

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.013

术前血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 对脊柱骨折合并脊髓损伤患者 预后的预测价值*

龙自祥^{1,2} 罗春山^{1,2,Δ} 蒲兴魏² 欧阳北平² 彭阳阳^{1,2} 何瑾江³ 陆廷盛²

(1 贵州医科大学研究生院 贵州 贵阳 550000;

2 贵州省骨科医院脊柱外科 贵州 贵阳 550002; 3 贵州中医药大学骨伤学院 贵州 贵阳 550000)

摘要 目的: 探讨术前血清转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 对脊柱骨折合并脊髓损伤 (SCI) 患者预后的预测价值。**方法:** 选取 2021 年 5 月~2022 年 6 月在贵州省骨科医院接受手术治疗的脊柱骨折合并 SCI 患者 134 例, 根据术后 12 个月预后情况分为预后良好组 (83 例)、预后不良组 (51 例)。采用酶联免疫吸附法检测术前血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平。多因素 Logistic 回归分析脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析术前血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平对脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的预测价值。**结果:** 134 例脊柱骨折合并 SCI 患者术后 12 个月预后不良发生率为 38.06% (51/134)。与预后良好组相比, 预后不良组 HMGB1、NLRP3 更高, TGF- β 1 更低 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示糖尿病、受伤至治疗时间 ≥ 8 h、椎管侵占率 $\geq 50\%$ 、HMGB1 升高、NLRP3 升高为脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的独立危险因素, ASIA 分级增加、TGF- β 1 升高为独立保护因素 ($P<0.05$)。术前血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 联合预测脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 为 0.924 大于各项指标单独预测。**结论:** 术前血清 TGF- β 1 水平降低和 HMGB1、NLRP3 水平升高与脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良密切相关, 术前血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平联合应用对脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的预测价值较高。

关键词: 脊柱骨折; 脊髓损伤; TGF- β 1; HMGB1; NLRP3; 预后**中图分类号:** R683 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)11-2073-06

Predictive Value of Preoperative Serum TGF- β 1, HMGB1 and NLRP3 on the Prognosis of Patients with Spinal Fracture Combined with Spinal Cord Injury*

LONG Zi-xiang^{1,2}, LUO Chun-shan^{1,2,Δ}, PU Xing-wei², OUYANG Bei-ping², PENG Yang-yang^{1,2}, HE Jin-jiang³, LU Ting-sheng²

(1 Graduate School of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550000, China;

2 Department of Spinal Surgery, Guizhou Orthopaedic Hospital, Guiyang, Guizhou, 550002, China;

3 School of Bone Injury, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou, 550000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of preoperative serum transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), high mobility group protein B1 (HMGB1) and NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) on the prognosis of patients with spinal fracture combine with spinal cord injury (SCI). **Methods:** 134 patients with spinal fracture combine with SCI who underwent surgical treatment in Guizhou Orthopaedic Hospital from May 2021 to June 2022 were selected, patients were divided into good prognosis group (83 cases) and poor prognosis group (51 cases) according to the 12 months prognosis after surgery. The preoperative serum levels of TGF- β 1, HMGB1 and NLRP3 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multifactorial logistic regression was used to analyze the factors of poor prognosis in patients with spinal fracture combine with SCI, and the predictive value of preoperative serum TGF- β 1, HMGB1, and NLRP3 levels in patients with spinal fracture combine with SCI was analyzed by receiver operating characteristics (ROC) curves. **Results:** The incidence of poor prognosis in 134 patients with spinal fracture combine with SCI was 38.06% (51/134) at 12 months after surgery. Compared with good prognosis group, HMGB1 and NLRP3 were higher and TGF- β 1 was lower in poor prognosis group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that diabetes, injury to treatment time ≥ 8 h, spinal canal encroachment rate $\geq 50\%$, elevated HMGB1 and elevated NLRP3 were independent risk factors for poor prognosis in patients with spinal fracture combine with SCI, increased ASIA grade and elevated TGF- β 1 were independent protective factors ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of preoperative serum TGF- β 1, HMGB1, and NLRP3 combined to predict poor prognosis in patients with spinal fracture combine with SCI was 0.924, which was greater than that predicted by each of the indicators alone ($P<0.05$).

* 基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑[2022]一般 264)

作者简介: 龙自祥 (1997-), 男, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 脊柱外科, E-mail: lzx972897@163.com

Δ 通讯作者: 罗春山 (1973-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 脊柱外科, E-mail: gzlzx@163.com

(收稿日期: 2024-01-08 接受日期: 2024-01-31)

Conclusion: The decrease of preoperative serum TGF- β 1 level and the increase of HMGB1 and NLRP3 levels are closely relate to the poor prognosis of patients with spinal fracture combine with SCI, the combination of preoperative serum TGF- β 1, HMGB1 and NLRP3 levels has a high predictive value for the poor prognosis of patients with spinal fracture combine with SCI.

Key words: Spinal fracture; Spinal cord injury; TGF- β 1; HMGB1; NLRP3; Prognosis

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

Article ID: 1673-6273(2024)11-2073-06

前言

脊柱骨折是直接或间接外力导致脊柱1个或多个椎体骨折,近年来脊柱骨折发生率呈上升趋势^[1]。脊髓损伤(SCI)是脊柱骨折患者常见的并发症,可严重影响脊柱骨折患者生存质量,尽管手术减压能改善SCI并减少继发性损伤,但仍有部分患者预后较差,如若发生预后不良则增加患者残疾和死亡风险^[2,3]。及时预测脊柱骨折合并SCI术后预后十分必要。研究表明,炎症反应参与SCI发生发展^[4]。转化生长因子- β 1(TGF- β 1)是一种生长因子,具有抗炎和促进组织修复作用^[5]。高迁移率族蛋白B1(HMGB1)是一种核蛋白,能激活多条炎症信号通路促进炎症发展^[6]。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)是一种大分子蛋白复合体,能上调炎症因子转录促进炎症发生发展^[7]。动物实验显示^[8-10],TGF- β 1在SCI大鼠损伤组织中低表达, HMGB1、NLRP3在其中高表达,但是,关于术前血清TGF- β 1、HMGB1、NLRP3对脊柱骨折合并SCI患者预后的预测价值尚不清楚,基于此本研究报道如下,以期改善脊柱骨折合并SCI患者预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年5月~2022年6月在贵州省骨科医院接受手术治疗的脊柱骨折合并SCI患者134例,本研究经贵州省骨科医院医学伦理委员会批准。年龄范围23~75岁,平均(43.31 $\pm$ 9.60)岁;女60例、男74例;骨折原因:交通事故56例、坠落23例、砸伤43例、其他原因导致骨折12例;骨折节段:颈椎者20例、胸椎者40例、腰椎者64例、骶椎者10例;脊髓损伤节段:C₁₋₄者4例、C₅₋₈者16例、T₁₋₁₂者40例、L₁₋₅者64例、S₁₋₅者10例;AO分型^[11]:A型者76例、B型者40例、C型者18例;美国脊髓损伤协会(ASIA)分级(包括A~E级,分级越高则SCI越轻,E级为正常)^[12]:A级者21例、B级者23例、C级者21例、D级者69例。纳入标准:(1)年龄 $\geq$ 18岁;(2)初次脊柱骨折,合并SCI;(3)经影像学(X线、CT、MRI)确诊脊柱骨折和SCI(ASIA分级A级~D级)^[12];(4)患者或家属签署知情同意书;(5)符合手术适应证,接受前路、后路或联合椎管减压内固术;(6)受伤至治疗时间 $\leq$ 12h;(7)临床资料完整。排除标准:(1)合并严重心肝肾功能损害;(2)长期使用激素药物;(3)恶性肿瘤、凝血异常患者;(4)妊娠及哺乳期妇女;(5)合并急慢性感染;(6)合并自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂;(7)合并代谢性骨病、骨结核、骨关节炎等骨疾病患者;(8)合并其他部位骨折;(9)脊柱畸形或既往存在神经受压。

1.2 方法

1.2.1 血清TGF- β 1、HMGB1、NLRP3水平检测 采集脊柱骨

折合并SCI患者术前12h内的4mL空腹静脉血,1500 $\times$ g离心(半径15cm)15min,收集上清液,采用酶联免疫吸附法检测TGF- β 1、HMGB1、NLRP3水平。选择上海威奥生物科技有限公司提供的Human Latent TGF- β 1 ELISA kit、Human HMGB1 ELISA kit、Human NLRP3 ELISA Kit试剂盒(编号:EH10318M、EH10774M、EH10609M)。

1.2.2 临床资料收集 收集脊柱骨折合并SCI患者性别、年龄、吸烟、饮酒、基础疾病、骨折原因、骨折节段、脊髓损伤节段、AO分型、ASIA分级、手术入路、受伤至治疗时间、软组织损伤、椎管侵占率(CT图片选择椎管狭窄程度最重节段,医学影像传输与管理信息系统测量椎管侵占比例)资料。

1.3 随访和分组

脊柱骨折合并SCI患者术后通过门诊随访12个月,根据预后情况分为预后不良组和预后良好组。预后不良定义为术后ASIA分级较术前无改善或加重^[13]。

1.4 统计学分析

采用SPSS28.0软件分析和处理数据。计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料若为正态分布,则以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组行 t 检验;若为偏态分布则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组行 U 检验;多因素Logistic回归分析脊柱骨折合并SCI患者预后不良的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析术前血清TGF- β 1、HMGB1、NLRP3水平对脊柱骨折合并SCI患者预后不良的预测价值,Delong检验比较术前血清TGF- β 1、HMGB1、NLRP3水平单独与联合预测脊柱骨折合并SCI患者预后不良的曲线下面积(AUC),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后患者血清TGF- β 1、HMGB1、NLRP3水平比较

随访12个月,无失访病例,134例脊柱骨折合并SCI患者有51例预后不良,预后不良发生率为38.06%(51/134)。与预后良好组相比,预后不良组HMGB1、NLRP3更高,TGF- β 1更低($P<0.05$)。见表1。

2.2 预后不良的单因素分析

预后不良组糖尿病、受伤至治疗时间 $\geq$ 8h、椎管侵占率 $\geq$ 50%比例高于预后良好组,ASIA分级为D级低于预后良好组($P<0.05$),两组性别、年龄等其他资料比较无差异($P>0.05$)。见表2。

2.3 预后不良的多因素分析

以脊柱骨折合并SCI患者预后(不良/良好=1/0)为因变量,以表1、表2有差异因素($P<0.05$):糖尿病(有/无=1/0)、ASIA分级(D级=0,C级=1,B级=2,A级=3)、受伤至治疗时间($\geq$ 8h/ $<$ 8h=1/0)、椎管侵占率($\geq$ 50%/ $<$ 50%=1/0)、TGF- β 1(原值录入)、HMGB1(原值录入)、NLRP3(原值录入)

表 1 不同预后患者血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平比较Table 1 Comparison of serum TGF- β 1, HMGB1 and NLRP3 levels in patients with different prognosis

Groups	n	TGF- β 1 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	HMGB1 (ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$)	NLRP3 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)
Poor prognosis group	51	40.43 $\pm$ 11.56	28.47(23.24, 34.14)	156.42 $\pm$ 46.00
Good prognosis group	83	53.33 $\pm$ 10.93	19.48(16.77, 23.31)	110.26 $\pm$ 29.53
<i>t/U</i>		-6.490	-5.829	6.402
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 预后不良的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of poor prognosis

Projects	Poor prognosis group(<i>n</i> =51)	Good prognosis group(<i>n</i> =83)	χ^2/t	<i>P</i>
Gender[n(%)]				
Male	27(52.94)	47(56.63)	0.174	0.677
Female	24(47.06)	36(43.37)		
Age(yeras, $\bar{x} \pm s$)	43.63 $\pm$ 9.54	43.11 $\pm$ 9.69	0.303	0.762
Smoke [n(%)]	21(41.18)	33(39.76)	0.026	0.871
Drink [n(%)]	8(15.69)	11(13.25)	0.154	0.695
Basic disease				
Hypertension	10(19.61)	13(15.66)	0.346	0.556
Diabetes	10(19.61)	5(6.02)	5.863	0.015
Hyperlipidemia	5(9.80)	3(3.61)	1.194	0.274
Fracture cause [n(%)]				
Traffic accident	26(50.98)	30(36.14)	4.282	0.233
Falling	8(15.69)	15(18.07)		
Bruise	15(29.41)	28(33.73)		
Others	2(3.92)	10(12.05)		
Fracture segment [n(%)]				
Cervical vertebrae	8(15.69)	12(14.46)	0.062	0.996
Thoracic vertebra	15(29.41)	25(30.12)		
Lumbar vertebra	24(47.06)	40(48.19)		
Sacral vertebra	4(7.84)	6(7.23)		
Spinal cord injury segment [n(%)]				
C _{1~4}	2(3.92)	2(2.41)	0.274	0.991
C _{5~8}	6(11.76)	10(12.05)		
T _{1~12}	15(29.41)	25(30.12)		
L _{1~5}	24(47.06)	40(48.19)		
S _{1~5}	4(7.84)	6(7.23)		
AO classification[n(%)]				
A type	26(50.98)	50(60.24)	2.820	0.244
B type	15(29.41)	25(30.12)		
C type	10(19.61)	8(9.64)		
ASIA grade [n(%)]				
A grade	16(31.37)	5(6.02)	-6.178	<0.001

续表 2 预后不良的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of poor prognosis

Projects	Poor prognosis group(<i>n</i> =51)	Good prognosis group(<i>n</i> =83)	χ^2/t	<i>P</i>
B grade	16(31.37)	7(8.43)		
C grade	9(17.65)	12(14.46)		
D grade	10(19.61)	59(71.08)		
Surgical approach [n(%)]				
Anterior approach	18(35.29)	33(39.76)	0.330	0.848
Posterior approach	22(43.14)	32(38.55)		
Combined anterior and posterior approach	11(21.57)	18(21.69)		
Injury to treatment time(h)				
≥ 8 h	25(49.02)	22(26.51)	7.031	0.008
<8 h	26(50.98)	61(73.49)		
Soft tissue injury[n(%)]				
Yes	27(52.94)	35(42.17)	1.475	0.225
No	24(47.06)	48(57.83)		
Spinal canal encroachment rate [n(%)]				
≥ 50%	24(47.06)	18(21.69)	9.450	0.002
<50%	27(52.94)	65(78.31)		

为自变量。结果显示,受伤至治疗时间≥ 8h、糖尿病、椎管侵占率≥ 50%、HMGB1 升高、NLRP3 升高为脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的独立危险因素,ASIA 分级增加、TGF-β1 升高为独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 预后不良的多因素分析
Table 3 Multivariate analysis of the poor prognosis

Variable	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
Diabetes	1.262	0.583	4.679	0.031	3.531	1.471~7.701
Increased ASIA grade	-1.160	0.320	13.154	<0.001	0.313	0.167~0.587
Injury to treatment time≥ 8 h	1.077	0.468	5.302	0.021	2.936	1.174~7.344
Spinal canal encroachment rate≥ 50%	1.813	0.664	7.447	0.006	6.130	1.667~22.547
Elevated TGF-β1	-0.088	0.028	9.922	0.002	0.915	0.866~0.967
Elevated HMGB1	0.203	0.053	14.806	<0.001	1.225	1.105~1.359
Elevated NLRP3	0.029	0.008	12.025	0.001	1.029	1.013~1.046

2.4 术前血清 TGF-β1、HMGB1、NLRP3 水平对脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的预测价值

绘制术前血清 TGF-β1、HMGB1、NLRP3 水平单独与联合预测脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的 ROC 曲线, 计算和比较 AUC。结果显示,术前血清 TGF-β1、HMGB1、NLRP3 水平联合预测 AUC 为 0.924, 大于血清 TGF-β1、HMGB1、NLRP3 水平单独预测的 0.787、0.800、0.796。见表 4 和图 1。

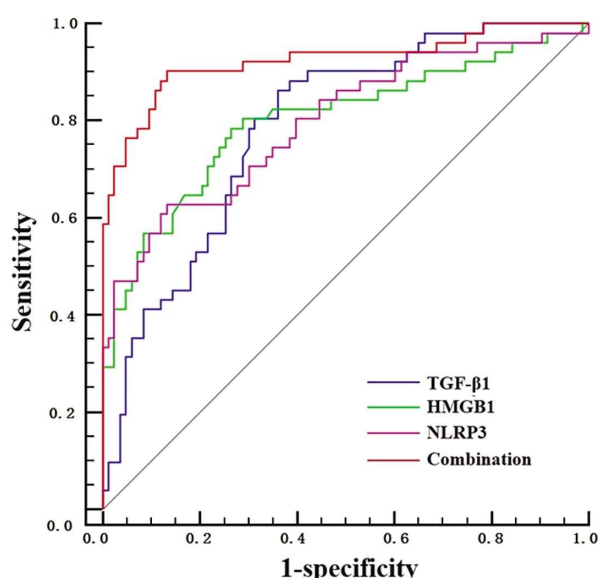
3 讨论

脊柱是人体躯干的支柱, 对人体支撑和负重至关重要,脊

髓椎管内多种中枢神经贯通全身,因此,脊柱骨折时极易引起内马尾神经、神经根、脊髓等脊髓椎管内神经结构的损害,引起大小便、反射、运动、感觉等功能障碍,并导致消化系统、呼吸系统、泌尿系统损害^[2]。手术是脊柱骨折合并 SCI 患者首选治疗方式,通过重建脊柱稳定性,减轻脊髓和神经压力,促进损伤脊髓修复,但 SCI 机制复杂,仍有较多的患者术后不能获得良好的脊髓神经功能恢复^[13]。截止目前,临床主要采用 ASIA 分级评估脊柱骨折合并 SCI 患者预后,但操作复杂且存在一定主观性^[14];血清指标具有简便、损伤小、易获得等优势,更适合脊柱骨折合并 SCI 患者的预后评估。

表 4 术前血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平对脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的预测价值Table 4 Predictive value of preoperative serum TGF- β 1, HMGB1 and NLRP3 levels for poor prognosis in patients with spinal fracture combine with SCI

Factors	AUC	95%CI	Optimal cut-off value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Maximum youden index
TGF- β 1	0.787	0.708~0.853	43.97 ng/mL	86.27	63.86	0.501
HMGB1	0.800	0.723~0.865	22.82 ng/mL	78.43	73.49	0.519
NLRP3	0.796	0.718~0.861	137.27 pg/mL	62.75	86.75	0.495
Combination	0.924	0.865~0.963	-	90.20	86.75	0.769

图 1 术前血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平预测脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的 ROC 曲线Fig.1 ROC curve of preoperative serum TGF- β 1, HMGB1 and NLRP3 levels in predicting poor prognosis of patients with spinal fracture combine with SCI

SCI 后能激活和释放多种炎性因子和炎性细胞,适度的炎症反应能处理坏死细胞和组织碎片以修复损伤,但过度的炎症反应可进一步加剧神经损伤、凋亡坏死、抑制损伤修复过程^[4]。TGF- β 1 是一种多功能因子,作为免疫调节剂能通过调节免疫细胞增殖、分化等抑制炎症反应,作为生长因子能增强成纤维细胞活性以促进组织损伤修复^[5]。在胫骨骨折大鼠模型中,上调 TGF- β 1 表达能加速大鼠骨折愈合^[15]。股骨干骨折大鼠模型中,下调 TGF- β 1 表达能抑制成骨细胞的增殖活性,进而抑制骨折愈合^[16]。相关实验显示^[17],上调 TGF- β 1 能促进严重 SCI 损伤啮齿动物血脊髓屏障通透性降低,进而改善脊髓功能。张华等^[18]临床研究指出,脊柱骨折合并 SCI 患者血清 TGF- β 1 水平升高,但相比单纯脊柱骨折患者骨折愈合和骨痂形成时间缩短。因此推测 TGF- β 1 可能影响脊柱骨折合并 SCI 患者预后。本研究结果显示,TGF- β 1 升高为脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的独立保护因素,提示脊柱骨折合并 SCI 患者 TGF- β 1 水平越高预后不良风险越低。其机制可能是,TGF- β 1 能抑制神经胶质细胞和巨噬细胞活化增强,下调促炎细胞因子表达,减少神经结构损伤和凋亡,进而降低预后不良风险^[19];同时 TGF- β 1 还能刺激基质蛋白生成和成纤维细胞活性,修复受损脊髓神经和促进神经细胞生长,降低预后不良风险^[20]。

HMGB1 是存在几乎所有真核细胞中的炎症放大因子,由免疫细胞活化时主动和细胞坏死后被动释放到胞外,胞外 HMGB1 作为损伤相关分子模式分子能结合多种受体如 Toll 样受体 4 (TLR4)、晚期糖基化终末产物 (RAGE),形成炎症级联信号通路放大炎症反应^[6]。NLRP3 是由成骨细胞、多形核细胞、白细胞等表达的一种胞质免疫因子,感知危险信号后能募集胱天蛋白酶 -1 前体形成炎性小体复合体,可增加白介素 -1 β /18 转录促进炎症发展和细胞焦亡^[7]。HMGB1 能结合 TLR4 或 RAGE 激活核因子 - κ B (NF- κ B) 信号通路,NF- κ B 不仅能直接上调促炎细胞因子释放,还能上调 NLRP3 及底物表达,形成 HMGB1/NF- κ B/NLRP3 信号通路,共同参与炎症和细胞焦亡过程^[21]。多发创伤大鼠模型中,下调 HMGB1 表达能减少骨折部位炎性细胞浸润,改善局部免疫失调,减少骨折延迟愈合^[22]。胫骨骨折小鼠模型中,下调 NLRP3 表达能减少骨组织炎性细胞表达和骨细胞凋亡,促进骨折愈合^[23]。实验报道^[24,25],抑制 HMGB1、NLRP3 表达能减少促炎细胞因子释放,减轻大鼠急性脊髓损伤后脊髓炎症反应。因此推测 HMGB1、NLRP3 可能影响脊柱骨折合并 SCI 患者预后。本研究结果显示,HMGB1、NLRP3 升高为脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的独立危险因素,提示脊柱骨折合并 SCI 患者 HMGB1、NLRP3 水平越高预后不良风险越高。其机制可能是,HMGB1 能结合 TLR4/RAGE 激活 NF- κ B/NLRP3 信号通路,增强促炎细胞因子表达,加剧脊髓神经结构损伤和细胞焦亡,导致脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良风险增加^[26]。最近几项实验也报道,抑制 HMGB1/NF- κ B/NLRP3 信号通路能减少 SCI 炎症损伤和细胞焦亡,维持神经元存活,改善脊髓功能^[27,28]。

本研究结果还发现,糖尿病、受伤至治疗时间、椎管侵占率影响脊柱骨折合并 SCI 患者预后,其原因可能是,糖尿病高血糖状态会加速 SCI 后神经细胞损伤和阻碍其修复,导致预后不良风险增加^[29];受伤至治疗时间越长会加重 SCI 损伤程度,椎管侵占率越高也反映 SCI 程度更严重,因此预后不良风险更高^[29]。进一步绘制 ROC 曲线发现,术前血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平预测脊柱骨折合并 SCI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.787、0.800、0.796,联合预测的 AUC 为 0.924,较血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平单独预测更高。说明术前血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平可能成为预测脊柱骨折合并 SCI 患者预后的辅助指标,同时检测血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平能更好地预测患者预后。

综上所述,脊柱骨折合并 SCI 患者术前血清 TGF- β 1 水平降低和 HMGB1、NLRP3 水平升高与患者预后不良有关,上述

三指标联合预测价值较高。但本研究样本量较小,还需扩大样本量验证,同时对于术前血清 TGF- β 1、HMGB1、NLRP3 水平与脊柱骨折合并 SCI 患者长期预后的关系还需进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Dong Y, Peng R, Kang H, et al. Global incidence, prevalence, and disability of vertebral fractures: a systematic analysis of the global burden of disease study 2019[J]. *Spine J*, 2022, 22(5): 857-868.
- [2] 符维广, 樊文勃. 术前血清 SRF、SBDP145、CysC 水平对脊柱骨折合并脊髓损伤患者术后预后的预测价值 [J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(10): 1432-1436.
- [3] 李盖, 何升华, 郭子宾, 等. 脊柱骨折合并脊髓损伤患者血清 Neuritin、NFL、S100B 蛋白水平与术后预后不良的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(22): 4303-4307.
- [4] 冯世庆. 脊髓损伤基础研究的现状和展望 [J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(7): 1193-1198.
- [5] Massagué J, Sheppard D. TGF- β signaling in health and disease[J]. *Cell*, 2023, 186(19): 4007-4037.
- [6] 马妮, 梁鑫, 李佳鑫, 等. 高迁移率族蛋白 1 调控炎症反应机制的研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2022, 38(3): 283-288.
- [7] 王甲河, 邹淑娟, 谢静, 等. NLRP3 炎症小体与骨及关节疾病发生的研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(3): 679-684.
- [8] 黄贻泽, 彭琳, 张戈. 硫酸软骨素酶 ABC 联合脊髓康对大鼠脊柱脊髓损伤后的神经功能恢复、TGF- β 1、HIF-1 α 、Nogo-NgR 信号通路的影响[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(2): 94-98.
- [9] 唐丹, 王先斌, 杨香莲, 等. 跑台运动训练对脊髓损伤后大鼠肺损伤及 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路表达的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38(2): 159-166.
- [10] 苏啸尘, 王国强, 李江波, 等. 姜黄素通过调控 NLRP3 炎症小体抑制急性脊髓损伤后的炎症反应 [J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(6): 719-723.
- [11] Schroeder GD, Canseco JA, Patel PD, et al. AO spine cervical classification validation group. Establishing the injury severity of subaxial cervical spine trauma: validating the hierarchical nature of the AO spine subaxial cervical spine injury classification system[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2021, 46(10): 649-657.
- [12] Rupp R, Biering-Sørensen F, Burns SP, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury: Revised 2019[J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2021, 27(2): 1-22.
- [13] 吴威, 孟德轩, 王文静, 等. 血清神经突起因子、神经元特异性烯醇化酶与脊柱骨折合并脊髓损伤神经功能的关系及预后预测[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(10): 1919-1921.
- [14] 罗亮, 梁卓文, 张家玮, 等. 脊髓损伤预后评估方法的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2022, 32(9): 848-853.
- [15] 罗清龙, 唐良华, 熊屹, 等. 苗药九仙罗汉接骨汤促进 SD 大鼠胫骨骨折愈合中 TGF- β 1 动态表达[J]. *贵州医药*, 2019, 43(4): 526-529.
- [16] 赵亮, 李金峰, 杨浩, 等. 微小 RNA-151-5p 通过转化生长因子- β 通路参与骨折愈合的早期调控过程 [J]. *中华实验外科杂志*, 2023, 40(1): 115-118.
- [17] Nakazaki M, Morita T, Lankford KL, et al. Small extracellular vesicles released by infused mesenchymal stromal cells target M2 macrophages and promote TGF- β upregulation, microvascular stabilization and functional recovery in a rodent model of severe spinal cord injury[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(11): e12137.
- [18] 张华, 梅伟, 王祥善, 等. 脊柱骨折合并脊髓损伤患者血清转化生长因子- β 1 的变化及其临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(11): 1857-1860.
- [19] 敬聪, 王志刚, 王君, 等. 脊髓损伤相关信号通路在脊髓损伤修复过程中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(16): 52-55, 60.
- [20] Wang W, Liu R, Su Y, et al. MicroRNA-21-5p mediates TGF- β -regulated fibrogenic activation of spinal fibroblasts and the formation of fibrotic scars after spinal cord injury [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(2): 178-188.
- [21] Jia C, Zhang J, Chen H, et al. Endothelial cell pyroptosis plays an important role in Kawasaki disease via HMGB1/RAGE/cathepsin B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 778.
- [22] Muire PJ, Avila JJ, Lofgren AL, et al. Neutralization of HMGB1 improves fracture healing and $\gamma\delta$ T lymphocyte counts at the fracture site in a polytrauma rat model[J]. *J Exp Orthop*, 2022, 9(1): 21.
- [23] 王文, 陈新宇, 黄兹艺, 等. LncRNA HAGLR 激活 RUNX2 并抑制 NLRP3 炎症小体对胫骨骨折愈合的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(5): 830-837.
- [24] 黄炜, 贺媛, 张卫涛. miR-129 靶向 HMGB1 对大鼠急性脊髓损伤后炎症反应的影响[J]. *颈腰痛杂志*, 2023, 44(3): 305-310.
- [25] 陈军明. Nod 样受体蛋白 3 炎症小体激活与脊髓损伤小鼠炎症反应相关性分析[J]. *山西医药杂志*, 2020, 48(11): 1336-1339.
- [26] 王良勇, 李建刚, 张春, 等. HMGB1 与炎症因子在脊髓损伤患者血清中的表达及临床意义[J]. *重庆医学*, 2017, 46(31): 4339-4341.
- [27] Gholaminejad M, Jameie SB, Abdi M, et al. All-trans retinoic acid-preconditioned mesenchymal stem cells improve motor function and alleviate tissue damage after spinal cord injury by inhibition of HMGB1/NF- κ B/NLRP3 pathway through autophagy activation [J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(5): 947-962.
- [28] 杨永涛, 陈伟, 孙国静. 脊柱骨折合并脊髓损伤患者血清 HMGB1、NF- κ B 表达水平及其作为预后情况预测因素的临床意义[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2021, 36(9): 938-940.
- [29] 蔡淑芳, 徐婧语, 吴艳青. 糖尿病介导的周细胞损伤对脊髓损伤后血脊屏障破坏的作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(5): 555-562.