

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.07.010  
文章编号: 1005-8982 (2024) 07-0060-07

临床研究·论著

## FGF2和BMP-2对Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者病灶清除联合封闭负压引流治疗预后的预测价值\*

罗雪峰, 易知非, 谢增如

(新疆医科大学第一附属医院 创伤骨科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

**摘要:** **目的** 探讨成纤维细胞生长因子2(FGF2)和骨形态发生蛋白-2(BMP-2)对Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者病灶清除联合封闭负压引流治疗预后的预测价值。**方法** 前瞻性选取2020年1月—2021年12月在新疆医科大学第一附属医院住院治疗的105例Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者作为研究对象,均接受病灶清除联合封闭负压引流治疗,按不同治疗预后分为疗效好组75例(71.4%)和疗效差组30例(28.6%)。比较两组患者的临床资料、血清炎症因子、FGF2及BMP-2表达水平;采用多因素Logistic回归分析影响患者预后的独立危险因素,分析FGF2及BMP-2与预后的关系;构建相关列线图模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线和决策曲线,分析FGF2、BMP-2及联合预测模型的预测效能和净收益率。**结果** 疗效差组Ⅳ型Cierny-Mader分型及窦道形成患者占比高于疗效好组( $P < 0.05$ )。疗效差组患者术前红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平均高于疗效好组( $P < 0.05$ ),疗效差组患者术前FGF2及BMP-2水平均低于疗效好组( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,Cierny-Mader分型[OR = 5.036(95% CI: 1.369, 9.894)]、窦道形成[OR = 2.987(95% CI: 1.156, 7.247)]、FGF2[OR = 0.446(95% CI: 0.129, 0.735)]和BMP-2[OR = 0.485(95% CI: 0.212, 0.738)]为影响Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者预后的危险因素( $P < 0.05$ )。基于FGF2、BMP-2构建预测预后的列线图模型,校准曲线显示,Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗疗效的预测值与实际观测值十分接近;ROC曲线分析结果显示,Cierny-Mader分型、窦道形成、FGF2及BMP-2预测预后的曲线下面积分别为0.783(95% CI: 0.754, 0.875)、0.752(95% CI: 0.761, 0.893)、0.823(95% CI: 0.789, 0.885)及0.811(95% CI: 0.797, 0.875),FGF2及BMP-2的最佳截断值分别为18.9 ng/L和113.5 ng/L,4者联合预测的曲线下面积为0.952(95% CI: 0.896, 0.991);决策曲线分析结果显示,Cierny-Mader分型、窦道形成、FGF2及BMP-2预测预后均具有良好的净收益率,并且联合预测的总体净收益率高于单一指标。**结论** 基于Cierny-Mader分型、窦道形成、FGF2及BMP-2 4个指标构建的列线图模型能准确预测Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者病灶清除联合封闭负压引流治疗预后。

**关键词:** 慢性骨髓炎;成纤维细胞生长因子2;骨形态发生蛋白-2

**中图分类号:** R551.3

**文献标识码:** A

## Predictive value of FGF2 and BMP-2 in the treatment prognosis of type III-IV chronic osteomyelitis patients treated with lesion clearance and closed negative pressure drainage\*

Luo Xue-feng, Yi Zhi-fei, Xie Zeng-ru

(Department of Trauma Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of fibroblast growth factor 2 (FGF2) and bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) for the prognosis of lesion clearance combined with closed negative pressure

收稿日期: 2023-10-25

\* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No:2022D01C221)

drainage treatment in patients with type III and IV chronic osteomyelitis. **Methods** A total of 105 patients with type III and IV chronic osteomyelitis treated at the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2020 to December 2021 were prospectively included as research subjects. All patients received lesion clearance combined with closed negative pressure drainage treatment and were divided into a good efficacy group (75 cases, 71.4%) and a poor efficacy group (30 cases, 28.6%) according to different treatment outcomes. The clinical data, serum inflammatory factors, and FGF2 and BMP-2 expression levels were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify independent risk factors affecting patient prognosis and to analyze the relationship between FGF2, BMP-2, and prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curves and decision curves were constructed to analyze the predictive efficacy and net benefit of FGF2, BMP-2, and the combined prediction model. **Results** The proportion of type IV Cierny-Mader classification and sinus formation in the poor efficacy group was higher than that in the good efficacy group ( $P < 0.05$ ). The levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the poor efficacy group were higher than those in the good efficacy group ( $P < 0.05$ ). The levels of FGF2 and BMP-2 in the poor efficacy group were lower than those in the good efficacy group ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that Cierny-Mader classification [ $\hat{OR} = 5.036$  (95% CI: 1.369, 9.894)], sinus formation [ $\hat{OR} = 2.987$  (95% CI: 1.156, 7.247)], FGF2 [ $\hat{OR} = 0.446$  (95% CI: 0.129, 0.735)], and BMP-2 [ $\hat{OR} = 0.485$  (95% CI: 0.212, 0.738)] were independent risk factors affecting the prognosis of patients with type III and IV chronic osteomyelitis ( $P < 0.05$ ). A prediction model based on FGF2 and BMP-2 was constructed, and the calibration curve showed that the predicted values of treatment efficacy in patients with type III and IV chronic osteomyelitis were close to the actual observed values. The ROC curve analysis showed that the areas under the curve for predicting the prognosis of Cierny-Mader classification, sinus formation, FGF2, and BMP-2 were 0.783 (95% CI: 0.754, 0.875), 0.752 (95% CI: 0.761, 0.893), 0.823 (95% CI: 0.789, 0.885), and 0.811 (95% CI: 0.797, 0.875), respectively. The optimal cutoff values for FGF2 and BMP-2 were 18.9 ng/L and 113.5 ng/L, respectively, and the area under the curve for the combined prediction model was 0.952 (95% CI: 0.896, 0.991). Decision curve analysis showed that Cierny-Mader classification, sinus formation, FGF2, and BMP-2 had good net benefit rates for predicting prognosis, and the overall net benefit rate of the combined prediction was higher than that of a single index. **Conclusion** The prediction model based on Cierny-Mader classification, sinus formation, FGF2, and BMP-2 can accurately predict the prognosis of patients with type III and IV chronic osteomyelitis treated with lesion clearance combined with closed negative pressure drainage.

**Keywords:** chronic osteomyelitis; fibroblast growth factor 2; bone morphogenetic protein-2

慢性骨髓炎属于骨科常见疾病,主要由化脓性细菌感染引起,常伴死骨、窦道形成,瘢痕组织形成,伤口流脓,具有病程及治疗周期长、顽固难治、医疗成本高等特点<sup>[1-3]</sup>。慢性骨髓炎若未及时给予有效的治疗,随着疾病进一步发展,可能出现创面不愈合、软组织缺损、关节畸形及癌变等严重后果,不仅增加了家庭及社会的经济负担,还直接威胁患者的身心健康<sup>[4-7]</sup>。目前临床对病情较重的 Cierny-Mader Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎的治疗更为困难,病灶清除联合封闭负压引流治疗是常用治疗方案,但临床缺乏对此病预后进行早期精准评估的方法。相关研究显示,成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)和骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)是骨/软骨细胞发育及稳态的重要调节因子,其可能通过参与调节骨重建过程中软骨细胞、成骨细胞及破骨细胞等骨细胞

的增殖、分化及基质合成过程,在骨损伤修复过程中发挥关键作用<sup>[8-9]</sup>。还有研究指出,某些生长因子缺乏是创面难以愈合的重要因素之一<sup>[10]</sup>。本研究拟探讨 FGF2 和 BMP-2 对 Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者病灶清除联合封闭负压引流治疗预后的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

前瞻性选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月在新疆医科大学第一附属医院住院治疗的 105 例 Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者作为研究对象,均接受病灶清除联合封闭负压引流治疗,按不同治疗预后分为疗效好组 75 例(71.4%)和疗效差组 30 例(28.6%)。纳入标准:符合慢性骨髓炎诊断标准<sup>[11]</sup>; Cierny-Mader 分型为 Ⅲ、Ⅳ型;首次在本院接受病灶清除联合封闭负

引流治疗。排除标准:严重肝、肾功能不全;合并严重血液性疾病和自身免疫性疾病;合并骨肉瘤、化脓性关节炎、骨关节结核及骨样骨瘤等骨科疾病;不能配合随访者。本研究经医院医学伦理委员会批准(批准号:K201911-15),所有患者及家属均知情同意。

## 1.2 治疗方法

105例Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者均接受病灶清除联合封闭负压引流治疗。切开病灶处皮肤,清除炎症性窦道,彻底清除炎症性肉芽组织、死骨、瘢痕组织,完全显露病灶,经骨皮质开窗入骨髓腔,凿除硬化及无供血的骨质,刮除髓腔内细菌生物膜。以含5%万古霉素的骨水泥配方填充病灶骨缺损,缝合创面后将负压封闭引流敷料置于创面,负压设置为-60 kPa。1周后取出敷料,重新清除存在积脓的创面,引流,直到创面无脓性渗出物。

## 1.3 治疗预后判定标准

术后1年,根据《临床疾病诊断依据治愈好转标准》<sup>[12]</sup>评价疗效。①治愈:临床症状与窦道消失,患肢外形、功能和X射线片显示均正常;②显效:患肢外形、功能基本正常,窦道无明显渗出、X射线片显示骨密度均匀,骨质硬化,无空腔;③有效:临床症状缓解,伴少量畸形,时有疼痛,创口未完全愈合,X射线片显示骨密度不均匀,骨质小部分修复;④无效:未达到上述标准。将治愈、显效、有效记为疗效好组,无效记为疗效差组。

## 1.4 实验室检测

所有患者于术前清晨空腹时抽取上肢静脉血5 mL,乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝,3 000 r/min离心5 min,将分离后的上清液样本置于低温冰箱保存待检。采用血常规分析仪检测患者术前白细胞计数、血红蛋白、血小板计数及淋巴细胞计数,计算患者中性粒细胞计数和淋巴细胞计数比值(neutrophil count to lymphocyte count ratio, NLR)、血小板计数和淋巴细胞计数比值(platelet count to lymphocyte count ratio, PLR);采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)双抗体夹心法检测患者术前肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )(试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司)、FGF2(试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司)、BMP-2(试剂盒购自上海一研

生物科技有限公司)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)(试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司)表达水平;采用免疫比浊法检测患者术前C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(试剂盒购自上海一研生物科技有限公司);采用血沉仪法检测患者术前红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)。

## 1.5 观察指标

入院收集患者的年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、病程、糖尿病、感染部位、致病原因、细菌种类、Cierny-Mader分型及窦道形成等临床资料;记录并收集患者术前相关实验室指标:白蛋白、血红蛋白、NLR、PLR、TNF- $\alpha$ 、FGF2、BMP-2、CRP、PCT及ESR;收集并记录患者切口愈合时间、住院时间、术后并发症发生情况、骨折预后及术后复发情况。

## 1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0和R 4.2.1统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用 $t$ 检验。影响因素的分析采用多因素Logistic回归模型;基于独立预测因素构建相关列线图模型,绘制列线图模型的校准曲线进行内部验证;绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线和决策曲线,分析模型的预测效能和净收益率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床资料的比较

105例Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者年龄32~65岁,平均(45.8 $\pm$ 8.5)岁;男性60例(57.1%),女性45例(42.9%);平均BMI(21.9 $\pm$ 1.3)kg/m<sup>2</sup>。两组患者的年龄、性别构成、BMI、病程、糖尿病、感染部位、致病原因、细菌种类、白蛋白、血红蛋白、切口愈合时间、住院时间、术后并发症发生率及骨折愈合率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者的Cierny-Mader分型、窦道形成比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );疗效差组Cierny-Mader分型Ⅳ型占比为83.33%(25/30),疗效好组为30.67%(23/75),疗效差组高于疗效好组;疗效差组窦道形成占比为80.00%(24/30),疗效好组为33.33%(25/75),疗效差组高于疗效好组。见表1。

表1 两组患者临床资料的比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	男/女/ 例	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	病程/(月, $\bar{x} \pm s$ )	糖尿病(是/ 否)/例	感染部位(上肢骨/ 股骨/胫骨)/例	致病原因(创 伤/其他)/例	细菌种类(金葡萄菌/乙 型链球菌/其他)/例
疗效好组	75	45.5 ± 8.3	44/31	22.3 ± 1.3	24.5 ± 2.6	7/68	7/23/45	61/14	56/14/5
疗效差组	30	46.3 ± 9.1	16/14	21.5 ± 1.4	25.4 ± 2.7	10/20	3/9/18	21/9	20/7/3
t/χ <sup>2</sup> 值		0.223	2.895	0.467	0.312	3.215	3.198	1.037	1.172
P值		0.789	0.103	0.552	0.721	0.073	0.085	0.287	0.185

组别	Cierny-Mader分型 (Ⅲ型/Ⅳ型)/例	窦道形成 (是/否)/例	白蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	血红蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	切口愈合时间/ (d, $\bar{x} \pm s$ )	住院时间/ (d, $\bar{x} \pm s$ )	术后并发症 (有/无)/例	骨折愈合 (是/否)/例
疗效好组	52/23	25/50	28.5 ± 3.5	87.4 ± 6.7	15.6 ± 3.2	23.4 ± 6.8	37/38	50/25
疗效差组	5/25	24/6	27.3 ± 3.8	84.8 ± 6.5	17.2 ± 3.1	25.7 ± 6.9	18/12	15/15
t/χ <sup>2</sup> 值	9.453	8.784	0.279	0.994	0.356	0.673	2.778	3.245
P值	0.000	0.002	0.754	0.097	0.664	0.372	0.073	0.057

## 2.2 两组患者血清炎症因子、FGF2和BMP-2水平的比较

两组患者NLR、PLR、PCT水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者ESR、CRP、

TNF- $\alpha$ 、FGF2及BMP-2水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );疗效差组患者ESR、CRP、TNF- $\alpha$ 水平均高于疗效好组,疗效差组患者FGF2、BMP-2水平均低于疗效好组。见表2。

表2 两组患者血清炎症因子、FGF2和BMP-2水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NLR	PLR	ESR/(mm/h)	CRP/(mg/L)	PCT/( $\mu$ g/L)	TNF- $\alpha$ /(ng/L)	FGF2/(ng/L)	BMP-2/(ng/L)
疗效好组	75	4.5 ± 1.0	289.5 ± 17.6	17.5 ± 5.9	7.4 ± 0.8	2.2 ± 0.3	17.5 ± 2.8	28.9 ± 4.1	145.5 ± 24.8
疗效差组	30	4.8 ± 1.2	294.6 ± 20.4	21.9 ± 6.4	9.8 ± 1.1	2.5 ± 0.3	28.9 ± 3.3	17.6 ± 3.4	107.9 ± 21.7
t/χ <sup>2</sup> 值		1.017	1.134	1.876	4.311	1.124	4.887	7.215	7.835
P值		0.154	0.103	0.021	0.000	0.118	0.000	0.000	0.000

## 2.3 影响Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的多因素 Logistic 回归分析

以治疗预后(疗效好=0,疗效差=1)为因变量,以单因素分析中有统计学意义的Cierny-Mader分型(Ⅲ型=0,Ⅳ型=1)、窦道形成(否=0,是=1)、ESR、CRP、TNF- $\alpha$ 、FGF2和BMP-2(均取实测值)为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示: Cierny-Mader分型[ $\hat{OR} = 5.036$ (95% CI: 1.369, 9.894)]、窦道形成[ $\hat{OR} = 2.987$ (95% CI: 1.156, 7.247)]、FGF2水平[ $\hat{OR} = 0.446$ (95% CI: 0.129, 0.735)]和BMP-2水平[ $\hat{OR} = 0.485$ (95% CI: 0.212, 0.738)]为影响Ⅲ、Ⅳ型

慢性骨髓炎患者治疗预后的危险因素( $P < 0.05$ )。其中,FGF2每减少1 ng/L,Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗疗效差的风险增加1.242倍(计算公式= $1/OR-1 = 1/0.446-1 = 1.242$ );BMP-2每减少1 ng/L,Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗疗效差的风险增加1.062倍(计算公式= $1/OR-1 = 1/0.485-1 = 1.062$ )。见表3。

## 2.4 列线图模型

基于多因素Logistic回归分析结果获得的4个影响Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的危险因素——Cierny-Mader分型、窦道形成、FGF2及BMP-2,

表3 影响Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$	P值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
Cierny-Mader分型	1.378	0.412	15.894	0.000	5.036	1.369	9.894
窦道形成	1.083	0.218	10.234	0.001	2.987	1.156	7.247
FGF2	-0.892	0.332	9.238	0.003	0.446	0.129	0.735
BMP-2	-0.812	0.279	7.487	0.010	0.485	0.212	0.738

构建预测Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的列线图模型。以 1 例慢性骨髓炎患者为例：Cierny-Mader 分型为Ⅳ型、伴有窦道形成、FGF2 为 22 ng/L、BMP-2

为 113 ng/L，其 4 个特征性变量的得分分别为 100、85、47 和 63 分，该患者的列线图总评分为 295 分，该患者治疗疗效差的预测概率为 82.5%。见图 1。

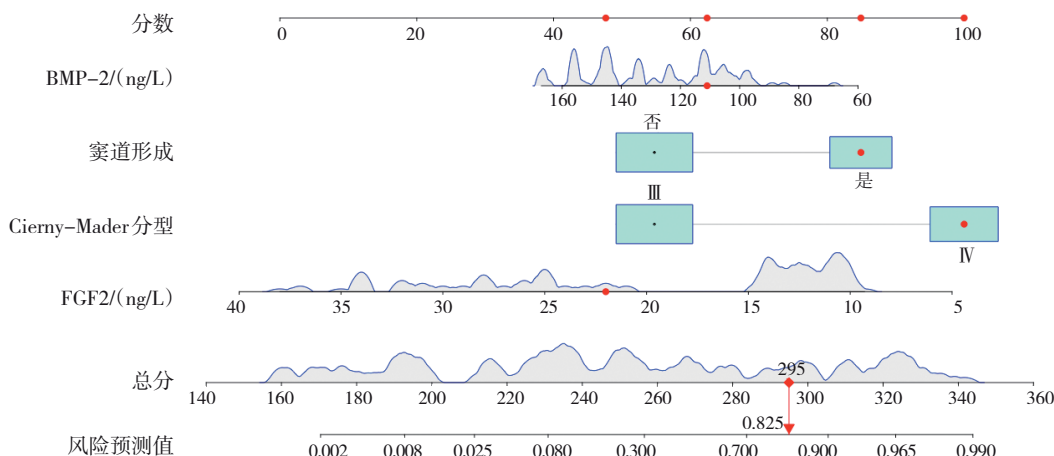


图 1 预测Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的列线图模型

### 2.5 列线图模型的预测价值

列线图模型的校准曲线显示，Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗疗效的预测值与实际观测值十分接近(见图 2)。ROC 曲线分析结果显示，Cierny-Mader 分型、窦道形成、FGF2 及 BMP-2 分别预测Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的曲线下面积分别为 0.783 (95% CI: 0.754, 0.875)、0.752 (95% CI: 0.761, 0.893)、0.823 (95% CI: 0.789, 0.885) 及 0.811 (95% CI: 0.797, 0.875)，FGF2 及 BMP-2 的最佳截断值分别为 18.9 pg/mL 和 113.5 ng/L，4 者联合预测的曲线下面积为 0.952 (95% CI: 0.896, 0.991) (见图 3)。决策曲线分析结果显示，在大多数合理阈值概率范围内，Cierny-Mader 分型、窦道形成、FGF2 及 BMP-2 预测Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后均具有良好的净收益，并且联合预测的总体净收益高于单一指标(见图 4)。

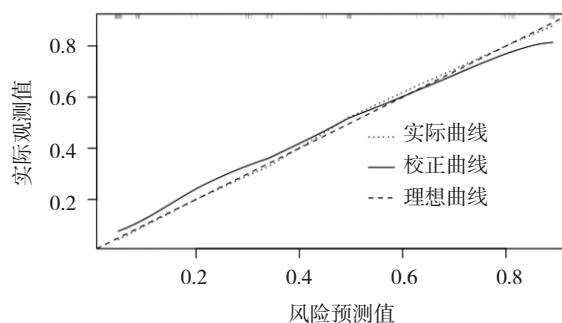


图 2 列线图模型的校准曲线

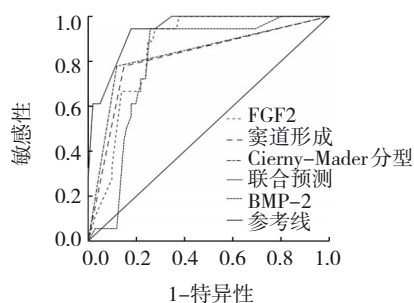


图 3 预测Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的 ROC 曲线

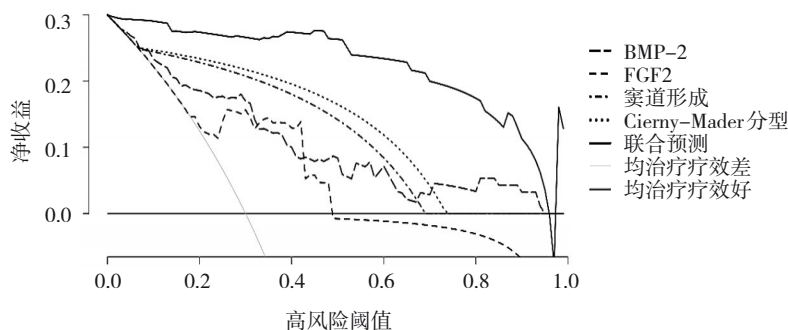


图 4 预测Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后净收益的决策曲线

### 3 讨论

慢性骨髓炎主要以金黄色葡萄球菌、链球菌等细菌感染为主,这些细菌在病灶中大量繁殖生成内毒素刺激中性粒细胞、单核细胞分泌以及释放大量TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6及IL-8等炎症因子,激活破骨细胞活性,上调内皮细胞黏附分子表达,破坏软骨组织,促进骨丢失和降低骨密度<sup>[13-14]</sup>;另一方面,这些炎症因子还可抑制成骨细胞增殖、分化和骨形成,在骨代谢中起着抑制作用<sup>[15-16]</sup>。慢性骨髓炎骨损伤的修复及创面的愈合是一个复杂的生理过程,其机制较为复杂,涉及生物化学、细胞生物学、生物力学等学科,主要包括骨细胞的增殖、分化、迁移、基质合成、血管重建和骨痂改建等过程,其中BMP-2、FGF2、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等细胞因子通过激活多条细胞信号传导通路促进骨细胞增殖、分化、迁移、基质合成及血管内皮生长因子表达,在这一过程中发挥着关键的调控作用<sup>[17]</sup>。相关研究显示,BMP-2作为一种重要的骨形成调控因子,通过与BMP受体发生特异性结合,进而激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)细胞信号传导通路,促进成骨特异性转录因子Runx2表达和激活,进而调控诱导未分化的间质细胞分化为成骨组织,此外还可上调VEGF表达,从而促进骨损伤的修复<sup>[18]</sup>。XIA等<sup>[19]</sup>的研究结果显示,慢性骨髓炎患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8及BMP-2表达水平与其病灶清除联合抗生素骨水泥珠链治疗效果密切相关,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8表达水平越低,BMP-2表达水平越高,患者治疗效果越好。而本研究结果显示,BMP-2为影响Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的独立预测因素,BMP-2每减少1 ng/L,Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗疗效差的风险增加1.062倍,与既往研究结果一致。

FGF2是一种主要由内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞分泌的生长因子,参与软骨形成与骨形成的调节,并可促进损伤组织中内皮细胞分化和新生血管形成<sup>[20-21]</sup>;此外,FGF2通过与特异性受体FGF2R结合形成FGF2-FGF2R-HS复合物,进一步

激活包括RAS-MAPK、PI3K-Akt及STAT细胞信号传导通路,参与软骨形成与骨形成的调节,促进骨损伤修复过程中骨细胞的增殖、分化以及基质合成<sup>[22-23]</sup>。相关动物模型实验利用FGFR2全敲除小鼠胫骨骨折发现,FGFR2主要通过正向调节成骨细胞的增殖、分化,以及调节软骨内成骨,促进骨痂形成,进而促进骨损伤修复<sup>[24]</sup>。此外,临床运用外源性FGF2治疗糖尿病足取得了不错的治疗效果,其可能原因考虑为FGF2通过促进血管新生能力参与糖尿病周围神经病变和糖尿病足过程,血清FGF2表达水平下降导致新生血管生成受损是糖尿病足创面难愈的机制之一<sup>[24-25]</sup>。本研究多因素Logistic回归分析结果显示,FGF2及BMP-2为影响Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的独立预测因素,FGF2每减少1 ng/L,Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗疗效差的风险增加1.242倍,提示血清FGF2表达水平越低,慢性骨髓炎患者治疗效果越差。考虑其可能原因与FGF2正向调节骨损伤组织中成骨分化、增殖、软骨形成及新生血管形成,促进骨损伤再生和修复有关。

此外,为进一步提高本研究的临床应用价值,本研究基于多因素Logistic回归分析结果获得的Cierny-Mader分型、窦道形成、FGF2及BMP-2这4个独立预测因素构建预测Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的列线图模型。经内部验证证实,本研究构建的列线图模型具有较高的校准度和预测效能,用于预测慢性骨髓炎患者治疗预后具有较高的净收益。

综上所述,Cierny-Mader分型、窦道形成、FGF2及BMP-2为影响Ⅲ、Ⅳ型慢性骨髓炎患者治疗预后的独立预测因素,基于4个指标构建的列线图模型能准确预测慢性骨髓炎患者治疗预后。

#### 参考文献:

- [1] 张春,刘亦杨,郭峭峰,等.显微外科技术与慢性骨髓炎的一期手术治疗——理念与临床应用[J].中华显微外科杂志,2022,45(1):14-20.
- [2] 赵文慧,徐冬祥,安仲武,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和C反应蛋白对慢性骨髓炎的诊断价值[J].中国感染与化疗杂志,2022,22(6):708-712.
- [3] FANTONI M, TACCARI F, GIOVANNENZE F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(2 Suppl): 258-270.

- [4] BUCH K, THUESEN A C B, BRØNS C, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis: a review[J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 104(5): 544-553.
- [5] 夏文阳, 严良, 周祖彬. 细菌生物膜与慢性骨髓炎的关系[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2020, 22(5): 455-460.
- [6] MORENO-MATEO F, PEREA S H, ONEL K B. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: diagnosis and treatment[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2021, 33(1): 90-96.
- [7] 谭延曦, 潘志军, 杨幸, 等. 庆大霉素-富血小板凝胶治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染相关慢性骨髓炎的疗效[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(19): 2987-2991.
- [8] 刘伟, 吴世勇, 陈英, 等. 微型-CT和骨力学测试观察苏氏接骨胶囊对胫骨骨折大鼠放射指标及骨形态发生蛋白-2、骨形态发生蛋白-9表达的作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(2): 378.
- [9] 张景义, 海国栋, 杨吴飞, 等. 富集自体骨髓干细胞移植与髓芯减压治疗缺血性股骨头坏死患者血清成纤维细胞生长因子2、缺氧诱导因子 $1\alpha$ 、血管内皮生长因子的变化[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(1): 14-19.
- [10] 赵盾, 方斌, 易春智, 等. 骨碎补总黄酮对骨组织重建及骨形态发生蛋白2、血管内皮生长因子、CD31的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(29): 4638-4642.
- [11] 彭冰, 宋才渊, 金红婷, 等. 慢性骨髓炎的临床诊断与治疗[J]. *中国骨伤*, 2015, 28(9): 870-873.
- [12] 李维国, 王向东. 新版《临床疾病诊断依据治愈好转标准》简介[J]. *解放军医院管理杂志*, 1998, 5(3): 299.
- [13] CHIEN S Y, TSAI C H, LIU S C, et al. Noggin inhibits IL-1 $\beta$  and BMP-2 expression, and attenuates cartilage degeneration and subchondral bone destruction in experimental osteoarthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 927.
- [14] 王宇, 梅继文, 王宏伟, 等. 新型灌注泵治疗胫骨慢性骨髓炎的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(1): 83-87.
- [15] 于德军, 刘丽晶, 张阿新, 等. 腓肠神经营养血管皮瓣联合万古霉素硫酸钙骨水泥植入治疗胫骨慢性骨髓炎的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(14): 122-124.
- [16] CHEN X, TAN B Y, BAO Z T, et al. Enhanced bone regeneration via spatiotemporal and controlled delivery of a genetically engineered BMP-2 in a composite hydrogel[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121117.
- [17] CHO J H, LEE J H, LEE K M, et al. BMP-2 induced signaling pathways and phenotypes: comparisons between senescent and non-senescent bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110(4): 489-503.
- [18] 张迪, 邓甜, 罗震, 等. 人骨形态发生蛋白-2/人胰岛素样生长因子-1对钛种植体表面细胞的成骨效率的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(8): 1277-1282.
- [19] XIA P, WANG S, QI Z P, et al. BMP-2-releasing gelatin microspheres/PLGA scaffolds for bone repairment of X-ray-radiated rabbit radius defects[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1662-1673.
- [20] 李娇, 吕洋, 刘洋, 等. 成纤维细胞生长因子2和丹参酮IIA在大鼠骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化中的作用[J]. *解剖学报*, 2020, 51(4): 520-527.
- [21] 余腾骅, 涂刚, 彭美茜, 等. 肿瘤相关成纤维细胞中G蛋白偶联雌激素受体胞浆转位介导的旁分泌对乳腺癌细胞生长的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(5): 573-580.
- [22] DU C, DAVIS J S, CHEN C, et al. FGF2/FGFR signaling promotes cumulus-oocyte complex maturation in vitro[J]. *Reproduction*, 2021, 161(2): 205-214.
- [23] TAN Y Y, ZHOU H Q, LIN Y J, et al. FGF2 is overexpressed in asthma and promotes airway inflammation through the FGFR/MAPK/NF- $\kappa$ B pathway in airway epithelial cells[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 7.
- [24] ZHANG J, LIU Z M, LI Y W, et al. FGF2: a key regulator augmenting tendon-to-bone healing and cartilage repair[J]. *Regen Med*, 2020, 15(9): 2129-2142.
- [25] EVEN-CHEN O, HERBURG L, KEFALAKES E, et al. FGF2 is an endogenous regulator of alcohol reward and consumption[J]. *Addict Biol*, 2022, 27(2): e13115.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 罗雪峰, 易知非, 谢增如. FGF2和BMP-2对III、IV型慢性骨髓炎患者病灶清除联合封闭负压引流治疗预后的预测价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(7): 60-66.

**Cite this article as:** LUO X F, YI Z F, XIE Z R. Predictive value of FGF2 and BMP-2 in the treatment prognosis of type III to IV chronic osteomyelitis patients treated with lesion clearance and closed negative pressure drainage[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(7): 60-66.