

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.015

开放性骨折患者清创前、后创面细菌计数、NF- κ B/JNK/PI3K 炎症信号通路相关因子对骨感染的诊断价值*

欧双权, 陈 立

四川省达州市中心医院骨科, 四川达州 635000

摘要:目的 探讨开放性骨折患者清创前、后创面细菌计数和核因子- κ B(NF- κ B)/c-Jun N-末端激酶(JNK)/磷酸酰肌醇 3-激酶(PI3K)炎症信号通路相关因子对骨感染的诊断价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 8 月达州市中心医院收治的开放性骨折患者 257 例,根据是否发生骨感染分为感染组(31 例)和无感染组(226 例)。比较两组基线资料及清创前、后创面细菌计数及 NF- κ B 信使 RNA(mRNA)、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平;采用 Pearson 相关分析开放性骨折患者 NF- κ B mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平与创面细菌计数的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析创面细菌计数、NF- κ B mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 对开放性骨折患者发生骨感染的诊断价值;采用危险度分析不同创面细菌计数、NF- κ B mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 表达开放性骨折患者发生骨感染的情况。结果 感染组和无感染组 Gustilo 分型、受伤至手术时间、骨折固定方式比例、合并糖尿病比例比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组清创后创面细菌计数及 NF- κ B mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平低于清创前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);清创后,感染组创面细菌计数及 NF- κ B mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平高于无感染组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,清创前、后开放性骨折患者 NF- κ B mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平与创面细菌计数均呈正相关($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,创面细菌计数、NF- κ B mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 诊断开放性骨折患者骨感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.807、0.742、0.807、0.766,灵敏度分别为 87.10%、61.29%、61.29%、67.74%,特异度分别为 65.04%、88.63%、93.36%、74.41%,以上 4 项指标联合诊断骨感染的 AUC 为 0.924,灵敏度为 83.87%;特异度为 89.10%。创面细菌计数及 NF- κ B mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 表达阳性患者骨感染的相对风险是阴性患者的 9.616、7.459、10.385、4.732 倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 创面细菌计数、NF- κ B/JNK/PI3K 炎症信号通路相关因子水平在开放性骨折并发骨感染患者创面组织中升高,上述指标联合检测对骨感染具有一定诊断价值,可作为临床诊断骨感染的辅助指标。

关键词:开放性骨折; 清创; 细菌计数; 核因子- κ B; c-Jun N-末端激酶; 磷酸酰肌醇 3-激酶; 骨感染; 诊断价值

中图法分类号:R683.4;R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)23-3504-06

Diagnostic value of wound bacterial count and NF- κ B/JNK/PI3K inflammatory signaling pathway-related factors on bone infection in patients with open fracture before and after debridement*

OU Shuangquan, CHEN Li

Department of Orthopedics, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China

Abstract: Objective To investigate the value of wound bacterial count and nuclear factor- κ B (NF- κ B) /c-Jun N-terminal kinase (JNK)/phosphoinositol 3-kinase (PI3K) inflammatory signaling pathway-related factors in predicting bone infection in patients with open fracture before and after debridement. **Methods** A total of 257 patients with open fracture enrolled in Dazhou Central Hospital from January 2020 to August 2023 were selected and divided into infected group (31 cases) and non-infected group (226 cases) according to whether or not bone infection occurred. Baseline data, wound bacterial count and NF- κ B messenger RNA (mRNA), JNK mRNA and PI3K mRNA levels before and after debridement were compared between the two groups; Pearson's correlation was used to analyze the correlation of NF- κ B mRNA, JNK mRNA and PI3K mRNA levels with bacterial count; receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the

* 基金项目:四川医学科研课题项目(2019HR1011)。

作者简介:欧双权,男,副主任医师,主要从事骨科创伤方向的研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20241101.1016.006.html\(2024-11-01\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20241101.1016.006.html(2024-11-01))

predictive value of wound bacterial count, NF- κ B mRNA, JNK mRNA and PI3K mRNA on bone infection; the risk analysis was used to analyze the relative risk of bone infection in patients with different wound bacterial count, NF- κ B mRNA, JNK mRNA and PI3K mRNA. **Results** Gustilo classification, time from injury to operation, proportion of different fixation method, proportion of combined diabetes mellitus between the infected group and the non-infected group showed statistically significant differences ($P < 0.05$). Wound bacterial count and NF- κ B mRNA, JNK mRNA, PI3K mRNA levels in both groups after debridement were lower than those before debridement, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); after debridement, the bacterial count and NF- κ B mRNA, JNK mRNA, PI3K mRNA levels in the infected group were higher than those in the non-infected group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of the Pearson's correlation analysis showed that there was a positive correlation of NF- κ B mRNA, JNK mRNA, PI3K mRNA levels with bacterial counts before and after debridement ($P < 0.05$). The results of ROC curve showed that the area under the curves (AUCs) of wound bacterial count, NF- κ B mRNA, JNK mRNA and PI3K mRNA for predicting bone infection were 0.807, 0.742, 0.807 and 0.766, respectively, with sensitivity of 87.10%, 61.29%, 61.29%, 67.74%, respectively, with specificity of 65.04%, 88.63%, 93.36%, 74.41%, respectively, and the AUC of the above four indicators combined to predict bone infection was 0.924, with sensitivity of 83.87% and specificity of 89.10%. The relative risk of bone infection in patients with positive wound bacterial count and NF- κ B mRNA, JNK mRNA, PI3K mRNA was 9.616, 7.459, 10.385 times and 4.732 times higher than that in negative patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Wound bacterial count and NF- κ B/JNK/PI3K inflammatory signaling pathway-related factors are up-regulated in the wound tissue of patients with open fracture complicated with bone infection, and the combined detection has a certain predictive value for bone infection, which can be used as auxiliary index for clinical prediction of bone infection.

Key words: open fracture; debridement; bacteria count; nuclear factor- κ B; c-Jun N-terminal kinase; phosphoinositol 3-kinase; bone infection; predictive value

开放性骨折指骨断端自内向外穿透黏膜及皮肤, 发病率较高, 且好发于中老年人; 由于老年人免疫功能相对较差, 开放性创面易发生污染及细菌感染, 严重时可引发骨感染, 造成肢体功能损伤、残疾, 甚至病死^[1-2]。及早诊断开放性骨折患者清创后是否发生骨感染, 并积极采取应对措施, 已成为目前临床研究一大热点。创面细菌计数与感染密切相关, 细菌大量繁殖、扩散, 可导致感染范围扩大、程度加重^[3]。核因子- κ B (NF- κ B) 可控制多种 DNA 转录, 调节细胞增殖、凋亡、应激反应, 亦可参与机体炎症反应及免疫应答, 其过度表达与多种感染性疾病发生、发展相关^[4-5]。c-Jun N-末端激酶 (JNK) 属应激活化蛋白激酶, 其在机体中的表达水平与细胞应激、生长、凋亡等过程密切相关^[6]。磷酸酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 可参与调节细胞运动、凋亡、代谢等过程, 亦可在新血管生成中发挥重要促进作用^[7-8]。但目前, 关于创面细菌计数、NF- κ B、JNK、PI3K 在骨感染中的临床研究鲜有报道。基于此, 本研究尝试性探讨创面细菌计数、NF- κ B、JNK、PI3K 联合诊断开放性骨折患者发生骨感染的价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2023 年 8 月达州市中心医院收治的开放性骨折患者 257 例, 根据是否发生骨感染分为感染组 (31 例) 与无感染组 (226 例)。本研究经达州市中心医院医学伦理委员会批准

(伦理审批号: 20200042)。纳入标准: (1) 经临床诊断为开放性骨折; (2) 感染组均经穿刺病理检查或病原菌培养等检查, 确认为骨感染, 清创后感染者白细胞计数 $> 10 \times 10^9/L$, 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; (3) 无感染组术后未发生创面红肿、化脓等情况, 白细胞计数在正常范围; (4) 骨折发生至入院治疗时间 ≤ 12 h; (5) 骨折前 1 个月无新型冠状病毒感染等感染性疾病; (6) 无免疫缺陷; (7) 无凝血功能障碍; (8) 无重要脏器功能不全。排除标准: (1) 入院前长期使用抗菌药物或免疫抑制剂; (2) 合并精神、行为障碍, 无法配合完成研究者; (3) 合并恶性肿瘤。脱落标准: (1) 依从性较差, 未配合完成清创等常规治疗; (2) 突发其他重大疾病或意外死亡; (3) 主动要求退出本研究。所有患者及其家属对本研究方案知情同意, 并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 由 2 名研究人员共同查阅电子病历信息, 采集患者临床资料, 包括性别、年龄、体质质量指数 (BMI)、致伤原因、Gustilo 分型、受伤至手术时间、骨折固定方式、是否合并糖尿病等。

1.2.2 创面组织中 NF- κ B 信使 RNA (mRNA)、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平检测 取两组患者清创前、后创面组织, 加入 Trizol 制成研磨液, -80°C 冷冻待测。采用实时荧光定量反转录聚合酶链反应 (RT-

qPCR)测定创面组织研磨液中 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平:提取研磨液中总 RNA 量,反转录为互补 RNA,进行聚合酶链反应(PCR)扩增,反应条件为 95 ℃、3 min,85 ℃、30 s,42 ℃、20 s,58 ℃ 30 s,共 42 个循环。NF-κB 正向引物序列:5'-TCCAGCTTGTACCTGCAGGAT-3',反向引物序列:5'-CCTCCAGCAGAAGGTGATCCA-3';JNK 正向引物序列:5'-AACGACCTTCTACGACGATG-3',反向引物序列:5'-GCAGCGTATTCTGGCTATGC -3';PI3K 正向引物序列:5'-ATGTTTCCGAGCATC-CCCTC-3',反向引物序列:5'-GTCTGTGTTCCGT-GTCTCCA-3'。以 GAPDH 作为内参,根据 PCR 扩增曲线,获取样本循环周期数,用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平。

1.2.3 细菌培养 于无菌标准化程序下操作。分别采集患者清创前、后创面基底部组织,接种至无菌培养基,进行细菌传代培养实验,待细菌培养 9 d 后,使用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪器(法国生物梅里埃公司)进行菌种鉴定,并采用配套软件计算创面细菌计数,详细记录鉴定结果。

1.2.4 质量控制 本研究资料采集人员均接受统一培训,采集完成后随机抽 20% 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 观察指标 (1)对比两组基线资料;(2)对比两组清创前、后创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平;(3)分析所有开放性骨折患者 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平与创面细菌计数的相关性;(4)分析创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 对开放性骨折患者骨感染的诊断价值;(5)分析不同创面细菌计数、NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 表达

开放性骨折患者发生骨感染的危险度;(6)分析创面细菌计数联合 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 对开放性骨折患者骨感染的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验,两组内比较采用配对 t 检验;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;等级资料比较采用 Ridit 分析,以 U 表示;采用 Pearson 相关分析开放性骨折患者 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平与创面细菌计数的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析创面细菌计数、NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 单独及联合检测对开放性骨折患者骨感染的诊断价值,根据曲线下面积(AUC)评估诊断效能;采用危险度分析不同创面细菌计数、NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 开放性骨折患者发生骨感染的情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基线资料比较 两组年龄、性别、BMI、致伤原因比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组 Gustilo 分型、受伤至手术时间、骨折固定方式比例、合并糖尿病比例比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组清创前、后创面细菌计数及 NF-κB、JNK、PI3K mRNA 水平比较 清创前,两组创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);清创后,两组创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平均较清创前下降($P < 0.05$);清创后,感染组创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平高于无感染组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	致伤原因				
		男	女			交通事故	机械伤	坠落伤	砸伤	其他
感染组	31	19(61.29)	12(38.71)	38.77±5.16	20.85±1.44	20(64.52)	8(25.81)	1(3.23)	1(3.23)	1(3.23)
无感染组	226	141(62.39)	85(37.61)	39.12±5.53	21.05±1.71	147(65.04)	56(24.78)	9(3.98)	6(2.65)	8(3.54)
$\chi^2/t/Z$		0.014		0.351	0.708	0.093				
P		0.906		0.726	0.479	0.999				

组别	n	Gustilo 分型			受伤至手术时间 (d)	骨折固定方式		糖尿病	
		I 型	II 型	III 型		外固定	内固定	合并	未合并
感染组	31	8(25.81)	16(51.61)	7(22.58)	5.71±1.02	5(16.13)	26(83.87)	5(16.13)	26(83.87)
无感染组	226	87(38.50)	125(55.31)	14(6.19)	3.28±0.69	76(33.63)	150(66.37)	10(4.42)	216(95.58)
$\chi^2/t/Z$		1.988			12.856	3.868		4.832	
P		0.047			<0.001	0.049		0.028	

2.3 开放性骨折患者清创前、后创面细菌计数与 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平的相

关性 Pearson 相关分析结果显示,开放性骨折患者清创前、后 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA

水平与创面细菌计数均呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组清创前、后创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	创面细菌计数($\times 10^4$ CFU/g)		NF-κB mRNA		JNK mRNA		PI3K mRNA	
		清创前	清创后	清创前	清创后	清创前	清创后	清创前	清创后
感染组	31	103.62±14.34	43.48±11.08 ^a	135.62±22.82	90.04±21.87 ^a	2.21±0.46	1.63±0.51 ^a	2.35±0.48	1.78±0.54 ^a
无感染组	226	102.29±12.57	28.15±7.63 ^a	133.47±24.19	65.26±14.13 ^a	2.18±0.63	1.22±0.37 ^a	2.31±0.55	1.32±0.40 ^a
t		0.491	7.458	0.488	6.130	0.324	4.319	0.427	4.571
P		0.624	<0.001	0.626	<0.001	0.746	<0.001	0.670	<0.001

注:与同组清创前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 开放性骨折患者清创前、后创面细菌计数与 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平的相关性

时间	指标	r	P
清创前	NF-κB mRNA	0.475	0.001
	JNK mRNA	0.410	0.001
	PI3K mRNA	0.389	0.002
清创后	NF-κB mRNA	0.627	<0.001
	JNK mRNA	0.604	<0.001
	PI3K mRNA	0.583	<0.001

2.4 创面细菌计数、NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 对开放性骨折患者骨感染的诊断价值

以感染组为阳性样本,以无感染组为阴性样本,绘制 ROC 曲线。结果显示,创面细菌计数诊断开放性骨折患者骨感染的 AUC 为 0.807(95%CI:0.752~0.855),最佳截断值为 36.35×10^4 CFU/g,灵敏度为 87.10%,特异度为 65.04%;NF-κB mRNA 诊断开放性骨折患者骨感染的 AUC 为 0.742(95%CI:0.682~0.796),最佳截断值为 82.96,灵敏度为 61.29%,特异度为 88.63%;JNK mRNA 诊断开放性骨折患者骨感染的 AUC 为 0.807(95%CI:0.752~0.855),最佳截断值为 1.45,灵敏度为 61.29%,特异度为 93.36%;PI3K mRNA 诊断开放性骨折患者骨

感染的 AUC 为 0.766(95%CI:0.708~0.818),最佳截断值为 1.57,灵敏度为 67.74%,特异度为 74.41%。见图 1。

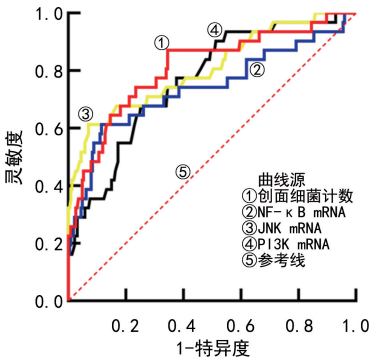


图 1 创面细菌计数、NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 对开放性骨折患者骨感染的诊断价值

2.5 不同创面细菌计数、NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 表达开放性骨折患者发生骨感染的危险度比较

以图 1 获取的创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 的最佳截断值为界点分为阳性($\geq$ 最佳截断值)与阴性($<$ 最佳截断值)。经危险度分析,创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 表达阳性患者骨感染风险是阴性患者的 9.616、7.459、10.385、4.732 倍,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同创面细菌计数、NF-κB、JNK、PI3K 表达开放性骨折患者发生骨感染的危险度比较

指标	感染组(n=31)	无感染组(n=226)	RR(95%CI)	U	P
创面细菌计数			9.616(3.466~26.673)	5.186	<0.001
阳性	27	79			
阴性	4	147			
NF-κB mRNA			7.459(3.905~14.248)	6.414	<0.001
阳性	19	26			
阴性	12	200			
JNK mRNA			10.385(5.552~19.424)	7.898	<0.001
阳性	19	15			
阴性	12	211			
PI3K mRNA			4.732(2.338~9.575)	4.465	<0.001
阳性	21	58			
阴性	10	168			

2.6 创面细菌计数联合 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 对开放性骨折患者骨感染的诊断价值 采用 SPSS 软件的联合应用 ROC 理论模式对创面细菌计数、NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 进行综合回归,建立 Logistic 诊断模型, $\text{Log}(P) = -1.013 + 0.502 \times X_{\text{创面细菌计数}} + 0.419 \times X_{\text{NF-}\kappa\text{B mRNA}} + 0.463 \times X_{\text{JNK mRNA}} + 0.454 \times X_{\text{PI3K mRNA}}$ 再依据所得回归系数 B,归一化加权计算并对应处理各样本资料,并据其进行联合应用的 ROC 分析,获取创面细菌计数联合 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 联合诊断开放性骨折患者骨感染的 AUC 为 0.924(95%CI:0.883~0.954),灵敏度为 83.87%,特异度为 89.10%。见图 2。

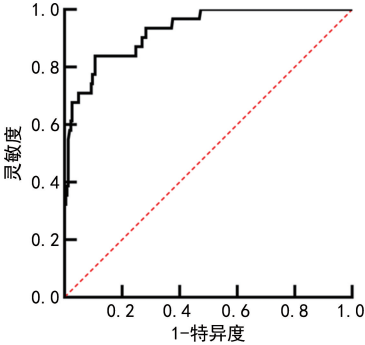


图 2 创面细菌计数联合 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 对开放性骨折患者骨感染的诊断价值

3 讨 论

随着社会不断发展,近年来,交通事故、机械伤等造成开放性骨折风险增加,骨感染是开放性骨折较严重并发症,治疗难度大、疗程长,甚至可诱发肺、肾等重要脏器感染,危及患者生命^[9-10]。因此,及早分析感染相关指标,诊断骨感染发生情况,有助于及时采取防控措施,改善患者预后,对开放性骨折患者极为重要。

本研究结果显示,两组 Gustilo 分型、受伤至手术时间、骨折固定方式比例、合并糖尿病比例比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示上述指标可能与骨感染发生有关。究其原因:(1)开放性骨折多为Ⅲ型,撕裂创面大,伴随血管及神经损伤,随着受伤至手术时间延长,细菌逐渐向深层基底组织渗透、繁殖,尤其合并梭状芽孢杆菌等厌氧菌感染时,难以彻底清创,糖尿病患者机体处于高糖微环境,进一步诱发细菌生长、繁殖,SUZUKI 等^[11]、HUANG 等^[12]的研究结果可为本研究提供依据;(2)开放性骨折分为内、外 2 种固定方式,内固定更加稳定,有助于断骨愈合,并辅助患者尽早进行功能锻炼,但内固定切口较大,影响局部血液灌流,增加骨感染概率,本研究骨感染情况与骨折固定方式有关,与 XIAO 等^[13]的研究观点相符。本研究结果还显示,两组清创后创面细菌计数减少,且感染组高于无感染组,表明创面细菌计数与开放性骨折患者骨感染发生密切相关。分析原因可能是,细菌菌株种类及数量与感染直接相关,开放性骨折患者

皮肤、筋膜等大面积撕裂、暴露,且伴有动脉损伤,为细菌附着、繁殖提供诱发空间,若细菌大量繁殖并向内渗透,易发生血源性播散,诱发骨感染^[14]。此外,开放性骨折创腔死角较多且隐蔽,清创时易有疏漏,难度较大,若消毒液用量不足、冲洗时脉冲水流冲击力不足、异物未完全脱落、坏死组织未完全切除等,均可导致清创不彻底,增加骨感染发生风险^[15]。CAHILL 等^[16]研究指出,使用利福平降低骨髓炎小鼠创面组织载菌量,可有效抑制感染,提高断骨及创面愈合率,可为本研究提供依据。

韩强等^[17]研究指出,抑制金黄色葡萄球菌感染糖尿病足溃疡创面组织 NF-κB/JNK/PI3K 炎症信号通路因子表达,可降低炎症反应强度,加速创面愈合。本研究发现,两组清创后创面 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平下降,且感染组各因子水平较高,提示 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平与开放性骨折患者骨感染发生有关,与韩强等^[17]的研究观点相符。正常生理状态下,NF-κB 信号通路为失活状态,当发生骨折后,创面愈合过程中多伴随炎症反应,炎症因子可激活 NF-κB 通路,NF-κB mRNA 水平上调,可加速基质金属蛋白酶合成、分泌,参与机体炎症、应激反应及免疫应答等病理过程,继而诱发或加重骨感染及软骨损伤^[18-19]。JNK 广泛存在于细胞质内,由 3 种基因编码,灌注损伤、炎症反应、应激反应等可激活 JNK 信号通路,大量 JNK 转位细胞核,并发生磷酸化,造成靶基因表达异常,继而参与调控细胞增殖、凋亡等过程^[20-21]。周泽浩等^[22]研究表明,抑制 JNK 信号通路,可抑制细胞外基质生成,减轻关节感染及损伤。PI3K 可参与调节葡萄糖转运,且具有抑制细胞生长、增殖,加速细胞凋亡等功效,其基因表达水平上调,可促进或加重感染情况^[23-24]。也有研究表明,抑制 NF-κB/JNK/PI3K 信号表达,可有效改善金黄色葡萄球菌感染所致糖尿病足溃疡情况,促进创面愈合^[25]。本研究还发现,开放性骨折患者 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平与创面细菌计数呈正相关,进一步证实上述结论。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,创面细菌计数、NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 诊断开放性骨折患者骨感染的 AUC 分别为 0.807、0.742、0.807、0.766,而上述 4 项联合诊断骨感染的 AUC 为 0.924,优于各指标单独诊断,且创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 表达阳性患者骨感染风险是阴性患者的 9.616、7.459、10.385、4.732 倍,提示各指标联合检测对开放性骨折患者骨感染具有一定诊断价值,且创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 表达阳性患者风险更高。建议临床对开放性骨折患者开展创面细菌计数及 NF-κB mRNA、JNK mRNA、PI3K mRNA 水平检测,操作便捷、费用低廉,患者及医师接受度均较

高,可辅助筛查清创后骨感染高危人群,为临床决策提供更多参考依据。

综上所述,清创前、后创面细菌计数、NF- κ B/JNK/PI3K 炎症信号通路因子水平与骨感染发生密切相关,联合检测对清创后骨感染具有一定诊断价值,可为临床诊断骨感染提供参考。本研究尚有不足之处,未进一步分析上述因素与骨感染治疗效果之间的关系,后续研究有待进行更深层次探讨,以期为该病防治工作提供更多参考。

参考文献

[1] BUCKMAN S A, FORRESTER J D, BESSOFF K E, et al. Surgical infection society guidelines: 2022 updated guidelines for antibiotic use in open extremity fractures [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2022, 23(9): 817-828.

[2] KUHN A W, TROYER S C, MARTUS J E. Pediatric open long-bone fracture and subsequent deep infection risk; the importance of early hospital care [J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(8): 1243.

[3] XUE M C, GAO W L, XIAO M L, et al. Effect of mechanical ventilation under intubation on respiratory tract change of bacterial count and alteration of bacterial flora [J]. *Exp Lung Res*, 2023, 49(1): 165-177.

[4] ZHU X I, HUANG B J, ZHAO F T, et al. p38-mediated FOXN3 phosphorylation modulates lung inflammation and injury through the NF- κ B signaling pathway [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(5): 2195-2214.

[5] POLADIAN N, ORUJYAN D, NARINYAN W, et al. Role of NF- κ B during Mycobacterium tuberculosis infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1772.

[6] FENG H S, ZHANG D, YIN Y, et al. Salidroside ameliorated the pulmonary inflammation induced by cigarette smoke via mitigating M1 macrophage polarization by JNK/c-Jun [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(9): 4251-4264.

[7] XU K, YIN N, PENG M, et al. Glycolysis fuels phosphoinositide 3-kinase signaling to bolster T cell immunity [J]. *Science*, 2021, 371(6527): 405-410.

[8] 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.

[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] SUZUKI T, INUI T, SAKAI M Y H, et al. Type III Gustilo-Anderson open fracture does not justify routine prophylactic gram-negative antibiotic coverage [J]. *Sci*

Rep, 2023, 13(1): 7085.

[12] 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.

[13] XIAO H, WANG S L, WANG F B, et al. Locking compression plate as an external fixator for the treatment of tibia infected bone defects [J]. *Z Orthop Unfall*, 2023, 161(3): 311-317.

[14] MALEITZKE T, ECKERLIN P, WINKLER T, et al. Prevention of infections following open fractures [J]. *Orthopade*, 2020, 49(8): 679-684.

[15] MESSORI M, TOULOUPAKIS G, GILLI A, et al. The risk of infection in open distal tibial fracture: the DANGER score [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2023, 33(7): 2965-2970.

[16] CAHILL S V, KWON H K, BACK J, et al. Locally delivered adjuvant biofilm-penetrating antibiotics rescue impaired endochondral fracture healing caused by MRSA infection [J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(2): 402-414.

[17] 韩强, 柳国斌, 秦亮, 等. 紫朱软膏对金黄色葡萄球菌感染糖尿病足溃疡炎症反应及 NF- κ B/JNK/PI3K 信号表达的影响 [J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40(2): 226-234.

[18] GUDOWSKA S M, MROCZKO B. The role of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in development and treatment of COVID-19: review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5283.

[19] YU H, LIN L B, ZHANG Z Q, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.

[20] HAMMOUDA M B, FORD A E, LIU Y, et al. The JNK signaling pathway in inflammatory skin disorders and cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 857.

[21] LI B, ZHOU P T, XU K H, et al. Metformin induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy through ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(1): 74-84.

[22] 周泽浩, 阎伟, 李金松, 等. 信号通路在骨关节炎发生中作用的研究进展 [J]. *山东医药*, 2022, 62(13): 91-94.

[23] HUANG X Q, YOU L, NEPOVIMOVA E, et al. Inhibitors of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and phosphoinositide 3-kinase-related protein kinase family (PIKK) [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2023, 38(1): 2237209.

[24] KMA L, BARUAH T J. The interplay of ROS and the PI3K/Akt pathway in autophagy regulation [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(1): 248-264.

[25] 张娟, 张根生, 黄雪, 等. NF- κ B/JNK/PI3K 信号表达在糖尿病足多重耐药金黄色葡萄球菌感染中的作用 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(11): 1337-1340.