

· 临床研究 ·

围手术期外周静脉血中长链非编码 RNA PAX8-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

翟晨骏, 刘磊, 周鸣, 贺健, 陈俊

(宜兴市人民医院, 江苏 宜兴 214200)

摘要 目的:探讨围手术期外周静脉血中长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) PAX8-AS1 及微 RNA(microRNA, miRNA)-1252-5p 表达水平对胫骨骨折内固定术后骨折愈合的影响。方法:以 2018 年 1 月至 2020 年 12 月在宜兴市人民医院接受同一组医生完成的钢板内固定或髓内钉内固定手术治疗的胫骨骨折患者为研究对象。收集患者的性别、年龄、骨折类型、损伤类型、手术方式、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史等一般资料,随访观察骨折愈合情况。采用荧光定量 PCR 检测术前及术后 1 周、2 周、4 周、8 周时患者外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 的表达水平。根据术后 4 个月时的骨折愈合情况,将纳入的病例分为正常愈合组及延迟愈合组。比较 2 组患者的一般资料及手术前后外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平,分析影响骨折愈合的因素,评价外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平对骨折延迟愈合的预测价值。结果:①一般结果。共纳入 250 例患者,正常愈合组 210 例、延迟愈合组 40 例。延迟愈合组合并糖尿病比例、开放性骨折比例、高能量损伤比例均高于正常愈合组($\chi^2 = 28.245, P = 0.000$; $\chi^2 = 24.881, P = 0.000$; $\chi^2 = 34.469, P = 0.000$)。②外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平检测结果。术后 2 周和术后 4 周时,延迟愈合组外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1 表达水平均高于正常愈合组($t = 4.742, P = 0.000$; $t = 2.753, P = 0.006$), miRNA-1252-5p 表达水平均低于正常愈合组($t = 4.079, P = 0.000$; $t = 2.538, P = 0.012$)。③胫骨骨折内固定术后骨折愈合影响因素分析结果。广义估计方程分析结果显示,开放性骨折、高能量损伤及术后 2 周时外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1 表达水平升高和 miRNA-1252-5p 表达水平降低是胫骨骨折内固定术后骨折愈合的影响因素($\beta = 29.382, \text{Wald } \chi^2 = 8.589, P = 0.000$; $\beta = 22.771, \text{Wald } \chi^2 = 9.766, P = 0.000$; $\beta = 57.418, \text{Wald } \chi^2 = 13.735, P = 0.000$; $\beta = -81.524, \text{Wald } \chi^2 = 2.392, P = 0.000$)。④外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平对胫骨骨折内固定术后骨折延迟愈合的预测价值评价结果。受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析结果显示,术后 2 周时外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平预测胫骨骨折内固定术后骨折延迟愈合的 ROC 曲线下面积分别为 0.728($P = 0.000$)和 0.679($P = 0.000$),灵敏度分别为 74.76% 和 53.33%,特异度分别为 62.50% 和 75.00%。结论:胫骨骨折内固定术后 2 周时,外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1 表达水平升高和 miRNA-1252-5p 表达水平降低,对预测胫骨骨折内固定术后骨折延迟愈合具有一定的价值。

关键词 胫骨骨折;骨折愈合;RNA,长链非编码;微 RNAs;预测;生物标志物

Effects of expression levels of long non-coding RNA PAX8-AS1 and microRNA-1252-5p in perioperative peripheral venous blood on fracture healing after internal fixation for treatment of tibial fractures

ZHAI Chenjun, LIU Lei, ZHOU Ming, HE Jian, CHEN Jun

Yixing People's Hospital, Yixing 214200, Jiangsu, China

ABSTRACT Objective: To explore the effects of expression levels of long non-coding RNA (lncRNA) PAX8-AS1 and microRNA (miRNA)-1252-5p in perioperative peripheral venous blood (PVB) on fracture healing after internal fixation for treatment of tibial fractures.

Methods: The patients who underwent internal fixation with steel plate or intramedullary nail for treatment of tibial fractures by the same surgeons in Yixing People's Hospital from January 2018 to December 2020 were selected as the subjects, and their information including gender, age, fracture type, injury type, surgery method, smoking history, drinking history, hypertension history and diabetes mellitus history was collected. The patients were followed up and the fracture healing was observed. The expression levels of lncRNA PAX8-AS1 and

基金项目:国家自然科学基金项目(82202716)

通讯作者:陈俊 E-mail:staff928@yxph.com

miRNA-1252-5p in PVB were detected by using fluorescent quantitative PCR method before the surgery and at postsurgical week 1, 2, 4 and 8. According to the fracture healing at postsurgical month 4, the included patients were divided into normal healing group and delayed healing group. The general data of patients and the presurgical and postsurgical expression levels of lncRNA PAX8-AS1 and miRNA-1252-5p in PVB were compared between the 2 groups. Moreover, the factors influencing fracture healing were analyzed, and the value of the expression levels of lncRNA PAX8-AS1 and miRNA-1252-5p in PVB in predicting delayed fracture healing was evaluated. **Results:** ① Two hundred and fifty patients were enrolled in the study, 210 cases in normal healing group and 40 cases in delayed healing group. The proportions of combined diabetes mellitus, open fracture and high-energy injury were higher in delayed healing group compared to normal healing group ($\chi^2 = 28.245, P = 0.000; \chi^2 = 24.881, P = 0.000; \chi^2 = 34.469, P = 0.000$). ② The expression level of lncRNA PAX8-AS1 in PVB was higher and the expression level of miRNA-1252-5p in PVB was lower in delayed healing group compared to normal healing group at postsurgical week 2 and 4 ($t = 4.742, P = 0.000; t = 2.753, P = 0.006; t = 4.079, P = 0.000; t = 2.538, P = 0.012$). ③ The factors influencing fracture healing after internal fixation for treatment of tibial fractures were analyzed by using generalized estimating equation (GEE), and the results showed that open fracture, high-energy injury as well as increased expression level of lncRNA PAX8-AS1 and decreased expression level of miRNA-1252-5p in PVB at postsurgical week 2 were the factors influencing fracture healing after internal fixation for tibial fractures ($\beta = 29.382, \text{Wald } \chi^2 = 8.589, P = 0.000; \beta = 22.771, \text{Wald } \chi^2 = 9.766, P = 0.000; \beta = 57.418, \text{Wald } \chi^2 = 13.735, P = 0.000; \beta = -81.524, \text{Wald } \chi^2 = 2.392, P = 0.000$). ④ The applied value of expression levels of lncRNA PAX8-AS1 and miRNA-1252-5p in PVB in predicting delayed fracture healing after internal fixation for treatment of tibial fractures was evaluated and analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curve, and the results showed that, at postsurgical week 2, the areas under the ROC curves were 0.728 ($P = 0.000$) and 0.679 ($P = 0.000$), the sensitivities were 74.76% and 53.33%, and the specificities were 62.50% and 75.00% respectively. **Conclusion:** At postsurgical week 2, the increased expression level of lncRNA PAX8-AS1 and the decreased expression level of miRNA-1252-5p in PVB have a certain application value in prediction of delayed fracture healing after internal fixation for treatment of tibial fractures.

Keywords tibial fractures; fracture healing; RNA, long noncoding; microRNAs; forecasting; biomarkers

胫骨骨折是成年人常见的骨折类型,临床主要采用手术治疗。小腿前方软组织薄弱、血供较差,胫骨骨折术后发生骨折延迟愈合或不愈合的风险较高^[1-3]。成骨细胞的分化成熟对新骨形成、骨折愈合至关重要,调控成骨细胞的分化是目前研究骨折延迟愈合发生机制及筛查标志物的主要切入点。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 及微 RNA (microRNA, miRNA) 是近年来在骨代谢领域受到广泛关注的两种非编码 RNA。二者通过调节基因表达的方式调控成骨分化,不仅可作为研究骨折、骨质疏松等疾病发病机制的靶向分子,还可作为评估病情的标志物^[4-5]。为探讨围手术期外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平对胫骨骨折内固定术后骨折愈合的影响,我们进行了本研究,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 以 2018 年 1 月至 2020 年 12 月在宜兴市人民医院接受内固定手术治疗的胫骨骨折患者为研究对象。试验方案经宜兴市人民医院医学伦理委员会审查通过,伦理批件号:[2014]伦审批第

005 号。

1.2 纳入标准 ① 创伤性胫骨骨折;② 单侧骨折;③ 符合钢板内固定或髓内钉内固定的适应证;④ 对本研究方案知情同意,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ① 既往有骨折、骨结核病史者;② 合并骨质疏松、自身免疫性疾病或恶性肿瘤者;③ 有长期应用激素史者;④ 合并其他部位骨折者。

1.4 退出标准 ① 手术非同一组医生完成者;② 采用了钢板内固定或髓内钉内固定以外的内固定方式者;③ 依从性差,未完成随访者。

2 方法

2.1 数据收集方法 收集患者的性别、年龄、骨折类型、损伤类型、手术方式、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史等资料,随访观察骨折愈合情况。骨折类型分为开放性骨折和闭合性骨折。损伤类型中交通事故伤、高处坠落伤等为高能量损伤,摔伤等为低能量损伤。骨折愈合情况判定标准^[6]: 术后 4 个月时,骨折达到临床愈合,X 线表现为骨折断端有连续性骨痂通过,骨折线消失,为正常愈合;X 线表现为骨折断端存在明显间隙,无连续骨痂,且髓腔内存在较多致密

硬化骨质,为延迟愈合。荧光定量 PCR 检测术前及术后 1 周、2 周、4 周、8 周时患者外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 的表达水平。

2.2 分组及评价分析方法 根据术后 4 个月时的骨折愈合情况将患者分为正常愈合组和延迟愈合组。比较 2 组患者的一般资料及手术前后外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平,分析影响骨折愈合的因素,评价外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平对骨折延迟愈合的预测价值。

2.3 数据统计方法 采用 SPSS21.0 统计软件处理数据。2 组患者性别、骨折类型、损伤类型、手术方式、吸烟比例、饮酒比例,以及合并高血压、糖尿病比例的组间比较均采用 χ^2 检验;年龄的组间比较采用 t 检验;手术前后不同时间点 2 组患者外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平的比较采用重复测量数据的方差分析。采用广义估计方程分析影响骨折愈合的因素。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价患者外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平对骨折延迟愈合的预测价值。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 一般结果 共纳入 250 例患者,正常愈合组 210 例、延迟愈合组 40 例。2 组患者年龄、性别、内固定方式、吸烟比例、饮酒比例及合并高血压比例的组间比较,差异均无统计学意义;延迟愈合组合并糖尿病比例、开放性骨折比例、高能量损伤比例均高于正常愈合组。见表 1。

3.2 外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平检测结果 时间因素和分组因素均存在交互效应;手术前后不同时间点间 2 组患者外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平的差异均有统计学意义,即均存在时间效应;术后 2 组患者外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1 表达水平均呈先降低、后升高的趋势,miRNA-1252-5p 表达水平均呈先升高、后降低的趋势,但 2 组的变化趋势均不一致;2 组患者外周血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平组间总体比较,差异均有统计学意义,即均存在分组效应;术后 2 周和术后 4 周时,延迟愈合组外周血中 lncRNA PAX8-AS1 表达水平均高于正常愈合组,miRNA-1252-5p 表达水平均低于正常愈合组。见表 2、表 3。

表 1 2 组胫骨骨折患者一般资料

组别	样本量/ 例	性别/例		年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟史/例		饮酒史/例		合并高血压/例	
		男	女		有	无	有	无	是	否
正常愈合组	210	132	78	46.71 \pm 8.83	78	132	59	151	42	168
延迟愈合组	40	26	14	49.59 \pm 10.39	19	21	14	26	13	27
检验统计量		$\chi^2 = 0.066$		$t = 1.836$	$\chi^2 = 1.518$		$\chi^2 = 0.775$		$\chi^2 = 3.059$	
P 值		0.797		0.068	0.218		0.379		0.080	
组别		合并糖尿病/例		损伤类型/例		骨折类型/例		内固定方式/例		
		是	否	高能量	低能量	开放性	闭合性	钢板	髓内钉	
正常愈合组		18	192	23	187	24	186	108	102	
延迟愈合组		16	24	17	23	20	20	23	17	
检验统计量		$\chi^2 = 28.245$		$\chi^2 = 24.881$		$\chi^2 = 34.469$		$\chi^2 = 0.497$		
P 值		0.000		0.000		0.000		0.481		

表 2 2 组胫骨骨折患者手术前后外周静脉血中长链非编码 RNA PAX8-AS1 表达水平

组别	样本量/ 例	外周静脉血中长链非编码 RNA PAX8-AS1 表达水平($\bar{x} \pm s$)						F 值	P 值
		术前	术后 1 周	术后 2 周	术后 4 周	术后 8 周	合计		
正常愈合组	210	1.00 \pm 0.23	0.84 \pm 0.21	0.66 \pm 0.20	0.77 \pm 0.24	0.87 \pm 0.28	0.83 \pm 0.15	6.582	0.000
延迟愈合组	40	1.04 \pm 0.20	0.90 \pm 0.17	0.82 \pm 0.17	0.88 \pm 0.18	0.94 \pm 0.20	0.92 \pm 0.19	15.961	0.000
合计		1.01 \pm 0.18	0.85 \pm 0.16	0.69 \pm 0.14	0.79 \pm 0.19	0.88 \pm 0.17	0.84 \pm 0.14	12.851 ¹⁾	0.000 ¹⁾
t 值		1.028	1.703	4.742	2.753	1.508	9.392 ¹⁾	$F = 23.485^{2)},$ $P = 0.000^{2)}$	
P 值		0.305	0.090	0.000	0.006	0.133	0.000 ¹⁾		

注:1)主效应的 F 值和 P 值;2)交互效应的 F 值和 P 值。

3.3 胫骨骨折内固定术后骨折愈合影响因素分析结果

广义估计方程分析结果显示,开放性骨折、高能量损伤及术后 2 周时外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1 表达水平升高和 miRNA-1252-5p 表达水平降低是胫骨骨折内固定术后骨折愈合的影响因素。见表 4。

3.4 外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平对胫骨骨折内固定术后骨折延迟愈合的预测价值评价结果

ROC 分析结果显示,术后 2 周时外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1、miRNA-1252-5p 表达水平预测胫骨骨折内固定术后骨折延迟愈合的 ROC 曲线下面积分别为 0.728 ($P=0.000$) 和 0.679 ($P=0.000$), 灵敏度分别为 74.76% 和

53.33%, 特异度分别为 62.50% 和 75.00%。见图 1。

3.5 典型病例 典型病例图片见图 2、图 3。

4 讨论

切开复位内固定手术是临床治疗胫骨骨折的常用方法,受到小腿前方软组织薄弱、血供欠佳等解剖因素,外伤、手术破坏软组织和血供等创伤因素,以及合并糖尿病、开放性骨折等其他因素的影响^[7-9],胫骨骨折内固定术后发生骨折延迟愈合或不愈合的风险较高^[10-12]。因此,对于胫骨骨折内固定术后患者需要早期评估骨折延迟愈合的风险,以制定个体化的术后处理方案,保障手术疗效。

表 3 2 组胫骨骨折患者手术前后外周静脉血中微 RNA-1252-5p 表达水平

组别	样本量/例	外周静脉血中微 RNA-1252-5p 表达水平($\bar{x} \pm s$)						F 值	P 值
		术前	术后 1 周	术后 2 周	术后 4 周	术后 8 周	合计		
正常愈合组	210	1.00 ± 0.24	1.16 ± 0.27	1.35 ± 0.27	1.22 ± 0.28	1.09 ± 0.30	1.16 ± 0.29	5.932	0.000
延迟愈合组	40	1.03 ± 0.27	1.08 ± 0.26	1.16 ± 0.27	1.10 ± 0.24	1.03 ± 0.24	1.08 ± 0.22	14.571	0.000
合计		1.01 ± 0.22	1.15 ± 0.24	1.32 ± 0.25	1.20 ± 0.26	1.08 ± 0.23	1.15 ± 0.17	11.741 ¹⁾	0.000 ¹⁾
t 值		0.710	1.727	4.079	2.538	1.194	7.942 ¹⁾	$F=20.135^{2)}, P=0.000^{2)}$	
P 值		0.478	0.085	0.000	0.012	0.234	0.000 ¹⁾		

注:1)主效应的 F 值和 P 值;2)交互效应的 F 值和 P 值。

表 4 胫骨骨折内固定术后骨折愈合影响因素分析结果

变量	β 值	标准误差	95% Wald 置信区间		Wald χ^2 值	P 值
			下限	上限		
糖尿病	8.692	1.142	-5.582	13.582	2.385	0.185
开放性骨折	29.382	2.034	22.133	42.582	8.589	0.000
高能量损伤	22.771	1.862	15.482	36.482	9.766	0.000
术后 2 周时外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1 ¹⁾ 表达水平	57.418	3.951	32.841	92.572	13.735	0.000
术后 4 周时外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1 ¹⁾ 表达水平	15.509	3.856	-15.862	63.941	11.376	0.171
术后 2 周时外周静脉血中 miRNA-1252-5p ²⁾	-81.524	9.194	-125.521	-64.184	2.392	0.000
术后 4 周时外周静脉血中 miRNA-1252-5p ²⁾	-25.951	7.782	-62.591	12.582	1.485	0.184

注:1)长链非编码 RNA PAX8-AS1;2)微 RNA-1252-5p。

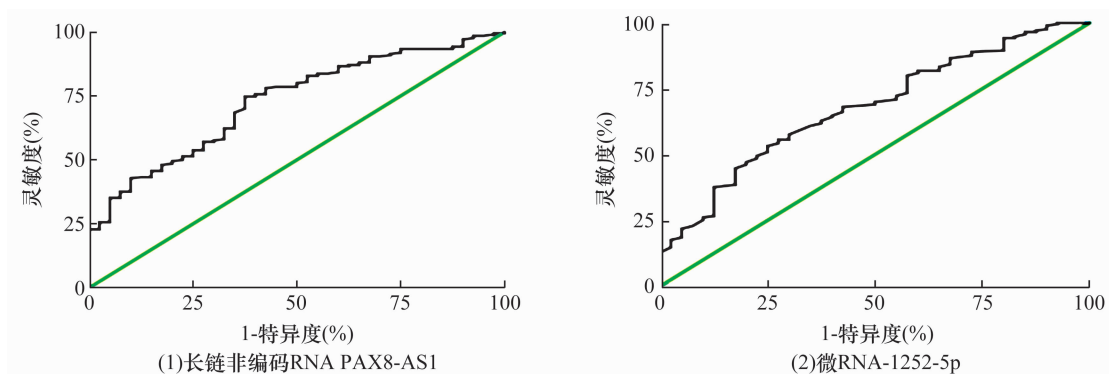


图 1 外周静脉血中长链非编码 RNA PAX8-AS1、微 RNA-1252-5p 表达水平预测骨折延迟愈合的受试者操作特征曲线图



图2 胫骨骨折钢板内固定术后骨折延迟愈合病例手术前后 X 线片

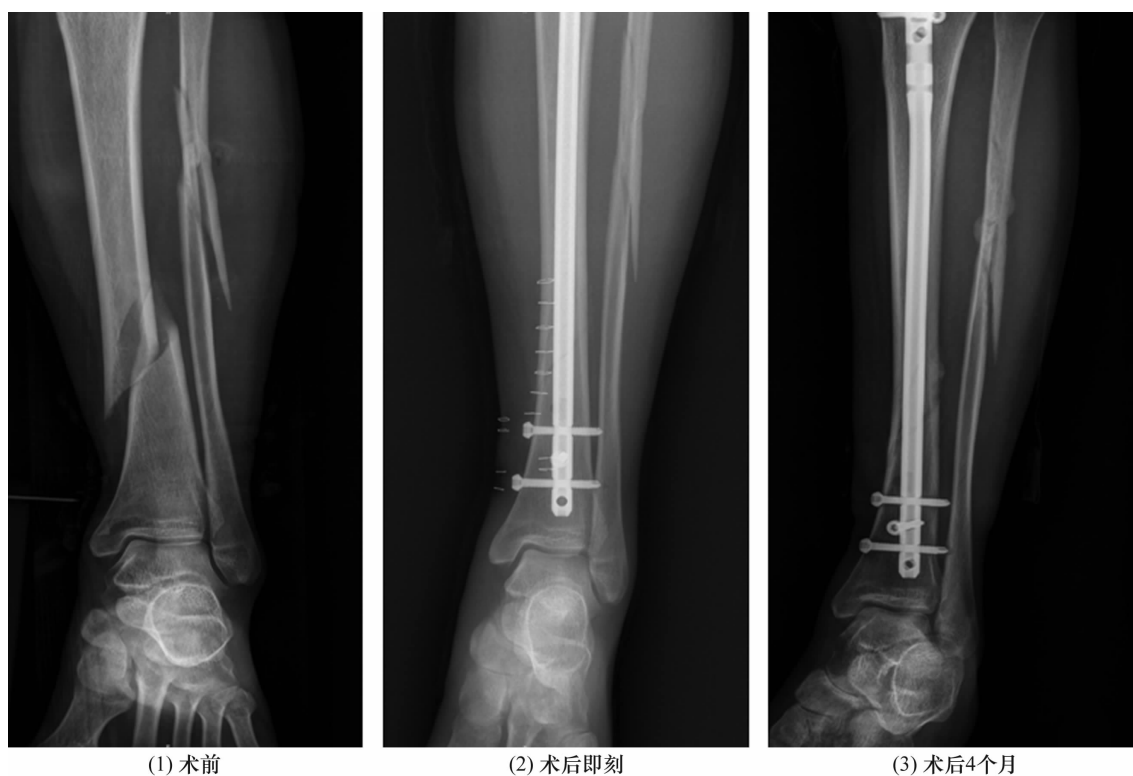


图3 胫骨骨折髓内钉内固定术后骨折正常愈合病例手术前后 X 线片

成骨细胞在骨折局部的增殖、分化有利于新骨生成和骨痂形成,进而促进骨折愈合^[13-16]。LncRNA 是一种长度 200 nt 以上的非编码 RNA,在体内通过“分子海绵”作用吸附 miRNA 并发挥生物学效应。Huang 等^[17]的研究发现,骨质疏松大鼠骨组织中 LncRNA

PAX8-AS1 表达水平增加,miRNA-1252-5p 表达水平降低,敲除 LncRNA PAX8-AS1 能够靶向上调 miRNA-1252-5p 表达水平,促进成骨细胞分化,改善骨质疏松;提示 LncRNA PAX8-AS1/miRNA-1252-5p 轴参与成骨细胞分化的调控。研究^[18-20]发现,骨折后 4 周

或 6 周时血清骨代谢标志物 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列及多种生长因子、黏附分子含量的变化对骨折延迟愈合具有预测价值。但血清标志物的检测时间过晚不利于早期风险评估和干预。

本研究结果表明,胫骨骨折内固定术后 2 周时,外周静脉血中 lncRNA PAX8-AS1 表达水平升高和 miRNA-1252-5p 表达水平降低对预测胫骨骨折内固定术后骨折延迟愈合具有一定的价值。本研究的结果为发现预测胫骨骨折内固定术后骨折延迟愈合的生物标志物提供了依据,也为研究骨折延迟愈合的发生机制提供了新靶点。但关于 LncRNA PAX8-AS1/miRNA-1252-5p 生物轴的上下游调控机制仍需进一步的实验研究。

参考文献

- [1] 宋海波,王剑锋,叶晶华,等. 撑开器复位结合 Schanz 钉撬拨复位在胫骨干多段骨折闭合复位髓内钉内固定治疗中的应用技巧[J]. 中医正骨, 2021, 33(10): 59-61.
- [2] KIZKAPAN T B, MISIR A, OGUZKAYA S, et al. Reliability of radiographic union scale in tibial fractures and modified radiographic union scale in tibial fractures scores in the evaluation of pediatric forearm fracture union[J]. Jt Dis Relat Surg, 2021, 32(1): 185-191.
- [3] 何帮剑,毛强,华江,等. 恒古骨伤愈合剂在胫骨中下段骨折术后的应用及作用机制[J]. 中医正骨, 2020, 32(5): 15-18.
- [4] SILVA A M, MOURA S R, TEIXEIRA J H, et al. Long non-coding RNAs: a missing link in osteoporosis[J]. Bone Res, 2019, 7: 10.
- [5] BOURGERY M, EKHOLM E, FAGERLUND K, et al. Multiple targets identified with genome wide profiling of small RNA and mRNA expression are linked to fracture healing in mice[J]. Bone Rep, 2021, 15: 101115.
- [6] 吴在德,吴肇汉. 外科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 748-759.
- [7] 赵国平,苏伟,赵劲民,等. 影响胫腓骨开放性骨折愈合的多因素分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(14): 1268-1271.
- [8] BAUWENS P H, MALATRAY M, FOURNIER G, et al. Risk factors for complications after primary intramedullary nailing to treat tibial shaft fractures: a cohort study of 184 consecutive patients [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2021, 107(3): 102877.
- [9] WHITING P S, GALAT D D, ZIRKLE L G, et al. Risk factors for infection after intramedullary nailing of open tibial shaft fractures in low- and middle-income countries [J]. J Orthop Trauma, 2019, 33(6): e234-e239.
- [10] 邹光翼,梁伟,周崇斌,等. 胫骨远端后侧多向锁定钢板在旋后外旋型 IV 度踝关节骨折治疗中的应用[J]. 中医正骨, 2019, 31(7): 58-61.
- [11] 朱小龙,徐卫星,盛红枫,等. 微创锁定加压钢板内固定治疗胫骨中下段骨折[J]. 中医正骨, 2019, 31(3): 60-62.
- [12] 章铁琦,许超,陈金洪,等. 小钢板配合髓内钉内固定治疗胫骨中上段多段骨折[J]. 中医正骨, 2019, 31(5): 52-54.
- [13] LI Y, LIU L, LI S, et al. Impaired bone healing by enoxaparin via inhibiting the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells towards osteoblasts [J]. J Bone Miner Metab, 2022, 40(1): 9-19.
- [14] TABATABAI T S, HAJI-GHASEM-KASHANI M, NASIRI M. In vitro osteogenic induction of human adipose stem cells co-treated with betaine/osteogenesis differentiation medium[J]. Mol Biol Res Commun, 2021, 10(2): 93-103.
- [15] 吴钰坤,韩杰,温帅波. 骨折愈合过程中 Runx2 基因的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(14): 2274-2279.
- [16] 张葆鑫,王兴国,郝廷. 成骨细胞、破骨细胞与骨折愈合的相关性研究进展[J]. 中国现代医生, 2017, 55(17): 161-164.
- [17] HUANG C, LI R, YANG C, et al. PAX8-AS1 knockdown facilitates cell growth and inactivates autophagy in osteoblasts via the miRNA-1252-5p/GNB1 axis in osteoporosis [J]. Exp Mol Med, 2021, 53(5): 894-906.
- [18] 葛向荣,马红霞,林继红. 胫骨骨折患者术后血清 IGF-1、 β -CTX、CYR61 蛋白的表达与延迟愈合的关系[J]. 创伤外科杂志, 2020, 22(3): 205-208.
- [19] 刘善明,赵元,陈黎兵,等. 胫骨骨折髓内钉固定术患者血清 FGF-2、IGF-1、sICAM-1 水平与骨折愈合的关系研究[J]. 创伤外科杂志, 2019, 21(11): 846-849.
- [20] 颜春琴,梁娣,何东安. 胫骨骨折术后延迟愈合患者血清黏附分子等水平变化研究[J]. 浙江创伤外科, 2020, 25(6): 1080-1081.

(收稿日期: 2022-04-14 本文编辑: 杨雅)