

## 运动系统疾病多学科研究专题

TLR/NF- $\kappa$ B 信号轴预测开放性骨折患者骨感染的价值

秦航, 范士洁, 罗智成, 罗鸿

(北京积水潭医院贵州医院 骨科一病区, 贵州 贵阳, 550014)

**摘要:** **目的** 分析开放性骨折患者围术期 Toll 样受体 (TLR)/核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号轴关键因子动态变化对骨感染的预测价值。**方法** 选取在围术期发生骨感染的开放性骨折患者 55 例为骨感染组,另选取同期在围术期未发生感染的开放性骨折患者 110 例为未感染组。比较 2 组临床资料、手术前后血清常规炎症因子 [C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、降钙素原 (PCT)]、TLR/NF- $\kappa$ B 信号轴关键因子 (TLR4、NF- $\kappa$ B) 水平。采用多因素 Logistic 回归分析筛选开放性骨折患者围术期发生骨感染的影响因素。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析手术前后血清 TLR/NF- $\kappa$ B 信号轴关键因子变化值 (变化值的绝对值以  $\Delta$  表示) 预测发生骨感染的价值,并与血清常规炎症因子进行比较。根据筛选出的影响因素构建列线图预测模型,分析该模型预测围术期发生骨感染的价值。**结果** 骨感染组骨折至手术时间、手术时间长于未感染组, Gustilo 类型 III 型、伤口深度  $\geq 2$  cm 占比高于未感染组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 术后 24 h, 2 组血清 CRP、IL-6、PCT、TLR4、NF- $\kappa$ B 水平均高于术前,且骨感染组血清 CRP、IL-6、PCT、TLR4、NF- $\kappa$ B 水平及变化值高于未感染组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示,骨折至手术时间、手术时间、Gustilo 类型 III 型、伤口深度  $\geq 2$  cm 以及  $\Delta$ CRP、 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ TLR4 和  $\Delta$ NF- $\kappa$ B 为开放性骨折患者围术期发生骨感染的影响因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,  $\Delta$ CRP、 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ TLR4、 $\Delta$ NF- $\kappa$ B 预测骨感染的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.786、0.833、0.772、0.826、0.736。ROC 曲线分析曲线显示,列线图预测模型预测围术期发生骨感染的 AUC 为 0.893 (95% CI: 0.834 ~ 0.952), 预测效能较高。决策曲线显示,列线图预测模型具有明显的正向净收益,其在预测骨感染发生风险方面拥有良好临床效用。**结论** 开放性骨折患者围术期的 TLR/NF- $\kappa$ B 信号轴关键因子动态变化对术后发生骨感染具有一定的预测价值。基于影响因素构建的列线图预测模型具有良好的预测价值及临床正向净收益。

**关键词:** 开放性骨折; 围术期; Toll 样受体/核转录因子- $\kappa$ B 信号轴; 炎症因子; 骨感染; 列线图; 预测模型

**中图分类号:** R 683; R 619; R 446.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2024)21-082-07 **DOI:** 10.7619/jcmp.20241773

Value of TLR/NF- $\kappa$ B signaling axis in predicting bone infection in patients with open fractures

QIN Hang, FAN Shijie, LUO Zhicheng, LUO Hong

(the First Ward of Orthopedic, Guizhou Hospital of Beijing Jishuitan Hospital, Guiyang, Guizhou, 550014)

**Abstract:** **Objective** To analyze the predictive value of dynamic changes in key factors of the toll-like receptor (TLR)/nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling axis during the perioperative period for bone infection in patients with open fractures. **Methods** A total of 55 patients with open fractures who developed bone infections during the perioperative period were selected as infection group, and 110 patients with open fractures who did not develop infections during the same period were selected as non-infection group. Clinical data, pre-and post-operative serum levels of routine inflammatory markers [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and procalcitonin (PCT)] and key factors of the TLR/NF- $\kappa$ B signaling axis (TLR4, NF- $\kappa$ B) were compared between the two groups. Logistic multivariate regression analysis was used to identify risk factors for bone infection during the perioperative period in patients with open fractures. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the predictive value of the absolute change (the absolute value of the changes was expressed as  $\Delta$ ) in the levels of key factors of the TLR/NF- $\kappa$ B signaling axis before and after surgery for bone infection, and these results were compared with the predictive value of routine inflammatory markers. A nomogram prediction model was developed based on the identified risk factors, and its value

收稿日期: 2024-04-28 修回日期: 2024-08-13

基金项目: 2020 年贵州省科教青年英才培训工程项目 [黔省专合字(2020)749 号]

通信作者: 罗鸿

in predicting perioperative bone infection was analyzed. **Results** The time from fracture to surgery and the duration of surgery were significantly longer, and the proportion of Gustilo type III fractures and wounds with a depth  $\geq 2$  cm was significantly higher in the infection group compared to the non-infection group ( $P < 0.05$ ). At 24 h after surgery, serum CRP, IL-6, PCT, TLR4 and NF- $\kappa$ B levels in two groups were significantly higher than before surgery, and serum CRP, IL-6, PCT, TLR4 as well as NF- $\kappa$ B levels and their changes in bone infection group were significantly higher than those in the non-infection group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis indicated that time from fracture to surgery, surgical duration, Gustilo type III and wound depth  $\geq 2$  cm, and  $\Delta$ CRP,  $\Delta$ IL-6,  $\Delta$ PCT,  $\Delta$ TLR4 as well as  $\Delta$ NF- $\kappa$ B were risk factors for perioperative bone infection in patients with open fractures ( $P < 0.05$ ). ROC results showed that the area under the curve (AUC) of  $\Delta$ CRP,  $\Delta$ IL-6,  $\Delta$ PCT,  $\Delta$ TLR4 and  $\Delta$ NF- $\kappa$ B for predicting bone infection were 0.786, 0.833, 0.772, 0.826 and 0.736, respectively. ROC curve showed that the AUC of the nomogram prediction model for perioperative bone infection was 0.893 (95% CI, 0.834 to 0.952), indicating high predictive efficacy. The decision curve showed that the nomogram prediction model had a significant positive net benefit, and it had good clinical utility in predicting the risk of bone infection. **Conclusion** The dynamic changes of key factors of TLR/NF- $\kappa$ B signal axis in perioperative period of patients with open fracture have certain predictive value for postoperative bone infection. The nomogram prediction model based on the above influencing factors has good predictive value and positive clinical net benefit.

**Key words:** open fracture; perioperative period; toll-like receptor/nuclear factor- $\kappa$ B signaling axis; inflammatory markers; bone infection; nomogram; prediction model

开放性骨折指骨折断端穿透皮肤及软组织与外界相通。近年来,开放性骨折的发病率呈上升趋势。开放性创面易发生感染,进而增加术后感染的风险,严重时可并发骨髓炎,具有一定的致残率和致死率<sup>[1-2]</sup>。早期预测开放性骨折患者围术期骨感染情况,并积极实施个性化干预措施,已成为当前临床研究的热点之一。Toll样受体(TLR)具有诱导获得性免疫、促进炎症反应等功能,其信号通路所引发的炎症反应与多种感染性疾病密切相关<sup>[3-4]</sup>。核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)能够调控机体的免疫应答及炎症反应,同时也参与多种DNA的转录过程,调控细胞凋亡和应激反应,其表达与感染性疾病的发生具有密切关联<sup>[5-6]</sup>。目前,关于TLR/NF- $\kappa$ B信号轴关键因子在开放性骨折患者围术期骨感染中的发病机制尚未完全明确。本研究探讨TLR/NF- $\kappa$ B信号轴关键因子动态变化对开放性骨折患者围术期骨感染的预测价值,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月—2024年1月北京积水潭医院贵州医院收治的围术期发生骨感染的开放性

骨折患者55例为研究对象(骨感染组)。另选取同期围术期未发生感染的开放性骨折患者110例为未感染组。纳入标准:①经临床确诊为开放性骨折者;②未感染组围术期未发生创面红肿、化脓等情况,白细胞计数在正常范围者;③骨感染组符合《医院感染诊断标准(试行)》<sup>[7]</sup>相关标准者;④骨折至入院治疗时间不超过24h,此前未接受相关治疗者;⑤患者及家属自愿签署本研究知情同意书。排除标准:①合并恶性疾病者;②伴自身免疫缺陷者;③伴凝血异常等循环系统疾病者;④骨折前1个月发生新型冠状病毒感染等严重感染性疾病者;⑤伴重要脏器功能不全者;⑥伴精神、行为障碍,无法配合完成相关检查及治疗者;⑦入院前长期应用免疫抑制剂或抗生素者。脱落标准:①依从性较差,未配合完成清创等常规治疗者;②围术期突发其他重大疾病或意外死亡者;③研究人员认为应退出,或主动要求退出本研究者。本研究已获得北京积水潭医院贵州医院医学伦理委员会批准(批准号:202007010)。

### 1.2 方法

1.2.1 资料收集:由2名研究组成员查阅北京积水潭医院贵州医院电子病历信息,采集患者临

床资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、骨折至手术时间、手术时间、骨折原因(交通事故、高处坠落及其他)、Gustilo 类型(I ~ II型、III型)、骨折部位(上肢、下肢)、合并症(高血压、糖尿病和高脂血症)、伤口深度( $\geq 2$  cm、 $< 2$  cm)等情况。

1.2.2 常规炎症因子、TLR/NF- $\kappa$ B 信号轴关键因子水平检测:抽取所有受检者术前、术后 24 h 清晨空腹外周静脉血 3 ~ 5 mL,室温下静置 30 min,使用 Avanti JXN-30 智能型高效离心机(美国贝克曼连尔特有限公司),以半径 12 cm、3 500 r/min、4  $^{\circ}$ C 条件下离心 10 min,取上层清液, -80  $^{\circ}$ C 冷冻待测。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定血清白细胞介素-6(IL-6)、TLR4、NF- $\kappa$ B 水平。采用免疫比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)水平。采用酶联免疫吸附沉淀法测定血清降钙素原(PCT)水平。上述试剂盒均购自江苏三联生物工程有限公司,所有步骤按试剂盒说明书及仪器要求进行严格操作。

1.2.3 骨感染评估标准<sup>[8]</sup>:感染者白细胞计数  $> 10 \times 10^9/L$ ,创面可出现红、肿、热、痛等症状,感染较重者创面周围可触及波动感,且创面可见脓点或脓性分泌物。术后第 3 天开始评估围术期骨感

染情况,并将患者分为骨感染组与未感染组。

1.2.4 质量控制:资料采集人员均接受统一培训,根据选例标准,绘制统一的 Excel 表格,统计所需患者信息,采集完成后随机抽 30% 核查,确认无误后以双人形式录入信息,录入后再次双人核对,以保障数据质量及结果可靠性。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计数资料以  $[n(\%)]$  表示,行  $\chi^2$  检验,计量资料近似服从正态分布、方差齐性以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,行独立样本  $t$  检验。采用 Logistic 回归分析法筛选围术期发生骨感染的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清因子变化值对骨感染的预测价值,根据曲线下面积(AUC)评估预测效能,构建骨感染列线图预测模型,并进行评价与验证。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组临床资料比较

骨感染组的骨折至手术时间、手术时间长于未感染组,Gustilo 类型 III 型、伤口深度  $\geq 2$  cm 患者占比高于未感染组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组临床资料比较  $(\bar{x} \pm s)[n(\%)]$

临床资料	分类	骨感染组( $n=55$ )	未感染组( $n=110$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别	男	31(56.36)	54(49.09)	0.776	0.378
	女	24(43.64)	56(50.91)		
年龄/岁		46.25 $\pm$ 7.18	44.29 $\pm$ 6.91	-1.674	0.096
体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> )		23.46 $\pm$ 1.73	23.18 $\pm$ 1.65	-0.995	0.321
骨折至手术时间/h		9.45 $\pm$ 2.16	7.03 $\pm$ 1.54	-7.415	$< 0.001$
手术时间/h		2.16 $\pm$ 0.58	1.63 $\pm$ 0.47	-5.878	$< 0.001$
骨折原因	交通事故	31(56.36)	54(49.09)	0.777	0.678
	高处坠落	18(32.73)	42(38.18)		
	其他	6(10.91)	14(12.73)		
Gustilo 类型	I ~ II 型	25(45.45)	94(85.45)	29.178	$< 0.001$
	III 型	30(54.55)	16(14.55)		
骨折部位	上肢	20(36.36)	32(29.09)	0.899	0.343
	下肢	35(63.64)	78(70.91)		
合并症	高血压	12(21.82)	18(16.36)	0.733	0.392
	糖尿病	8(14.55)	10(9.09)		
	高脂血症	6(10.91)	8(7.27)		
伤口深度	$\geq 2$ cm	37(67.27)	42(38.18)	12.435	$< 0.001$
	$< 2$ cm	18(32.73)	68(61.82)		

2.2 2 组手术前后血清常规炎症因子、TLR/NF- $\kappa$ B 信号轴关键因子水平比较  
术前,2 组血清 CRP、IL-6、PCT、TLR4、NF- $\kappa$ B 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后

24 h,2 组血清 CRP、IL-6、PCT、TLR4、NF- $\kappa$ B 水平均高于术前,且骨感染组血清 CRP、IL-6、PCT、TLR4、NF- $\kappa$ B 水平及变化值高于未感染组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 2 组手术前后血清常规炎症因子、TLR/NF- $\kappa$ B 信号轴关键因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	指标	术前	术后 24 h	$\Delta$
骨感染组	55	CRP/(mg/L)	13.12 $\pm$ 2.85	25.36 $\pm$ 7.41 <sup>#</sup>	12.24 $\pm$ 3.82 <sup>#</sup>
		IL-6/(ng/L)	10.45 $\pm$ 2.61	21.08 $\pm$ 6.59 <sup>#</sup>	10.63 $\pm$ 3.42 <sup>#</sup>
		PCT/(ng/mL)	0.76 $\pm$ 0.27	1.31 $\pm$ 0.41 <sup>#</sup>	0.55 $\pm$ 0.18 <sup>#</sup>
		TLR4/(pg/mL)	36.23 $\pm$ 4.76	76.15 $\pm$ 21.79 <sup>#</sup>	39.92 $\pm$ 12.46 <sup>#</sup>
		NF- $\kappa$ B/(pg/mL)	32.26 $\pm$ 7.79	70.84 $\pm$ 18.61 <sup>#</sup>	38.58 $\pm$ 11.64 <sup>#</sup>
未感染组	110	CRP/(mg/L)	12.87 $\pm$ 2.79	20.23 $\pm$ 5.79 <sup>*</sup>	7.36 $\pm$ 2.38
		IL-6/(ng/L)	9.98 $\pm$ 2.39	16.61 $\pm$ 5.20 <sup>*</sup>	6.63 $\pm$ 2.17
		PCT/(ng/mL)	0.71 $\pm$ 0.24	0.98 $\pm$ 0.31 <sup>*</sup>	0.27 $\pm$ 0.08
		TLR4/(pg/mL)	35.49 $\pm$ 4.28	56.28 $\pm$ 15.64 <sup>*</sup>	20.79 $\pm$ 6.81
		NF- $\kappa$ B/(pg/mL)	31.80 $\pm$ 7.52	49.72 $\pm$ 12.80 <sup>*</sup>	17.92 $\pm$ 5.84

CRP: C 反应蛋白; IL-6: 白细胞介素-6; PCT: 降钙素原; TLR4: Toll 样受体 4; NF- $\kappa$ B: 核转录因子- $\kappa$ B;

$\Delta$ : 表示手术前后对应指标变化值的绝对值。与术前比较, \* $P < 0.05$ , 与未感染组比较, # $P < 0.05$ 。

### 2.3 开放性骨折患者围术期发生骨感染的影响因素

以开放性骨折患者围术期是否发生骨感染为因变量(未发生=0, 发生=1), 将上述结果中差异有统计学意义的指标作为自变量, 但考虑到术后 24 h 血清 CRP、IL-6、PCT、TLR4、NF- $\kappa$ B 水平与  $\Delta$ CRP、 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ TLR4、 $\Delta$ NF- $\kappa$ B 重复, 遵循指标最优化原则, 仅将骨折至手术时间、手术时间、Gustilo 类型 III 型、伤口深度  $\geq 2$  cm、 $\Delta$ CRP、

$\Delta$ IL-6、 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ TLR4、 $\Delta$ NF- $\kappa$ B 纳入自变量, 经多重共线性诊断显示, 各自变量间不存在共线性 [方差膨胀因子 (VIF)  $< 10$ ]。Logistic 回归分析结果显示, 骨折至手术时间、手术时间、Gustilo 类型 III 型、伤口深度  $\geq 2$  cm、 $\Delta$ CRP、 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ TLR4、 $\Delta$ NF- $\kappa$ B 均为开放性骨折患者围术期发生骨感染的影响因素, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 开放性骨折患者围术期发生骨感染的影响因素

变量	$\beta$	S. E.	Wald $\chi^2$	OR	95% CI		P
					下限	上限	
骨折至手术时间	0.122	0.045	7.388	1.130	1.025	1.246	<0.001
手术时间	0.079	0.032	6.170	1.083	1.008	1.163	0.004
Gustilo 类型 III 型	0.514	0.206	6.217	1.671	1.279	2.184	0.002
伤口深度 $\geq 2$ cm	0.668	0.241	7.691	1.951	1.415	2.690	<0.001
$\Delta$ CRP	0.204	0.068	9.040	1.227	1.142	1.318	<0.001
$\Delta$ IL-6	0.178	0.061	8.534	1.195	1.129	1.265	<0.001
$\Delta$ PCT	0.148	0.053	7.803	1.160	1.114	1.207	<0.001
$\Delta$ TLR4	0.288	0.082	12.365	1.334	1.267	1.405	<0.001
$\Delta$ NF- $\kappa$ B	0.265	0.069	14.695	1.303	1.229	1.381	<0.001

Gustilo 类型是否为 III 型: 否=0, 是=1; 伤口深度是否  $\geq 2$  cm: 否=0, 是=1; 骨折至手术时间、手术时间、 $\Delta$ CRP、 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ TLR4、 $\Delta$ NF- $\kappa$ B 均为连续变量, 原值代入。

### 2.4 手术前后血清 TLR/NF- $\kappa$ B 信号轴关键

因子变化值预测骨感染的价值

绘制  $\Delta$ CRP、 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ TLR4、 $\Delta$ NF- $\kappa$ B 预测开放性骨折患者围术期发生骨感染的 ROC 曲线, 见图 1。 $\Delta$ CRP、 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ TLR4、 $\Delta$ NF- $\kappa$ B 预测骨感染的 AUC 分别为 0.786、0.833、0.772、0.826、0.736; 且  $\Delta$ TLR4、 $\Delta$ NF- $\kappa$ B 预测骨感染的 AUC 与  $\Delta$ CRP、 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ PCT 预测骨感染的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4、表 5。

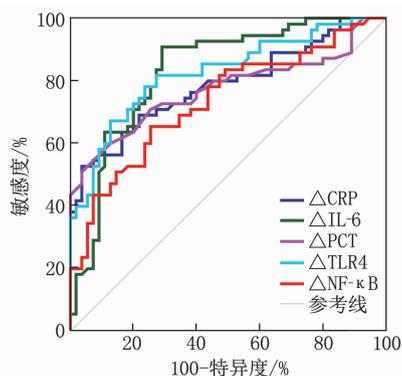


图 1 血清因子变化值预测骨感染的 ROC 曲线

表 4 血清因子变化值预测骨感染的价值

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度/%	特异度/%
△CRP	0.786	0.697 ~ 0.858	10.56 mg/L	52.73	96.36
△IL-6	0.833	0.750 ~ 0.898	8.15 ng/L	90.91	70.91
△PCT	0.772	0.683 ~ 0.847	0.46 ng/mL	60.01	87.27
△TLR4	0.826	0.742 ~ 0.892	31.62 pg/mL	81.82	72.73
△NF-κB	0.736	0.643 ~ 0.815	32.76 pg/mL	65.45	74.55

表 5 血清因子变化值预测骨感染的 AUC 比较

成对对比	AUC 差异	标准误差	95% CI 下限	95% CI 上限	Z	P
△TLR4 与 △CRP	0.041	0.062	-0.081	0.162	0.657	0.511
△TLR4 与 △IL-6	0.007	0.055	-0.100	0.115	1.543	0.123
△TLR4 与 △PCT	0.054	0.059	-0.062	0.170	0.910	0.363
△NF-κB 与 △CRP	0.050	0.064	-0.076	0.176	0.781	0.435
△NF-κB 与 △IL-6	0.098	0.063	-0.026	0.222	1.540	0.125
△NF-κB 与 △PCT	0.037	0.069	-0.098	0.171	0.537	0.591

### 2.5 骨感染的列线图预测模型构建

以开放性骨折患者围术期发生骨感染为目标事件,将骨折至手术时间、手术时间、Gustilo 类型、伤口深度、△CRP、△IL-6、△PCT、△TLR4、△NF-κB 作为预测指标,构建开放性骨折患者围术期发生骨感染的列线图预测模型,见图 2。

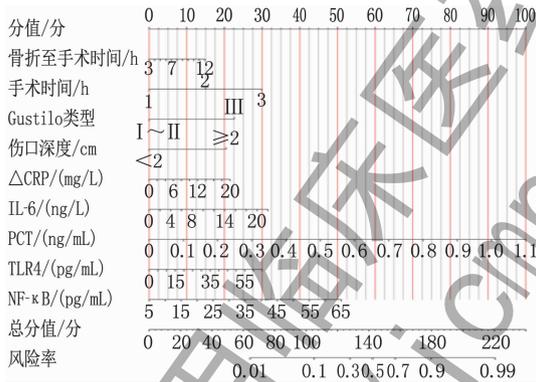


图 2 列线图预测模型

### 2.6 列线图预测模型验证

绘制列线图预测模型的 ROC 曲线,见图 3。该模型预测开放性骨折患者围术期发生骨感染的 AUC 为 0.893 (95% CI: 0.834 ~ 0.952), 预测效能较高。绘制列线图预测模型的决策曲线,见图 4。该模型具有明显的正向净收益,在预测骨感染发生风险方面拥有良好的临床效用。

## 3 讨论

骨感染是开放性骨折围术期的严重并发症,严重时可能导致心、肺等重要脏器感染,进而引发患者肢体功能障碍、残缺,甚至危及生命<sup>[9-10]</sup>。因此,早期分析骨感染相关风险因素有助于预测骨感染的发生,并指导临床干预以改善预后,对于开放性骨折患者尤为重要。

本研究结果显示,骨感染组的骨折至手术时

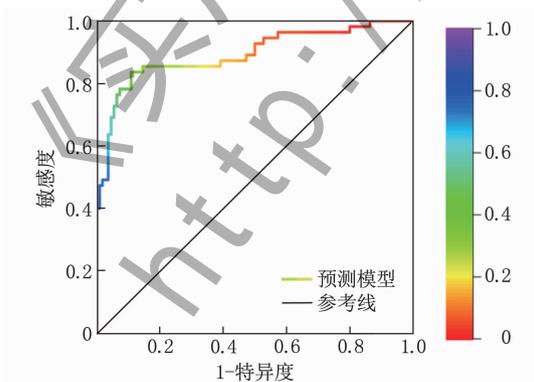


图 3 列线图预测模型预测骨感染的 ROC 曲线

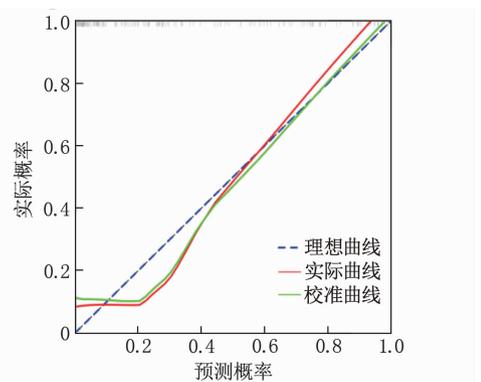


图 4 决策曲线

间、手术时间较长, Gustilo 类型 III 型、伤口深度  $\geq 2$  cm 占比较高,推测上述因素与骨感染发生相关。分析原因:开放性骨折多属 Gustilo III 型,存在较大撕裂创面,并伴有血管及神经损伤,易受污染,骨折至手术时间延长或创口较深,病原菌逐步渗透至深层基底组织并大量繁殖,尤其合并感染厌氧菌时,难以彻底清创,且此时患者免疫功能下降,易并发骨感染<sup>[11-12]</sup>。本研究发现,术后 24 h, 2 组血清 CRP、IL-6、PCT、TLR4 水平均高于术前,且骨感染组各指标水平及变化值较大,提示各指标水平动态变化与骨感染发生密切相关。CRP 属急性期非特异性炎症标志物,可反映机体炎症反应的严重程度,可促进氧化应激。当机体组织受刺激、损伤及感染时,CRP 水平可在短期内迅速升高,2 d 内可达峰值,与多种感染性疾病发生与发展相关<sup>[13]</sup>。IL-6 可刺激 CRP 及其他急性时相蛋白的大量生成,促进炎症级联反应和氧化应激,并参与免疫反应,刺激免疫细胞的增殖和分化,增强其功能<sup>[14]</sup>。PCT 属感染性疾病常用检测指标,在细菌或真菌感染诱发炎症及应激反应时,其水平可在短期内迅速升高<sup>[15]</sup>。本研究多因素分析发现,上述因素及其变化值均是骨感染的影响因素,再次证实了上述结论<sup>[16-17]</sup>。

CRP、IL-6、PCT 等炎症因子通过分泌高迁移率族蛋白,可结合细胞膜表面 TLR4, 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路。本研究发现,血清 TLR4、NF- $\kappa$ B 动态变化与术后骨感染发生具有紧密联系。TLR4 主要表达于免疫细胞,是非特异性、特异性免疫间连接的桥梁,可参与机体炎症反应、免疫应答,亦可激活 NF- $\kappa$ B 等多种信号通路,启动炎症链性反应,诱导 CRP、IL-6、PCT 等多种促炎因子释放,其表达与自身免疫及感染性疾病发生密切相关<sup>[18-20]</sup>。机体健康状态下, NF- $\kappa$ B 处于失活状态;当机体发生感染时,可产生并释放大量炎症因子, NF- $\kappa$ B 被激活,选择性结合 B 细胞  $\kappa$ -轻链,进一步释放 IL-6 等多种炎症因子,引发炎症级联反应,而 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号轴可提高炎症因子水平,进一步加重炎症因子对机体的损伤<sup>[21-22]</sup>。研究<sup>[23]</sup>显示, NF- $\kappa$ B 可参与胎膜早合并宫内感染的发生与发展,与本研究结论一致。本研究显示,骨折至手术时间、手术时间、 $\Delta$ CRP、 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ TLR4、 $\Delta$ NF- $\kappa$ B 均为围术期发生骨感染的影响因素,且均对骨感染具有一定预测价值。手术时间较长且创口较深的患者,难以彻底清创,其创面

基底组织感染的风险较高, TLR4、NF- $\kappa$ B 表达上调,可引发炎症因子及趋化因子大量合成并释放入血,还可诱导淋巴细胞、白细胞等聚集、黏附至受损部位,并持续扩增,共同释放炎症因子,促进炎症反应,损伤免疫系统的稳态,进而参与机体的炎症、应激反应及免疫应答,可诱发或加重软骨损伤及骨感染<sup>[24-25]</sup>。

既往研究多关注 TLR/NF- $\kappa$ B 与感染性疾病发病及病情的关系,但对其在骨感染预测中的临床价值尚缺乏研究。本研究构建了骨感染的列线图预测模型,结果显示该模型在围术期骨感染的预测中具有较高的效能。对该模型的评价与验证表明,其具有明显的正向净收益和良好的临床效用,可作为有效的骨感染预测工具。建议临床重视开放性骨折患者围术期 TLR/NF- $\kappa$ B 信号轴关键因子的动态变化,并结合 Gustilo 分型、骨折至手术时间、手术时长、创口深度及常规炎症因子等影响因素,以辅助识别术后骨感染高风险人群,并指导制定个性化的防控措施,改善预后。本研究存在不足之处,未纳入骨折固定方式等影响因素,后续研究需进一步探讨,并深入验证本研究结果。

综上所述,开放性骨折患者围术期 TLR/NF- $\kappa$ B 信号轴关键因子与术后骨感染发生密切相关,其动态变化值对术后骨感染具有一定的预测价值,其可为临床预测骨感染提供参考,并指导临床后续决策。

#### 参考文献

- [1] 仲伟喜, 杨焱平, 黄冠东, 等. 胸腺五肽注射液对下肢开放性骨折患者免疫功能及术后感染的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(17): 72-76.
- [2] TRIMAILLE A, KERFANT N, HENRY A S, *et al.* Multidisciplinary management of the bone and joint infection complicating treatment of an open fracture of the lower limb[J]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2020, 65(5/6): 380-393.
- [3] KAYESH M E H, KOHARA M, TSUKIYAMA-KOHARA K. Toll-like receptor response to hepatitis B virus infection and potential of TLR agonists as immunomodulators for treating chronic hepatitis B: an overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10462.
- [4] KHANMOHAMMADI S, REZAEI N. Role of toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(5): 2735-2739.
- [5] POLADIAN N, ORUJYAN D, NARINYAN W, *et al.* Role of NF- $\kappa$ B during Mycobacterium tuberculosis infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1772.
- [6] 王维伊, 陈冉, 杨翊柠. 槐角黄酮调控 miR-199a-3p/p38MAPK/NF- $\kappa$ B 对乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和炎症因子分泌的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(4): 1-6, 13.

- [7] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [8] 姬永琴, 于国军, 邹吉锋, 等. 胫腓骨开放性骨折患者创口感染的病原学与预防研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1595-1597.
- [9] KOBATA S I, TEIXEIRA L E M, FERNANDES S O A, *et al.* Prevention of bone infection after open fracture using a chitosan with ciprofloxacin implant in animal model[J]. *Acta Cir Bras*, 2020, 35(8): e202000803.
- [10] CARRICK M M, SERCY E, DUANE T M, *et al.* Adherence to antibiotic recommendations and infection among patients with open long-bone fractures; an examination of antibiotic prioritization in fracture management [J]. *Orthopedics*, 2023, 46(1): 54-58.
- [11] HUANG Z, PEI X Y, GRAVES D T. The interrelationship between diabetes, IL-17 and bone loss[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(1): 23-31.
- [12] SUZUKI T, INUI T, SAKAI M, *et al.* Type III Gustilo-Anderson open fracture does not justify routine prophylactic Gram-negative antibiotic coverage[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7085.
- [13] WANG X Q, WU L B, ZHANG Y H, *et al.* Treatment of tibial traumatic osteomyelitis with negative pressure closure drainage combined with open bone grafting or bone migration and its effect on the levels of CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 in the serum[J]. *Afr Health Sci*, 2023, 23(3): 481-485.
- [14] SABATÉ-BRESCÓ M, BERSET C M, ZEITER S, *et al.* Fracture biomechanics influence local and systemic immune responses in a murine fracture-related infection model[J]. *Biol Open*, 2021, 10(9): bio057315.
- [15] LI Y, MIN L F, ZHANG X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasma respiratory tract infections in children[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 386.
- [16] CHEN X F, WU J, ZHANG Y D, *et al.* Role of Zc3h12a in enhanced IL-6 production by newborn mononuclear cells in response to lipopolysaccharide[J]. *Pediatr Neonatol*, 2018, 59(3): 288-295.
- [17] PAPILA K B, SOZER V, CIGDEM K P, *et al.* Circulating nuclear factor-kappa B mediates cancer-associated inflammation in human breast and colon cancer[J]. *J Med Biochem*, 2021, 40(2): 150-159.
- [18] XU X, PIAO H N, AOSAI F M, *et al.* Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$ /TNFR1/NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(22): 5224-5245.
- [19] ZHANG W, WANG R H, YUAN J L, *et al.* The TLR4/NF- $\kappa$ B/MAGI-2 signaling pathway mediates postoperative delirium[J]. *Aging*, 2022, 14(6): 2590-2606.
- [20] 李新亮, 杨思伟, 郭艳, 等. 经皮肾镜微创取石术后尿路感染危险因素及血清 HMGB1、TLR4、NF- $\kappa$ B 水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(2): 249-253.
- [21] WU L C, DU L L, JU Q Q, *et al.* Silencing TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway alleviated inflammation of corneal epithelial cells infected by ISE[J]. *Inflammation*, 2021, 44(2): 633-644.
- [22] WU Z W, MEHRABI NASAB E, ARORA P, *et al.* Study effect of probiotics and prebiotics on treatment of OVA-LPS-induced allergic asthma inflammation and pneumonia by regulating the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 130.
- [23] 王倩, 鲍雪, 卢丹. MST4、TRAF6 及 NF- $\kappa$ B 在胎膜早破合并宫内感染患者中的表达及临床意义[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(5): 704-708.
- [24] YUE Y Y, LIU X C, LI Y, *et al.* The role of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway in periodontitis-induced liver inflammation of rats[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(4): 1012-1021.
- [25] CHEN D D, GENG Y, DENG Z W, *et al.* Inhibition of TLR4 alleviates heat stroke-induced cardiomyocyte injury by down-regulating inflammation and ferroptosis[J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2297.

(本文编辑: 周娟 钱锋; 校对: 梁琥)

(上接第 81 面)

- [13] TAO N N, XU X, YING Y Y, *et al.* Thymosin  $\alpha$ 1 and its role in viral infectious diseases; the mechanism and clinical application[J]. *Molecules*, 2023, 28(8): 3539.
- [14] 田小溪, 王伯良, 付国强, 等. 胸腺肽  $\alpha$ 1 联合氢化可的松用于脓毒症休克的疗效评价及对免疫功能的影响[J]. 中国医刊, 2021, 56(2): 190-193.
- [15] 白士先, 李素华, 庄文欣. 不同剂量乌司他丁对脓毒症大鼠炎症因子及细胞免疫的调节作用[J]. 中国急救医学, 2021, 41(9): 784-789.
- [16] FENG X Y, MA W W, CHEN J H, *et al.* Ulinastatin alleviates early brain injury after traumatic brain injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis[J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(1): e370108.
- [17] 李龙珠, 张民杰, 黄世芳, 等. 氨基末端 B 型脑钠肽前体与严重脓毒症、脓毒性休克患者死亡独立相关[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2019, 40(4): 303-308.
- [18] WANG J, HE L S, JIN Z Y, *et al.* Immune dysfunction-associated elevated RDW, APACHE-II, and SOFA scores were a possible cause of 28-day mortality in sepsis patients[J]. *Infect Drug Resist*, 2024, 17: 1199-1213.
- [19] WEI Y J, XIAO P, WU B J, *et al.* Significance of sTREM-1 and sT2 combined diagnosis for sepsis detection and prognosis prediction[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220639.
- [20] 查君敬, 方长太, 白兆青, 等. 白细胞介素 35、降钙素原及 SOFA 评分对脓毒症病情严重程度及预后的评判价值[J]. 重庆医学, 2019, 48(9): 1535-1538.
- [21] 李远思, 程玲, 张琦, 等. 胸腺肽  $\alpha$ 1 对脓毒症患者 T 淋巴细胞及 TLR9 信号通路的影响[J]. 中华全科医学, 2021, 19(9): 1470-1473.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋; 校对: 索晓灿)