

Doi:10.13621/j.1001-5949.2023.04.0315

· 临床研究 ·

胫骨骨折患者术后延迟愈合危险因素及对策研究

赵治龙, 杨艺民, 张彦龙

[摘要] **目的** 探讨影响胫骨骨折患者术后延迟愈合的相关因素,并提出相应对策。**方法** 选取经内固定术治疗的胫骨骨折患者 98 例,根据术后 6 个月门诊复查结果分为延迟愈合组($n=14$)和正常愈合组($n=84$)。进行胫骨骨折患者术后愈合延迟危险因素多因素 logistic 回归分析,并提出相关对策。**结果** 延迟愈合组年龄 ≥ 60 岁、吸烟、合并糖尿病、术后应用非甾体消炎药、术后完全负重时间 >3 个月、术后局部感染、术后筋膜室综合征患者比例及术后血清血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平高于正常愈合组,术后人血清白蛋白水平低于正常愈合组($P<0.05$)。吸烟、合并糖尿病、术后应用非甾体消炎药、术后人血清白蛋白水平降低、术后血清 VCAM-1 水平和 TNF- α 水平升高、术后局部感染均为胫骨骨折患者术后延迟愈合的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 吸烟、合并糖尿病、术后应用非甾体消炎药、术后人血清白蛋白水平降低、术后血清 VCAM-1 水平升高、术后血清 TNF- α 水平升高、术后局部感染均是影响胫骨骨折患者术后延迟愈合的危险因素,临床可通过相关措施在一定程度上降低其风险。

[关键词] 胫骨骨折;延迟愈合;危险因素;预防对策

[中图分类号] R687.3 **[文献标识码]** A

Study on the risk factors and countermeasures of delayed healing in patients with tibial fractures after surgery

ZHAO Zhilong, YANG Yimin, ZHANG Yanlong. Department of Orthopedics, People's Hospital of Guyuan, Guyuan 756000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the factors associated with delayed healing in patients with tibial fractures after surgery, and to propose appropriate countermeasures. **Methods** Ninety-eight patients with tibial fractures treated by internal fixation were selected and divided into delayed healing group ($n=14$) and normal healing group ($n=84$) according to the results of the 6 months postoperative outpatient review. Multi-factor logistic regression analysis was conducted to analyze the risk factors for delayed postoperative healing in patients with tibial fractures, and relevant countermeasures were proposed. **Results** In the delayed healing group, age ≥ 60 years, smoking, diabetes mellitus, postoperative application of non-steroidal anti-inflammatory drugs, total weight-bearing time >3 months, postoperative local infection, postoperative fascial compartment syndrome, and the serum levels of VCAM-1 and TNF- α were higher than those in the normal healing group. In the delayed healing group, the cell adhesion molecule of VCAM-1 and TNF- α were significantly higher than those in the control group, the level of ALB after operation was lower than that in normal healing group ($P<0.05$). Smoking, diabetes mellitus, postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, decreased postoperative ALB levels, increased serum levels of VCAM-1 and TNF- α , and postoperative local infection were independent risk factors for delayed union of tibial fractures ($P<0.05$). **Conclusion** Smoking, combined diabetes, postoperative application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, decreased postoperative serum albumin level, increased postoperative serum VCAM-1 level, increased postoperative serum TNF- α level, and postoperative local infection are all risk factors for delayed healing in patients with tibial fractures, and clinical measures can be taken to reduce their risk to a certain extent.

[Key words] Tibial fracture; Delayed healing; Risk factors; Preventive measures

胫骨骨折包括胫骨干骨折、胫骨平台骨折和胫骨远端骨折,分别占成人全身骨折的 4.0%、1.7% 和 1.0%^[1]。胫骨骨折软组织损伤严重,治疗难度较大,易遗留创伤性关节炎等后遗症^[2]。手术是临床上治疗胫骨骨折的主要手段,通过切开复位外固定或切开复位内固定来保持患者胫骨稳定性,恢复其对线、对位及相关功能^[3]。通常胫骨骨折患者术后 12 周左右会有骨痂生长,70~80 d 即可达到临床愈合,但临床研究发现,即便是骨折程度相似的患者,

其骨折愈合速度也存在一定差异^[4]。有报道显示,部分胫骨骨折患者术后出现骨折延迟愈合甚至不愈合情况的发生率约为 5%~20%^[5]。骨折愈合速度与多种因素有关,但以往研究提出的影响骨折患者术后愈合速度的危险因素之间多存有一定差异。鉴于此,本研究通过探讨胫骨骨折患者术后延迟愈合的危险因素,并提出相应预防对策,以期降低该类患者术后延迟愈合发生风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在宁夏固原市人民医院骨科行内固定术治疗的 98 例胫骨

[基金项目] 宁夏重点研发计划一般项目(2018BEG03055)

[作者单位] 宁夏固原市人民医院骨科,宁夏 固原 756000

骨折患者为研究对象,其中男性 66 例,女性 32 例;年龄 20~78 岁,平均(45.28±20.43)岁;胫骨平台骨折 49 例,胫骨干骨折 20 例,胫骨远端骨折 29 例;车祸伤 46 例,运动伤 39 例,高空坠落伤 13 例;开放性骨折 20 例(I 型 12 例,II 型 8 例),闭合性骨折 78 例。

1.1.1 纳入标准:具有明显局部疼痛、肿胀、功能障碍等症状者;有典型外伤史,经体格检查、X 线、CT 或 MRI 等影像学检查明确诊断为胫骨骨折者;术后 6 个月均进行门诊复查者;均采用内固定术治疗者。

1.1.2 排除标准:鉴别诊断为骨样骨瘤、局部骨感染、早期骨肿瘤者;多发伤或复合伤者;合并陈旧性骨折、其他关节内骨折或骨质疏松者;合并血液系统疾病、自身免疫性疾病或其他部位恶性肿瘤疾病者;存在严重器官功能不全或凝血功能障碍者。

1.2 分组方法:根据术后 6 个月门诊复查结果将所有患者分为延迟愈合组(14 例)和正常愈合组(84 例)。

1.3 延迟愈合判断标准^[6]:内固定术后 6 个月仍存在小腿疼痛、肿胀和畸形,X 线片示骨折线清晰可见,骨折端无骨痂或极少骨痂生成,或骨痂分别生长不融合,或者大量骨软骨组织生成并发骨化性肌炎。

1.4 临床资料收集:记录患者性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟饮酒情况、骨折部位、骨折原因、损伤类型、骨折 AO 分型、合并基础疾病、骨折至手术时间、手术方式、手术时间、术中出血量、术后用药时间、术后应用非甾体消炎药、术后完全负重时间、术后人血清白蛋白水平、术后血清血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平、术后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、术后并发症、住院时间。其中血清学指标均于术后 3 d 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒购于武汉赛培生物科技有限公司,均严格按照说明书进行操作。

1.5 统计学方法:采用 SPSS 27.0 统计软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异分析采用独立样本 t 检验;计数资料采用率(%)表示,组间差异分析采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归分析筛选影响胫骨骨折患者术后愈合延迟的危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 延迟愈合组和正常愈合组临床资料比较:延迟愈合组年龄 ≥ 60 岁、吸烟、合并糖尿病、术后应用非甾体消炎药、术后完全负重时间 > 3 个月、术后局部感染、术后筋膜室综合征患者比例及术后血清 VCAM-1、TNF- α 水平均高于正常愈合组($P < 0.05$);延迟愈合组术后人血清白蛋白水平低于正常愈合组($P < 0.05$);延迟愈合组与正常愈合组性别、BMI、骨折部位、骨折原因、损伤类型、骨折 AO 分型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 延迟愈合组和正常愈合组临床资料比较

临床资料	延迟愈合组 (n=14)	正常愈合组 (n=84)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
性别[n(%)]				
男	10(71.43)	56(66.67)	0.124	>0.05
女	4(28.57)	28(33.33)		
年龄[n(%)]				
≥ 60 岁	9(64.29)	25(29.76)	6.313	<0.05
< 60 岁	5(35.71)	59(70.24)		
BMI[n(%)]				
≥ 25 kg/m ²	6(42.86)	30(35.71)	0.263	>0.05
< 25 kg/m ²	8(57.14)	54(64.29)		
吸烟[n(%)]	11(78.57)	33(39.29)	7.486	<0.05
饮酒[n(%)]	8(57.14)	39(46.43)	0.552	>0.05
骨折部位[n(%)]				
胫骨平台骨折	9(64.29)	40(47.62)		
胫骨干骨折	2(14.29)	18(21.43)	1.334	>0.05
胫骨远端骨折	3(21.43)	26(30.95)		
骨折原因[n(%)]				
车祸伤	8(57.14)	38(45.24)		
运动伤	4(28.57)	35(41.67)	0.892	>0.05
高空坠落伤	2(14.29)	11(13.10)		
损伤类型[n(%)]				
开放性骨折	5(35.71)	15(17.86)	2.356	>0.05
闭合性骨折	9(64.29)	69(82.14)		
骨折 AO 分型[n(%)]				
A 型	3(21.43)	26(30.95)		
B1 型	6(42.86)	35(41.67)	0.664	>0.05
B2 型	5(35.71)	23(27.38)		
合并基础病[n(%)]				
高血压	6(42.86)	35(41.67)		
糖尿病	4(28.57)	8(9.52)		
骨折至手术时间[n(%)]				
≤ 6 h	13(92.86)	75(89.29)		
> 6 h	1(7.14)	9(10.71)		
手术方式[n(%)]				
钢板内固定	10(71.43)	56(66.67)		
髓内钉内固定	4(28.57)	28(33.33)		
手术时间[n(%)]				
≥ 140 min	3(21.43)	16(19.05)		
< 140 min	11(78.57)	68(80.95)		
术中出血量[n(%)]				
≤ 400 mL	12(85.71)	71(84.52)		
> 400 mL	2(14.29)	13(15.48)		
术后用药时间[n(%)]				
≤ 2 h	13(92.86)	61(72.62)		
> 2 h	1(7.14)	23(27.38)		

续表

临床资料	延迟愈合组 (n=14)	正常愈合组 (n=84)	χ^2 值	P 值
术后应用非甾体消炎药[n(%)]	10(71.43)	35(41.67)	4.280	<0.05
术后完全负重时间[n(%)]				
≤3个月	5(35.71)	56(66.67)	4.892	<0.05
>3个月	9(64.29)	28(33.33)		
术后人血清白蛋白水平(g/L, $\bar{x} \pm s$)	37.52 ± 4.42	41.46 ± 4.35	3.131	<0.05
术后血清 VCAM-1 水平($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	506.63 ± 51.14	472.26 ± 45.27	2.582	<0.05
术后血清 TNF- α 水平(ng/L , $\bar{x} \pm s$)	10.25 ± 1.41	8.46 ± 1.13	5.291	<0.05
术后并发症[n(%)]				
局部感染	5(35.71)	10(11.90)	5.248	<0.05
筋膜室综合征	7(50.00)	19(22.62)	4.616	<0.05
住院时间[n(%)]				
≥10 d	3(21.43)	15(17.86)		
<10 d	11(78.57)	69(82.14)		

2.2 胫骨骨折患者术后延迟愈合的危险因素分析: 以胫骨骨折患者术后是否发生延迟愈合为因变量(Y), 以临床资料分析中差异有统计学意义的因素, 包括年龄、吸烟、合并糖尿病、术后应用非甾体消炎药、术后完全负重时间、术后人血清白蛋白水平、术后血清 VCAM-1 水平、术后血清 TNF- α 水平、术后局部感染、术后筋膜室综合征为自变量(X), 发生延迟愈合记为 1, 否则记为 2, 采用逐步向前法进行 logistic 回归分析, 各因素赋值结果见表 2。logistic 回归分析显示, 吸烟、合并糖尿病、术后应用非甾体消炎药、术后人血清白蛋白水平降低、术后血清 VCAM-1 水平升高、术后血清 TNF- α 水平升高、术后局部感染均为胫骨骨折患者术后延迟愈合的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 胫骨骨折患者术后延迟愈合危险因素变量赋值

变量	变量名	赋值方法
术后延迟愈合	Y	是=1, 否=2
年龄	X1	≥60岁=1, <60岁=2
吸烟	X2	是=1, 否=2
合并糖尿病	X3	是=1, 否=2
术后应用非甾体消炎药	X4	是=1, 否=2
术后完全负重时间	X5	>3个月=1, ≤3个月=2
术后人血清白蛋白水平	X6	数值变量
术后血清 VCAM-1 水平	X7	数值变量
术后血清 TNF- α 水平	X8	数值变量
术后局部感染	X9	是=1, 否=2
术后筋膜室综合征	X10	是=1, 否=2

表 3 胫骨骨折患者术后延迟愈合的危险因素分析

自变量	β	S.E.	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.026	0.293	1.029	0.063	0.803	0.589~1.633
吸烟	0.014	0.369	12.056	<0.001	2.023	1.159~4.469
合并糖尿病	2.525	0.287	15.236	<0.001	3.498	1.788~5.578
术后应用非甾体消炎药	0.093	0.065	11.226	0.032	1.925	1.384~3.820
术后完全负重时间	0.074	0.092	1.321	0.063	0.849	0.625~1.221
术后人血清白蛋白水平	-0.801	0.201	8.984	<0.001	1.728	1.537~3.902
术后血清 VCAM-1 水平	0.523	0.157	11.006	<0.001	3.026	1.159~5.598
术后血清 TNF- α 水平	-0.635	0.185	10.538	<0.001	1.623	1.323~3.835
术后局部感染	0.912	0.352	9.346	<0.001	2.021	1.426~4.286
术后筋膜室综合征	0.871	0.316	2.003	0.059	0.593	0.436~1.609

3 讨论

良好的解剖复位、稳定内固定是促进骨折愈合、减少外伤性骨关节炎等并发症发生的关键, 因此手术治疗成为治疗胫骨骨折的主要方法, 但术后患者骨折不愈合、延迟愈合的发生率较高, 而骨折延迟愈合或不愈合会在一定程度上增加再次骨折风险, 导致严重残疾甚至威胁患者生命^[7-8]。因此探寻与骨折术后延迟愈合相关的影响因素并给予相应对策十分重要。

在本研究中, 入组的 98 例胫骨骨折患者内固定术后 6 个月门诊复查时诊断有 14 例出现骨折延迟愈合, 延迟愈合发生率为 14.29%, 符合相关资料统计的胫骨平台骨折术后不愈合或延迟愈合的发生率在 22% 以内^[9]。对延迟愈合组和正常愈合组患者临床资料进行单因素分析发现, 延迟愈合组年龄 ≥ 60 岁、吸烟、合并糖尿病、术后应用非甾体消炎药、术后完全负重时间 > 3 个月、术后局部感染、术后筋膜室综合征患者比例及术后血清 VCAM-1、TNF- α 水平均高于正常愈合组, 术后人血清白蛋白水平低于正常愈合组, 提示胫骨骨折患者术后延迟愈合的发生多与其内在因素有关。进一步进行多因素 logistic 回归分析显示, 吸烟、合并糖尿病、术后应用非甾体消炎药、术后人血清白蛋白水平降低、术后血清 VCAM-1 水平升高、术后血清 TNF- α 水平升高、术后局部感染均为胫骨骨折患者术后延迟愈合的独立危险因素。分析认为, 烟雾中含有的尼古丁和一氧化碳等有毒物质可能会影响与骨痂生成有关的多种骨细胞因子的合成与活性, 此外上述有害物质会刺激血管痉挛收缩, 影响骨折部位血供, 并增加血小板黏附, 降低血液的血氧饱和度, 抑制骨骼组织胶原的产生, 从而影响骨折愈合速度^[10-11]。糖尿病胫骨骨折患者血糖水平较高, 高血糖环境可通过 PI3K/Akt 途径诱导活性氧的产生, 不仅会抑制成骨细胞的增殖和分化, 还会增强破骨细胞活性, 进而阻碍骨痂形成^[12-13]。骨折患者术后由于炎症刺激疼痛明显, 常需要服用非甾体消炎药来缓解相关症状,

但该类药物可能会干扰成骨细胞功能,降低其再生能力和活性,还可能会抑制血管再生,影响骨折端血供,从而对骨折愈合产生不利影响^[14-15]。白蛋白是人体重要的物质,对于维持机体正常生理功能具有重要作用,骨折患者术后身体通常较虚弱,营养较缺乏,人血清白蛋白水平降低,导致骨折愈合过程中重要物质的转运受到影响^[16]。VCAM-1 是一种黏附因子,其水平升高时则会诱导炎症细胞附壁,加重骨折处炎症损伤,使局部微循环受阻,影响骨折部位血供,阻碍骨折愈合^[17]。TNF- α 水平升高可加速其他炎症因子的分泌,加重骨折部位炎症性损伤,诱导骨细胞凋亡,抑制骨基质胶原合成,从而影响骨折愈合^[18]。骨折患者术后若处理不当极易引起切口感染,使患者骨折部位炎症反应增加,进而延缓骨折愈合速度^[19]。

针对上述胫骨骨折患者术后延迟愈合的危险因素,特提出以下预防措施:①指导患者戒烟或少吸烟,养成良好生活习惯;②对于合并糖尿病的骨折患者应在术前、术后评估其血糖水平,嘱其定期服用降糖药物,控制血糖水平;③鉴于非甾体消炎药可能会影响患者骨折愈合速度,临床医生应谨慎使用或以更为安全的止痛药代替;④骨折患者术后营养较为缺乏,可指导患者多食富含优质蛋白的食物,补充营养,增强其免疫力;⑤骨折患者由于创伤刺激炎症反应较大,临床医生可根据患者具体情况采用相应方法控制其炎症反应程度;⑥骨折患者术后免疫力较低,易引起切口感染,临床医生要根据患者身体情况合理应用抗生素预防感染。

综上所述,影响胫骨骨折患者术后延迟愈合的相关因素较多,临床上要给予足够重视,采取相关措施以尽可能降低延迟愈合的发生风险。但本研究临床资料收集有限,未分析术前相关血清学指标是否与患者延迟愈合有关,且病例数量有限,随访时间较短,这些因素可能会对研究结果造成一定偏倚,未来还需进一步扩大临床资料收集范围,扩大样本量,延长随访时间,以使研究结果更加全面。

[参考文献]

- [1] TIAN R F, ZHENG F, ZHAO W, et al. Prevalence and influencing factors of nonunion in patients with tibial fracture: systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2020, 15(1): 377.
- [2] WANG D F, YANG J, DONG X M, et al. Incidence and predictive factors of tibial fracture with occult posterior ankle fractures[J]. Journal of Healthcare Engineering, 2021, 2021: 4392595.
- [3] JANG Y, GASKI G, NATOLI R, et al. Tibial fracture healing score: a novel Tool to predict tibial nonunion[J]. Orthopedics, 2020, 43(4): e323 - e328.
- [4] CHEN M J, SALAZAR B P, TIGCHELAAR S S, et al. Lateral dis-

- tractor use during internal fixation of tibial plateau fractures has a minimal risk of iatrogenic peroneal nerve palsy[J]. Journal of Orthopaedic Trauma, 2021, 35(2): e51 - e55.
- [5] 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.
- [6] SILVERMAN S L, KUPPERMAN E S, BUKATA S V, et al. Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group[J]. Osteoporosis International, 2016, 27(7): 2197 - 2206.
- [7] 陈萍, 胡学昱, 薄舒心, 等. 微小 RNA-133a 表达水平与胫骨干骨折延迟愈合的相关性[J]. 中国医药, 2021, 16(2): 263 - 266.
- [8] 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.
- [9] ARNOLD J B, TU C G, PHAN T M, et al. Characteristics of postoperative weight bearing and management protocols for tibial plateau fractures: findings from a scoping review[J]. Injury, 2017, 48(12): 2634 - 2642.
- [10] MAHAJAN A, KUMAR N, GUPTA B. Delayed tibial shaft fracture healing associated with smoking: a systematic review and Meta-Analysis of observational studies conducted worldwide[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(19): 10228.
- [11] HAO Z C, LI J, LI B, et al. Smoking alters inflammation and skeletal stem and progenitor cell activity during fracture healing in different murine strains[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2021, 36(1): 186 - 198.
- [12] CHINIPARDAZ Z, LIU M, GRAVES D, et al. Diabetes impairs fracture healing through disruption of cilia formation in osteoblasts[J]. Bone, 2021, 153: 116176.
- [13] DING Z C, ZENG W N, RONG X, et al. Do patients with diabetes have an increased risk of impaired fracture healing a systematic review and meta-analysis[J]. ANZ Journal of Surgery, 2020, 90(7/8): 1259 - 1264.
- [14] STROUD S, KATYAL T, GORNITZKY A L, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on fracture healing in children: a systematic review[J]. World Journal of Orthopedics, 2022, 13(5): 494 - 502.
- [15] ALWAEELI H, REBOUCAS A P, MANSOUR A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bone healing in animal models - a systematic review and meta-analysis[J]. Systematic Reviews, 2021, 10(1): 201.
- [16] LI S G, ZHANG J Z, ZHENG H Y, et al. Prognostic role of serum albumin, total lymphocyte count, and mini nutritional assessment on outcomes after geriatric hip fracture surgery: a meta-analysis and systematic review[J]. Journal of Arthroplasty, 2019, 34(6): 1287 - 1296.
- [17] 于清波, 王宸. 血清 VEGF 及 VCAM-1 水平与老年股骨颈骨折患者术后延迟愈合的相关性[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(5): 49 - 52.
- [18] ZHANG E H, MIRAMINI S, PATEL M, et al. Role of TNF- α in early-stage fracture healing under normal and diabetic conditions[J]. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2022, 213: 106536.
- [19] WEN Y, LIU P M, WANG Z C, et al. Clinical efficacy of bone transport technology in Chinese older patients with infectious bone nonunion after open tibial fracture[J]. BMC Geriatrics, 2021, 21(1): 488.

[收稿日期] 2022-11-09

[责任编辑] 李洁