●论　著

血清miRNA-130b、PTEN联合骨代谢指标对胫骨骨折术后愈合情况的预测价值

李小河　吴晨晨　董志远　万里甫　陈前永

【摘要】 **目的**　探讨血清微RNA-130b(miRNA-130b)、第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)联合骨代谢指标Ⅰ型胶原氨基端延长肽(P1NP)、Ⅰ型胶原羧基端肽β特殊序列(β-CTX)对胫骨骨折术后愈合情况的预测价值。**方法**　前瞻性选取2022年3月至2024年10月中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院收治的121例胫骨骨折患者并收集临床资料。术后4周采用荧光定量PCR法检测血清miRNA-130b水平，采用酶联免疫吸附试验检测血清PTEN、β-CTX、P1NP水平。术后16周采用胫骨骨折影像学愈合评分(RUST)评估胫骨骨折术后愈合情况。根据RUST，将患者分为正常愈合组(RUST≥7分)102例和延迟愈合组(RUST<7分)19例。比较两组患者临床资料及血清指标的差异，采用Pearson相关分析血清miRNA-130b、PTEN水平与血清β-CTX、P1NP水平的相关性。采用多因素logistic回归分析影响胫骨骨折术后愈合情况的因素。采用ROC曲线评估各指标对胫骨骨折术后愈合情况的预测效能。**结果**　延迟愈合组患者糖尿病比例及血清PTEN、β-CTX水平均高于正常愈合组，血清miRNA-130b、P1NP水平均低于正常愈合组，差异均有统计学意义(均$P<0.05$)。术后4周时血清miRNA-130b水平与血清P1NP水平呈正相关($r=0.395$，$P=0.014$)、与血清β-CTX水平呈负相关($r=-0.371$，$P=0.018$)；而血清PTEN水平与血清P1NP水平呈负相关($r=-0.418$，$P=0.010$)、与血清β-CTX水平呈正相关($r=0.409$，$P=0.011$)。多因素logistic回归分析显示，糖尿病及血清PTEN、β-CTX水平高均是影响胫骨骨折术后延迟愈合的独立危险因素(均$P<0.05$)，血清miRNA-130b、P1NP水平高均是影响胫骨骨折术后延迟愈合的独立保护因素(均$P<0.05$)。ROC曲线分析显示，血清miRNA-130b、PTEN、β-CTX、P1NP联合预测的AUC为0.964，高于单独预测的AUC(0.841、0.850、0.700、0.696)(均$P<0.05$)。**结论**　血清miRNA-130b、PTEN及骨代谢指标β-CTX、P1NP是胫骨骨折术后愈合情况的影响因素，4项指标联合检测对骨折愈合具有较好的预测效能。

【关键词】 胫骨骨折；延迟愈合；骨代谢；微RNA-130b；第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因

Predictive value of serum miRNA-130b, PTEN, and bone turnover markers for postoperative healing of tibial fractures

Li Xiaohe, Wu Chenchen, Dong Zhiyuan, Wan Lifu, Chen Qianyong

First-author's address: Department of Microorthopedics, the 901st Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA, Hefei 230000, China

Corresponding author: Chen Qianyong, E-mail: cqyiong@163.com

【Abstract】 **Objective**　To evaluate the predictive value of serum microRNA-130b (miRNA-130b), phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN), and bone turnover markers, namely procollagen Ⅰ N-terminal propeptide (P1NP) and type Ⅰ collagen carboxyl-terminal peptide β special sequence (β-CTX)- for healing outcomes after surgical treatment of tibial fractures. **Methods**　This prospective study enrolled 121 patients with tibial fractures who underwent open reduction and internal fixation at the 901st Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA between March 2022 and October 2024. At 4 weeks postoperatively, serum miRNA-130b levels were measured by quantitative real time PCR, and serum PTEN, β-CTX, and P1NP levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Fracture healing was assessed at 16 weeks using the Radiographic Union Scale for Tibial Fractures (RUST), with a score ≥7 defined as normal healing and <7 as delayed union. Patients were accordingly divided into normal healing ($n=102$) and delayed union ($n=19$) groups. Clinical data and

DOI：10.12056/j.issn.1006-2785.2026.48.16.2025-2348

作者单位：230000　合肥，中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院显微骨科(李小河、董志远、万里甫、陈前永)，麻醉科(吴晨晨)

通信作者：陈前永，E-mail：cqyiong@163.com

浙江医学杂志官方网站网址：www.zjyxzz.com

biomarker levels were compared between groups. Pearson correlation analysis was used to examine correlations among biomarkers. Multivariate logistic regression was performed to identify independent influencing factors for delayed union, and ROC curve was constructed to evaluate predictive performance of individual and combined biomarkers. **Results** The delayed union group had a significantly higher proportion of patients with diabetes mellitus and higher serum levels of PTEN and β-CTX, but lower levels of miRNA-130b and P1NP compared with the normal healing group (all $P<0.05$). At week 4, serum miRNA-130b was positively correlated with P1NP ($r=0.395$, $P=0.014$) and negatively correlated with β-CTX ($r=-0.371$, $P=0.018$), while serum PTEN was negatively correlated with P1NP ($r=-0.418$, $P=0.010$) and positively correlated with β-CTX ($r=0.409$, $P=0.011$). Multivariate logistic regression identified diabetes mellitus, elevated PTEN, and elevated β-CTX as independent risk factors for delayed union (all $P<0.05$), whereas higher miRNA-130b and higher P1NP were protective factors (all $P<0.05$). ROC analysis showed that the combination of the four biomarkers achieved an AUC of 0.964, significantly greater than that of each individual marker (miRNA-130b: 0.841, PTEN: 0.850, β-CTX: 0.700, P1NP: 0.696; all $P<0.05$). **Conclusion** Serum miRNA-130b, PTEN, P1NP, and β-CTX are independent correlates of postoperative healing in tibial fractures. The combined detection of these four markers provides excellent predictive efficiency for tibial fractures healing outcome.

【Key words】 Tibial fractures; Delayed healing; Bone metabolism; miRNA-130b; Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10

胫骨骨折是常见的四肢骨折类型，外科手术是临床治疗胫骨骨折的主要方式。虽然外科手术能够复位并固定胫骨、恢复其解剖结构，但仍有10%~20%的患者出现骨折延迟愈合，进而影响肢体功能康复与生活质量[1-2]。骨折愈合过程中，骨形成与骨吸收始终处于动态平衡状态。研究表明，胫骨骨折患者术后4周时，骨形成标志物Ⅰ型胶原氨基端延长肽（procollagen Ⅰ N-terminal propeptide，P1NP）水平下降、骨吸收标志物Ⅰ型胶原羧基端肽β特殊序列（type Ⅰ collagen carboxyl-terminal peptide β special sequence，β-CTX）水平升高，该变化与骨折延迟愈合密切相关，但两者单独用于预测骨折延迟愈合的灵敏度和特异度均不高[3]。单一血清标志物或骨代谢指标在预测骨折延迟愈合时存在一定局限性，而联合检测多项指标有望弥补单项指标信息不足的缺陷，从而提高预测效能。探索血清微RNA（microRNA，miRNA）分子标志物与骨代谢指标的联合预测模型，对于早期识别骨折延迟愈合高危患者、指导临床干预具有重要的应用价值。胫骨骨折相关动物实验表明，过表达miRNA-130b可通过靶向抑制第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因（phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10，PTEN）的表达，增强成骨活性并促进胫骨骨折愈合[4]。这提示miRNA-130b与PTEN是调控胫骨骨折愈合的重要分子标志物。基于此，本研究旨在探讨血清miRNA-130b、PTEN联合骨代谢指标对胫骨骨折术后愈合情况的预测价值，以期为临床评估胫骨骨折术后愈合情况提供新方法。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性选取2022年3月至2024年10月中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院收治的121例胫骨骨折患者为研究对象。纳入标准：（1）临床诊断为胫骨骨折；（2）行切开复位内固定手术治疗；（3）术后第4周复诊并留取血清样本待测；（4）术后第16周复诊并评估骨折愈合情况。排除标准：（1）合并骨代谢疾病；（2）入组前正在使用影响骨代谢的药物；（3）合并恶性肿瘤、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病；（4）病理性骨折；（5）既往有骨折病史、外伤病史及下肢手术病史。本研究经本院医学伦理委员会审查通过（批准文号：202202010），所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有患者临床资料，包括性别、年龄、慢性病史（包括高血压、糖尿病）、吸烟史、骨折原因（包括交通事故伤、高处坠落伤及其他）、骨折部位（包括胫骨平台、胫骨骨干、胫骨远端）、骨折类型（包括开放性和闭合性骨折）、AO骨折分型（包括A、B、C型）。

1.2.2 血清miRNA-130b、PTEN、β-CTX、P1NP水平检测 所有患者均于术后4周复诊时使用促凝管采集空腹静脉血3 mL，凝血后在4 ℃条件下以3 000 r/min离心10 min（离心半径为13.5 cm），收集血清备用待测。（1）采用血清miRNA提取试剂盒[批号：19332ES，翌圣生物科技（上海）股份有限公司]分离血清miRNA，用分光光度计检测RNA纯度和浓度，然后用miRNA 1st Strand互补DNA合成试剂盒（加A法）[批号：11148ES，翌圣生物科

浙江医学编辑部官方网站：www.zjyxzz.com

技(上海)股份有限公司]对miRNA进行反转录,最后采用miRNA qPCR SYBR Master Mix[批号:11171ES,翌圣生物科技(上海)股份有限公司]对miRNA-130b进行荧光定量PCR法检测,按照说明书配置20 μL反应体系,具体如下:互补DNA 1 μL、2×qPCR SYBR Master Mix 10 μL、miRNA-130b上游引物(10 μmol/L)0.8 μL、试剂盒通用下游引物(10 μmol/L)0.8 μL、去离子水7.4 μL。使用荧光定量PCR仪[型号:Archimed X Pro型,鲲鹏基因(北京)科学仪器有限公司]进行反应,反应条件:95 ℃ 10 min单次循环,95 ℃ 15 s、60 ℃ 20 s循环40次。以U6为内参,按照$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算血清miRNA-130b水平。(2)采用PTEN、β-CTX、P1NP酶联免疫吸附试验试剂盒(批号:EH1661、EH3989、EH3989,武汉菲恩生物科技有限公司)检测血清PTEN、β-CTX、P1NP水平。

1.2.3 胫骨骨折术后愈合情况的评估 所有患者均于术后16周复诊时行影像学检查,并采用胫骨骨折影像学愈合评分(Radiographic Union Scale for Tibial Fractures,RUST)评估胫骨骨折术后愈合情况[5]。RUST<7分为延迟愈合,RUST≥7分为正常愈合。

1.3 统计学处理 采用SPSS 25.0统计软件。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,方差齐时,两组间比较采用两独立样本t检验;方差不齐时,两组间比较采用Welch t检验。计数资料组间比较采用χ^2检验。采用Pearson相关分析血清miRNA-130b、PTEN水平与血清β-CTX、P1NP水平的相关性。采用多因素logistic回归分析影响胫骨骨折术后愈合情况的因素。采用ROC曲线评估各指标对胫骨骨折术后愈合情况的预测效能,AUC比较采用Delong检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 根据RUST,将患者分为正常愈合组102例和延迟愈合组19例。延迟愈合组患者糖尿病比例高于正常愈合组,差异有统计学意义(P<0.05);两组患者其余临床资料比较差异均无统计学意义(均P>0.05),见表1。

表1 两组患者临床资料比较

临床资料	延迟愈合组(n=19)	正常愈合组(n=102)	χ^2/t值	P值
性别[n(%)]				
男	12(63.16)	55(53.92)	0.553	0.457
女	7(36.84)	47(46.08)		
年龄(岁)	57.61±6.09	55.96±5.86	1.120	0.265
高血压[n(%)]	6(31.58)	24(23.53)	0.557	0.456
糖尿病[n(%)]	7(36.84)	17(16.67)	4.100	0.043
吸烟史[n(%)]	6(31.58)	35(34.31)	0.053	0.817
骨折原因[n(%)]				
交通事故伤	5(26.32)	27(26.47)		
高处坠落伤	12(63.16)	60(58.82)	0.250	0.883
其他	2(10.53)	15(14.71)		
骨折部位[n(%)]				
胫骨平台	9(47.37)	52(50.98)		
胫骨骨干	7(36.84)	31(30.39)	0.325	0.850
胫骨远端	3(15.79)	19(18.63)		
骨折类型[n(%)]				
开放性	9(47.37)	39(38.24)	0.558	0.455
闭合性	10(52.63)	63(61.76)		
AO骨折分型[n(%)]				
A型	6(31.58)	26(25.49)		
B型	10(52.63)	56(54.90)	0.363	0.834
C型	3(15.79)	20(19.61)		

2.2 两组患者血清miRNA-130b、PTEN、β-CTX、P1NP水平比较 延迟愈合组患者血清miRNA-130b、P1NP水平均低于正常愈合组,血清PTEN、β-CTX水平均高于正常愈合组,差异均有统计学意义(均P<0.05),见表2。

表2 两组患者血清miRNA-130b、PTEN、β-CTX、P1NP水平比较

组别	n	miRNA-130b	PTEN (ng/mL)	β-CTX (ng/mL)	P1NP (ng/mL)
延迟愈合组	19	0.81±0.14	190.80±48.77	0.65±0.10	31.39±2.28
正常愈合组	102	1.00±0.14	164.64±16.33	0.58±0.11	33.63±3.48
t值		-5.431	3.562	2.581	-2.695
P值		<0.001	<0.001	0.011	0.008

注:miRNA为微RNA;PTEN为第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因;β-CTX为Ⅰ型胶原羧基端肽β特殊序列;P1NP为Ⅰ型胶原氨基端延长肽。

2.3 血清miRNA-130b、PTEN水平与血清β-CTX、P1NP水平的相关性分析 术后4周时血清miRNA-130b水平与血清P1NP水平呈正相关(r=0.395,P=0.014),与血清β-CTX水平呈负相关(r=-0.371,P=0.018);而血清PTEN水平与血清P1NP水平呈负相关(r=-0.418,P=0.010),与血清β-CTX水平呈正相关(r=0.409,P=0.011)。

2.4 影响胫骨骨折术后愈合情况的多因素分析 以胫骨骨折术后愈合情况为因变量(延迟愈合=1、正常愈合=0),以糖尿病(是=1、否=0)、miRNA-130b(实测值)、PTEN(实测值)、β-CTX(实测值)、P1NP(实测值)为自变量进行多因素logistic回归分析,结果显示糖尿病及血清PTEN、β-CTX水平高均是影响胫骨骨折术后延迟愈合的独立危险因素(均P<0.05),血清miRNA-130b、P1NP水平高均是影响胫骨骨折术后延迟愈合的独立保护因素(均P<0.05),见表3。

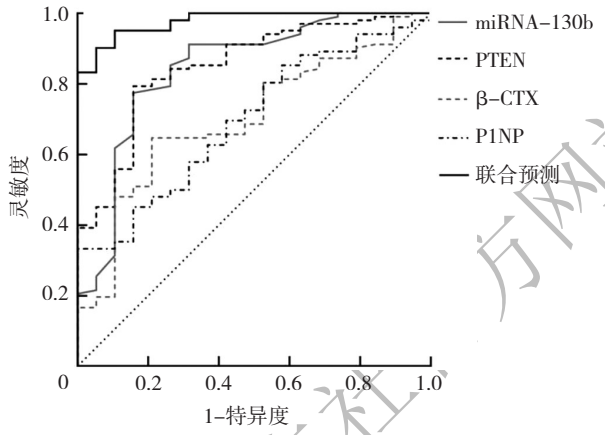
浙江医学杂志社官方网站网址:www.zjyxzzs.com

表3 影响胫骨骨折术后愈合情况的多因素logistic回归分析

自变量	*b*值	*SE*	*Wald*值	*OR*值	95%*CI*	*P*值
糖尿病	4.359	1.753	6.185	78.217	2.519~2 428.766	0.013
miRNA-130b	-18.528	6.321	8.592	<0.001	<0.001~0.002	0.003
PTEN	0.092	0.034	7.220	1.096	1.025~1.172	0.007
β-CTX	0.139	0.059	5.559	1.149	1.024~1.289	0.018
P1NP	-0.659	0.266	6.146	0.517	0.307~0.871	0.013

注：miRNA为微RNA；PTEN为第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因；β-CTX为Ⅰ型胶原羧基端肽β特殊序列；P1NP为Ⅰ型胶原氨基端延长肽。

2.5 血清miRNA-130b、PTEN、β-CTX、P1NP预测胫骨骨折术后愈合情况的效能分析 ROC曲线分析显示，血清miRNA-130b、PTEN、β-CTX、P1NP预测胫骨骨折术后延迟愈合的AUC分别为0.841、0.850、0.700、0.696，4项指标联合预测胫骨骨折术后延迟愈合的AUC为0.964，高于miRNA-130b、PTEN、β-CTX、P1NP单独预测的AUC（Z=5.119、4.859、7.682、7.991，P=0.021、0.029、0.004、0.002），见图1和表4。



注：miRNA为微RNA；PTEN为第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因；β-CTX为Ⅰ型胶原羧基端肽β特殊序列；P1NP为Ⅰ型胶原氨基端延长肽。

图1 血清miRNA-130b、PTEN、β-CTX、P1NP预测胫骨骨折术后愈合情况的ROC曲线

3 讨论

外科手术是治疗胫骨骨折的主要方式，术后3~4个月能够达到骨性愈合。然而，受局部软组织损伤、血运受损、骨代谢紊乱、局部感染等因素影响，部分胫骨骨折患者会出现延迟愈合，继而影响肢体功能恢复，还会提高残疾风险[6-7]。当前，影像学检查是判断骨折愈合状况的常用方法，但该方法难以实现延迟愈合的早期预测，无法指导临床开展早期针对性干预治疗[8-9]。因此，建立胫骨骨折术后愈合情况的早期评价体系具有重要的临床意义。

表4 血清miRNA-130b、PTEN、β-CTX、P1NP对胫骨骨折术后愈合情况的预测价值

预测指标	AUC	95%*CI*	*P*值	截断值	灵敏度	特异度
miRNA-130b	0.841	0.736~0.950	<0.001	0.885	0.775	0.842
PTEN	0.850	0.761~0.940	<0.001	177.20 ng/mL	0.843	0.737
β-CTX	0.700	0.582~0.819	0.006	0.60 ng/mL	0.647	0.790
P1NP	0.696	0.580~0.813	0.007	31.55 ng/mL	0.726	0.526
联合预测	0.964	0.930~0.998	<0.001	-	0.902	0.947

注：miRNA为微RNA；PTEN为第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因；β-CTX为Ⅰ型胶原羧基端肽β特殊序列；P1NP为Ⅰ型胶原氨基端延长肽。

骨折愈合过程中成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收维持动态平衡，骨形成活力超过骨吸收活力使骨折局部骨基质合成增多及降解减少、骨骼矿化增强，进而有利于骨折局部形成骨痂并逐步实现骨折愈合[10-12]。血清中存在多种反映骨代谢的指标，P1NP是骨形成指标，骨基质Ⅰ型胶原合成过程中产生P1NP，骨形成活力越强、血清P1NP水平越高；β-CTX是骨吸收指标，骨基质Ⅰ型胶原降解过程中产生β-CTX，骨吸收活力越强、血清β-CTX水平越高[13-15]。本研究对121例胫骨骨折患者的术后愈合情况进行评估，术后4个月时经影像学检查明确19例患者发生延迟愈合，发生率为15.70%，与已有的胫骨骨折延迟愈合的研究数据接近。本研究发现，延迟愈合组患者血清P1NP水平低于正常愈合组，血清β-CTX水平高于正常愈合组，与刘莎莎等[3]研究结果一致。本研究和刘莎莎等[3]研究均将血清P1NP、β-CTX用于预测胫骨骨折术后愈合情况，虽然两项血清骨代谢指标对延迟愈合具有预测价值，但均存在灵敏度和特异度不高的情况。

本研究基于胫骨骨折愈合的分子生物学机制，筛选并探究可用于预测骨折延迟愈合的新型生物标志物。miRNA属于一类在转录后水平调控基因表达并发挥生物学作用的小分子RNA，在骨代谢中miRNA-130b对成骨分化和破骨分化均发挥调控作用[16-17]。You等[18]研究显示，上调miRNA-130b可通过靶向抑制PTEN表达促进成骨分化、增强骨形成；Lin等[19]研究显示，下调miRNA-130b通过靶向增加PTEN表达促进破骨分化、增强骨吸收。上述结果提示miRNA-130b在骨代谢调控中起到改善作用、使骨形成与骨吸收的平衡向骨形成偏移。本研究将miRNA-130b和PTEN用于胫骨骨折术后

浙江医学杂志社 万网站网址：www.zjyxzzs.com

愈合情况的评估，发现延迟愈合组患者血清miRNA-130b水平低于正常愈合组，血清PTEN水平高于正常愈合组。上述结果提示，miRNA-130b水平降低及PTEN水平升高可能共同参与骨折延迟愈合的发生。从分子机制上看miRNA-130b的下调削弱了其对PTEN的抑制效应，导致PTEN表达上调，进而可能抑制成骨细胞介导的骨形成、增强破骨细胞介导的骨吸收。这种骨代谢平衡向骨吸收偏移的状态不利于骨折局部骨痂的塑形与矿化，最终导致骨折愈合延迟。

miRNA-130b通过靶向调控PTEN在骨代谢中发挥保护作用。PTEN具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重特性，对下游多种信号通路发挥调控作用，在骨代谢过程中PTEN抑制下游磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B、Wnt/β-连环蛋白信号通路，进而促进成骨分化、抑制破骨分化[20-23]。本研究相关性分析发现，术后4周时血清miRNA-130b水平与血清P1NP水平呈正相关、与血清β-CTX水平呈负相关，而血清PTEN水平与血清P1NP水平呈负相关、与血清β-CTX水平呈正相关。分析原因如下：胫骨骨折术后愈合过程中血清miRNA-130b水平降低、血清PTEN水平升高可能抑制成骨细胞介导的骨形成、促进破骨细胞介导的骨吸收，进而对骨折愈合产生不利影响。进一步行多因素logistic回归分析发现，糖尿病、血清PTEN、β-CTX水平高均是延迟愈合的危险因素，血清miRNA-130b、P1NP水平高均是延迟愈合的保护因素；ROC曲线分析发现，术后4周时4项血清标志物miRNA-130b、PTEN、P1NP、β-CTX对延迟愈合有预测效能，且4项指标联合预测的效能优于单一指标，灵敏度、特异度均超过0.9。

综上所述，术后第4周血清miRNA-130b水平降低、血清PTEN水平升高与骨代谢指标β-CTX、P1NP具有相关性，4项血清指标miRNA-130b、PTEN、P1NP、β-CTX均是胫骨骨折术后愈合情况的影响因素，联合检测miRNA-130b、PTEN、P1NP、β-CTX对骨折愈合具有较好的预测效能。但本研究尚存在不足之处：首先，研究样本来自单一中心且样本量较小，可能影响logistic回归分析建模的稳定性；其次，本研究仅依托临床样本探讨miRNA-130b、PTEN与骨折愈合的关联，尚未开展动物实验验证miRNA-130b靶向调控PTEN参与骨折愈合的作用机制。

4 参考文献

[1] Zamorano ÁI, Vaccia MA, Albarrán CF, et al. Two-year follow-up shows gentamicin-coated tibial nails reduce infection rates in open tibial fractures[J]. Antibiotics, 2025, 14(6):532. DOI:10.3390/antibiotics14060532.

[2] Xu W, Lin W, Chen T, et al. Retrograde tibial intramedullary nailing for distal tibial fractures: outcomes and complications[J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1):584. DOI:10.1186/s13018-025-05995-7.

[3] 刘莎莎, 豆志, 孙耀辉, 等. 血清β-CTX、P1NP水平对胫骨骨折患者术后骨折愈合情况的预测价值[J]. 联勤军事医学, 2023, 37(11):948-952. DOI:10.13730/j.issn.2097-2148.2023.11.009.

[4] Yang W, Cao H, Cheng Q, et al. MicroRNA-130b downregulates PTEN and promotes osteogenesis in rat with tibial fracture through activation of Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Injury, 2025, 56(8):112452. DOI:10.1016/j.injury.2025.112452.

[5] Mundi R, Axelrod D, Chaudhry H, et al. Association of three-month radiographic union score for tibia fractures (RUST) with nonunion in tibial shaft fracture patients[J]. Cureus, 2020, 12(5):e8314. DOI:10.7759/cureus.8314.

[6] Lee JW, Cho JH, Kim TH, et al. Rigid intramedullary nailing with suprapatellar approach for tibial shaft fractures in adolescents with open physes[J]. Injury, 2026, 57(4):113130. DOI:10.1016/j.injury.2026.

[7] Makaram NS, Leow JM, Clement ND, et al. Risk factors associated with delayed and aseptic nonunion following tibial diaphyseal fractures managed with intramedullary nailing[J]. Bone Jt Open, 2021, 2(4):227-235. DOI:10.1302/2633-1462.24.BJO-2021-0012.R1.

[8] Ali EMS, Sebaei MA, Abdeen M, et al. Clinical and functional outcomes of minimally invasive anterolateral plating for distal tibial fractures: a retrospective cohort study[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2025, 35(1):283. DOI:10.1007/s00590-025-04400-7.

[9] Chaubey A, Chowdhury B, Trikha V, et al. Comparison of clinical, radiological and functional outcome between the supra-patellar and infra-patellar techniques of tibial nailing in Indian population: a prospective, randomized controlled trial[J]. Injury, 2025, 56(8):112471. DOI:10.1016/j.injury.2025.112471.

[10] Wu Y, Gan DH, Liu ZK, et al. Osteocytes: master orchestrators of skeletal homeostasis, remodeling, and osteoporosis pathogenesis[J]. Front Cell Dev Biol, 2025, 25(13):1670716. DOI:10.3389/fcell.2025.1670716.

[11] Lao Z, Liu Z, Ji W, et al. Irisolidone enhances osteoblast differentiation via the AMPK-ULK1-autophagy axis to accelerate osteoporotic fracture repair[J]. Biochem Pharmacol, 2025, 242(Pt 1):117234. DOI:10.1016/j.bcp.2025.117234.

[12] Du D, Hong S, Zhang Y, et al. Metformin facilitates osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells through AMPK-dependent autophagy: an investigation into the healing of osteoporotic fractures in murine models[J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1):661. DOI:10.1186/s13018-025-06067-6.

[13] Jin J, Yue L, Lu Y, et al. Changes in serum bone turnover markers and bone mineral density Z-score in children with

浙江医学杂志社官方微信公众号 www.zjyxzzs.com

osteogenesis imperfecta after zoledronic acid treatment[J]. J Investig Med, 2024, 72(7):715–722. DOI:10.1177/10815589241254047.

[14] Sasaki K, Doi T, Inoue T, et al. Bone turnover markers in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament in the thoracic spine[J]. Spine, 2024, 49(8):100–106. DOI:10.1097/BRS.0000000000004753.

[15] Wang YY, Su YC, Lai PC, et al. Optimizing bone health with bisphosphonate therapies in pediatric osteogenesis imperfecta: a network Meta–analysis of randomized trials[J]. Arch Osteoporos, 2025, 20(1):33. DOI:10.1007/s11657–025–01515–6.

[16] Alsaif S, Alrashidy M, Al Dossary S. The cross talk of microRNAs and SATB2 signaling pathway in osteogenesis in the context of dental implants[J]. Int J Mol Cell Med, 2025, 14(4):1099–1109. DOI:10.22088/IJMCM.BUMS.14.4.1099.

[17] Xiang G, Xie J, Wang YJ, et al. miRNA–130b–3p upregulation impairs osteogenic differentiation in AIS patients by inhibiting the IGF1/ERK pathway[J]. Cell Mol Life Sci, 2025, 82(1):350. DOI:10.1007/s00018–025–05885–5.

[18] You Y, Ma W, Wang F, et al. Ortho–silicic acid enhances osteogenesis of osteoblasts through the upregulation of miR–130b which directly targets PTEN[J]. Life Sci, 2021, 1(264):118680. DOI:10.1016/j.lfs.2020.118680.

[19] Lin W, Wu X, He W, et al. LncRNA XIST regulates osteoclast formation and promotes orthodontically induced inflammatory root resorption through miR–130b–3p/PTEN axis[J]. Biotechnol Genet Eng Rev, 2024, 40(3):2560–2576. DOI:10.1080/02648725.2023.2200331.

[20] Zhang G, Song S, Chen Z, et al. Inhibition of PTEN promotes osteointegration of titanium implants in type 2 diabetes by enhancing anti–inflammation and osteogenic capacity of adipose–derived stem cells[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2024, 15(12):1358802. DOI:10.3389/fbioe.2024.1358802.

[21] Long G, Liu F, Cheng H, et al. miR–374–5p inhibits osteogenesis by targeting PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1):283. DOI:10.1186/s13018–025–05670–x.

[22] Wang H, Yuan T, Wang J, et al. Quercetagetin alleviates inflammatory osteoclastogenesis and collagen antibody–induced arthritis via Nrf2 signaling and PTEN/AKT/Nfatc1 axis [J]. Arthritis Res Ther, 2025, 27(1):54. DOI:10.1186/s13075–025–03522–x.

[23] Xia T, Dong S, Tian J. miR–29b promotes the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue via the PTEN/AKT/beta–catenin signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(2):709–717. DOI:10.3892/ijmm.2020.4615.

（收稿日期：2025–12–10）
（本文编辑：陈丽）

（上接第1739页）

020–67086–3.

[17] Huang Z, Liang J, Chen S, et al. RIP3–mediated microglial necroptosis promotes neuroinflammation and neurodegeneration in the early stages of diabetic retinopathy[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(3):227. DOI:10.1038/s41419–023–05753–5.

[18] Wu M, Sun Q, Zhang KD, et al. Circulating RIPK3 level predicts all–cause mortality in patients on maintenance hemodialysis: a 4–year prospective cohort study[J]. BMC Nephrol, 2025, 26(1):261. DOI:10.1186/s12882–025–04234–5.

[19] Dong J, Xiong X. Serum level of RIPK1/3 correlated with the prognosis in ICU patients with acute ischemic stroke[J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(12):e70085. DOI:10.1002/iid3.70085.

[20] Zhou F, Chen M, Liu Y, et al. Serum mitochondrial–encoded NADH dehydrogenase 6 and annexin A1 as novel biomarkers for mortality prediction in critically ill patients with sepsis[J]. Front Immunol, 2024, 15:1486322. DOI:10.3389/fimmu.2024.1486322.

[21] Wang G, Liang XS, He CJ, et al. Ability of serum annexin A1 to predict 6–month poor clinical outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2021, 519:142–147. DOI:10.1016/j.cca.2021.04.014.

（收稿日期：2025–11–30）
（本文编辑：聂超颖）

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyxzzs.com