

论 著

CT定量参数在四肢骨折延迟愈合中表达及预测价值*

霍玉宝^{1*} 汪兆文² 李 杰²

1.衡水市第四人民医院手足外二科

2.衡水市第四人民医院创伤骨科

(河北衡水 053000)

【摘要】目的 探讨CT定量参数在四肢骨折延迟愈合中表达及诊断价值。方法 前瞻性选取我院收治的300例四肢骨折患者(2020年5月至2023年5月),统计术后16周骨折延迟愈合情况,并根据骨折延迟愈合情况分组,比较2组CT定量参数、细胞间隙连接蛋白43(Cx43)、骨形成蛋白2(BMP-2), Pearson相关系数分析两者间相关性,绘制受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析预测效能。结果 (1)术后16周,300例四肢骨折患者共8例失访,42例延迟愈合,发生率为14.38%;(2)术后2周、6周、8周,延迟组BMD、BSICSA、BSICSMI及血清Cx43、BMP-2表达均低于正常组($P<0.05$);(3)Pearson相关系数显示,术后8周,四肢骨折延迟愈合患者BMD、BSICSA、BSICSMI与BMP-2、Cx43呈显著正相关($P<0.05$);(4)术后2周、6周、8周,BSICSA+BSICSMI+BMD预测四肢骨折延迟愈合效能(AUC: 0.914、0.926、0.937)近似于BMP+Cx43(AUC: 0.898、0.916、0.925),其中术后8周三者联合预测效能最大。结论 CT定量参数(BSICSA、BMD、BSICSMI)在四肢骨折延迟愈合患者中呈低表达,三者联合预测效能高,有助于临床医师制定个性化防治措施,减少四肢骨折延迟愈合风险。

【关键词】四肢骨折;延迟愈合;CT定量参数;BSICSA;BMD;BSICSMI

【中图分类号】R683.4

【文献标识码】A

【基金项目】衡水市科技局项目编号(2022014016Z)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.08.047

Expression and Predictive Value of CT Quantitative Parameters in Delayed Healing of Limbs Fractures*

HUO Yu-bao^{1*}, WANG Zhao-wen², LI Jie².

1.Department of Hand-Foot Surgery, The Fourth People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei Province, China

2.Department of Traumatology, The Fourth People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the expression and diagnostic value of CT quantitative parameters in delayed healing of limbs fractures. **Methods** A total of 300 patients with limb fracture admitted to Our hospital May 2020 to May 2023) were prospectively selected to statistically analyze the delayed healing of fractures 16 weeks after surgery, and grouped according to the delayed healing of fractures. The quantitative parameters of CT, gap connexin 43 (Cx43) and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) of the two groups were compared. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between the two, and the predictive efficiency of receiver operating characteristic curve (ROC) and area under curve (AUC) analysis was plotted. **Results** (1)At 16 weeks after operation, 8 cases of 300 patients with limb fracture were lost to follow-up, 42 cases were delayed healing (14.38%). (2)The expression of BMD, BSICSA, BSICSMI and serum Cx43 and BMP-2 in delayed group were lower than those in normal group at 2, 6 and 8 weeks after surgery ($P<0.05$); (3)Pearson correlation coefficient showed that BMD, BSICSA and BSICSMI were significantly positively correlated with BMP-2 and Cx43 in patients with delayed limb fracture healing at 8 weeks after surgery ($P<0.05$). At 2, 6 and 8 weeks after surgery, BSICSA+BSICSMI+BMD predicted delayed healing of limb fractures (AUC: 0.914, 0.926, 0.937), which was similar to BMP+Cx43 (AUC: 0.898, 0.916, 0.925), and the combined prediction of BSICSA+BSICSMI+BMD was the most effective at 8 weeks after surgery. **Conclusion** Quantitative CT parameters (BSICSA, BMD, BSICSMI) are low expression in patients with delayed union of limbs fractures, and the combined prediction of the three parameters is high, which is helpful for clinicians to develop personalized prevention and treatment measures to reduce the risk of delayed union of limbs fractures.

Keywords: Limb Fracture; Delayed Healing; CT Quantitative Parameters; BSICSA; BMD; BSICSMI

四肢骨折多发生于局部直接暴力损伤,以手术治疗为主,然而临床实践发现,约有10%骨折存在延迟愈合或不愈合,严重影响其正常生活与工作,早期识别四肢骨折延迟愈合后续治疗及疾病转归具有积极作用^[1-2]。以往临床提倡采用X线检查,但其分辨率低,诊断效能有限,需借助其他检查手段^[3-4]。相比于X线,CT具有图像分辨率高、无重叠阴影等优势,可通过测定横截面积力学强度指数(BSICSA)、皮质骨骨密度(BMD)、截面惯性矩力学强度指数(BSICSMI)等指标量化骨折愈合情况,指导后续临床决策,但目前仍缺乏丰富循证依据^[5]。另有研究表明,骨折愈合过程涉及多种细胞因子,如细胞间隙连接蛋白43(Cx43)、骨形成蛋白2(BMP-2),可诱导骨髓细胞增殖,加快骨折愈合^[6-7]。本研究主要探究CT定量参数与Cx43、BMP-2相关性及其预测四肢骨折延迟愈合效能,以期为本病防治提供影像学支持,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取2020年5月至2023年5月我院四肢骨折患者300例,189例男,111例女;年龄20~70(42.64±5.13)岁;体质指数18.50~25.00(21.98±1.23)kg/m²;骨折部位:150例股骨,36例胫骨,42例股骨颈,18例肱骨,12例桡骨。

纳入标准:符合《外科学》诊断标准^[8],结合影像学检查证实;发病至入院时间不足6h,均为单侧骨折;入院后1~3 d行手术治疗;患者及家属知晓并签署同意书。排除标准:心、肝、肾等功能异常者;凝血异常者;病理性或陈旧性骨折;临床资料缺失者。

1.2 方法

1.2.1 骨折延迟愈合标准^[9]及分组 术后16周进行门诊随访,若X线可见骨折端骨痂少、轻度脱钙、骨折线明显,且无骨硬化表现判定为延迟愈合,纳入延迟组,其余纳入正常组。

1.2.2 CT检查 分别于术后2周、6周、8周,选用荷兰飞利浦生产的Brilliance 64排螺旋CT机,螺距0.8,层厚3 mm,电压120 kV,电流100 mA,准直16mm×16mm,扫描时间5 s,将扫描数据传输至后处理工作站,正位定相后对骨折邻近3cm处骨段及体膜进行扫描,系统自带软件计算BSICSA、BMD、BSICSMI。

1.2.3 血清学指标检测 分别于术后2周、6周、8周,取空腹外周肘静脉血3mL,以2500 r/min速度离心15 min,取上清液,以ELISA法测定骨形成蛋白2(BMP-2),qRT-PCR法测定细胞间隙连接蛋白43(Cx43),上游引物序列为5, -GCCTACT-CAACTGCTGGAGG-3,下游引物序列:5, -CCAGAAGCGCACATGAGAGA-3,以GAPDH作为对照,采用2^{-ΔΔCt}法计算Cx43相对表达量。

【第一作者】霍玉宝,男,主治医师,主要研究方向:手足外科诊断和治疗。E-mail: 903769869@qq.com

【通讯作者】霍玉宝

1.3 统计学方法 采用SPSS 27.0软件处理数据, 计量资料满足正态分布和方差齐性时以($\bar{x} \pm s$)表示、t检验; Pearson相关系数分析相关性; 绘制受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析预测效能。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结 果

2.1 四肢骨折延迟愈合情况 术后16周, 300例四肢骨折患者中共有8例失访, 失访原因涉及随访意识不强、手机号码或微信号更换等, 42例延迟愈合, 250例正常愈合, 据此分为延迟组和正常组。

2.2 2组CT定量参数 重复测量方差显示, 2组CT定量参数组间、时间点、交互比较差异有统计学意义($P<0.05$); 两两比较, 术后2周、6周、8周, 2组CT定量参数呈升高趋势, 且延迟组BMD、

BSICSA、BSICSMI均低于正常组($P<0.05$)。见表1。

2.3 2组骨折愈合因子 术后2周、6周、8周, 延迟组血清Cx43、BMP-2表达均低于正常组($P<0.05$)。见表2。

2.4 相关性 Pearson相关系数显示, 术后8周, 四肢骨折延迟愈合患者BMD、BSICSA、BSICSMI与BMP-2、Cx43呈显著正相关($P<0.05$)。见表3。

2.5 CT定量参数预测四肢骨折延迟愈合价值 以四肢骨折延迟愈合患者为阳性标本, 正常愈合患者为阴性标本绘制ROC曲线。结果显示, 术后2周、6周、8周, BSICSA+BSICSMI+BMD预测四肢骨折延迟愈合效能近似于BMP+Cx43, 且术后8周BSICSA+BSICSMI+BMD联合预测效能优于术后2周、6周。见表4、图1。

表1 2组CT定量参数比较

项目	组别	n	术后2周	术后6周	术后8周	组间	时间点	交互
BMD(mg/cm ³)	延迟组	42	10.20±3.11	23.05±7.48	25.25±4.41	F=36.751, P<0.001	F=40.412, P<0.001	F=34.788, P<0.001
	正常组	250	15.44±4.63	36.68±11.02	46.12±7.54			
BSICSA(cm ²)	延迟组	42	11.89±3.55	42.42±12.77	50.57±17.28	F=16.917, P<0.001	F=20.058, P<0.001	F=18.914, P<0.001
	正常组	250	16.11±4.80	60.64±18.20	79.66±12.11			
BSICSMI(cm ²)	延迟组	42	15.68±4.70	35.39±10.62	41.00±7.76	F=20.999, P<0.001	F=25.984, P<0.001	F22.173, P<0.001
	正常组	250	23.23±6.96	47.78±13.55	74.78±10.03			

表2 2组骨折愈合因子比较

项目	组别	n	术后2周	术后6周	术后8周	组间	时间点	交互
Cx43	延迟组	42	0.46±0.13	0.62±0.18	0.79±0.24	F=9.625, P<0.001	F=17.769, P<0.001	F=15.513, P<0.001
	正常组	250	0.61±0.30	0.89±0.22	1.12±0.31			
BMP-2(ng/L)	延迟组	42	112.24±15.24	138.38±34.46	152.52±37.46	F=22.514, P<0.001	F=28.883, P<0.001	F=20.796, P<0.001
	正常组	250	144.42±16.88	200.99±41.89	271.78±45.28			

表3 相关性分析

项目	BMD			BSICSA			BSICSMI		
	术后2周	术后6周	术后8周	术后2周	术后6周	术后8周	术后2周	术后6周	术后8周
BMP-2									
术后2周	0.448 ^a	0.471 ^a	0.466 ^a	0.470 ^a	0.376 ^a	0.474 ^a	0.319 ^a	0.342 ^a	0.408 ^a
术后6周	0.400 ^a	0.512 ^a	0.478 ^a	0.418 ^a	0.533 ^a	0.462 ^a	0.395 ^a	0.567 ^a	0.426 ^a
术后8周	0.413 ^a	0.504 ^a	0.733 ^b	0.465 ^a	0.402	0.646 ^b	0.352 ^a	0.317 ^a	0.652 ^b
Cx43									
术后2周	0.402 ^a	0.498 ^a	0.489 ^a	0.462 ^a	0.522 ^a	0.549 ^a	0.404 ^a	0.415 ^a	0.389 ^a
术后6周	0.417 ^a	0.500 ^a	0.445 ^a	0.437 ^a	0.514 ^a	0.466 ^a	0.356 ^a	0.552 ^a	0.443 ^a
术后8周	0.429 ^a	0.512 ^a	0.628 ^b	0.500 ^a	0.507 ^a	0.611 ^b	0.378 ^a	0.472 ^a	0.602 ^b

注: a: $P<0.05$; b: $P<0.001$ 。

表4 CT定量参数预测四肢骨折延迟愈合价值

项目	AUC(95%CI)	敏感度	特异度	P值
术后2周				
BSICSA+BSICSMI+BMD	0.914(0.876~0.944)	90.48%	82.80%	<0.001
BMP+Cx43	0.898(0.858~0.930)	85.71%	82.80%	<0.001
术后6周				
BSICSA+BSICSMI+BMD	0.926(0.890~0.954)	85.24%	77.20%	<0.001
BMP+Cx43	0.916(0.879~0.946)	90.48%	82.40%	<0.001
术后8周				
BSICSA+BSICSMI+BMD	0.937(0.903~0.962)	88.10%	88.80%	<0.001
BMP+Cx43	0.925(0.888~0.952)	92.86%	77.60%	<0.001

2.6 典型病例分析 见图2和图3。

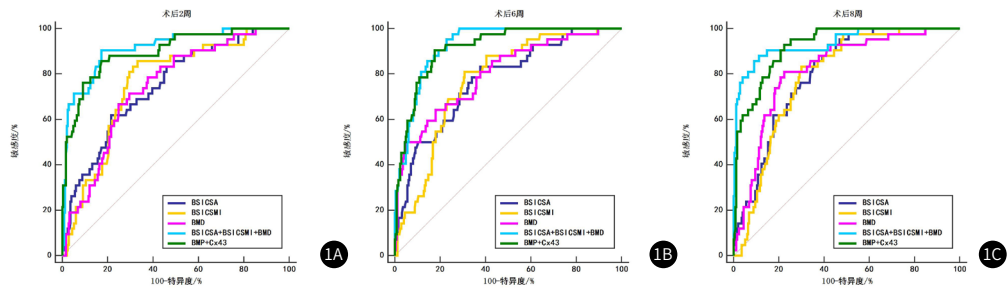


图1A-图1C ROC曲线



图2A 胫骨骨折术前；图2B 胫骨骨折术后2周；图2C 胫骨骨折术后6周；图2D 胫骨骨折术后8周。



图3A 股骨骨折术后；图3B 股骨骨折术后2周；图3C 股骨骨折术后6周。

3 讨 论

骨折愈合过程涉及血肿机化期(骨折前期2~3周)、原始骨痂愈合期(骨折4~8周)、骨痂塑形期(骨折8~12周)三个阶段，其间伴随复杂且精细生物学调节，如何准确、客观评估骨折愈合是骨科领域薄弱环节和研究热点^[10-11]。现阶段关于骨折愈合的评估主要依赖于临床表现、X线片，但均存在一定局限性，加之骨折部位特殊性，导致其临床应用受限^[12]。

CT是基于三维技术的非侵入性力学评定手段，可清晰、完整显现骨折形态、部位及骨关节解剖结构，为四肢骨折鉴别诊断提供有利依据^[13-14]。当前证据显示^[15]，CT可通过量化骨折局部形态学与骨量反映骨折愈合过程。BMD是反映骨量变化关键参数，本研究数据显示，术后2、6周、8周延迟组BMD均低于正常组，与邵研等^[16]观点相近。近年来随着临床研究不断深入，越来越多学者发现，骨折愈合过程并不局限于原有组织结构恢复，还涉及生物力学功能恢复。BS1CSA、BS1CSMI由定量CT衍生而来，可精确

反映骨骼生物力学强度演变，已有研究证实，三者联合评价骨折预后具有较高灵敏度及准确性^[17-18]。本研究数据显示，术后2周、6周、8周，2组BS1CSA、BS1CSMI呈升高趋势，且延迟组低于正常组，通过检测BS1CSA、BS1CSMI可反映四肢骨折愈合程度，有助于临床明确患者病情，指导临床治疗，与刘鹿锋等^[19]研究观点相符。究其原因在于：骨折愈合期间外径、骨髓腔直径不断变粗，骨皮质厚度和面积增加，骨截面几何模量增大，上述变化符合结构力学原理及生理结构代偿机制，测定CT定量参数表达可直观反映骨折生物力学应答调节功能^[20]。

CX43是维持骨骼动态平衡的关键所在，资料显示，敲除CX43可引起骨折不愈合^[21]。动物实验发现，敲除小鼠CX43会出现骨骼发育缺陷、骨化延迟等^[22]。郭月超等^[23]学者发现，四肢骨折愈合延迟患者术后6周、12周血清CX43水平低于正常愈合患者，预测AUC分别为0.904、0.921。可能因为：CX43水平下

降可破坏骨组织中成骨细胞、骨细胞、破骨细胞间连接,影响骨组织细胞间正常通讯,进而引起骨折延迟愈合。BMP-2属转化生长因子 β 超家族成员,主要作用机制为:可提高成骨细胞活性,促使细胞分化、成熟及骨痂生成;还可诱导信号转导器磷酸化,加速骨形成,促进骨重建。充足证据显示,BMP-2在骨折愈合期间参与损伤局部组织修复,且具有新骨趋化作用^[24-25]。有学者指出,BMP-2缺乏可阻碍骨修复过程,延缓骨折愈合速度,这可能与低BMP-2作用受损,无法正常启动骨折愈合机制有关^[26]。苏清君等^[27]学者发现,BMP-2在骨折延迟愈合患者中呈现低表达,与本研究观点相符。进一步研究发现,四肢骨折延迟愈合患者CT定量参数与BMP-2、CX43呈正相关,且两者均具有骨折延迟愈合预测效能,以术后8周两者间相关性最强,预测AUC最高,说明CT定量参数可在一定程度上反映骨折愈合情况。可能是由于,两者在四肢骨折延迟愈合中存在共通机制,可协同影响骨折愈合,随着时间推移,协同影响更为明显。

综上,BSICSA、BMD、BSICSMI在四肢骨折延迟愈合患者中呈低表达,且与Cx43、BMP-2呈正相关,三者联合可显著提高预测价值,为后续临床决策提供参考依据。本研究均存在不足之处,如仅选取1家医院四肢骨折患者,未明确不同部位骨折延迟愈合患者CT定量参数变化情况,未来工作中应针对上述方向展开进一步讨论分析。

参考文献

- [1]Shu HT,Yang VB,Badin D,et al.What factors are associated with delayed wound closure in open reduction and internal fixation of adult both-bone forearm fractures[J].Clin Orthop Relat Res,2023,481(7):1388-1395.
- [2]Marson BA,Manning JC,James M,et al.Development of the core-kids core set of outcome domains for studies of childhood limb fractures[J].Bone Joint J,2021,103(12):1821-1830.
- [3]霍平.隐匿性骨折应用多层螺旋CT与放射DR平片的临床诊断价值对比分析[J].罕少疾病杂志,2022,29(12):81-82.
- [4]钱玉,杨春,吴伟,等.DR、螺旋CT重建技术在成人四肢骨折中的应用价值对比[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(07):152-154.
- [5]张赠海,董添,刘海军,等.128层CT定量参数骨密度和股骨颈区最小横截面积评估老年髋部骨折类型的应用价值[J].中国医学装备,2023,20(1):60-63.
- [6]Chen YH,Chen M,Xue T,et al.Osteocytic connexin 43 channels affect fracture healing[J].J Cell Physiol,2019,234(11):19824-19832.
- [7]Ouyang X,Ding YZ,Yu L,et al.Effects of BMP-2 compound with fibrin on osteoporotic vertebral fracture healing in rats[J].J Musculoskelet Neuronal Interact,2021,21(1):149-156.
- [8]陈孝平,汪建平.外科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:637-644.
- [9]丁涛,夏克,陈前永.胫骨骨折患者术后血清小凹蛋白-1蛋白含量与延迟愈合关系的探究[J].中国骨伤,2022,35(6):527-531.
- [10]Valiya Kambrath A,Williams JN,Sankar U.An Improved methodology to evaluate cell and molecular signals in the reparative callus during fracture healing[J].J Histochem Cytochem,2020,68(3):199-208.
- [11]Aly MM,Al-Shoaibi AM,Abduraba S,et al.Traumatic low lumbar fractures:how often MRI changes the fracture classification or clinical decision-making compared to CT alone[J].Eur Spine J,2022,31(1):37-45.
- [12]Mendel T,Ullrich BW,Hofmann GO,et al.Progressive instability of bilateral sacral fragility fractures in osteoporotic bone:a retrospective analysis of X-ray,CT,and MRI datasets from 78 cases[J].Eur J Trauma Emerg Surg,2021,47(1):11-19.

- [13]陈文敏,曾佑兰,肖路平.三维CT重建技术术前评估粉碎性跟骨骨折的效果研究[J].罕少疾病杂志,2022,29(8):97-99.
- [14]Bulstra AEJ,Al-Dirini RMA,Turow A,et al.The influence of fracture location and comminution on acute scaphoid fracture displacement:three-dimensional CT analysis[J].J Hand Surg Eur Vol,2021,46(10):1072-1080.
- [15]刘超,成永忠,张伟,等.拟X线,MRI及MSCT 3D技术联合诊断在踝关节骨折Lauge-Hansen分型中的临床应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(8):149-151.
- [16]郎研,陈晓磊.MSCT定量技术在体操运动员桡骨远端骨折康复效果中的评估价值及与骨代谢的相关性[J].影像科学与光化学,2022,40(6):1519-1523.
- [17]刘超,张伟,于洋,等.多层螺旋CT及MRI技术对踝关节骨折患者分型诊断及预后评估的效能分析[J].中国医学装备,2023,20(6):42-46.
- [18]全志永,孟庆凯,郭艳鸽.MSCT对外伤性肋骨骨折的诊断及固定术后复查的应用价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(2):175-177.
- [19]刘鹿锋,王猛.MSCT联合血清免疫炎症因子在骨折不愈合诊断中的应用[J].影像科学与光化学,2022,40(5):1253-1257.
- [20]李海波.数字化X线摄影、多层螺旋CT容积再现技术对桡骨骨折术前诊断及术后的应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(4):183-185.
- [21]Chen YH,Chen M,Xue T,et al.Osteocytic connexin 43 channels affect fracture healing[J].J Cell Physiol,2019,234(11):19824-19832.
- [22]Li GB,Zhang L,Lu Z,et al.Connexin 43 channels in osteocytes are necessary for bone mass and skeletal muscle function in aged male mice[J].Int J Mol Sci,2022,23(21):13506.
- [23]郭月超,安文,张玉舰.血清Cx43 miR-125 a-5 p对四肢骨折延迟愈合临床诊断价值[J].安徽医学,2023,44(3):273-278.
- [24]Raj Pandey A,Rai D,Singh SP,et al.Synthesis and evaluation of galloyl conjugates of flavanones as BMP-2 upregulators with promising bone anabolic and fracture healing properties[J].J Med Chem,2021,64(17):12487-12505.
- [25]Wang DF,Yan C,Zhou L,et al.Changes in expression and mechanical properties during treatment of rats with osteoporotic hindlimb fracture with strontium ranelate[J].J Musculoskelet Neuronal Interact,2020,20(1):136-141.
- [26]陈伟娜,王亮,陈立叶.血清miR-125a-3p、BMP-2水平与骨质疏松性椎体压缩性骨折术后延迟愈合的关系[J].山东医药,2023,63(25):56-59.
- [27]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.

(收稿日期:2024-04-07)

(校对编辑:姚丽娜)