, Department of Bone Disease, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To observe the effect of erythrocyte sedimentation rate (ESR)/C-reactive protein (CRP) on osteonecrosis of the femoral head (ONFH) after internal fixation of femoral neck fracture (FNF). **Methods** All FNF patients admitted to Zhengzhou Orthopedic Hospital from January 2019 to June 2020 were treated with internal fixation surgery and followed up for 2 years after surgery. The levels of ESR and CRP were measured before operation, and the ESR/CRP was calculated. The patients were divided into three groups with 25 and 75 Percentile of ESR/CRP as the boundary. Kaplan Meier curve was used to analyze the incidence of ONFH in FNF patients with different ESR/CRP within 2 years. Logistic regression was used to analyze the impact of ESR/CRP on ONFH occurrence in FNF patients after internal fixation surgery. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the predictive value of ESR/CRP on ONFH occurrence in FNF patients after internal fixation surgery. **Results** A total of 122 patients were included in the study, The preoperative ESR/CRP ratio was 96.42% (93.40%, 99.23%). ONFH occurred in 21 of 122 patients with FNF 2 years after operation, with an incidence of 17.21%. The incidence of ONFH 2 years after internal fixation in patients with ESR/CRP ratio<93.40% was lower than that in patients with ESR/CRP ratio between 93.40-99.23 and>99.23%, with a statistical significant difference ($P<0.05$). The proportion of patients with diabetes and fracture type III in the occurrence group was significantly higher than that in the non occurrence group, the preoperative CRP level was higher than that in the non occurrence group, and the ESR/CRP ratio was lower than that in the non occurrence group, with a statistical significant difference ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the combination of diabetes and Garden type III fracture were independent risk factors for ONFH after internal fixation in FNF patients ($OR>1, P<0.05$), and high ESR/CRP ratio was the protective factor ($OR<1, P<0.05$). ROC curve showed that ESR/CRP ratio could predict AUC>0.70 of ONFH after operation, which had certain predictive value. **Conclusion** ESR/CRP ratio is an influential factor of ONFH in FNF patients after internal fixation, and can be used as an important indicator to predict ONFH in FNF patients after internal fixation.

Keywords: Femoral Neck Fracture; Osteonecrosis of the Femoral Head; Erythrocyte Sedimentation Rate; C-reactive Protein

股骨颈骨折(Femoral neck fracture, FNF)是全球十大致残疾病之一，发生率随人口老龄化而逐年升高^[1]。内固定术是FNF重要治疗方式，能恢复患者髋关节功能，提高生活质量。但由于患者股骨颈遭受到严重暴力创伤，术后易发生股骨头坏死(Osteonecrosis of the femoral head, ONFH)，不仅增加了患者病死风险，也增加了社会医疗资源的消耗^[2]。2019年一项系统评价显示，FNF术后ONFH的发生风险较高，且与患者年龄、受伤至手术时间、FNF骨折分型等因素有关^[3]。但以上相关因素并不能对FNF患者内固定术ONFH进行有效预测。因此，早期发现FNF内固定术后ONFH的高危患者，客观预测ONFH发生风险，已成为临床研究重要方向。

红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)广泛用于各种炎性疾病的监测中，也有研究证实ESR与机体的凝血、循环功能有关^[4]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是肝脏合成的急性期非特异性炎症标志物，在创伤、感染后迅速升高，可反映FNF患者术前炎症反应与应激反应程度^[5]。ONFH的发生与炎症反应有关，也与损伤组织周围血液循环障碍有关，局部血液循环障碍会引起骨折部位缺血、缺氧、代谢紊乱，最终导致骨坏死^[6]。而ESR/CRP能从炎症反应、应激反应等多个方面评价FNF患者生理病理过程，本研究通过分析ESR/CRP与FNF患者内固定术后发生ONFH的关系，探讨降低术后ONFH发生的预测方法。

【第一作者】赵晓博，男，住院医师，主要研究方向：骨肿瘤，股骨头坏死，骨髓炎。E-mail: yuca68@163.com

【通讯作者】赵晓博

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入郑州市骨科医院收治的FNF患者，患者均签署知情同意书。

纳入标准：FNF符合诊断标准^[7]；闭合性骨折；受伤至手术时间≤8h；接受闭合复位内固定术治疗，术程顺利。排除标准：骨折Garden分型IV型；股骨颈病理性骨折；既往有股骨头坏死病史或接受过髋关节手术；合并其他髋关节疾病；存在股骨干等其他部位下肢骨折；存在严重创伤性感染或合并感染性疾病；合并免疫系统、严重心血管疾病或肝肾功能异常；合并活动性结核、恶性肿瘤；合并血液系统疾病。

研究自2019年1月开始，根据纳入、排除标准纳入患者，截至2020年6月，共纳入符合标准的FNF患者131例，其中2例因术后发生切口感染、下肢深静脉血栓形成，剔除研究。研究过程中5例因个人原因退出，2例失访，最终纳入122例。

1.2 研究方法

1.2.1 基线资料 收集患者年龄、性别、吸烟史(超过1支/d, 持续时间超过1年)、饮酒史(40度烈性酒超过50mL/次, 且每周至少1次)、合并高血压、合并高脂血症、合并糖尿病、受伤至手术时间、骨折Garden分型^[7]。

1.2.2 ESR/CRP 术前采集患者外周静脉血5mL，其中2mL血液样本，置入血球沉降架中，使用BP 200n型特定蛋白红细胞沉降率测定仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)测定ESR水平。剩余3mL血液样本，离心处理10min(离心半径10cm, 转速3500r/min)，留取血清，采用免疫比浊法测定血清CRP水平。计算ESR/CRP。

1.3 分组及ONFH评估 以ESR/CRP的25百分位数、75百分位数为界限，将患者分为3组。术后通过门诊、电话方式随访2年，参照《成人股骨头坏死临床诊疗指南(2016)》^[8]判定ONFH：随访期间对出现髋部活动后疼痛、肿胀及活动受限者，经影像学检查明确。

1.4 统计学方法 用SPSS 25.0处理数据，计量资料经Shapiro-Wilk检验，正态分布数据以($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较用单因素方差分析，多组间两两比较用LSD检验；偏态分布数据用[M(P25, P75)]表示；n(%)表示计数资料，多组间比较用(2×C)卡方检验；用Kaplan-Meier曲线比较不同ESR/CRP患者术后

ONFH发生情况；用Logistic回归分析检验FNF患者术后发生ONFH的影响因素；绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线，并计算曲线下面积(Area under curve, AUC)，分析ESR、CRP及ESR/CRP对FNF患者术后发生ONFH的预测价值， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 FNF患者一般情况 共纳入122例患者，术前ESR/CRP 96.42%(93.40%, 99.23%)，见图1。

2.2 不同ESR/CRP患者ONFH发生情况 不同ESR/CRP患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)，见表1。

2.3 不同ESR/CRP患者ONFH发生情况 122例FNF患者术后2年发生ONFH 21例，ONFH发生率为17.21%。ESR/CRP<93.40%患者术后2年ONFH发生率低于ESR/CRP在93.40%-99.23%之间及>99.23%，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。不同ESR/CRP患者内固定术后2年ONFH发生情况见图2。

2.4 发生组与未发生组ONFH患者一般资料 发生组患者合并糖尿病占比、骨折III型占比显著高于未发生组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.5 发生组与未发生组ONFH患者ESR/CRP比较 发生组患者术前CRP水平高于未发生组，ESR/CRP低于未发生组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见图3~图5。

2.6 影响因素分析 将术后ONFH发生情况作为因变量(1=发生，0=未发生)，将合并糖尿病、骨折Garden分型及术前CRP、ESR/CRP作为自变量(赋值见表4)，经Logistic回归分析，合并糖尿病、骨折Garden分型III型是FNF患者内固定术后发生ONFH的独立危险因素($OR>1$, $P<0.05$)，高ESR/CRP是其保护因素($OR<1$, $P<0.05$)。见表5。

2.7 ESR/CRP对FNF患者术后发生ONFH的预测价值 将术前ESR、CRP及ESR/CRP作为检验变量，ONFH发生情况作为状态变量(1=发生，0=未发生)，绘制ROC曲线(见图6)，ESR、CRP预测FNF患者术后发生ONFH的AUC<0.70，预测价值较低；ESR/CRP预测术后发生ONFH的AUC>0.70，有一定预测价值。见表6。

表1 不同ESR/CRP患者一般情况比较

项目	ESR/CRP(%)			统计值	P值
	<93.40(n=30)	93.40-99.23(n=62)	>99.23(n=30)		
年龄(岁)	62.23±4.83	61.71±4.52	61.80±4.70	F=0.132	0.876
性别[n(%)]	男 23(76.67)	44(70.97)	21(70.00)	$\chi^2=0.417$	0.812
	女 7(23.33)	18(29.03)	9(30.00)		
吸烟史[n(%)]	有 14(46.67)	28(45.16)	11(36.67)	$\chi^2=0.762$	0.683
	无 16(53.33)	34(54.84)	19(63.33)		
饮酒史[n(%)]	有 13(43.33)	18(29.03)	10(33.33)	$\chi^2=1.855$	0.396
	无 17(56.67)	44(70.97)	20(66.67)		
合并高血压[n(%)]	有 5(16.67)	9(14.52)	7(23.33)	$\chi^2=1.111$	0.574
	无 25(83.33)	53(85.48)	23(76.67)		
合并高脂血症[n(%)]	有 7(23.33)	15(24.19)	4(13.33)	$\chi^2=1.519$	0.468
	无 23(76.67)	47(75.81)	26(86.67)		
合并糖尿病[n(%)]	有 1(3.33)	2(3.23)	4(13.33)	$\chi^2=3.604$	0.165
	无 29(96.67)	60(96.77)	26(86.67)		
受伤至手术时间(h)	3.80±0.96	4.18±4.40	4.08±3.90	F=2.201	0.115
Garden分型[n(%)]	I型 9(30.00)	20(32.26)	20(66.67)	Z=0.860	0.353
	II型 7(23.33)	22(35.48)	10(33.33)		
	III型 14(46.67)	20(32.23)	0		

表2 不同ESR/CRPFNF患者内固定术后2年ONFH发生情况[n(%)]

ESR/CRP(%)	例数	发生ONFH	未发生ONFH
<93.40	30	15(50.00)	15(50.00)
93.40-99.23	62	4(6.45) ^a	58(93.55) ^a
>99.23	30	2(6.67) ^a	28(93.33) ^a
χ^2 值		30.011	
P值		<0.001	

注：与ESR/CRP<93.40%比较，^aP<0.05；与ESR/CRP在93.40%-99.23%比较，^bP<0.05。

表4 变量赋值

项目	变量类型	变量赋值
合并糖尿病	分类变量	1=有, 0=无
Garden分型	分类变量	0= I 型, 1= II 型, 2= III 型
CRP	连续变量	-
ESR/CRP	连续变量	-

表3 发生组与未发生组ONFH患者一般资料比较

项目	发生组(n=21)	未发生组(n=101)	统计值	P值
年龄(岁)	62.33±4.78	61.76±4.59	t=0.515	0.608
性别[n(%)]	男 14(66.67)	74(73.27)	χ^2 =0.377	0.539
	女 7(33.33)	27(26.73)		
吸烟史[n(%)]	有 11(52.38)	42(41.58)	χ^2 =0.825	0.364
	无 10(47.62)	59(58.42)		
饮酒史[n(%)]	有 6(28.57)	35(34.65)	χ^2 =0.288	0.591
	无 15(71.43)	66(65.35)		
合并高血压[n(%)]	有 5(23.81)	16(15.84)	χ^2 =0.316	0.574
	无 16(76.19)	85(84.16)		
合并高脂血症[n(%)]	有 7(33.33)	19(18.81)	χ^2 =1.406	0.236
	无 14(66.67)	82(81.19)		
合并糖尿病[n(%)]	有 4(19.05)	3(2.97)	χ^2 =5.602	0.018
	无 17(80.95)	98(97.03)		
受伤至手术时间(h)	4.10±0.96	4.05±0.81	t=0.250	0.803
Garden分型[n(%)]	I型 3(14.29)	46(45.54)	Z=3.613	<0.001
	II型 5(23.81)	34(33.66)		
	III型 13(61.90)	21(20.79)		

表5 影响因素分析

相关因素	β	标准误	Wald χ^2	P值	OR	95%置信区间
合并糖尿病	4.429	1.216	13.268	<0.001	83.835	7.735-908.636
Garden分型	II型 0.368	1.297	0.080	0.777	1.445	0.114-18.367
	III型 3.144	1.583	3.947	0.047	23.203	1.043-516.090
CRP	-0.042	0.064	0.421	0.517	0.959	0.846-1.088
ESR/CRP	-0.153	0.049	9.835	0.002	0.858	0.780-0.944
常量	12.285	4.552	7.282	0.007	-	-

表6 ESR/CRP对FNF患者内固定术后发生ONFH的预测价值

项目	AUC	cut-off值	AUC的95%CI	P值	特异度	敏感度	约登指数
ESR	0.597	24.900mm/h	0.469-0.725	0.163	0.307	0.905	0.212
CRP	0.660	32.300mg/L	0.534-0.785	0.022	0.624	0.762	0.386
ESR/CRP	0.777	91.622%	0.637-0.917	<0.001	0.921	0.667	0.588

3 讨论

ONFH是FNF内固定术后严重并发症，治疗不及时会严重影响患者髋关节功能，需再次行髋关节翻修手术，增加患者心理、经济负担^[9]。杨俊忠等^[10]研究显示，FNF患者术后12个月内ONFH发生率为14.47%。国外一项队列研究显示，FNF患者术后ONFH发生率为26.67%^[11]。本研究中ONFH发生率为17.21%，证实了FNF患者ONFH的高发生率。早期评估FNF患者ONFH发生风险，

进行预防治疗，对降低ONFH发生具有重要意义。

ONFH的发生与创伤引起的炎症反应、氧化应激反应密切相关。CRP是临床公认感染指标，正常情况下血清含量低于5.0mg/L，并保持稳定状态，在受到创伤及炎症感染后会迅速升高^[12]。本研究显示，发生组术前CRP高于未发生组，说明术前CRP与术后发生ONFH有关。FNF发生后会引起肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6等多种炎性因子释放，促进破骨细胞分化，加速成骨细胞

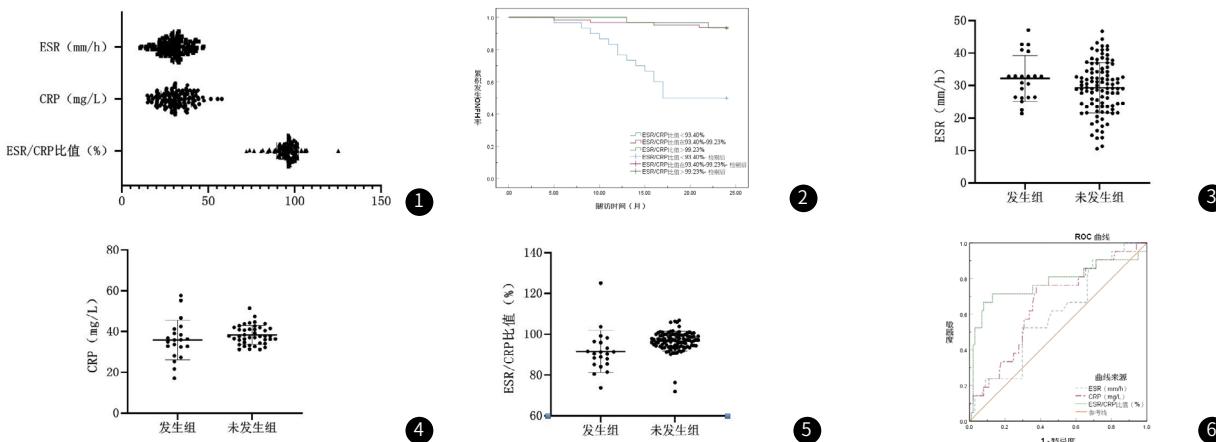


图1 术前ESR、CRP、ESR/CRP。图2 不同ESR/CRP患者内固定术后2年ONFH发生情况。图3 两组患者术前ESR水平比较。图4 两组患者术前CRP水平比较。图5 两组患者术前ESR/CRP比较。图6 ROC曲线。

凋亡，进而导致内固定术发生ONFH^[13]。患者体内也会产生大量氧自由基，引起氧化应激反应，不仅加重骨折部位组织损伤，也会参与炎症级联反应，加重炎症反应，增加ONFH发生风险^[14-15]。因此CRP水平越高提示机体内炎症反应、氧化应激反应越严重，越容易发生骨代谢异常，引起ONFH。但本研究分析发现，术前CRP并非FNF患者术后ONFH的危险因素。考虑是由于CRP稳定性、特异性较差，心血管损伤、或急慢性感染均会影响CRP水平，因此单独检测CRP对ONFH的预测价值较低。

ESR作为红细胞间聚集性指标，在机体创伤、发生炎症反应时会显著升高，广泛用于感染性疾病、免疫性疾病的诊断与病情评估中^[16]。国外一研究发现，ONFH患者中发生化脓性关节炎患者ESR水平显著升高，说明ESR水平与骨感染有关^[17]。此外，FNF患者骨结构破坏后，引起体内大量炎性因子释放，进而激活体内纤溶系统与凝血因子，导致纤维蛋白原升高，促进红细胞聚集、叠连，增加红细胞下沉速度，导致ESR升高^[18-19]。ESR水平升高提示局部组织血液循环障碍，血液粘稠度增加会导致骨折部位的骨细胞无法获取充足的营养与血流供应，从而导致ONFH^[20]。因此ESR异常表达与ONFH发生有关。本研究中发生与未发生ONFH患者ESR水平并无显著异常，考虑是由于纳入患者创伤至手术时间≤8h，患者ESR均显著升高，但尚未达到高峰。因此ESR水平对术后发生ONFH的早期预测价值较低。

ESR/CRP能全面反映FNF患者术前炎症反应、应激反应及凝血功能，从多方面评价患者基本状态。本研究显示，ESR/CRP是FNF患者术后发生ONFH的影响因素，ROC曲线显示，ESR/CRP预测术后发生ONFH的AUC为0.777，有一定预测价值。因此临床可通过检测FNF患者术前ESR/CRP，预测术后ONFH发生风险，对高风险患者早期采取预防性治疗措施，如加强抗感染、活血化瘀等治疗，或可减少术后ONFH的发生。

综上所述，术前ESR/CRP是FNF患者内固定术后发生ONFH的影响因素，可作为预测FNF患者内固定术后发生ONFH的指标。尤其当FNF患者术前ESR/CRP<91.622%时，术后发生ONFH的风险显著增加，可为指导临床防治ONFH提供参考。

参考文献

- 杨广杰,陈有,王永胜.CCS、DHS-B治疗股骨颈骨折的近远期疗效差异分析[J].罕少疾病杂志,2020,27(2):62-63,110.
- Freitas A,Bontempo RL,Azevedo FAR,et al.New fixation method for Pauwels type III femoral neck fracture:a finite element analysis of sliding hip screw,L-shaped, and L-shaped with medial plate[J].Eur J Orthop Surg Traumatol,2021,31(6):1069-1075.
- Xu JL,Liang ZR,Xiong BL,et al.Risk factors associated with osteonecrosis of femoral head after internal fixation of femoral neck fracture:a systematic review and meta-analysis[J].BMC Musculoskeletal Disord,2019,20(1):632.
- Alende-Castro V,Alonso-Sampedro M,Fernández-Merino C,et al.C-Reactive

Protein versus Erythrocyte Sedimentation Rate:Implications Among Patients with No Known Inflammatory Conditions[J].J Am Board Fam Med,2021,34(5):974-983.

- Ahmed SK,Shahzad MG,Iftikhar S.Diagnostic accuracy of C-reactive protein to rule out infectious complications following hip fracture surgery[J].Pak J Med Sci,2022,38(6):1514-1519.
- Ando W,Sakai T,Fukushima W,et al.Japanese Orthopaedic Association 2019 Guidelines for osteonecrosis of the femoral head[J].J Orthop Sci,2021,26(1):46-68.
- 中华医学会骨科学分会创伤骨科科学组,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.
- 中国医师协会骨科医师分会显微修复工作委员会,中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组,中华医学会骨科分会显微修复学组.成人股骨头坏死临床诊疗指南(2016)[J].中华骨科杂志,2016,36(15):945-954.
- 刘斌,王娟,马园.CT与MRI诊断股骨头坏死的临床诊断效果比较观察[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(3):151-153.
- 杨俊忠,胡浩,李佳宾,等.DCE-MRI参数对股骨颈骨折患者术后股骨头坏死的评估[J].影像科学与光化学,2022,40(5):1143-1147.
- Yoon JY,Lee SJ,Yoon KS,et al.The diagnostic value of SPECT/CT in predicting the occurrence of osteonecrosis following femoral neck fracture:a prospective cohort study[J].BMC Musculoskeletal Disord,2020,21(1):517.
- 许重阳,张洪瑞,刁乃成,等.股骨颈骨折患者围术期血清C反应蛋白、红细胞沉降率和白蛋白的变化及临床意义[J].北京医学,2021,43(11):1098-1101,1105.
- Balta O,Altinayak H,Gürler B M,et al.Can C-reactive protein-based biomarkers be used as predictive of 30-day mortality in elderly hip fractures?A retrospective study[J].Ulus Travma Acil Cerrahi Derg,2022,28(6):849-856.
- Capkin S,Guler S,Ozmanevra R.C-Reactive Protein to Albumin Ratio May Predict Mortality for Elderly Population Who Undergo Hemiarthroplasty Due to Hip Fracture[J].J Invest Surg,2021,34(11):1272-1277.
- 农峰,唐毓金,廖林波,等.股骨头坏死患者血清白细胞介素-33和C-反应蛋白水平及其临床意义[J].广西医学,2017,39(2):141-143.
- Brinker MR,Macek J,Laughlin M,et al.Utility of Common Biomarkers for Diagnosing Infection in Nonunion[J].J Orthop Trauma,2021,35(3):121-127.
- Lee YK,Won S,Yeom J,et al.Concomitant Septic Arthritis of the Hip in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head[J].Surg Technol Int,2019,35(1):402-405.
- 张东方,郑稼.氨基环酸对股骨头坏死全髋关节置换术后血栓形成及炎症状况的影响[J].实用临床医药杂志,2019,23(6):100-102,106.
- 杨孙强,欧裕福,唐国钦.SuperPATH入路行全髋关节置换术的手术疗效及对创伤应激、血清CPR、ESR的影响研究[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(1):127-130.
- Kieboom J,Tirumala V,Xiong L,et al.Concomitant Hip and Knee Periprosthetic Joint Infection in Periprosthetic Fracture:Diagnostic Utility of Serum and Synovial Fluid Markers[J].J Arthroplasty,2021,36(2):722-727.

(收稿日期: 2022-11-25)
(校对编辑: 谢诗婷)