

# 儿童股骨头缺血性坏死术后血运重建效果与关节液 VEGF、IGF-1 及 TGF- $\beta_1$ 水平的关系

梁恬<sup>1</sup>, 张琪<sup>2</sup>, 马利海<sup>2</sup>, 郎爱强<sup>2</sup>, 姚川江<sup>2</sup>, 徐兰萍<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000; <sup>2</sup>甘肃中医药大学附属医院小儿骨科, 甘肃兰州 730000; <sup>3</sup>甘肃中医药大学附属医院皮肤科, 甘肃兰州 730000

[中图分类号] R726.8 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1749.2025.0716

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 梁恬, 张琪, 马利海, 等. 儿童股骨头缺血性坏死术后血运重建效果与关节液 VEGF、IGF-1 及 TGF- $\beta_1$  水平的关系[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(10): 1263-1269.

[收稿日期] 2024-11-02

[录用日期] 2025-05-06

[上线日期] 2025-07-16

**[摘要]** 目的 探究股骨头缺血性坏死(又称Perthes病)患儿关节液中血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )水平与术后血运重建效果的关系, 以为后续诊疗提供依据。方法 回顾性选取2023年1月—2024年6月甘肃中医药大学附属医院收治的262例Perthes病患儿, 按术后血运重建效果分为血运重建良好组( $n=228$ )与血运重建欠佳组( $n=34$ ); 同时对血运重建欠佳组以1:2匹配, 选取同年龄的68例经髋关节液穿刺的髋关节滑膜炎患儿为对照组。另收集2024年6月—2025年1月于该院就诊的82例Perthes病患儿作为验证集用于列线图模型的验证。比较3组患儿关节液内VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 水平, 经单因素及分层分析控制混杂偏倚, 二元logistic回归分析影响患者血运重建效果的独立危险因素, 采用R软件绘制预测血运重建效果的列线图模型并进行验证。结果 血运重建欠佳组患儿关节液中VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平均高于对照组和血运重建良好组( $P<0.05$ )。3类重建手术后血运重建欠佳患儿关节液中VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 水平均高于血运重建良好者( $P<0.05$ ); 但不同手术类型的上述3项指标比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。二元logistic回归分析结果显示, 关节液中VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平是Perthes病患儿术后血运重建欠佳的独立危险因素( $P<0.05$ ); 据此建立的列线图模型预测Perthes病患儿术后血运重建欠佳的ROC曲线下面积为0.875(95%CI 0.805~0.945), 敏感度和特异度分别为0.874、0.851, 且校准曲线和决策曲线分析(DCA)提示该模型的临床适用性良好。结论 关节液VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平升高与Perthes病患儿术后血运重建效果不佳有关。这3种因子有望成为Perthes病患儿的预后评估指标。

**[关键词]** 股骨头缺血性坏死; 血管内皮生长因子; 胰岛素样生长因子; 转化生长因子- $\beta_1$ ; 血运重建

## Relationship between postoperative revascularization efficacy and levels of VEGF, IGF-1 and TGF- $\beta_1$ in joint synovial fluid in children with Perthes Disease

Liang Tian<sup>1</sup>, Zhang Qi<sup>2</sup>, Ma Li-Hai<sup>2</sup>, Lang Ai-Qiang<sup>2</sup>, Yao Chuan-Jiang<sup>2</sup>, Xu Lan-Ping<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

<sup>2</sup>Pediatric Orthopedics Department, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

\*Corresponding author, E-mail: xulanping01@163.com

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (23JRRA1205)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) in the synovial fluid of children with avascular necrosis of the femoral head (also known as Perthes disease) and the efficacy of postoperative revascularization, aiming to provide a basis for

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(23JRRA1205)

[作者简介] 梁恬, 副教授, 主要从事小儿骨科方面的研究

[通信作者] 徐兰萍, E-mail: xulanping01@163.com

subsequent diagnosis and treatment. **Methods** A retrospective study was conducted on 262 children with Perthes disease admitted to the Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine from January 2023 to June 2024. Based on postoperative revascularization efficacy, patients were divided into good revascularization group ( $n=228$ ) and poor revascularization group ( $n=34$ ). For poor revascularization group, a 1:2 matched case-control design was used to select 68 age-matched children with hip synovitis who underwent hip joint fluid puncture as control group. Additionally, 82 children with Perthes disease treated at the hospital from June 2024 to January 2025 were enrolled as a validation cohort for nomogram model verification. The expression levels of VEGF, IGF-1 and TGF- $\beta_1$  in the synovial fluid of three groups were compared. Confounding biases were controlled through univariate and stratified analyses. Binary logistic regression analysis was used to identify independent factors affecting the revascularization effect. R software was utilized to draw and verify the nomogram model for predicting the postoperative revascularization effect. **Results** The levels of VEGF, IGF-1 and TGF- $\beta_1$  in the synovial fluid of children in poor revascularization group were all higher than those in control group and good revascularization group ( $P<0.05$ ). After three types of reconstructive surgeries, the levels of VEGF, IGF-1 and TGF- $\beta_1$  in the synovial fluid of children with poor revascularization were all higher than those in children with good revascularization ( $P<0.05$ ); however, there was no statistically significant difference in the above indicators among different surgical types ( $P>0.05$ ). Binary logistic regression analysis showed that the levels of VEGF, IGF-1, and TGF- $\beta_1$  in the synovial fluid were independent risk factors for poor postoperative revascularization in children with Perthes disease. The area under the ROC curve of the nomogram model established accordingly for predicting poor postoperative revascularization in children with Perthes disease was 0.875 (95%CI 0.805-0.945), with a sensitivity of 0.874 and a specificity of 0.851. Moreover, the calibration curve and decision curve analysis (DCA) indicated that the model had good clinical applicability. **Conclusions** The increased levels of VEGF, IGF-1 and TGF- $\beta_1$  in synovial fluid are associated with poor postoperative revascularization in children with Perthes disease. These three factors are expected to become prognostic indicators for children with Perthes disease.

**[Key words]** ischemic necrosis of femoral head; vascular endothelial growth factor; insulin-like growth factor 1; transforming growth factor- $\beta_1$ ; revascularization

儿童股骨头缺血性坏死又称 Perthes 病, 是一种常见的儿童软骨病; 患儿早期可无明显症状, 随着股骨头坏死程度加重, 可出现跛行、髋部疼痛、行走困难、步态异常等。Perthes 病发生原因及机制尚不明确, 亦无特异性及统一的治疗方案。尽管该疾病具有一定的自愈性, 但病程较长, 且自然愈合后坏死股骨头可形成扁平状畸形及相关功能障碍, 青春期还可出现骨关节炎等不良预后, 因此, 尽早完成 Perthes 病患儿坏死股骨头的血运重建至关重要<sup>[1-2]</sup>。影像学检查是术后血运重建的重要评估方法, 能客观评估患儿股骨头的恢复程度、骨密度改变情况, 具有无创、精密度高等特点。有研究采用 Perthes 病影像学特征进行预后评估, 如 X 线和 MRI 的突出指数、增强 MRI 股骨头灌注指数等<sup>[3]</sup>。但 Perthes 病术后血运重建早期变化并不明显, 导致影像学表现不突出, 即使采用增强扫描技术, 术后低血流量区域的信号变化仍不明显, 因此仅依靠影像学检查易存在假阴性, 且缺乏统一、量化的影像学评估标准。此外, 考虑到影像学检查费用与动态分析、操作便携性、患儿配合度等方面的问题, 在分子水平构建一个术后血运重建的风险评估模型很有必要。

血管内皮生长因子 (VEGF)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 和转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 均能刺激血管内皮细胞迁移、增殖, 促进新生血管形成, 这 3 种

因子用于骨疾病治疗效果及预后评价的研究报道较多<sup>[4-7]</sup>, 但用于 Perthes 病术后血运重建效果评估的报道很少。李贤枫<sup>[7]</sup>将 Stulberg 分级标准作为 Perthes 病预后判断依据, 主要纳入患儿临床特征和手术治疗作为预测因素。有研究认为 VEGF 是软骨内骨化的关键调节因子, 但未分析 IGF-1、TGF- $\beta_1$  在 Perthes 病修复中的作用<sup>[8]</sup>。与采集外周血检查相比, 关节液 VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$  水平检测也属有创操作, 但能反映髋关节病变及关节内环境, 且不易受外周血中各项因素的影响, 有可能成为 Perthes 病的早期预测指标。本研究探究关节液中 IGF-1、TGF- $\beta_1$ 、VEGF 水平与 Perthes 病术后血运重建效果的相关性, 并构建相关的风险预测模型。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性选取 2023 年 1 月—2024 年 6 月甘肃中医药大学附属医院收治的 262 例 Perthes 病患儿, 其中出现手术后因股骨头血运不佳引起的愈合不良或其他并发症 34 例, 作为血运重建欠佳组。经查阅文献, 近 5 年内儿童 Perthes 病治疗后再发股骨头坏死的文献报道很少, 故参考王焕等<sup>[9]</sup>的成人 Perthes 病统计结果, 股骨头坏死暴露率为 14.5%, 相对危险度 (RR)=0.150, 利用 PASS 15.0 软件计算血运重建良好组所需样本量。选择比较独立两样本组的比例差异, 检验效能 (Power) 为 0.90, I 类错误概率

( $\alpha$ )为0.05,失访率设置为20%,N1设置为27,第1组事件发生概率P1为0.150,第2组事件发生概率P2为0.145,计算结果为血运重建良好组所需例数为237例;但选取的237例中,9例因资料不完整被剔除,最终血运重建良好组选取228例。

262例Perthes病患儿中,男162例,女100例;年龄(6.7±2.4)岁;Herring分型A型98例,B型105例,C型59例。纳入标准:(1)出现关节功能障碍、跛行、髋部疼痛等症状,经数字减影血管造影(DSA)或MRI检查符合Perthes病诊断标准;(2)Herring分型A—C型;(3)接受手术治疗,且符合手术适应证;(4)凝血功能正常;(5)临床资料完整;(6)患者、家属均同意手术及关节液采集,自愿参与研究,并签署相关文件说明。排除标准:(1)先天性髋关节萎缩或发育不全;(2)合并骨性关节炎、风湿性或类风湿性关节炎等影响关节功能的慢性疾病;(3)近期服用过免疫抑制剂、激素类药物或抗炎药、抗凝药;(4)股骨头及髋关节近期有外伤史;(5)合并其他感染性疾病。本研究经甘肃中医药大学附属医院医学伦理委员会审批(2024sw5214)。

按照1:2的比例,血运重建欠佳组每例患儿匹配2例同年龄的髋关节滑膜炎患儿,共收集68例经髋关节液穿刺的髋关节滑膜炎患儿作为对照组。对照组符合《实用小儿骨科学》中髋关节滑膜炎诊断标准<sup>[10]</sup>。另选取2024年6月—2025年1月于甘肃中医药大学附属医院就诊的82例拟行手术干预的Perthes病患儿为验证集,用于预测模型的验证。

**1.2 Perthes病手术治疗** 根据患儿年龄、Herring分型、股骨头坏死程度等决定修复重建手术方案,其中采用Salter骨盆截骨术治疗92例,Chiari骨盆截骨术91例,股骨近端内翻截骨术79例。手术均由甘肃中医药大学附属医院骨科团队实施并进行围手术期管理,262例患儿均顺利完成手术。

**1.3 术后血运重建效果的判定** 术后血运重建效果判定采用MRI检查,使用德国西门子Verio 3.0T超高场MRI仪检查,扫描冠状面T<sub>1</sub>加权成像(T<sub>1</sub>WI)、T<sub>1</sub>WI脂肪抑制成像(T<sub>1</sub>WI-FS)序列,随后进行增强扫描,完成后对强化序列进行减影处理。根据MRI影像特征判定术后血运重建效果,主要表现:(1)MRI图像显示股骨头区的血流灌注明显增强,有新生血管生成且表现为低信号强度;(2)坏死区域范围明显缩小甚至完全消失,T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI显示坏死区域的信号接近正常骨组织的信号,不再是高信号强度;(3)骨小梁结构显示清楚,排列有序。符合上述成像特征可判断为术后血运重建良好,反之则为术后血运重建欠佳。MRI成像结果由2位影像科医师独立评估,如评估结果不一致,商讨后得出一致结论。

**1.4 调查内容** (1)患儿一般资料,包括年龄、性别、Herring分型、手术类型及关节液VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 等指标。(2)关节液样本采集与检测。于术前1 d 8:00—10:00,严格遵守无菌技术采集关节液样本。采用高速低温离心机(美国赛默飞世尔科技公司,型号Micro 17)1500 r/min离心15 min,取上清液,置于低温(-80 °C)环境下保存待测。采用EnVision Nexus酶标仪[瑞孚迪生物医学(上海)有限公司]以酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平,VEGF和TGF- $\beta_1$ 的ELISA试剂盒购自上海纪宁生物科技有限公司(JN22799、JN23364,规格均为48T),IGF-1的ELISA检测试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司(EX,规格48T)。关节液样本的保存和运输条件符合规定,避免细胞因子的降解,在处理样本前须充分混匀。在数据分析阶段,依据标准品的吸光度绘制标准曲线,并进行验证(要求标准曲线的线性范围符合预期),然后计算样本中VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 的浓度。每个样本至少做3次重复测定,取其平均值,以确保结果可靠。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 27.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- $t$ 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用二元logistic回归模型分析Perthes病患儿术后血运重建效果的影响因素。采用R软件以倒退法分析多因素,并制作列线图模型,绘制校准图,建立模型符合度和分辨率。采用Bootstrap法对模型进行内部验证;采用受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估预测模型的性能,决策曲线分析(DCA)评估模型的临床获益情况。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料比较** 与对照组比较,儿童股骨头缺血性坏死术后血运重建欠佳组性别、体重指数、关节疼痛VAS评分、实验室检查指标等一般资料差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

**2.2 儿童股骨头缺血性坏死术后血运重建欠佳的单因素分析** 与血运重建良好组比较,血运重建欠佳的性别、Herring分型、手术类型、年龄及体重指数等差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表2)。

**2.3 三组患儿关节液内VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 水平比较** 与对照组比较,血运重建良好组和血运重建欠佳组患儿关节液中VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 水平均增高( $P<0.05$ ,表3)。与血运重建良好组比较,血运

表1 儿童股骨头缺血性坏死术后血运重建欠佳组与对照组一般资料比较

Tab.1 Comparison of physical data of the patients in poor revascularization effect group and control group

指标	对照组(n=68)	血运重建欠佳组(n=34)	t/ $\chi^2$ /Z	P
性别[例(%)]			0.019	0.888
男	37(54.4)	19(55.9)		
女	31(45.6)	15(44.1)		
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	18.19±2.30	18.53±2.25	0.709	0.480
关节疼痛VAS评分(分, $\bar{x}\pm s$ )	4.11±0.58	4.01±0.62	0.802	0.423
实验室指标				
白细胞计数[/ $\mu$ l, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	14 000(10 000, 18 000)	13 400(10 000, 17 000)	0.597	0.552
CRP(mg/L, $\bar{x}\pm s$ )	35.41±3.62	34.14±3.75	1.650	0.102
TNF- $\alpha$ (pg/ml, $\bar{x}\pm s$ )	38.06±7.41	37.52±6.55	0.360	0.719
IL-6(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )	25.41±6.36	26.34±5.97	0.710	0.479
ESR[mm/h, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	26.25(21.71, 48.05)	27.41(20.36, 43.25)	0.094	0.925

VAS. 视觉模拟评分法; CRP. C反应蛋白; TNF- $\alpha$ . 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL-6. 白细胞介素-6; ESR. 红细胞沉降率

表2 儿童股骨头缺血性坏死术后两组患者一般资料比较

Tab.2 Comparison of postoperative physical data of two groups of pediatric patients with ischemic necrosis of femoral head

指标	血运重建良好组(n=228)	血运重建欠佳组(n=34)	t/ $\chi^2$	P
性别[例(%)]			0.586	0.444
男	143(62.7)	19(55.9)		
女	85(37.3)	15(44.1)		
年龄[例(%)]			0.266	0.606
≤6岁	138(60.5)	19(55.9)		
>6岁	90(39.5)	15(44.1)		
手术类型[例(%)]			0.011	0.916
Salter骨盆截骨术	80(35.1)	12(35.3)		
Chiari骨盆截骨术	79(34.6)	12(35.3)		
股骨近端内翻截骨术	69(30.3)	10(29.4)		
Herring分型[例(%)]			0.076	0.963
A型	86(37.7)	12(35.3)		
B型	91(39.9)	14(41.2)		
C型	51(22.4)	8(23.5)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	6.65±2.25	6.79±2.31	0.349	0.727
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	14.36±0.75	14.58±0.64	1.624	0.106

表3 三组患儿关节液中VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab.3 Comparison of VEGF, IGF-1, and TGF- $\beta_1$  level in the joint fluid of pediatric patients in three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	对照组(n=68)	血运重建良好组(n=228)	血运重建欠佳组(n=34)	F	P
VEGF (pg/ml)	104.11±27.51	134.05±27.48 <sup>(1)</sup>	174.72±34.22 <sup>(1)(2)</sup>	72.669	≤0.001
IGF-1 ( $\mu$ g/ml)	156.33±38.95	236.47±23.52 <sup>(1)</sup>	267.85±46.37 <sup>(1)(2)</sup>	225.910	≤0.001
TGF- $\beta_1$ (pg/ml)	158.84±21.05	458.64±48.47 <sup>(1)</sup>	561.47±87.52 <sup>(1)(2)</sup>	1123.768	≤0.001

VEGF. 血管内皮生长因子; IGF-1. 胰岛素样生长因子1; TGF- $\beta_1$ . 转化生长因子- $\beta_1$ ; 与对照组比较, (1)  $P<0.05$ ; 与血运重建良好组比较, (2)  $P<0.05$

重建欠佳组关节液中VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 水平均增高( $P<0.05$ )。

2.4 儿童股骨头缺血性坏死不同手术类型对血运重建效果及实验室指标的影响 不同手术类型的血运重建效果比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。不同手

术类型术后患儿关节液中VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在同类型手术中, 血运重建欠佳患儿的关节液中VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 水平均高于血运重建良好者( $P<0.05$ , 表4)。

2.5 股骨头缺血性坏死患儿血运重建效果的二元

表4 儿童股骨头缺血性坏死不同手术类型对血运重建效果及实验室指标的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.4 Effects of surgical types on postoperative revascularization effect and laboratory indicators in pediatric patients with ischemic necrosis of femoral head ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	Salter 骨盆截骨术(n=92)		Chiari 骨盆截骨术(n=91)		股骨近端内翻截骨术(n=79)	
	血运重建良好 (n=80)	血运重建欠佳 (n=12)	血运重建良好 (n=79)	血运重建欠佳 (n=12)	血运重建良好 (n=69)	血运重建欠佳 (n=10)
VEGF (pg/ml)	126.75±33.14	169.82±24.63 <sup>(1)</sup>	137.04±28.94	178.05±34.58 <sup>(1)</sup>	136.90±27.55	175.63±30.27 <sup>(1)</sup>
IGF-1 (μg/ml)	226.35±25.85	256.64±32.89 <sup>(1)</sup>	233.24±22.78	254.36±34.48 <sup>(1)</sup>	234.51±24.65	270.56±32.47 <sup>(1)</sup>
TGF-β <sub>1</sub> (pg/ml)	446.95±38.47	559.45±65.85 <sup>(1)</sup>	459.61±34.75	576.34±85.14 <sup>(1)</sup>	460.73±37.74	563.94±45.85 <sup>(1)</sup>

VEGF. 血管内皮生长因子; IGF-1. 胰岛素样生长因子1; TGF-β<sub>1</sub>. 转化生长因子-β<sub>1</sub>; 与血运重建良好比较, (1) $P<0.05$

logistic 回归分析与列线图模型的构建 以“血运重建效果”为因变量(赋值: 0=血运重建良好, 1=血运重建欠佳), 以“关节液中 VEGF、IGF-1、TGF-β<sub>1</sub> 水平”为自变量, 纳入二元 logistic 回归分析, 结果显示, 关节液中 VEGF、IGF-1、TGF-β<sub>1</sub> 水平是影响股骨头缺血性坏死患儿术后血运重建欠佳的独立危险因素 ( $P<0.05$ , 表5)。依据上述结果建立的列线图如图1所示。

2.6 Perthes 病患儿修复术后血运重建效果列线图预测模型的验证 (1)区分度验证: 采用 Bootstrap 法,

表5 股骨头缺血性坏死患儿血运重建欠佳影响因素的二元 logistic 回归分析结果

Tab.5 Binary logistic regression analysis of risk factors for poor revascularization in pediatric patients with ischemic necrosis of femoral head

指标	$\beta$	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
VEGF	0.066	0.027	6.015	0.014	1.069	1.013~1.127
IGF-1	0.030	0.016	3.463	0.043	1.030	1.002~1.063
TGF-β <sub>1</sub>	0.307	0.114	7.219	0.007	1.360	1.087~1.702
常量	-17.631	2.890	37.223	0.000	0.000	-

VEGF. 血管内皮生长因子; IGF-1. 胰岛素样生长因子1; TGF-β<sub>1</sub>. 转化生长因子-β<sub>1</sub>; “-” 示无数据

自抽样次数 B=1000, 内部验证二元 logistics 回归模型。预测模型预测 Perthes 病患儿修复术后血运重建效果的 AUC 为 0.875(95%CI 0.805~0.945), 敏感度和特异度分别为 0.874、0.851, 提示本模型区分度较好。(2)一致性验证: 自抽样次数 B=1000, 通过校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验进行验证, 结果显示, 该预测模型拟合较好( $\chi^2=8.236, P=0.291$ )。(3)临床有效性验证: 采用 DCA 曲线评估临床有效性, 经过 1000 次内部校准后, DCA 曲线显示, 该预测模型的阈值概率范围为 1%~99%, 其净收益率>0, 真实值和预测值吻合度绝对误差为 0.045。(4)基于验证集的验证: 在验证集(82 例 Perthes 病患儿)中, 该模型预测术后血运重建效果的 AUC 为 0.842(95%CI 0.760~0.925), 敏感度和特异度分别为 0.887、0.727; 同时, Hosmer-Lemeshow 检验显示该模型的拟合度良好( $\chi^2=3.782, P=0.322$ ), DCA 图显示该模型具有较好的临床增益(附图 1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1749.2025.0716FJ>)。

3 讨论

虽然已有基于影像学检查的股骨头坏死术后血

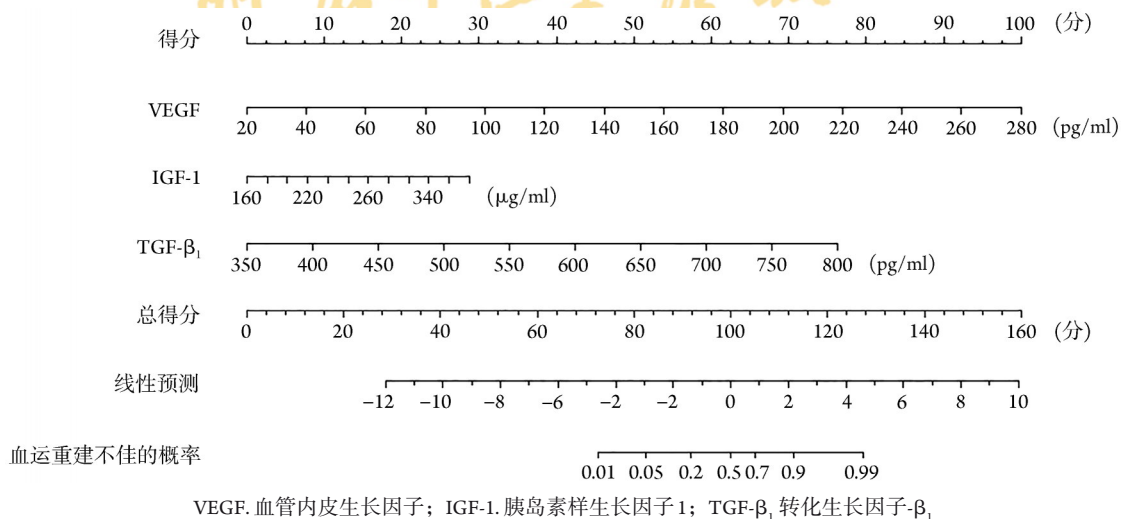


图1 预测股骨头缺血性坏死患儿修复术后血运重建效果的列线图

Fig.1 The nomogram for prediction of postoperative revascularization effect in pediatric patients with ischemic necrosis of femoral head

运变化评估标准,但存在潜在的放射性及肝肾损害,且不利于动态观察;而分子标记物具有取材方便、重复性高、灵敏度高等优点,在多种疾病诊断及预后评估中成为研究热点。已有研究显示,VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 参与Perthes病的发病过程,但未见采用关节液中VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 与Perthes病预后的关系构建预测模型报道。本研究分析Perthes病患者术后关节液中VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平与血运重建效果的相关性,并据此构建风险预测模型,初步结果显示模型预测性能良好。

本研究采用病例对照设计,以髋关节滑膜炎患儿作为对照组,结果显示,Perthes病患者术后关节液中VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平均高于对照组,且与术后血运重建效果有关。从Perthes病发生机制分析,除遗传和环境因素外,血管因素及内分泌等因素均会增加Perthes病发病风险,前者代表因素是VEGF,后者则是IGF-1。国外一项青少年股骨头缺血性坏死疾病研究显示,VEGF作为软骨内骨化的关键调节因子,在股骨头缺血性坏死早期,因局部缺氧诱发炎症应激反应,机体通过IGF-1上调VEGF的表达来进行该局部组织的代偿性血管生成,但部分患者可能由于遗传因素导致VEGF表达不足,加之缺血损伤下炎症细胞释放的细胞因子及TGF- $\beta_1$ 可能抑制VEGF的表达,临床上也将IGF-1作为治疗Perthes病的潜在靶点<sup>[11]</sup>。鉴于Perthes病的主要病理生理以股骨头缺血性坏死为主,股骨头的炎症修复反应较强,而髋关节滑膜炎则主要是滑膜的炎症改变,炎症反应并不强烈,组织的自我修复能力相对较弱,故Perthes病患者关节液中VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 水平均高于对照组。本研究结果还显示,较高VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平可能导致Perthes病患者术后血运重建效果欠佳;另一方面提示,关节液中VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 能较为灵敏地反映髋关节功能变化。

VEGF是已知效能最强的促血管生成因子之一,该因子介导作用下毛细血管增生,后者是启动软骨重建、骺板功能区形态的基本信号;同时,软骨细胞、破骨细胞、成骨细胞亦有VEGF受体(VEGFR)表达,参与软骨内及膜内成骨<sup>[12]</sup>,均能促进骨细胞分化及基质矿化<sup>[13-14]</sup>,故VEGFR明显上升时往往提示该区域血运欠佳。IGF-1能促进成骨细胞的有丝分裂,控制骨胶原流失的同时增加骨质沉积,还能抑制成骨细胞的程序性凋亡<sup>[15]</sup>。关节供血区异常也会导致该区营养供应不足,导致IGF-1合成和分泌受到影响,而机会通过代偿性分泌IGF-1以改善局部组织的代谢状况<sup>[16-17]</sup>,这也是术后血运重建欠佳组IGF-1水平更高的原因之一。人体与动物组织中分布

着大量TGF- $\beta$ ,其中骨组织中TGF- $\beta_1$ 含量较高<sup>[18]</sup>,该因子以TGF- $\beta$ 信号通路为主要通路发挥调控人体细胞增殖、分化、迁移与死亡过程<sup>[19-20]</sup>。Perthes病进入修复期后,TGF- $\beta_1$ 与受体募集式结合,诱导骨胶原、糖蛋白的分化、合成,促进新骨完成爬行替代。另外,王峰等<sup>[21]</sup>提出TGF- $\beta_1$ 是单核细胞、成纤维细胞等细胞的趋化因子,能募集炎症细胞聚集于坏死处,进而促使VEGF等血管生长细胞因子释放,推动局部血管生成,协同改善股骨头血运。

临床实际中,尽管有尝试采用不同手术方式改变患儿预后,但大部分Perthes病手术难以直接改善局部血运<sup>[22]</sup>。Perthes病的发病机制涉及血管、遗传、环境等多种因素,单纯手术难以全面解决,加之股骨头修复过程缓慢,通常建议在术后采用生长因子治疗;后续或可能从基因、组织工程角度出发探究新的对策,目前尚未有确切的解决方案,术后仍需密切关注病变处的血运情况。本研究多因素logistic回归分析结果显示,Perthes病修复术后影响血运重建效果的指标包括TGF- $\beta_1$ 、VEGF、IGF-1,提示这3项指标在判定术后血运重建效果中有一定价值。考虑到Perthes病的复杂、多变性,本研究在构建预测模型前针对手术治疗方式进行分层分析,结果显示,手术方式对病变部位的血运重建影响不明显,可能与该疾病性质有关;截骨术作为儿童Perthes病的常用术式,无论何种途径或方式,均能通过降低髓内压的方式改善患侧血液循环,但不能直接增加患侧股骨的血流,因而不同截骨术类型的关节液中TGF- $\beta_1$ 、VEGF、IGF-1水平无明显差异;但上述因子与术后不同血运重建效果存在一定相关性。本研究通过分析Perthes病术后血运重建的影响因素,借助列线图将其可视化处理,由此构建了血运重建不佳的预测模型;该模型的有效性及其一致性验证显示,模型预测的AUC均>0.75,提示对于Perthes病患者,通过术前检测关节液中VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平,可对术后血运重建效果进行预测。

本研究结果显示,Perthes病术后血运重建欠佳组VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平更高。当血运重建良好时,意味着股骨头缺氧得以明显缓解,局部炎性刺激基本消退,股骨头内环境逐渐稳定,从而各类细胞因子含量增高不明显,通过检测患者关节液中VEGF、IGF-1及TGF- $\beta_1$ 水平,能够根据这3种因子水平的变化调整治疗策略,优化血运重建效果,为患者提供个性化的治疗方案,进一步提高治疗效果。但本研究尚存在一定局限性。首先,有研究报道,股骨头坏死不同时期以TGF- $\beta_1$ 为主的因子含量略有差异<sup>[23]</sup>,本研究并未进行不同病变时期患儿TGF- $\beta_1$ 水平的评估;其次,术后血运重建效果欠佳的病例

数不多,影响纳入变量的数量,可能导致选择偏倚;最后,患儿VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平检测时间均为手术前的固定时段,缺乏术前、术后不同时间段的动态分析,可能影响因子水平对血运重建效果的评价效能。

综上所述,Perthes病作为长病程的自愈性疾病,关节液VEGF、IGF-1、TGF- $\beta_1$ 水平可预测其术后的局部血运重建情况,这为治疗方案拟定、预后评估提供依据,但这3种因子在血运重建中的作用机制尚待进一步探究。

#### 【参考文献】

- [1] 秦攀,冯娟娟,张洁,等.高压氧联合常规物理因子治疗对Perthes病患儿髋关节血流的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(1):54-57.
- [2] 付喆,张中礼,何鑫,等.儿童Legg-Calvé-Perthes病预后相关因素的研究进展[J].中华骨科杂志,2022,42(16):1093-1100.
- [3] 符熙,何伟红,张家雄,等.综合影像学在Perthes病诊断及临床评估中的价值[J].实用放射学杂志,2022,38(7):1162-1165.
- [4] 何建伟,晏春艳,杨宗树,等.TGF- $\beta_1$ 通过组蛋白修饰酶调控人骨髓间充质干细胞成骨分化的表观基因学研究[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2024,17(2):123-130.
- [5] 崔亮,杨宗宇,魏余晋,等.同种异体骨移植辅助PRP技术对Heppe V型距骨骨软骨损伤患者短期效果及TGF- $\beta_1$ 、PDG、VEGF的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(7):1142-1146.
- [6] 徐欢,姚浩,雷武龙,等.血管生成素1对大鼠脉络膜新生血管的治疗作用及其初步机制[J].解放军医学杂志,2023,48(10):1122-1128.
- [7] 李贤枫.Perthes病手术治疗效果的影响因素分析[D].遵义:遵义医科大学,2023.
- [8] Spasovski V, Srzentić Dražilov S, Nikčević G, et al. Molecular biomarkers in Perthes disease: a review[J]. Diagnostics (Basel), 2023,13(3):471.
- [9] 王焕,韩春霞,艾自胜.股骨颈骨折术后股骨头坏死率及相关危险因素的Meta分析[J].中国骨伤,2022,35(4):390-399.
- [10] 潘少川.实用小儿骨科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:95.
- [11] Tiwari V, Poudel RR, Khan SA, et al. Is VEGF under-expressed in Indian children with Perthes disease?[J]. Musculoskelet Surg, 2018,102(1):81-85.
- [12] 巨啸晨,舒莉,周玲,等.血清VEGF及VCAM-1水平与股骨颈骨折术后延迟愈合的相关性研究[J].实用骨科杂志,2021,27(2):131-136.
- [13] Li W, Li T, Tang Z, et al. Taohong Siwu decoction promotes the process of fracture healing by activating the VEGF - FAK signal pathway and systemically regulating the gut microbiota[J]. J Appl Microbiol, 2022,133(3):1363-1377.
- [14] 巨啸晨,舒莉,周玲,等.血清VEGF及VCAM-1水平与股骨颈骨折术后延迟愈合的相关性研究[J].实用骨科杂志,2021,27(2):131-136.
- [15] 郑海亮,刘晶.血清CYR61、IGF-1水平对胫骨平台骨折术后愈合延迟的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(8):1108-1111.
- [16] Fazeli PK, Faje AT, Meenaghan E, et al. IGF-1 is associated with estimated bone strength in anorexia nervosa[J]. Osteoporos Int, 2020,31(2):259-265.
- [17] 周峰,高一淋,谢丁丁.血清NTX、FGF-2、IGF-1及CaM水平预测肱骨干骨折内固定术后骨不愈合的预测价值[J].国际检验医学杂志,2023,44(15):1826-1831,1837.
- [18] 何峰,张文菊,唐毓金,等.PA、TGF- $\beta_1$ 及ACTH在创伤性骨折中的表达及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(4):659-662,666.
- [19] 秦晗,龚永庆,徐宏志.TGF- $\beta_1$ 通过NF- $\kappa$ B上调成骨细胞自噬的作用[J].医学研究杂志,2022,51(2):29-32,37.
- [20] Cheng J, Li Y, Zang T, et al. MiR-21 accelerates tibial fracture healing in rats by regulating TGF- $\beta_1$ /Smad signaling pathway[J]. Panminerva Med, 2023,65(1):121-122.
- [21] 王峰,刘瑜,孙子路,等.血清FGF-2、VEGF水平与股骨转子间骨折患者内固定术后延迟愈合的关系[J].实验与检验医学,2022,40(4):485-489.
- [22] 周庶文,李文通,李华峰,等.4种带蒂组织瓣移植术在髋部疾患中的应用[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,34(8):844-846.
- [23] 王楠轲,刘浩,张天久,等.转化生长因子 $\beta$ 信号通路相关因子在幼兔激素性股骨头坏死模型中的表达及意义[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(23):1811-1814.

(责任编辑:蒋铭敏,郭蕊)