

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.23.024

骨质疏松性椎体压缩骨折术后延迟愈合的血清骨代谢标志物变化及机制研究进展^{*}

徐磊^{1,2}, 厉锋^{3△}综述, 刘大勇³审校

1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东潍坊 261053; 2. 山东省安丘市人民医院手足显微外科, 山东潍坊 261053; 3. 山东省潍坊市人民医院脊柱微创外科, 山东潍坊 261041

摘 要:骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCF)是临床最常见的脆性骨折,其发病率近年来持续升高。约 15% 的 OVCF 患者术后会发生延迟愈合,可造成椎体再发骨折、后凸畸形或持续存在残余腰痛等不良后果,甚至需二次手术治疗,因此早期诊断至关重要。目前尚缺乏能够早期准确诊断延迟愈合的理想方法,而骨代谢标志物因其便捷性、微创性和特异性,成为评估和预测骨愈合进程的有效工具。该文从分子与病理生理角度,系统综述血清骨代谢标志物与 OVCF 术后延迟愈合的关联,总结其在早期诊断中的价值。现有证据显示,骨吸收标志物[如 I 型胶原 β -异构化 C 末端肽(β -CTX)]与骨形成标志物[如 I 型前胶原 N 末端前肽(PINP)]的动态失衡是延迟愈合的核心机制。该文提出基于危险分层的监测策略:高危患者(年龄 >75 岁、椎体裂隙征)建议术后早期检测 β -CTX 和 PINP,并结合骨特异性碱性磷酸酶与 MRI 评估;中低危患者可定期监测 t-PINP/ β -CTX 比值并辅以影像学随访。然而,当前研究仍存在检测方法异质性、新型标志物成本高、因果机制不明等局限。未来需聚焦于确立标志物的动态变化规律与临界值,并探索新的调控靶点,以推动骨代谢标志物在个体化康复中的有效应用。

关键词:骨质疏松性椎体压缩骨折; 延迟愈合; 骨代谢指标; 骨吸收/形成失衡

中图法分类号:R683.2;R589.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)23-3300-06

Research progress on changes and mechanisms of serum bone metabolic markers in delayed union after osteoporotic vertebral compression fracture surgery^{*}

XU Lei^{1,2}, LI Feng^{3△}, LIU Dayong³

1. Clinical College of Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China;

2. Department of Hand and Foot Microsurgery, Anqiu People's Hospital, Weifang, Shandong 261053, China; 3. Department of Minimally Invasive Spine Surgery, Weifang People's

Hospital, Weifang, Shandong 261041, China

Abstract: Osteoporotic vertebral compression fracture (OVCF) is the most common fragility fracture in clinical practice, and its incidence has been increasing in recent years. About 15% of patients with OVCF have delayed union after surgery, which can cause adverse consequences such as re-fracture of the vertebral body, kyphosis, persistent residual low back pain, and even need second surgery. Therefore, early diagnosis is very important. At present, there is still a lack of ideal methods to diagnose delayed healing early and accurately. Bone metabolic markers have become effective tools to evaluate and predict the process of bone healing because of their convenience, minimally invasive and specificity. This article systematically reviews the association between serum bone metabolic markers and delayed healing after OVCF surgery from the molecular and pathophysiological perspectives, and summarizes their value in early diagnosis. Existing evidence shows that the dynamic imbalance between bone resorption markers [such as β -isomerized C-terminal peptide of type I collagen (β -CTX-1)] and bone formation markers [such as N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP)] is the core mechanism of delayed healing. This article proposes a monitoring strategy based on risk stratification. For high-risk patients (age >75 years, vertebral cleft sign), β -CTX and PINP are recommended to be detected early after surgery, and Bone-specific alkaline phosphatase and MRI evaluation are combined. The ratio of t-PINP/ β -CTX can be monitored regularly in patients with low and medium risk, supplemented

^{*} 基金项目:山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH093)。

[△] 通信作者, E-mail: fenglispine@163.com。

by imaging follow-up. However, there are still limitations in the current research, such as the heterogeneity of detection methods, the high cost of new markers, and the unclear causal mechanism. In the future, it is necessary to focus on establishing the dynamic change rules and critical values of bone metabolic markers and exploring new regulatory targets to promote the effective application of bone metabolic markers in individualized rehabilitation.

Key words: osteoporotic vertebral compression fracture; delayed healing; bone metabolic marker; imbalance of bone resorption/formation

随着我国骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCF)发病率逐年升高,微创术式经皮椎体成形术(PVP)和经皮椎体后凸成形术(PKP)虽能快速缓解疼痛、恢复椎体高度,但其术后延迟愈合问题日益凸显,易引发椎体再发骨折、后凸畸形等严重并发症^[1-3]。目前临床依赖影像学随访(如X线片检查、MRI检查)结合临床检查方式评估愈合状态,但该方法灵敏度低且存在滞后性;而骨活检作为金标准则存在有创、成本高、感染风险等局限^[4]。因此,探索无创、动态的早期诊断工具迫在眉睫。血清骨代谢标志物作为一种无创、成本低且可动态监测的工具,通过量化骨吸收/形成失衡程度,为揭示骨重塑失衡机制提供了新视角^[5]。既往已有报道利用血清中骨代谢标志物评估长骨骨折后愈合过程^[6],但OVCF的愈合机制与长骨存在明显差异,如松质骨比例、生物力学负荷不同等,因此关于OVCF的愈合过程期间骨代谢标志物变化规律、标志物组合诊断效能等方面的数据支持较少。本文系统梳理了骨代谢相关指标与OVCF术后延迟愈合的关联机制及临床应用进展,旨在为早期诊断和个体化干预提供理论依据。

1 OVCF 术后骨折愈合机制

骨折后愈合是一个复杂的过程,需要不同分化阶段的间充质细胞相互作用,以及多种细胞因子、生长因子协调反应,最终生成细胞外基质(ECM),转化为骨骼。ECM中约90%为I型胶原蛋白,该蛋白首先在愈伤组织中形成,之后在细胞间与细胞内信号转导的调控下,愈伤组织从软骨基质向钙化骨方向转化^[7]。有研究表明,骨折愈合过程通常被分为血肿和炎症阶段、原发性愈伤组织形成阶段、原发性愈伤组织重塑三个阶段^[8]。此外,既往也有文献报道可将骨折愈合时期细分为6期:I期(1~3 d)、II期(4~10 d)、III期(11~20 d)、IV期(21~30 d)、V期(1~3个月)、VI期(3~6个月),其目的是更准确地描述骨转换标志物水平和骨组织含量的变化^[9]。骨折发生后,骨折周围血管和软组织损伤,引起的血肿和炎症反应,炎症细胞参与炎性肉芽组织的形成;在炎症期后开始形成纤维软骨基质,其主要由成纤维细胞和软骨细胞组成,为骨折部位提供初始机械稳定性^[10]。初级愈伤组织形成后,新形成的软骨内骨和未成熟的编织骨不断矿化形成坚硬的板层骨,而矿化的板层骨形成标志着初级愈伤组织矿化过程的完成。

椎体骨折的愈合过程与长骨骨折愈合过程存在

较大不同,长骨骨折后通过有效复位固定可以为骨折愈合提供稳定的生长环境,而在合并严重骨质疏松症的椎骨骨折患者中,骨骼结构和强度明显降低,导致软骨内骨和编织骨无法为骨折愈合提供足够稳定的环境,进而导致OVCF患者延迟愈合和新发骨折发生风险增加^[11]。

2 OVCF 术后延迟愈合的因素

临床上骨折通常在3~6个月内完成愈合过程,否则认为是骨折愈合延迟^[12]。美国食品药品监督管理局将骨折愈合延迟定义为超过9个月为愈合失败,且连续3个月无影像学改善迹象。导致骨折愈合延迟的因素包括骨折部位、骨质疏松程度、软组织或相关血管损伤等客观因素,同时与骨折类型、手术技术、术后感染等治疗相关因素密切相关,此外,患者自身相关因素如年龄、合并症、吸烟、饮酒等也会增加骨折后愈合延迟风险^[13]。

骨质疏松是公认的OVCF术后延迟愈合核心诱因。尽管OVCF术后患者接受了抗骨质疏松治疗,但骨质脆性依然较高,负重或轻微外力作用可导致骨小梁再次形成“微骨折”,这种“微骨折”可引起骨愈合延迟甚至再发伤椎塌陷。此外,骨质流失也会导致骨水泥强化作用降低,不能为骨折提供良好的修复环境,导致延迟愈合风险大大增加^[14]。有研究报道,伤椎高度恢复程度与OVCF延迟愈合密切相关,伤椎高度过度恢复可能增加导致椎旁软组织张力,导致伤椎与邻近椎体之间的应力与不稳定性增加,同时对骨折处松质骨产生挤压力,影响骨水泥弥散效果,从而易引起椎体塌陷,延迟愈合风险随之增加^[15]。导致OVCF延迟愈合的因素较多,临床研究多集中于患者全身因素(骨质疏松、年龄、性别等)、局部因素(OVCF伤椎部位、椎体压缩程度、椎旁肌萎缩程度等)、治疗因素(抗骨质疏松治疗、手术方式、术中骨水泥弥散、椎体强化等),而关于血清骨代谢相关指标与延迟愈合关系仍需要更深入地研究。

3 血清骨代谢相关指标与 OVCF 术后延迟愈合的关系

血清骨代谢标志物可动态反映骨形成与吸收平衡状态,在评估或预测骨愈合中展现出重要潜力^[16]。生理条件下,骨吸收与骨形成通过破骨细胞与成骨细胞的协同作用维持平衡,但OVCF患者因骨质疏松导致这一平衡被破坏,影响术后愈合。因此,通过监测血清骨代谢标志物有助于早期识别高危患者并指导

个体化抗骨吸收或促骨形成治疗。

3.1 骨吸收标志物

3.1.1 I 型胶原 β -异构化 C 末端肽(β -CTX) β -CTX 是从 I 型胶原 C 末端释放的一段氨基酸序列,在骨吸收过程中由破骨细胞生成的组织蛋白酶 K 分解并进入循环血,最终随尿液排出。该标志物被国际骨质疏松基金会推荐为高敏感骨吸收标志物。在骨折后愈合过程中,低水平的 β -CTX 可导致成骨细胞生成减慢及骨质再生不足,从而导致骨折不愈合风险增加。郝素平等^[17]研究表明,四肢长骨折术后延迟愈合组患者在术后 4~12 周 β -CTX 水平低于正常愈合组,且低水平的 β -CTX 是延迟愈合的独立危险因素,此外,术后 4 周 β -CTX 对延迟愈合也有较高的预测价值[曲线下面积(AUC)=0.861,灵敏度为 80%,特异度为 84.9%]。QI 等^[18]对 149 例重度 OVCF 患者骨组织形态学定量分析发现,骨折后 21~30 d 观察到大量坏死骨组织;同时对血清骨代谢标志物检测结果发现, β -CTX 水平在骨折后持续升高,在 11~30 d 处于平台期,之后继续升高。该现象可能与破骨细胞在愈合过程中吸收新骨折引起的坏死骨组织的活性增加有关。 β -CTX 水平对骨折术后骨组织代谢活性的监测灵敏度良好,因此被推荐用于抗骨质疏松药物疗效评估及指导用药的特异性指标。虽然 β -CTX 具有良好的检测价值,但现有研究对其的检测试剂存在分歧,且未明确骨吸收-形成失衡的临界值,未来需要通过建立动态监测曲线优化时间窗以进一步探讨。

3.1.2 抗酒石酸性磷酸酶 5b(TRACP-5b) TRACP-5b 是主要在破骨细胞及活化巨噬细胞中表达的酸性磷酸酶同工酶,其血清水平可反映骨代谢状态。RUOHOLA 等^[19]研究表明,血清 TRACP-5b 高水平受试者发生应力性骨折的风险是 TRACP-5b 低水平受试者的 8 倍,提示 TRACP-5b 是预测骨应激损伤的潜在指标。另有报道表明,血清 TRACP-5b 水平与老年骨质疏松性骨折患者骨密度呈负相关^[20]。表明 TRACP-5b 可影响骨吸收和骨形成过程,参与骨折后愈合^[21]。然而,现有样本量较小,且针对 OVCF 的特异性证据不足,因此其预测价值需结合骨形成标志物进行综合评估。

3.2 骨形成标志物

3.2.1 I 型前胶原 N 末端前肽(PINP)和 I 型胶原 C 端前肽(PICP) 人体骨骼 ECM 中的有机质含量大约 90% 由 I 型胶原蛋白组成,可通过介导细胞表面及其他 ECM 分子相互作用,以维持组织完整性。I 型胶原在 N 端和 C 端交联,为骨骼提供基本架构及生物力学特征,N 端与 C 端肽分子分别向 I 型前胶原两端延伸,之后被特定蛋白酶降解,降解后的产物 PINP、PICP 进入循环血中可被检测到^[22]。

PINP 主要在骨形成过程中释放,其通过清道夫受体介导的肝内皮细胞内吞作用从循环血中清除,因此,PINP 具有更高的骨代谢特异性,且其水平变化受

年龄、性别等因素影响较为明显。OVCF 患者骨折愈合期间骨形成速度降低,PINP 释放较少,导致骨折延迟愈合风险增加。既往研究表明,老年糖尿病合并 OVCF 术后患者延迟愈合与较低水平的 PINP 有关,且低 PINP 水平对术后延迟愈合有较高的预测效能(AUC=0.768)^[23]。LIN 等^[24]对 100 例 OVCF 患者分析发现,与无再骨折患者比较,术后再骨折患者的 t-PINP 水平和 t-PINP/ β -CTX 比值均较高, β -CTX 水平较低,且 t-PINP/ β -CTX(AUC=0.838)预测再骨折效能高于 t-PINP(AUC=0.724)、 β -CTX(AUC=0.736)单独预测再骨折的效能,提示骨吸收/形成失衡是核心机制。然而,t-PINP/ β -CTX 比值未标准化检测方法,也未纳入其他骨代谢指标,可能高估其独立预测价值。既往研究表明,PICP 与 PINP 水平在儿童中存在良好的相关性,但在成人中的相关性未得到证实,PICP 有助于儿科骨代谢紊乱及骨骼生长发育的诊断和预后评估^[25]。STEWART 等^[26]研究表明,PINP 在胫骨或股骨干骨折髓内钉术后 6 周内达到峰值,术后 6 周时的 PINP 水平与术后 12 周的放射性愈合有关(OR=10.5)。PICP 和 PINP 血清浓度与动态骨组织形态相关,可作为 OVCF 重要的骨形成标志物,用于评估延迟愈合风险。

3.2.2 骨特异性碱性磷酸酶(BALP) BALP 是一种能够产生细胞外无机磷酸盐的成骨细胞外酶,其水平反映骨细胞活性和骨形成程度,是重要的骨形成标志物。有研究表明,再骨折发生后的 7 d,新形成成骨组织附近的纤维组织细胞及成骨细胞中 BALP mRNA 水平最高,且在骨折愈合的血肿和炎症阶段也有较高的水平^[27]。另有研究表明,骨质疏松性骨折患者中 BALP 水平明显高于健康受试者^[28],提示骨折患者处于骨高转换状态;因此监测 BALP 有助于识别高危骨折风险的女性骨质疏松症患者。WU 等^[29]研究表明,PVP 后联合唑来膦酸可有效改善老年 OVCF 患者术后骨代谢指数,并显著降低 BALP 水平。MULJACIĆ 等^[30]监测了 41 例长骨骨折患者术后愈合期间 BALP 水平变化,结果显示,愈合组织体积与 BALP 水平呈正相关,骨折术后 14 d 内 BALP 水平略有增加或无变化提示骨折固定成功,并已开始形成愈合组织;而 BALP 水平明显增加提示骨折固定不充分,可能导致骨折愈合延迟。SOUSA 等^[31]在成年绵羊骨折延迟愈合模型中的研究结果表明,BALP、骨钙素(BGP)水平可作为预测创伤性骨折后不愈合的非侵入性评估指标。BALP 在血清中的水平与骨骼肌密切相关,OVCF 患者术后监测 BALP 有助于评估骨折愈合情况,提高患者治疗依从性,有利于骨形成及骨愈合。因此,BALP 已逐渐成为临床最常用于评估骨形成与转化的血清标志物之一。但目前针对 OVCF 患者术后延迟愈合的 BALP 临床阈值尚未明确,未来需要建立标准化检测方法探索合理阈值。

3.2.3 BGP BGP 是骨骼中含量最高的非胶原成

分,由成骨细胞分泌的含钙肽链构成,具有促进成骨分化与募集破骨细胞促进骨吸收的双重调节作用。生理状态下,BGP 主要以骨盐形式大量沉积于骨组织间质,少量进入循环血,因此 BGP 被认为是骨形成标志物。有研究显示表明,绝经后女性血清中 BGP 浓度明显高于绝经前,提示其可作为评估骨量变化的敏感指标,对骨折发生风险有较高的预测价值^[32]。然而,BGP 上存在不稳定氨基酸序列,导致 BGP 样品采集及运存存在一定的不稳定性,临床应用受到限制。相比之下,位于 BGP 的 N 端中分子(N-MID)片段具有更好的稳定性,成为当前临床检测骨钙素含量的首选指标^[33]。有研究表明,血清 N-MID 水平降低与 OVCF 术后延迟愈合风险增加相关,其机制可能为低水平 N-MID 反映骨质流失加速,成骨细胞活性降低,骨形成减少,骨折愈合发生障碍^[34]。尽管 N-MID 具有更好的稳定性,但其预测 OVCF 延迟愈合方面的特异性研究仍显不足,且尚缺乏明确的临床阈值参考。

3.3 骨代谢调节因子

3.3.1 骨形态发生蛋白(BMP) BMP 属于转化生长因子(TGF)- β 超家族重要成员,是参与调节骨代谢、骨形成、细胞分化等多种生物学过程的有效诱导剂。BMPs 通常以同源二聚体形式存在,包括 4 个亚族,BMP2/4、BMP5/6/7/8、BMP9/10、BMP12/13/14^[35]。目前已有研究证实 BMP-2、BMP-7 属于骨折愈合的多效调节剂。BMP-2 是诱导骨形成的关键因子,能够激活骨膜祖细胞,促进骨-软骨形成通路的激活,在骨折愈合的急性期,BMP-2 可促使软骨细胞钙化,使软骨愈合期提前。有研究表明,当软骨细胞中内源性 BMP-2 表达下调时,软骨形成、成骨起始和进展延迟,且矿化期的生物力学性能下降,而当成骨细胞中 BMP-2 表达下调时,小鼠骨折模型的愈合过程未受到明显影响^[36],提示 BMP-2 主要在骨折愈合早期的软骨愈合组织成熟中发挥重要调控作用。陈伟娜等^[37]研究表明,BMP-2 水平降低与 OVCF 术后延迟愈合密切相关,且具有较高的预测价值(AUC=0.796)。BMP2 能够通过诱导未成熟间质细胞趋化至骨形成中心诱导其分化为成熟骨细胞;在愈合晚期,BMP-2 促进破骨细胞增殖及活性增强,促进板层的形成与重塑,而其表达水平下调则可导致骨折不愈合或延迟愈合。许铠等^[34]研究表明,在 OVCF 术后延迟愈合患者中 BMP-7 水平明显较低,且是导致骨折延迟愈合的独立危险因素。BMP-7 能够协同转化生长因子、表皮生长因子等诱导间充质细胞向骨软骨和成骨细胞分化,从而促进骨折愈合。虽然 BMP-2 是骨形成关键因子,但其血清检测成本高、稳定性差(半衰期<24 h),因此更适用于局部治疗监测。

3.3.2 甲状旁腺激素(PTH) PTH 生理功能是调节钙与磷的代谢。已有研究表明,PTH 可用于治疗骨质疏松症,降低骨折风险^[38]。BAN 等^[39]研究表明,老年髌部骨折后愈合良好患者的血清 PTH 水平

高于延迟愈合患者,提示 PTH 与骨折愈合速度有关。动物骨折模型实验研究表明,添加适量 PTH 可促进骨折愈合,增加 BALP、磷含量及钙磷乘积^[40]。相关临床试验表明,给予 PTH 类似物有助于改善成人急性骨折的临床结局,但其在促进骨折愈合方面的证据尚不充分^[41]。

4 新型标志物与机制探索

环状 RNA(circRNA)、微小 RNA(miRNA)对骨愈合具有重要调控作用,可能作为骨折愈合的功能性标志物。有研究表明,老年 OVCF 患者血肿中发现多种差异表达的 circRNA,其中 554 种上调,330 种下调,与之相关的前 15 条信号通路可能有助于阐明骨质疏松、延迟愈合的病理生理机制^[42]。另有研究表明,miR-31-5p、miR-221 和 miR-451-5p 在不愈合骨折中存在特异性调控,但相关研究在患者群体、样本类型和所用模型方面存在较大异质性,因此建议未来在该领域建立统一的研究规范^[43]。Wnt/ β -catenin 通路通过调控干细胞活性、抑制炎症、协调骨吸收-形成平衡,成为骨愈合的核心调控网络^[44]。未来需进一步应对新型标志物的阈值确定、成本效益和个体化适配等挑战。

5 小 结

骨折愈合取决于软骨形成及骨化过程中 ECM 成分的调控,其中 I 型胶原、BALP、BMP、BGP 等起重要作用,可作为 OVCF 术后延迟愈合的辅助评估指标。但单一骨代谢标志物的预测价值有限,需通过联合检测(如 t-PINP/ β -CTX 比值)及分层策略提升效能:(1)对于高危人群(年龄>75 岁、椎体裂隙征),建议术后 1 周检测 β -CTX 和 PINP,并于术后 1 个月联合 BALP 及 MRI 评估;(2)对于中低危人群,建议每 3 个月定期监测 t-PINP/ β -CTX 并辅以 X 线随访。然而,当前研究仍存在以下局限:(1)检测方法人群等异质性导致阈值不可比;(2)高通量标志物(如 circRNA、Wnt 通路蛋白)成本高昂,需通过“初筛-精筛-确诊”分层策略控制费用;(3)多数标志物仅关联现象,尚未阐明其在 OVCF 愈合中的因果机制。未来需开展时序性研究及决策曲线分析,明确标志物的动态变化规律与临界阈值,并探索新型调控靶点。随着对 OVCF 术后愈合机制研究的深入,基于骨代谢标志物的动态监测方案有望成为早期预测延迟愈合的实用工具,为术后个体化康复提供新方向。

参考文献

- [1] 中国老年学和老年医学学会老年病学分会骨科专家委员会,中华医学会骨科学分会青年骨质疏松学组,中国医师协会骨科医师分会骨质疏松学组,等.骨质疏松性椎体压缩骨折骨修复策略专家共识(2024 版)[J]. 临床外科杂志,2024,32(4):442-448.
- [2] YANG D H,ZHANG Y L,MA X,et al. Resources utilisation and economic burden of percutaneous vertebroplasty or percutaneous kyphoplasty for treatment of os-

- teoporotic vertebral compression fractures in China: a retrospective claim database study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 255.
- [3] 邱伟, 黄朝靖, 姜迪, 等. 骨质疏松性椎体压缩骨折行 PKP 术后骨延迟愈合的相关因素探讨[J]. *颈腰痛杂志*, 2019, 40(1): 46-48.
 - [4] MICK P, FISCHER C. Delayed fracture healing[J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2022, 26(3): 329-337.
 - [5] SCHINI M, VILACA T, GOSSIEL F, et al. Bone turnover markers: basic biology to clinical applications[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(3): 417-473.
 - [6] CHITWOOD J R, CHAKRABORTY N, HAMMAMIEH R, et al. Predicting fracture healing with blood biomarkers: the potential to assess patient risk of fracture nonunion[J]. *Biomarkers*, 2021, 26(8): 703-717.
 - [7] JHA S, BLAU J E, BHATTACHARYYA T. Normal and delayed fracture healing: symphony and cacophony[J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(11): 779-784.
 - [8] EINHORN T A, GERSTENFELD L C. Fracture healing: mechanisms and interventions[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(1): 45-54.
 - [9] PAN C Y, LIU X Y, LI T, et al. Kinetic of bone turnover markers after osteoporotic vertebral compression fractures in postmenopausal female[J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1): 314.
 - [10] MENDER M M, MANUSCHEWSKI R, HANS S, et al. Age-related alterations of angiogenesis, inflammation and bone microarchitecture during fracture healing in mice[J]. *Geroscience*, 2025, 47(3): 4321-4333.
 - [11] STEPPE L, MEGAFU M, TSCHAFFON-MÜLLER M E A, et al. Fracture healing research: recent insights[J]. *Bone Rep*, 2023, 19: 101686.
 - [12] BIGHAM S A, ORYAN A. Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures[J]. *Int Wound J*, 2015, 12(3): 238-247.
 - [13] WESTGEEST J, WEBER D, DULAI S K, et al. Factors associated with development of nonunion or delayed healing after an open long bone fracture: a prospective cohort study of 736 subjects[J]. *J Orthop Trauma*, 2016, 30(3): 149-155.
 - [14] 张华俊, 王树金, 王遥伟, 等. 经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折不愈合[J]. *临床骨科杂志*, 2022, 25(6): 905.
 - [15] 曾庆娟, 刘传梅, 程艳艳, 等. 经皮经伤椎与跨伤椎椎弓根置钉术对中青年胸腰椎爆裂性骨折椎体高度恢复的影像学影响[J]. *中国医学影像学杂志*, 2022, 30(8): 834-838.
 - [16] HARA Y, GHAZIZADEH M, SHIMIZU H J E, et al. Delayed expression of circulating TGF- β 1 and BMP-2 levels in human nonunion long bone fracture healing[J]. *J Nippon Med Sch*, 2017, 84(1): 12-18.
 - [17] 郝素平, 王伟, 李生文. 血清总 I 型前胶原氨基端前肽和 β -I 型胶原交联羧基末端肽联合检测对早期预测四肢长骨骨折延迟愈合的临床价值[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(8): 1148-1152.
 - [18] QI H R, XUE J C, GAO J Y, et al. Changes of bone turnover markers and bone tissue content after severe osteoporotic vertebral compression fracture [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923713.
 - [19] RUOHOLA J P S, MULARI M, HAATAJA R I, et al. Can elevated serum TRACP-5b levels predict stress fractures? A cohort study[J]. *Scand J Surg*, 2009, 98(4): 239-243.
 - [20] 黄泳标, 卓海燕, 朱建国. 血清 BGP、BALP、TRACP-5b 在老年骨质疏松性骨折病人中的水平及意义[J]. *实用老年医学*, 2017, 31(3): 237-239.
 - [21] 郑哲, 刘会飞. 骨质疏松性椎体压缩性骨折患者骨代谢水平与椎体愈合程度的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(23): 3456-3459.
 - [22] LI X P, LI X Y, YANG M H, et al. Changes of bone turnover markers after elderly hip fracture surgery[J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(2): 237-244.
 - [23] 张帅, 吴海龙, 张弛, 等. 血清 APN、PINP 水平与老年糖尿病骨质疏松性椎体压缩骨折术后延迟愈合关系[J]. *颈腰痛杂志*, 2023, 44(3): 433-436.
 - [24] LIN X B, YE H, HE L J, et al. Analysis of changes in serum high t-PINP/ β -CTX ratio and risk of re-fracture after vertebral osteoporotic fracture surgery[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(22): 10860-10867.
 - [25] ZHANG Y D, HUANG X C, LI C, et al. Broad application prospects of bone turnover markers in pediatrics[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(9): e24656.
 - [26] STEWART C C, O' HARA N N, BZOVSKY S, et al. Bone turnover markers as surrogates of fracture healing after intramedullary fixation of tibia and femur fractures [J]. *Bone Joint Res*, 2022, 11(4): 239-250.
 - [27] BUDIATIN A S, KHOTIB J, SAMIRAH S, et al. Acceleration of bone fracture healing through the use of bovine hydroxyapatite or calcium lactate oral and implant bovine hydroxyapatite-gelatin on bone defect animal model[J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14(22): 4812.
 - [28] STEINER M L, CROTTI G P, TEODORO J D, et al. Best laboratory screening in diagnosing secondary osteoporosis and fracture risk assessment tool and the National osteoporosis guideline group performance in determining clinical risk: a cross-sectional evaluation of the bone health in postmenopausal Brazilian women [J]. *J Bone Miner Metab*, 2023, 30(1): 47-57.
 - [29] WU H J, ZHU J M, YU G, et al. Effects of combined application of percutaneous vertebroplasty and zoledronic acid on bone mineral density, bone metabolism, NPY and PGE2 in elderly patients with osteoporotic lumbar vertebral compression fracture[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2024, 24(2): 192-199.
 - [30] MULJACIĆ A, POLJAK-GUBERINA R, ZIVKOVIĆ O, et al. Course and rate of post-fracture bone healing in correlation with bone-specific alkaline phosphatase and bone callus formation[J]. *Coll Antropol*, 2013, 37(4): 1275-1283.
 - [31] SOUSA C P, LOPEZ-PENA M, GUZÓN F M, et al. Evaluation of bone turnover markers and serum minerals variations for predicting fracture healing versus non-union

processes in adult sheep as a model for orthopedic re-
search[J]. *Injury*, 2017, 48(8):1768-1775.

[32] LIU S, PANG Q, GUAN W, et al. Association of serum
osteocalcin with bone microarchitecture and muscle mass
in Beijing community-dwelling postmenopausal women
[J]. *Endocrine*, 2024, 84(1):236-244.

[33] QU X L, ZHENG B, CHEN T Y, et al. Bone turnover
markers and bone mineral density to predict osteoporotic
fractures in older women: a retrospective comparative
study[J]. *Orthop Surg*, 2020, 12(1):116-123.

[34] 许铠, 方绕红, 白云辉, 等. 血清 N-MID、BMP-7 水平与骨
质疏松性椎体压缩性骨折术后骨折延迟愈合的关系[J].
山东医药, 2022, 62(1):63-66.

[35] AKIYAMA T, RAFTERY L A, WHARTON K A. Bone
morphogenetic protein signaling: the pathway and its reg-
ulation[J]. *Genetics*, 2024, 226(2):iyad200.

[36] MI M, JIN H T, WANG B L, et al. Chondrocyte BMP2
signaling plays an essential role in bone fracture healing
[J]. *Gene*, 2013, 512(2):211-218.

[37] 陈伟娜, 王亮, 陈立叶. 血清 miR-125a-3p、BMP-2 水平与
骨质疏松性椎体压缩性骨折术后延迟愈合的关系[J]. *山
东医药*, 2023, 63(25):56-59.

[38] ZHANG Z, XIA K, GONG W, et al. Efficacy of recombi-
nant human parathyroid hormone 1-34 and vitamin K2
combination therapy in postmenopausal osteoporosis[J].
Horm Metab Res, 2025, 57(1):33-38.

[39] BAN Z N, LI Z J, GU Q S, et al. Correlation of serum
PTH level and fracture healing speed in elderly patients
with hip fracture[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1):
361.

[40] LIU Q H, LIAO L M, WU H, et al. PTH promotes rab-
bit tibial fracture healing via the Notch signaling pathway
[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(4):1616-
1623.

[41] EASTMAN K, GERLACH M, PIEC I, et al. Effective-
ness of parathyroid hormone (PTH) analogues on frac-
ture healing: a Meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2021,
32(8):1531-1546.

[42] YAO X C, LIU M B, JIN F, et al. Comprehensive analysis
of differentially expressed circular RNAs in patients with
senile osteoporotic vertebral compression fracture[J]. *Bi-
omed Res Int*, 2020, 2020:4951251.

[43] BREULMANN F L, HATT L P, SCHMITZ B, et al.
Prognostic and therapeutic potential of microRNAs for
fracture healing processes and non-union fractures: a sys-
tematic review[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(1):e1161.

[44] ZHANG D, XIAO W D, LIU C J, et al. Exosomes derived
from adipose stem cells enhance bone fracture healing via
the activation of the Wnt3a/ β -Catenin signaling pathway
in rats with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*,
2023, 24(5):4852.

(收稿日期:2025-03-17 修回日期:2025-08-21)

(上接第 3299 页)

[18] OUYANG Z, WEI K. miRNA in cardiac development and
regeneration[J]. *Cell Regen*, 2021, 10(1):14-20.

[19] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts
of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. *Trends
Genet*, 2022, 38(6):613-626.

[20] CHANG X, LIU R, LI R, et al. Molecular mechanisms of
mitochondrial quality control in ischemic cardiomyopathy
[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(2):426-448.

[21] SERRUYS P W, KOTOKU N, NØRGAARD B L, et al.
Computed tomographic angiography in coronary artery
disease[J]. *EuroIntervention*, 2023, 18(16):1307-1327.

[22] TAO Y, ZHANG H, HUANG S, et al. MiR-199a-3p pro-
motes cardiomyocyte proliferation by inhibiting cd151 ex-
pression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516
(1):28-36.

[23] JIANG R, PEI L, ZHANG H, et al. MiR-199a-3p sup-
presses Vldlr expression to promote cardiomyocyte pro-
liferation[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*,
2025, 57(7):1164-1174.

[24] SÁNCHEZ-ESTEBAN S, COOK A, REVENTÚN P, et
al. Aging-related ILK levels are associated with calcified
aortic valve and circulating miR 199-3p levels[J]. *Rev
Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022, 75(1):88-91.

[25] GONZÁLEZ-LÓPEZ P, ÁLVAREZ-VILLARREAL M,
RUIZ-SIMÓN R, et al. Role of miR-15a-5p and miR-
199a-3p in the inflammatory pathway regulated by NF- κ B
in experimental and human atherosclerosis [J]. *Clin
Transl Med*, 2023, 13(8):1363-1369.

[26] PAN Z, ZHANG Y, LI C, et al. MiR-296-5p ameliorates
deep venous thrombosis by inactivating S100A4[J]. *Exp
Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(21):2259-2268.

[27] DU N, LI M, YANG D. Hsa-circRNA-102541 regulates
the development of atherosclerosis by targeting miR-296-
5p/PLK1 pathway[J]. *Ir J Med Sci*, 2022, 191(3):1153-
1159.

[28] GU L, ZHOU Z. Unlocking the therapeutic potential of
lncRNA FENDRR in DCM: novel targets and insights via
the miR-296-5p/HMGA1 axis[J]. *J Cardiothorac Surg*,
2025, 20(1):254-260.

[29] WANG J, FENG Q, LIANG D, et al. MiRNA-26a inhibits
myocardial infarction-induced apoptosis by targeting
PTEN via JAK/STAT pathways[J]. *Cells Dev*, 2021, 165
(2):203-210.

[30] GUAN W, CHEN Y, FAN Y. MiR-26a is a key therapeu-
tic target with enormous potential in the diagnosis and
prognosis of human disease[J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31
(18):2550-2570.

(收稿日期:2025-02-25 修回日期:2025-07-29)