

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.05.027

血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 水平与股骨颈骨折患者骨折延迟愈合的关系及其预测价值分析*

周 岫 裴 方² 彭大霖¹ 闫梓文¹ 金王亦¹ 王国梁¹ 王 远¹ 郭开今^{2Δ}

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221006; 2 徐州医科大学附属医院骨科 江苏 徐州 221004)

摘要 目的:探讨血清微小核糖核酸(miR)-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 水平与股骨颈骨折患者术后骨折延迟愈合的关系及对术后骨折延迟愈合的预测价值。**方法:**选择 2020 年 1 月~2022 年 10 月在徐州医科大学附属医院行内固定治疗的 292 例新鲜股骨颈骨折患者为研究对象。于术后 4 周复查时,检测患者血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 水平;并根据其骨折愈合情况分为延迟组(n=36)和愈合组(n=256)。采用多因素 Logistic 回归分析股骨颈骨折患者术后骨折延迟愈合的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 对股骨颈骨折患者术后骨折延迟愈合的预测价值。**结果:**术后 4 个月复查时,骨折延迟愈合发生率为 12.33%。两组年龄、吸烟史、合并糖尿病组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。愈合组血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 水平均高于延迟组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁、合并糖尿病、血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 水平降低是股骨颈骨折患者术后骨折延迟愈合的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,三者联合检测的曲线下面积(AUC)(0.95CI)为 0.841(0.738~0.936),高于各指标单独应用时的 AUC,三者联合检测的灵敏度和特异度亦高于单一指标检测。**结论:**血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 在股骨颈骨折术后骨折延迟愈合患者中呈低表达,是骨折延迟愈合的独立危险因素,三者联合检测对股骨颈骨折患者骨折延迟愈合具有较高的预测价值。

关键词:股骨颈骨折;延迟愈合;miR-203a;miR-31-5p;miR-19b-1-5p;预测价值

中图分类号:R683 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)05-949-06

Relationship between Serum miR-203a, miR-31-5p, miR-19b-1-5p Levels and Delayed Healing of Fractures in Patients with Femoral Neck Fractures and its Predictive Value Analysis*

ZHOU Shen¹, PEI Fang², PENG Da-lin¹, YAN Zi-wen¹, JIN Wang-yi¹, WANG Guo-liang¹, WANG Yuan¹, GUO Kai-jin^{2Δ}

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China;

2 Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221004, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between serum microribonucleic acid (miR)-203a, miR-31-5p, miR-19b-1-5p levels and delayed healing of fractures after operation in patients with femoral neck fractures and its predictive value for delayed healing of fractures after operation. **Methods:** 292 patients with fresh femoral neck fractures who were underwent internal fixation treatment at Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2020 to October 2022 were selected as research subjects. At the followed up examination 4 weeks after operation, the patient's serum miR-203a, miR-31-5p, and miR-19b-1-5p levels were detected, and patients were divided into delayed group (n=36) and healing group (n=256) according to their fractures healing status. The influencing factors of delayed healing of fractures after operation in patients with femoral neck fractures was analyzed by the multivariate Logistic regression. The predictive value of serum miR-203a, miR-31-5p, and miR-19b-1-5p for delayed healing of fractures after operation in patients with femoral neck fractures was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** At the followed up examination 4 months after operation, and the incidence of delayed healing of fractures was 12.33%. There were significant differences in age, smoking history and combined with diabetes between two groups ($P<0.05$). The serum miR-203a, miR-31-5p, and miR-19b-1-5p levels in healing group were higher than those in delayed group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age greater than or equal to 60 years old, combined with diabetes, reduced levels of serum miR-203a, miR-31-5p, miR-19b-1-5p were independent risk factors for delayed healing of fractures after operation in patients with femoral neck fractures ($P<0.05$). ROC results showed that the area under the curve (AUC) (0.95CI) of the three indicators joint detected was 0.841 (0.738~0.936), which was higher than the AUC when each indicator was applied separately, and the sensitivity and specificity of the three indicators joint detection were also higher than those of single indicator detected. **Conclusion:** Serum miR-203a, miR-31-5p, and miR-19b-1-5p are low expressed in patients with delayed

* 基金项目:江苏省卫生计生委面上项目(H2017081)

作者简介:周岫(1998-),男,在读硕士研究生,从事骨关节疾病方向的研究,E-mail: xyfyzhoushen@163.com

Δ 通讯作者:郭开今(1960-),男,博士,主任医师,博士生导师,从事骨关节疾病方向的研究,E-mail: kaijinguo@163.com

(收稿日期:2023-08-05 接受日期:2023-08-28)

healing of fractures after operation of femoral neck fractures, which are independent risk factors for delayed healing of fractures, and the three indicators joint detection has high predictive value for delayed healing of fractures in patients with femoral neck fractures.

Key words: Femoral neck fractures; Delayed healing; MiR-203a; MiR-31-5p; MiR-19b-1-5p; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R683 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)05-949-06

前言

股骨颈骨折是目前临床上常见的骨折类型之一,约占全身骨折的 3.6%^[1]。由于车祸、外伤等原因,股骨颈骨折的发病率不断增加,大多数骨折愈合后结构和骨功能完全恢复,然而,约 10%的骨折患者最终出现愈合异常,可导致患者病程延长、生活质量下降和医疗负担加重^[2,3]。因此寻找可预测骨折延迟愈合的血清标志物有助于指导临床进行及时干预,以改善患者的预后。相关研究显示,炎症反应失衡、成骨细胞和软骨细胞增殖和分化降低、功能降低和血管化改变被认为是骨折延迟愈合的可能致病机制^[4]。微小核糖核酸(miRNA)是一类调节基因表达的非编码 RNA 分子,其可通过炎症参与骨关节炎等骨性疾病的 发生发展^[5]。有研究表明,miRNA 可调节成骨细胞、软骨细胞和破骨细胞的分化和功能,在骨形成、再吸收、重塑和修复中具有重要作用^[6]。miR-203a 是一种特异性表达的 miRNA,调控 miR-203a/FOS 轴与绝经后糖尿病女性的骨折风险和骨骼健康相关^[7]。有报道证实,miR-31-5p 在骨关节炎患者中水平下调,可通过炎症反应影响成骨细胞分化从而参与骨类疾病的发生发展^[8]。miR-19b-1-5p 在心血管系统的发育和细胞增殖中发挥重要作用^[9],提示其可能通过血管生成影响骨折愈合。本研究探讨股骨颈骨折患者血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 水平与股骨颈骨折延迟愈合的关系及其预测价值,旨在为临床防治提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 1 月~2022 年 10 月在徐州医科大学附属医院行内固定治疗的 292 例新鲜股骨颈骨折患者作为研究对象。

男 119 例,女 173 例;年龄 28~79 岁,平均年龄(58.75±6.71)岁;骨折原因:交通事故伤 97 例,高空坠落 77 例,跌倒 65 例,其它 53 例;骨折类型:开放性骨折 137 例,闭合性骨折 155 例;合并基础疾病:高血压 65 例,糖尿病 70 例,冠心病 57 例;手术方式:钢板内固定 152 例,髓内钉固定 140 例。纳入标准:(1)经 X 线、电子计算机断层扫描(CT)检查明确诊断为单侧股骨颈骨折的患者;(2)年龄≥ 18 周岁;(3)骨折前无损伤患侧髋关节活动受限的因素;(4)知情同意本研究,签署同意书;(5)住院接受内固定手术治疗。排除标准:(1)既往骨折病史或骨科手术史;(2)合并重要脏器功能障碍、恶性肿瘤;(3)感染性病变、急性胃肠道炎症、免疫和血液系统疾病;(4)合并骨代谢疾病。本研究获得徐州医科大学附属医院伦理委员会审核批准。

1.2 骨折延迟愈合诊断标准^[10]及分组

愈合:骨折在 4 个月内能按照骨折愈合过程形成骨痂的为骨折正常愈合(愈合组);延迟愈合:骨折超过 4 个月仍无愈合迹象甚至骨折断端发生骨萎缩的,为骨折延迟愈合(延迟组),其 X 线上存在明显骨折线,无明显或少骨痂形成。术后 4 个月复查,292 例患者根据是否存在骨折延迟愈合分为延迟组和愈合组。

1.3 血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 检测

于术后 4 周复查时,抽取两组患者清晨空腹外周静脉血 5 mL,经 3000 r/min,离心半径 15 cm,离心时间 15 min,取上清液置于冰箱中保存备用。取血清样本,采用 miRNA 分离试剂盒提取总 RNA,SuperScriptTM II 试剂盒逆转录合成互补脱氧核糖核酸(cDNA)。聚合酶链式反应(PCR)反应条件:95 ℃ 10 s, 95 ℃ 5 s, 60 ℃ 20 s,共 40 个循环,以 U6 为内参。采用 2^{-ΔΔCt}法计算 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 的相对表达量。以上设备及配套试剂均购自瑞士罗氏公司。见表 1。

表 1 引物设计
Table 1 Primer design

Gene	Primer sequence(5'-3')
miR-203a	F:CTTTATACTCTDCGTGCTCCCG
	R:GTAGAGTAATCAGTAACCTTGG
miR-31-5p	F:CGGGCAGGCAAGATGCTGGC
	R:CAGCCACAAAAGAGCACAAAT
miR-19b-1-5p	F:ACCTGTGCAATCCATG
	R:TGCGTGTCTGGAGTC
U6	F:GCTTCGGCAGCACATATACTAAAA
	R:CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT

1.4 资料收集

收集所有患者的一般资料,包括性别、年龄、损伤侧别、骨折原因、骨折类型、吸烟史、合并基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病)、骨质疏松、手术方式。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验(或校正 t 检验)。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检

验(或校正卡方检验)。多因素 Logistic 逐步回归分析股骨颈骨折患者术后骨折延迟愈合的影响因素,并据以构建多因子联合应用的 Log P 回归风险预测模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 对股骨颈骨折患者术后骨折延迟愈合的预测价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 2 两组血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum miR-203a, miR-31-5p, and miR-19b-1-5p expression between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	miR-203a	miR-31-5p	miR-19b-1-5p
Delayed group(n=36)	1.63±0.52	1.53±0.38	1.28±0.55
Healing group(n=256)	4.89±0.95	6.17±1.25	4.37±0.67
<i>t</i>	-31.031	-46.136	-26.435
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

2.2 两组一般资料比较

两组年龄、吸烟史、合并糖尿病比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组性别、损伤机制、骨折类型、合并高血压、合并冠心病、骨质疏松、手术方式比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 多因素 Logistic 回归模型分析股骨颈骨折患者术后延迟愈合的影响因素

以骨折是否正常愈合为因变量(正常愈合=0,延迟愈合=1),以表 2、表 3 中差异有统计学意义的糖尿病(不合并=0,合并=1)、年龄(<60 岁=0, ≥ 60 岁=1)、吸烟史(有=0,无=1)、血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p(均为连续性变量,原值输入)水平为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析,并采用逐步后退法($\alpha_{\text{进}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$)。回归结果:年龄(≥ 60 岁)、合并糖尿病、血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 水平降低是股骨颈骨折患者术后延迟愈合的独立危险因素($OR>1, P<0.05$)。见表 4。

2.4 血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 单一或联合应用对股骨颈骨折患者术后延迟愈合的预测价值

以本研究延迟愈合组为阳性样本, $n=36$; 正常愈合组为阴性样本, $n=256$),血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 等两指标水平为预测指标,对股骨颈骨折患者术后延迟愈合的预测价值进行 ROC 曲线分析。三指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合之 ROC 曲线计算曲线下面积(AUC)和各项参数。结果显示:三项指标均有一定的预测效能:AUC(0.95CI)分别为 0.759(0.585~0.915)、0.737(0.512~0.965)、0.660(0.332~0.983)。三指标的联合应用采用 Log P 模型,即直接应用前述 Logistic 回归结果,构建三因子联合应用的回归预测模型。以模型值 $\ln(P/1-P)=-0.711 \times \text{miR-203a}-0.574 \times \text{miR-31-5p}-0.465 \times \text{miR-19b-1-5p}$ 为联合应用的虚拟概率量指标,仿上节进行 ROC 分析。结果显示:AUC(0.95CI)为 0.841(0.738~0.936),较之三指标的单独应用,其预测效能明显提高。见表 5 和图 1。

3 讨论

2 结果

2.1 两组血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 表达比较

术后 4 个月复查时,骨折延迟愈合者 36 例(延迟组),骨折延迟愈合发生率为 12.33%,骨折正常愈合者 256 例(愈合组)。愈合组患者血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 水平平均高于延迟组($P<0.05$)。见表 2。

骨折延迟愈合指的是骨折在正常愈合时间内未达到愈合情况^[1],若在骨折治疗中可对延迟愈合进行预测,指导临床采取有效的干预措施,对于改善股骨颈骨折患者预后,减轻患者痛苦具有重要的意义。miRNA 是转录后可调节基因表达的内源性 RNA,参与了如细胞增殖、分化、凋亡等生理过程,在多种疾病中具有作为预测、诊断性生物标志物的潜力^[2]。近年来研究发现,miRNA 已成为骨折愈合复杂过程中的关键调控因子^[3]。骨折愈合过程可分为三个重叠的阶段:炎症、修复和重塑,炎症反应失衡、成骨细胞和软骨细胞增殖和分化降低、功能降低和血管化改变被认为是骨折延迟愈合的可能致病机制^[4]。因此,寻找与股骨颈骨折延迟愈合相关的血清标志物,对于改善患者预后具有积极意义。

本研究发现,延迟患者血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 水平降低,可能是分别通过机体的炎症反应、骨细胞分化和血管化改变在骨折愈合过程中发挥重要作用。其次,Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 水平降低是股骨颈骨折术后延迟愈合的危险因素,三者对于股骨颈骨折术后延迟愈合具有较高的预测价值,可能作为股骨颈骨折术后预后评估的潜在标志物。

炎症是骨折愈合过程中的一个关键因素,炎症反应可导致骨吸收增加和骨形成抑制^[5]。炎症细胞(多形核白细胞和单核-巨噬细胞-破骨细胞系的细胞)和与骨愈合相关的细胞(间充质干细胞-成骨细胞系的细胞和血管系的细胞)之间的相互作用对骨的形成、修复和重塑至关重要^[6]。骨折部位炎症反应紊乱导致血管化受损,骨形成减少,破骨细胞功能紊乱,最终导致骨折愈合延迟或骨不连^[6]。刘明宗等^[7]研究显示,过表达 miR-31-5p 可减轻脂多糖诱导的 BEAS-2B 细胞凋亡以及促炎因子肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6 的分泌。陈兴等^[8]研究显示,miR-203 对脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞释放炎症因子和氧化应激具有抑制作用,机制可能与下调 NF- κ B 信号通路有关。综上,血清 miR-203a、miR-31-5p 可能通过调节炎症在骨折愈合过程中发挥重要作用。

成骨细胞和软骨细胞,通过软骨内成骨和膜内成骨介导骨形成^[9]。miRNA 可以调节成骨细胞和间充质前体细胞中的许

表 3 两组一般资料比较 例(%)

Table 3 Comparison of general information between two groups case(%)

Clinical datas	Delayed group(n=36)	Healing group (n=256)	χ^2	P
Gender			0.014	0.905
Male	15(41.67)	104(40.63)		
Female	21(58.33)	152(59.37)		
Age			5.983	0.014
<60 years old	12(33.33)	141(55.08)		
≥ 60 years old	24(66.67)	115(44.92)		
Damage side				
Left side	17(47.22)	132(51.56)	0.238	0.626
Right side	19(52.78)	124(48.44)		
Causes of fractures			0.042	0.921
Traffic accident	11(30.56)	86(33.59)		
Falling from height	9(25.00)	68(26.56)		
Fall	8(22.22)	57(22.27)		
Other	8(22.22)	45(17.58)		
Fracture type			2.149	0.143
Open	21(58.33)	116(45.31)		
Closed	15(41.67)	140(54.69)		
Smoking history			4.597	0.032
Yes	25(69.44)	129(50.39)		
No	11(30.56)	127(49.61)		
Merge underlying diseases				
Hypertension	12(33.33)	53(20.70)	2.909	0.088
Diabetes	19(52.78)	51(19.92)	18.694	0.000
Coronary disease	10(27.78)	47(18.36)	1.782	0.182
Osteoporosis			0.696	0.404
Yes	13(36.11)	75(29.30)		
No	23(63.89)	181(70.70)		
Modus operation			0.009	0.926
Plate fixation	19(52.78)	133(51.95)		
Intramedullary nail fixation	17(47.22)	123(48.05)		

表 4 多因素 Logistic 回归模型分析股骨颈骨折患者术后延迟愈合的影响因素

Table 4 Multivariate logistic regression model analysis of influencing factors for postoperative delayed healing in patients with femoral neck fractures

Indexes	β	Se	Wald χ^2	P	OR	OR 0.95CI
Constant	-0.232	0.099	5.476	0.019	0.793	0.653~0.963
Combined with diabetes	0.855	0.228	14.036	0.000	2.352	1.503~3.678
Age≥ 60 years old	0.540	0.238	5.161	0.023	1.716	1.077~2.734
miR-203a	-0.711	0.165	18.560	0.000	0.491	0.355~0.679
miR-31-5p	-0.574	0.195	8.635	0.003	0.563	0.384~0.826
miR-19b-1-5p	-0.465	0.170	7.481	0.006	0.628	0.450~0.877

表 5 血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 单一或联合应用对股骨颈骨折患者术后延迟愈合的预测价值
Table 5 Predictive value of serum miR-203a, miR-31-5p, and miR-19b-1-5p alone or in combination for delayed healing
in patients with femoral neck fractures after surgery

Indexes	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Youden index	Accuracy(n/N)
miR-203a	0.759(0.585~0.915)	3.2	0.750(27/36)	0.730(187/256)	0.480	0.733(214/292)
miR-31-5p	0.737(0.512~0.965)	4.0	0.806(29/36)	0.684(175/256)	0.490	0.699(204/292)
miR-19b-1-5p	0.660(0.332~0.983)	3.0	0.694(25/36)	0.629(161/256)	0.323	0.637(186/292)
Combination	0.841(0.738~0.936)	-6.0	0.861(31/36)	0.816(209/256)	0.677	0.822(240/292)

Note: The thresholds are rounded appropriately according to clinical practice.

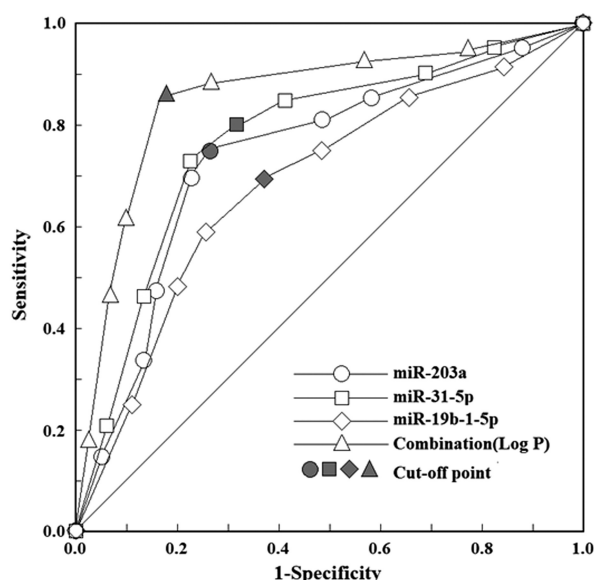


图 1 血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 单一或联合应用对股骨颈骨折患者术后延迟愈合预测价值的 ROC 曲线图

Fig. 1 ROC curve of the predictive value of serum miR-203a, miR-31-5p, and miR-19b-1-5p alone or in combination for delayed healing in patients with femoral neck fractures after surgery

多过程,包括细胞迁移、分化、增殖和死亡,其在转录后水平调控基因表达,并调节骨形成和重塑^[20]。miRNA 的失调可能是萎缩性骨不连骨折成骨功能障碍的基础^[20]。文良华等^[21]研究显示,miR-31-5p 下调表达介导骨关节炎软骨细胞增殖受限和凋亡发生,有助于维持关节软骨的稳态,可能参与骨关节炎的发病。付洪海等^[22]研究显示,miR-31-5p 可以激活骨髓干细胞的低氧诱导因子-1 α /19-kDa 相互作用蛋白 3 信号通路及自噬反应,在骨再生过程中发挥作用,另外 miR-31-5p 通过调控骨髓间充质干细胞的缺氧反应和细胞骨架蛋白表达,影响成骨细胞分化。陈顺玲等^[23]研究显示,上调 miR-19b 可通过调控 Ras 同源基因家族成员/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶通路蛋白来改善骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化,促进骨质矿化,有利于骨质生成。miR-203 通过上调 Mx2 以及激活丝裂原活化蛋白激酶/转录激活因子通路提高 MC3T3-E1 细胞活力,促进细胞的增殖、迁移和成骨分化,并且 miR-203 水平随着时间的延长而升高^[24]。我们推测,血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 通过破骨细胞的再生和新的膜内成骨影响骨重建。

骨折愈合过程中血管生成和骨形成是耦合的,骨折中的缺氧和随后生成的血管生成因子是骨折成功愈合的关键^[25]。

miR-203a-3p 可以直接或间接靶向血管内皮生长因子(VEGF) A 调控肿瘤血管生成,下调的 miR-203a-3p 通过直接结合抑制 VEGF-A 的转录,并影响关键下游效应分子的表达,间接降低 Notch1、VEGF 受体 2(VEGFR2)和卵泡抑素样蛋白 1(Hes1)的水平,从而在体外抑制肺微血管内皮细胞的血管生成能力^[26]。上调 miR-31-5p 的水平促进血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移,是调节血管功能和促进血管重塑的关键^[27]。miR-31-5p 可以通过结合 HIF1AN mRNA 3'UTR 的保守互补序列来抑制 HIF1AN 的表达,miR-31-5p 过表达促进内皮细胞增殖、迁移和血管生成;miR-31-5p 还可以通过改善内皮细胞功能和促进血管生成来加速糖尿病创面愈合^[28]。在子宫内膜异位症患者子宫内膜组织中 miR-19b-1-5p 的表达水平显著升高,调节 VEGFA、EGFR2、PTEN 和 CXCR4 的表达,较高的血管生成和蛋白水解活性可能促进子宫内膜细胞在异位部位的着床^[29]。血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 可能通过影响 VEGF 的表达,促进血管新生进而加速骨折愈合过程。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 的 AUC 分别为 0.759、0.737、0.660,表明三者对股骨颈骨折术后愈合均有一定的预测价值。三者联合预测的 AUC 为 0.841,提示三者联合可显著提高预测效能。

综上所述,血清 miR-203a、miR-31-5p、miR-19b-1-5p 在股骨颈骨折患者术后延迟愈合患者中呈低表达,是股骨颈骨折患者术后延迟愈合的危险因素,三者联合检测对预测股骨颈骨折术后延迟愈合具有较高的价值,有望成为潜在的评估临床股骨颈骨折患者术后延迟愈合的辅助指标。

参考文献(References)

- [1] 舒杉,庄乐彬,王钢,等.成年人股骨颈骨折分型的研究进展[J].中华创伤骨科杂志,2022,24(3):272-276.
- [2] 梁浩然,周新,杨彦飞,等.青壮年股骨颈骨折内固定后股骨头坏死的发病机制[J].中国组织工程研究,2022,26(3):456-460.
- [3] 章其祥,陈向阳,吴继彬,等.直接前方入路与后外侧入路全髋关节置换治疗股骨颈骨折的疗效比较及术后髋关节功能的影响因素分析[J].现代生物医学进展,2023,23(4):766-771.
- [4] 杨楠,陈跃平,章晓云.分子信号通路及细胞层面的骨折愈合机制[J].中国组织工程研究,2019,23(20):3188-3194.
- [5] 王亮,张虎林,汪小敏,等.miRNA 在骨关节炎发病中的作用及临床应用研究进展[J].风湿病与关节炎,2022,11(8):66-71.
- [6] Gao Y, Patil S, Qian A. The Role of MicroRNAs in Bone Metabolism and Disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6081.
- [7] Chen YS, Kang XR, Zhou ZH, et al. MiR-1908/EXO1 and

- MiR-203a/FOS, regulated by *scd1*, are associated with fracture risk and bone health in postmenopausal diabetic women [J]. *Aging* (Albany NY), 2020, 12(10): 9549-9584.
- [8] Costa V, De Fine M, Carina V, et al. How miR-31-5p and miR-33a-5p Regulates SP1/CX43 Expression in Osteoarthritis Disease: Preliminary Insights[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2471.
- [9] Singh S, de Ronde MWJ, Creemers EE, et al. Low miR-19b-1-5p Expression Is Related to Aspirin Resistance and Major Adverse Cardio- Cerebrovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(2): e017120.
- [10] 陈磊, 刘黎军, 张胜利, 等. 骨折延迟愈合相关 miRNAs 检测 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(4): 574-577.
- [11] 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.
- [12] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [13] Komatsu DE, Duque E, Hadjiargyrou M. MicroRNAs and fracture healing: Pre-clinical studies[J]. *Bone*, 2021, 37(143): 115758.
- [14] Cheng C, Shoback D. Mechanisms Underlying Normal Fracture Healing and Risk Factors for Delayed Healing [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2019, 17(1): 36-47.
- [15] ElHawary H, Baradaran A, Abi-Rafeh J, et al. Bone Healing and Inflammation: Principles of Fracture and Repair[J]. *Semin Plast Surg*, 2021, 35(3): 198-203.
- [16] Bahney CS, Zondervan RL, Allison P, et al. Cellular biology of fracture healing[J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(1): 35-50.
- [17] 刘明宗, 刘于嵩, 龙国利, 等. 川芎嗪调控 miR-31-5p/Ednrb 通路抑制人肺泡上皮细胞 BEAS-2B 凋亡和炎症反应[J]. 中成药, 2021, 43(3): 617-624.
- [18] 陈兴, 史明, 李丁. miR-203 对 LPS 诱导的肺泡巨噬细胞释放炎症因子和氧化应激的影响[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(1): 65-69.
- [19] 冯志国, 孙海飏, 韩晓强. 长链非编码 RNA 对骨相关细胞增殖、分化、凋亡的调控[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(1): 112-118.
- [20] Mohanapriya R, Akshaya RL, Selvamurugan N. A regulatory role of circRNA-miRNA-mRNA network in osteoblast differentiation [J]. *Biochimie*, 2022, 193: 137-147.
- [21] 文良华, 陈世华, 寿折星. miR-31-5p 靶向 Notch1 调节骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡的作用[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(5): 421-426.
- [22] 付洪海, 孙乐刚, 丁昌成, 等. miR-31-5p 对牙髓干细胞 HIF-1 α /BNIP3 信号通路及成骨相关因子表达的影响[J]. 上海口腔医学, 2022, 31(3): 237-242.
- [23] 陈顺玲, 许和贵, 朱旭, 等. 基于 RhoA/ROCK 信号通路研究上调 miR-19b 对 MSCs 成骨分化的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1189-1193.
- [24] Liu H, Chen B, Li Y. microRNA-203 promotes proliferation, differentiation, and migration of osteoblasts by upregulation of Msh homeobox 2[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17639-17648.
- [25] Mick P, Fischer C. Delayed Fracture Healing [J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2022, 26(3): 329-337.
- [26] Cai W, Liu S, Liu Z, et al. Downregulation of lung miR-203a-3p expression by high-altitude hypoxia enhances VEGF/Notch signaling [J]. *Aging* (Albany NY), 2020, 12(5): 4247-4267.
- [27] Zhou B, Wu N, Yan Y, et al. Angiotensin II-induced miR-31-5p upregulation promotes vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 419(1): 113303.
- [28] Yan C, Chen J, Wang C, et al. Milk exosomes-mediated miR-31-5p delivery accelerates diabetic wound healing through promoting angiogenesis[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 214-228.
- [29] Yang RQ, Teng H, Xu XH, et al. Microarray analysis of microRNA deregulation and angiogenesis-related proteins in endometriosis [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): 15027826.

(上接第 948 页)

- [24] Gitimoghaddam M, Chichkine N, McArthur L, et al. Applied Behavior Analysis in Children and Youth with Autism Spectrum Disorders: A Scoping Review [J]. *Perspect Behav Sci*, 2022, 45(3): 521-557.
- [25] Schoen SA, Lane SJ, Mailloux Z, et al. A systematic review of ayres sensory integration intervention for children with autism [J]. *Autism Res*, 2019, 12(1): 6-19.
- [26] Xu W, Yao J, Liu W. Intervention Effect of Sensory Integration Training on the Behaviors and Quality of Life of Children with Autism[J]. *Psychiatr Danub*, 2019, 31(3): 340-346.
- [27] Abdel Ghafar MA, Abdelraouf OR, Abdelgalil AA, et al. Quantitative Assessment of Sensory Integration and Balance in Children with Autism Spectrum Disorders: Cross-Sectional Study [J]. *Children* (Basel), 2022, 9(3): 353.
- [28] 唐艺嘉, 王紫惊, 姜艳蕊, 等. 孤独症谱系障碍儿童睡眠障碍临床实践相关指南解读[J]. 中国全科医学, 2022, 25(21): 2563-2568.
- [29] Cortese S, Wang F, Angriman M, et al. Sleep Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Diagnosis, Epidemiology, and Management[J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(4): 415-423.
- [30] Hatch B, Nordahl CW, Schwichtenberg AJ, et al. Factor Structure of the Children's Sleep Habits Questionnaire in Young Children with and Without Autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2021, 51(9): 3126-3137.