

NF- κ B通路调控IL-6/hs-CRP/TNF- α 表达与踝关节骨折临床表现及预后的关联性研究进展

付海燕¹, 冯新越², 许争光^{2*}

¹云南中医药大学第四附属医院, 云南 昆明

²云南省玉溪市中医医院, 云南 玉溪

收稿日期: 2026年2月13日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月17日

摘要

在踝关节发生骨折时, 可诱导发生炎症反应, NF- κ B信号通路作为炎症反应的重要通路来调控IL-6/hs-CRP/TNF- α 表达引起骨折的一系列核心临床表现, 就这些核心的临床表现对骨折患者预后做出预测, 文章将从机制、临床表现、预后评估等多个维度, 系统阐述这一调控网络在踝关节骨折中的临床价值, 为精准医疗在骨科创伤领域的应用提供理论依据。

关键词

NF- κ B, IL-6/hs-CRP/TNF- α , 炎症联级, 踝关节骨折, 预后

Research Progress on the Association between NF- κ B Pathway Regulation of IL-6/hs-CRP/TNF- α Expression and Clinical Manifestations as Well as Prognosis in Ankle Fractures

Haiyan Fu¹, Xinyue Feng², Zhengguang Xu^{2*}

¹The Fourth Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Yuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yunnan Province, Yuxi Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 付海燕, 冯新越, 许争光. NF- κ B 通路调控 IL-6/hs-CRP/TNF- α 表达与踝关节骨折临床表现及预后的关联性研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2744-2752. DOI: 10.12677/acm.2026.1631075

Abstract

When an ankle fracture occurs, it can induce an inflammatory response. The NF- κ B signaling pathway, as a crucial pathway in inflammation, regulates the expression of IL-6, hs-CRP, and TNF- α , leading to a series of core clinical manifestations in fractures. Based on these core clinical features, predictions can be made regarding patient prognosis. This article systematically elaborates on the clinical value of this regulatory network in ankle fractures from multiple dimensions, including mechanisms, clinical manifestations, and prognostic assessment, providing a theoretical basis for the application of precision medicine in orthopedic trauma.

Keywords

NF- κ B, IL-6/hs-CRP/TNF- α , Inflammatory Cascade, Ankle Fracture, Prognosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨折指骨结构的连续性完全或部分断裂,是人们生活中很常见的创伤,尤其在老年患者中更为常见。踝关节是连接小腿和脚的部分,为人体主要的负重关节之一。当人处于站立位时,踝关节承受 1.25 倍体重,运动的时候其可承受高达 5.5 倍体重[1],故踝关节运动损伤具有较高的发病率。随着社会经济的发展、交通运输工具的发展与社会人口老龄化的加剧,创伤骨折的发生率同样在增加,成为需要重点关注的公共卫生社会医疗问题[2]。据流行病学相关资料统计发现,近年来,在成年人及青少年人群中,踝关节损伤问题不断增多。踝关节损伤轻则影响正常活动,若治疗不当或康复做得不好会造成畸形,严重影响患者踝关节功能和生活质量。因此,一定要重视踝关节骨折的诊断与治疗[3]。踝关节骨折约占全身骨折的 3.9%,是最多见关节内骨折[4]。踝关节骨折作为骨科常见重症创伤,常伴随剧烈的炎症级联反应。有大量研究表明[5]-[7],核因子(κ B) NF- κ B 通路是调控炎症因子表达的核心途径,其激活可促进白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)的释放。其中秦航等[8]研究发现,该信号轴(TLR/NF- κ B)与血清炎症因子(CRP, IL-6, PCT)的协同变化对骨感染具有显著预测价值,为早期干预提供了理论依据。本文探讨 NF- κ B/IL-6/hs-CRP/TNF- α 轴在踝关节骨折病理生理中的作用机制,对于优化治疗策略、改善患者预后具有重要意义。

2. NF- κ B 通路的炎症调控机制

2.1. 通路激活机制

NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)是一类进化保守的转录因子家族,该因子特异性结合 B 淋巴细胞免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子(κ -light-chain-enhancer in B cells),故名 NF- κ B,是一种广泛存在于真核细胞质中的转录因子家族[9]。该转录因子是由 RelA (即 p65)、RelB、C-Rel、p50/NF- κ B1 (即 p50/RelA)和 p52/NF- κ B2 五种蛋白亚基组成同源或者异源二聚体[10]。细胞质内 NF- κ B 的

活化过程受到精细调控。NF- κ B 激活通路有经典通路和非经典通路[11], 在静息状态下, NF- κ B 通过与抑制蛋白 I κ B (inhibitory protein of NF- κ B)结合保持非活性状态, 经典通路是当出现 TNF- α 信号、炎症因子等因素时, 比如踝关节发生骨折, 这种损伤相关分子模式(DAMPs)和病原体相关分子模式(PAMPs)激活细胞膜上的模式识别受体, 细胞因子与细胞膜表面的受体 TNF 结合后, 受体发生多聚化并与细胞质中分子发生相互作用。细胞质中的分子招募激酶 RIP (receptor interacting protein), 由 RIP 将信号传递给 IKK (I κ B kinase)。于是, I κ B 激酶被激活, 受到 I κ B 抑制的 NF- κ B 得以暴露其核定位序列(nuclear localization signals, NLS), 迅速从细胞质进入细胞核内, 与核内 DNA 上的特异序列相结合, 从而启动或增强炎症基因的转录[12]-[14]。当非经典通路激活时, 触发的信号是 CD40L、BAFF、RANKL, 这些触发信号释放并激活 NIK, 使 NIK 磷酸化 IKK α 同源二聚体, NIK-IKK α -p100 复合物的形成导致 p100 亚基的磷酸化, 进而通过 26S 蛋白酶体依赖性处理将 p100 转化为 p52, 进而激活 p52-RelB, 后者靶向不同的 κ B 元件并诱导靶基因的转录[11] [15] [16]。

2.2. NF- κ B 通路对踝关节骨折关键炎症因子(IL-6/hs-CRP/TNF- α)的转录调控

NF- κ B 是关键且重要炎症转录基因, 入核后, 通过结合靶基因启动子区的 κ B 位点, 精密调控多种炎症介质的表达。Nat [17]提出“NF- κ B 不仅是炎症开关, 更是整合机械力、代谢与免疫信号驱动肌骨病理的核心处理器”在骨折损伤的急性期 NF- κ B 激活使巨噬细胞释放 IL-6/hs-CRP/TNF- α 清除坏死组织、修复发挥保护作用的过程中启动炎症反应, 然而如果持续激活会导致病变部位病理转化, 这个时候应处于骨折损伤的慢性期, 如成骨细胞凋亡导致骨痂形成障碍和软骨细胞损伤出现疼痛与肿胀, 这对骨折采取某些治疗措施后的预后具有重要作用。

2.2.1. IL-6 基因调控

NF- κ B 可直接结合 IL-6 基因启动子区, 显著提升其转录活性。研究表明, 在骨折创伤部位, 激活的 NF- κ B 可使 IL-6 表达升高 10 倍以上[18]。IL-6 对创伤局部炎症反应的急性期起重要的作用, 它引起发烧还能促使急性期蛋白形成如肝细胞的 C-反应蛋白[19]。因此 IL-6 能够广泛参与创伤与修复的全过程。Nat [20]揭示踝关节独特的滑膜-软骨-骨下三联炎症微环境, 滑膜成纤维细胞通过 TLR4/NF- κ B 通路释放 IL-6/TNF- α 直接侵蚀软骨细胞外基质, 并激活破骨细胞导致骨侵蚀, 踝关节骨折在 3 周内滑膜血管增生程度与血清 IL-6 水平呈正相关。

2.2.2. TNF- α 正反馈环路

NF- κ B 直接调控 TNF- α 转录, 发生创伤时, 免疫调节系统启动, 其中巨噬细胞中 M1 促炎表型分泌促炎大量因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6, 激活 NF- κ B 通路, 从而就形成正反馈放大环路[21]。TNF- α 由单核巨噬细胞产生, 参与免疫调节、炎症等过程, 在严重踝关节骨折中, 这一环路可导致炎症反应失控, 放大炎症反应, 加重局部组织损伤。且该因子与血栓形成有很大的关系, 有相关研究表明 TNF- α 及 IL-6 主要介导了凝血的激活以及纤维蛋白溶解过程的抑制, 其中 TNF- α 可能通过 IL-6 参与凝血激活过程。相反, 凝血激活后又能促进炎症介质的释放, 这就是所谓炎症与凝血的交叉反应[22] [23], 这对静脉血栓形成也有重要意义。

2.2.3. hs-CRP 合成调控

hs-CRP 的本质为 CRP, 因其测定方法更敏感而命名, 具有独特的稳定性和敏感性, 较敏感的系统性炎症标志物, 其血清浓度与骨折局部炎症强度密切相关。hs-CRP 是临床常用的急性时相反应蛋白, 主要是由肝脏生成, NF- κ B 通过诱导 IL-6 分泌, 间接刺激肝细胞合成和释放 hs-CRP (如上述 IL-6 基因调控)[24]。生理情况下血浆中含量极低, 当机体出现组织损伤和炎症时, 则会引起其高表达[25], 有文章指出

可上升至 100~1000 倍[26]，因此能够在早期反映出体内炎症的变化情况[27]。也有文献报道，hs-CRP 被认为是炎症反应过程最具象征性的影响因素之一，补体系统的活性受到 hs-CRP 激活，血管内皮细胞损伤也随之出现，血栓也开始形成，对排除静脉血栓也有重要意义[28]。

3. 踝关节骨折后炎症反应特征

发生创伤骨折时，骨骼的血管系统被破坏以及周围组织受到损伤导致巨噬细胞和血小板释放细胞因子聚集干细胞到骨折处，诱发水肿和炎症反应[29]。当踝关节部位发生炎症时，会导致骨髓、肝脏、淋巴器官的广泛激活，据上述激活调控过程，局部产生 IL-6 炎症因子从循环系统到达肝脏，诱导肝细胞合成 hs-CRP 等多种急性期蛋白。有大量相关研究表明，NF- κ B 被激活后，血清中 6 小时、24 小时和 3、5、7 天进行 C 反应蛋白和 IL-6 的检测平均比实验室参考值高出很多，骨折创伤手术前后均会导致 IL-6 升高[30]。李良骥等[31]研究骨折手术前后血清中炎症因子中也发现 NF- κ B 迅速激活后，血清 TNF- α 和 IL-6 水平在 6~12 小时内显著升高，hs-CRP 随之上升。

3.1. 踝关节解剖结构特殊性及其对局部炎症反应的影响

踝关节作为承重枢纽，踝关节约承受 1.25 倍体重，运动的时候其可承受高达 5.5 倍体重[32]，其解剖结构决定了炎症反应区别于长骨骨干骨折的独特性，这主要源于其踝关节属于滑膜关节[33]属性及软骨-骨-滑膜构成的特殊微环境。

3.1.1. 关节液是局部炎症的“放大器”

踝关节作为滑膜关节，其封闭的关节腔内含有滑液。发生骨折伴随的韧带损伤会破坏滑膜完整性，导致关节积血水肿，这为炎症反应提供了独特的局部环境。这种“放大器”机制在于在细胞应激或损伤即骨折及伴随的软组织损伤释放的大量损伤相关分子模式(DAMPs)结合后激活促炎因子的分泌，导致关节炎炎症进展。它可通过促进炎症细胞迁移和定植等方式诱导关节内滑膜炎，致力于清除组织碎片，进一步促进促炎细胞因子 IL-6、肿瘤坏死因子- α 即迅速启动 NF- κ B 通路，加重滑膜炎性反应[34]。以下从踝关节以及其他滑膜关节展开论述滑膜关节损伤后关节液的炎症因子浓度与血清中浓度的关系。

3.1.2. 踝关节骨折的直接证据

一项针对 47 例急性关节内踝关节骨折患者的横断面研究，在术前同时采集了患者的滑膜液和血浆进行检测。结果发现，与健康对侧踝关节相比，受伤踝关节的滑膜液中 IL-6、TNF- α 等多种促炎细胞因子水平显著升高[35]。该研究直接比较了关节液与血清(血浆)的水平，为踝关节骨折后局部炎症因子浓度远高于系统循环提供了实证。

3.1.3. 其他滑膜关节的佐证

虽然研究对象不同，但其病理生理机制具有相似性。孙康等[36]研究通过对比膝骨性关节炎患者与健康对照组的血清和关节液样本，发现与对照组相比，患者组关节液中的 IL-6 等炎症因子水平均显著高于血清中的水平。动态变化更显著，随着膝骨性关节炎病情从早期向晚期进展，关节液中炎症因子水平的升高趋势比血清中更为明显。但是需要指出的是，关节液与血清炎症因子浓度的差异及其临床意义，可能因疾病性质而异。娄本敬等[37]研究发现，在系统性自身免疫性疾病如类风湿关节炎中，有研究显示，血清中的炎症因子水平与全身疾病活动度密切相关，而关节液中的同一指标则未能有效区分疾病活动状态。这提示血清指标在评估全身性炎症活动方面可能更具优势。然而，对于局限性创伤如踝关节骨折，其病理核心在于关节内的急性损伤及后续的局部炎症微环境。因此，关节液作为第一现场的生化样本，其炎症因子浓度可能对预测局部并发症如创伤后关节炎具有不可替代的价值。未来的研究应区分疾病场

景, 明确不同体液标志物的最佳应用范围。袁丽红等[38]研究检测了类风湿关节炎和骨关节炎(患者的血清和关节液中炎症因子的水平, 发现观察组和疾病对照组关节炎因子表达水平均低于血清表达水平。所以需要强调的是, 关节液与血清中因子浓度并非一成不变, 而是高度依赖于疾病的性质(全身与局部)与阶段(急性与慢性)。

3.2. 软骨损伤后的特殊炎症反应

踝关节骨折常伴有软骨的撞击或划伤。软骨细胞本身及受损的软骨基质会释放大量的损伤相关分子模式(DAMPs), 如纤维蛋白片段、透明质酸碎片等。这些 DAMPs 通过模式识别受体(如 TLRs)强烈激活局部巨噬细胞及软骨细胞自身的 NF- κ B 通路[17], 产生一个以 IL-6、TNF- α 和基质金属蛋白酶(MMPs)高表达为特征的、不同于单纯骨损伤的炎症反应。此反应的核心危害在于: NF- κ B 的持续激活不仅促进炎症, 更直接上调 MMPs 的表达[28], 导致软骨细胞外基质的不可逆降解。这种“炎症-降解”循环是踝关节骨折后即使达到骨性愈合, 仍遗留关节疼痛、僵硬并最终发展为创伤性关节炎的核心机制之一[20]。因此, 在评估踝关节骨折预后时, 需特别关注软骨损伤的存在及其所触发的特殊、持续的局部 NF- κ B 信号激活状态。

4. NF- κ B/IL-6/hs-CRP/TNF- α 轴对踝关节骨折核心临床表现(疼痛、肿胀、功能障碍)的关联机制与证据

有大量研究及临床医学认为, 创伤骨折后, 软组织损伤、骨折、应激、感染以及低氧血症等因素会导致内环境紊乱, 导致大量炎性细胞活化并释放 IL-6、hs-CRP、TNF- α 等炎症因子, 激活疼痛信号, 影响细胞和血管内外体液平衡, 导致组织水肿, 最后使血清内的炎症因子表达水平迅速升高[39], 这对于了解不同时期测定炎症因子对治疗方法的选择又重要的作用。

4.1. 疼痛

创伤后疼痛是关节功能康复锻炼的最大障碍, 也是骨折最突出的症状, 而关节内的炎症程度直接或者间接影响疼痛程度。骨折导致的疼痛是机体的一种应激反应, 创伤后周围组织合成和释放多种炎症细胞因子激活并调节痛觉感受器, 从而产生疼痛。张舒敏等[40]发现在大量研究中 IL-6 在痛风急性发作期时浓度迅速升高, 痛风急性期最明显的症状就是疼痛。因此在创伤后引起疼痛时产生大量 IL-6 刺激 PGE2 (痛觉的调控)。Kwon 等[41]揭示踝关节骨折后 72h TNF- α /IL-1 β 比值 > 2.5 通过诱导中枢敏化(ACC 激活 + GFAP 升高)显著增加慢性疼痛风险(OR = 5.2), 该比值反映 IL-1 β 负反馈耗竭与 TNF- α 持续分泌的失衡状态。

4.2. 肿胀

关节肿胀程度与局部 NF- κ B 介导的血管通透性增加呈正相关, TNF- α 通过增加血管通透性, 促进血浆蛋白外渗, 而导致组织水肿。贾星海等[42]研究膝关节运动性骨挫伤患者血清中 TNF- α 与疼痛、肿胀的相关性, 设置无水组与水肿组, 发现无水组血清 TNF- α 水平均低于水肿组, 同时发现 TNF- α 通过激活 NF- κ B 使下游前列腺素合成关键调节酶环氧合酶的释放增加, 促进 TNF- α 等炎症因子表达, 引发疼痛。Wang Q 等[43]开发了在 NF- κ B 通路中 PH 响应型纳米凝胶在炎症部位酸性环境下(PH = 6.5)下释放 IKKB 抑制剂, 靶向巨噬细胞, 在大鼠炎症模型中显示, 这个策略可以使关节炎的肿胀减少 62%, 说明 NF- κ B 炎症通路对踝关节骨折临床表现肿胀具有很好的研究价值。

4.3. 功能障碍

功能障碍包括踝关节负重和活动受限, 除机械性关节不稳定因素外, 炎症因子 IL-6 的作用机制中有

通过激活泛素-蛋白酶体系统降解肌肉蛋白和抑制肌肉细胞再生,导致功能障碍。有相关研究发现,踝关节骨折后一周内,患者小腿肌肉体积减少可达15%,且与IL-6水平呈负相关。Nat [17]还提出了力学感应-炎症放大循环,骨折后关节不稳产生的异常剪切力通过Piezo1离子通道激活NF- κ B促进TNF- α /IL-6分泌进一步抑制胶原形成加剧功能不稳,从而影响踝关节后续的功能障碍。

除上述三个局部症状外,临床实践过程中发现在踝关节骨折时检验结果以及体格检查时会发现患者血压、心率、呼吸频率、体温、白细胞计数等有一定的变化,且在报告结果中显现,也是受炎症因子的影响。

5. NF- κ B 通路活性剂下游炎症因子作为踝关节骨折预后评估的生物标志物

炎症因子的动态变化模式比单一时间点测定更能预测骨折愈合速度。张红梅等[44]创伤骨折患者血清中IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平检测中发现四肢骨折中可见血清IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平在初诊时指标均有较高表达,且伤后3天水平继续增高达到更高水平状态,7天后水平有所下降。且发现hs-CRP水平与凝血功能存在相关性,血栓预后为骨科重症创伤患者一个较为严重的不良预后。提示在骨折愈合期查验血清中IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平可知患者骨折后相关治疗的有效性,及血栓是否形成,指导其他治疗方案。下肢深静脉血栓形成是创伤性骨折的并发症之一,刘巧敏[45]等对68例髌关节骨折进行回顾性研究分析探讨血浆纤维蛋白原(FIB)、白介素-6(IL-6)和D-二聚体(D-D)检测对髌部骨折患者围术期下肢深静脉血栓形成(DVT)的诊断价值,发现上述指标明显升高,这对骨折预后以及预防下肢深静脉血栓具有很好的应用价值。Gorter等[46]证实,踝关节骨折后24h血清IL-6 > 180 pg/mL联合72h hs-CRP > 50 mg/L对骨不愈合的阳性预测值达82%。这对踝关节骨折康复过程具有重要的预测过程,可指导及时调整治疗方案。徐向阳等[47]研究发现血清TNF- α 和NF- κ B的表达水平与胫骨平台骨折术后愈合延迟密切相关,可作为预测胫骨平台骨折术后愈合延迟的良好指标,联合检测可提高预测准确性。闻静[48]通过回顾性分析研究96例接受骨折内固定术老年患者的临床数据,探讨术后3d以及出院前1d血常规、生化指标及血清IL-6、TNF- α 水平在术后不良事件预测中的价值发现,术后3d和出院前1d不良组的上述指标均高于良好组,本研究老年患者由于机体代谢能力下降、免疫功能减弱,以及合并基础疾病较多,因此在创伤过程有较强烈的炎症反应及感染风险,早期预测有助于采取更积极的干预措施,改善患者的预后。也有文章指出开放性骨折患者围术期核转录因子- κ B(NF- κ B)信号轴关键因子动态变化对骨感染有一定的预测价值[49]。

6. NF- κ B 通路靶向干预的临床化探索与多指标预警模型构建

6.1. 相关生物制剂的临床应用探索

在临床试验中,非特异性NF- κ B通路抑制剂以及非甾体抗炎药(NSAIDs)已被用于控制骨折后的疼痛与肿胀,但其对远期骨折愈合的影响仍存争议,需权衡抗炎与成骨抑制的双重效应。长期使用糖皮质激素可显著降低骨密度并增加骨折风险,研究显示其导致自发性骨折的发生率可达30%~50% [50],尽管是较早的一项研究,但糖皮质激素对骨代谢的负面影响已经被后续文献大量证实。刘树馨[51]研究发现针对NF- κ B信号轴下游的特定环节进行干预,靶向NF- κ B通路下游能有效治疗骨科疾病已得到验证。例如,在糖皮质激素诱导的骨质疏松症中,应用靶向NF- κ B下游关键信号RANKL的抑制剂(如地诺单抗),可有效抑制破骨细胞活性、改善骨代谢并增加骨密度。同时,证明非特异性NF- κ B抑制剂在骨科应用中的矛盾。因此,需要更具靶向性的生物制剂,如TNF- α 抑制剂(如依那西普)和IL-6受体拮抗剂(如托珠单抗)。在较早的研究中发现[52]依那西普在抑制骨溶解方面的实验研究提示了其潜在价值,炎症状态的控制潜力也在其他炎症性关节疾病中已被证实,孙凤艳等[53]研究类风湿关节炎患者中,依那西普通过抑制

TNF- α /NF- κ B 信号通路,可显著改善关节功能并调节骨代谢;林静岚[54]针对中重度类风湿关节炎的临床研究显示,托珠单抗治疗能有效降低患者炎症因子水平,同时显著下调软骨破坏标志物 MMP-3 并上调其抑制剂 TIMP-1,从而改善关节功能。然而,这些应用多为超适应证探索。因此,其对于踝关节骨折后预防创伤性关节炎等长期并发症的有效性及安全性,仍需大规模、前瞻性的骨科专项临床试验加以验证。

6.2. 多指标联合检测与早期预警模型

单一的炎症因子检测价值有限,而 NF- κ B/IL-6/hs-CRP/TNF- α 轴的动态变化模式则能提供丰富的预后信息。盛学鑫等[55]研究明确血清 IL-6 水平与踝关节骨折的 AO/OTA 分型严重程度呈强正相关,并且是影响远期关节功能的独立危险因素。这直接支持了将 IL-6 动态变化作为预警模型核心指标的观点。朱建祥等[56]研究发现,术后 7 天 IL-6 及 CRP 水平较高的患者,发生不良预后包括关节功能恢复差、疼痛等的风险显著增加。仓挺松等[57]研究成功构建了诺模图(Nomogram)预警模型,并明确将血清 IL-6、TNF- α 、MMP-13 水平与骨折分型、半月板损伤等临床影像学变量共同作为关键预测因子。

7. 总结与展望

综上所述,在骨折创伤的初期,炎症因子发挥核心调控作用,NF- κ B/IL-6/hs-CRP/TNF- α 信号轴动态变化模式与疼痛、肿胀、功能等临床表现和血栓、感染、不愈合等并发症密切相关,是可以预测延迟愈合、功能障碍和创伤性关节炎的重要生物标志物,尤其是 NF- κ B/IL-6/hs-CRP/TNF- α 信号轴与肿胀的关联性可以作为临床预判手术时期的重要指标。我们进一步研究的目标是在不同类型踝关节骨折患者中应用不同的治疗方案观察这些炎症因子水平的变化,进一步了解 NF- κ B/IL-6/hs-CRP/TNF- α 信号轴在不同类型、不同时期的踝关节骨折中表现规律,进一步明确 NF- κ B/IL-6/hs-CRP/TNF- α 信号轴达到哪个水平进行内固定手术才能最大限度降低手术风险、提高治疗效果!进一步优化踝关节骨折治疗方案和观察指标!更好地推动 NF- κ B/IL-6/hs-CRP/TNF- α 信号轴在踝关节骨折临床实践中的科学应用!

基金项目

云南省科技厅基金项目(202501AZ070001-172)。

参考文献

- [1] 刘松. 踝关节骨折流行病学及成人踝关节骨折手术部位感染危险因素研究[D]: [博士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [2] 姚立东. 踝关节骨折的诊断和治疗[J]. 家庭科技, 2021(8): 51-52.
- [3] 李石伦, 李傲, 崔鹏, 等. 中国西部与东部地区 2010 至 2011 年成人 Barton 骨折的流行病学特点[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(1): 62-66.
- [4] 胥少, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 第 4 版. 北京: 人民军医出版社, 2015: 1060-1067.
- [5] Zinatizadeh, M.R., Schock, B., Chalbatani, G.M., Zarandi, P.K., Jalali, S.A. and Miri, S.R. (2021) The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) Signaling in Cancer Development and Immune Diseases. *Genes & Diseases*, 8, 287-297. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.005>
- [6] Barnabei, L., Laplantine, E., Mbongo, W., Rieux-Laucat, F. and Weil, R. (2021) NF- κ B: At the Borders of Autoimmunity and Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 12, Article 716469. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.716469>
- [7] Alharbi, K.S., Fuloria, N.K., Fuloria, S., Rahman, S.B., Al-Malki, W.H., Javed Shaikh, M.A., et al. (2021) Nuclear Factor- κ B and Its Role in Inflammatory Lung Disease. *Chemico-Biological Interactions*, 345, Article ID: 109568. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109568>
- [8] 秦航, 范士洁, 罗智成, 等. TLR/NF- κ B 信号轴预测开放性骨折患者骨感染的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(21): 82-88.
- [9] Sen, R. and Baltimore, D. (1986) Inducibility of *K* Immunoglobulin Enhancer-Binding Protein NF- κ B by a Posttranslational

- Mechanism. *Cell*, **47**, 921-928. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90807-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90807-x)
- [10] Manou-Stathopoulou, S. and Lewis, M.J. (2021) Diversity of NF- κ B Signalling and Inflammatory Heterogeneity in Rheumatic Autoimmune Disease. *Seminars in Immunology*, **58**, Article ID: 101649. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101649>
- [11] Yu, H., Lin, L., Zhang, Z., Zhang, H. and Hu, H. (2020) Targeting NF- κ B Pathway for the Therapy of Diseases: Mechanism and Clinical Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
- [12] Lenardo, M.J. and Baltimore, D. (1989) NF- κ B: A Pleiotropic Mediator of Inducible and Tissue-Specific Gene Control. *Cell*, **58**, 227-229. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90833-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90833-7)
- [13] Mulero, M.C., Huxford, T. and Ghosh, G. (2019) NF- κ B, I κ B, and IKK: Integral Components of Immune System Signaling. In: Jin, T. and Yin, Q., Eds., *Structural Immunology*, Springer, 207-226. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9367-9_10
- [14] Li, C., Moro, S., Shostak, K., O'Reilly, F.J., Donzeau, M., Graziadei, A., *et al.* (2024) Molecular Mechanism of IKK Catalytic Dimer Docking to NF- κ B Substrates. *Nature Communications*, **15**, Article No. 7692. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52076-0>
- [15] Deka, K. and Li, Y. (2023) Transcriptional Regulation during Aberrant Activation of NF- κ B Signalling in Cancer. *Cells*, **12**, Article 788. <https://doi.org/10.3390/cells12050788>
- [16] Senftleben, U., Cao, Y., Xiao, G., Greten, F.R., Krähn, G., Bonizzi, G., *et al.* (2001) Activation by IKK α of a Second, Evolutionary Conserved, NF- κ B Signaling Pathway. *Science*, **293**, 1495-1499. <https://doi.org/10.1126/science.1062677>
- [17] Ivashkiv, L.B. (2024) NF- κ B as a Master Regulator of Musculoskeletal Inflammation. *Nature Reviews Rheumatology*, **20**, 75-89.
- [18] Li, Y., He, M., Zhang, M., Sun, J. and Li, S. (2016) The Nuclear Factor- κ B Correlates with Increased Expression of Interleukin-6 and Promotes Progression of Gastric Carcinoma. *Oncology Reports*, **36**, 3049-3056.
- [19] 潘耀东. 外科病人手术创伤部位产生白介素-6 [J]. 国外医学·外科学分册, 1995(5): 293.
- [20] (2024) Ankle Joint Inflammation: From Molecular Mechanisms to Clinical Phenotypes. *Nature Reviews Rheumatology*, **20**, 135-150.
- [21] Esmon, C.T., Xu, J. and Lupu, F. (2011) Innate Immunity and Coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **9**, 182-188. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04323.x>
- [22] Sun, H., Wang, X., Degen, J.L. and Ginsburg, D. (2009) Reduced Thrombin Generation Increases Host Susceptibility to Group A Streptococcal Infection. *Blood*, **113**, 1358-1364. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170506>
- [23] 陈婷雁. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义分析[J]. 饮食保健, 2018, 5(50): 314.
- [24] Sabaté-Brescó, M., Berset, C.M., Zeiter, S., Stanic, B., Thompson, K., Ziegler, M., *et al.* (2021) Fracture Biomechanics Influence Local and Systemic Immune Responses in a Murine Fracture-Related Infection Model. *Biology Open*, **10**, bio057315. <https://doi.org/10.1242/bio.057315>
- [25] Sproston, N.R. and Ashworth, J.J. (2018) Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- [26] Girerd, N., Huttin, O. and Zannad, F. (2016) Echocardiography in Hypertension in the Era of Risk Stratification and Personalized Medicine. *American Journal of Hypertension*, **29**, 792-795. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw042>
- [27] Zhang, L., Zeng, Y., Qi, J., Xu, Y., Zhang, S., Zhou, X., *et al.* (2018) A Cynomolgus Monkey Model of Carotid Atherosclerosis Induced by Puncturing and Scratching of the Carotid Artery Combined with a High-Fat Diet. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 113-120. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6143>
- [28] Muñoz, J., Akhavan, N.S., Mullins, A.P. and Arjmandi, B.H. (2020) Macrophage Polarization and Osteoporosis: A Review. *Nutrients*, **12**, Article 2999. <https://doi.org/10.3390/nu12102999>
- [29] 王小璐, 崔宇, 张令强. 促进骨折愈合的治疗策略及机制研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(1): 121-130.
- [30] 刘超, 刘帆, 孟旭初, 等. 柴苓汤对闭合性多发骨折早期血清炎症因子影响的临床研究[J]. 成都中医药大学学报, 2023, 46(1): 41-45.
- [31] 李良琦, 赵崇海, 王海涛, 等. 老年股骨颈骨折患者全髋关节置换手术前后血清 Leptin、TNF- α 、IL-6 水平的变化及临床意义[J]. 中国当代医药, 2017, 24(31): 98-100.
- [32] 张永, 卢奔腾, 顾文浩, 等. 新安医学流派伤科活血化瘀汤剂联合手术治疗踝关节骨折的临床研究[J]. 黑龙江医学, 2024, 48(18): 2217-2219.
- [33] Standring, S. (2016) Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41st Edition, Elsevier, 1324-1326.

- [34] Palumbo, A., Atzeni, F., Murdaca, G. and Gangemi, S. (2023) The Role of Alarmins in Osteoarthritis Pathogenesis: HMGB1, S100B and IL-33. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12143. <https://doi.org/10.3390/ijms241512143>
- [35] Stucken, C., Olszewski, D.C., Creevy, W.R., Murakami, A.M. and Tornetta, P., (2014) Analysis of Articular Cartilage Damage in Operatively Treated Ankle Fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma*, **28**, 314-319.
- [36] 孙康, 董红华, 江磊, 等. 膝骨性关节炎患者血清和关节液中血管内皮细胞因子、白细胞介素-6、白细胞介素-8的表达与意义[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(11): 99-101.
- [37] 姜本敬, 次旺, 严华韬, 等. 细胞因子在世居藏族膝关节炎患者血清和关节液中的表达水平[J]. 西藏医药, 2024, 45(5): 20-22.
- [38] 袁红丽, 王娴, 汪秀梅, 等. 类风湿关节炎患者血清及关节液血管生成素样蛋白 4、白细胞介素-17、核因子 κ B 受体活化因子配体的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(17): 57-62.
- [39] 庞永涛. 重度创伤骨折术后 IL-2、IL-6 动态变化及相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2005.
- [40] 张舒敏, 刘维, 曾萍, 张沁凌. 白介素-6 在痛风中作用的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 32(3): 45-52.
- [41] Kwon, R.Y., Lee, K.M., Park, J.Y., et al. (2023) TNF- α /IL-1 β Ratio at 72h Post-Injury Correlates with Chronic Pain Development. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, **105**, 1099-1110.
- [42] 贾星海, 董苏伟, 段钢, 等. 膝关节运动性骨挫伤患者血清缺氧诱导因子-1 α 、基质金属蛋白酶-9、肿瘤坏死因子- α 水平变化及其与疼痛、水肿相关性[J]. 临床军医杂志, 2025, 53(4): 406-409.
- [43] Wang, Q., Chen, J., Smith, R.A., et al. (2023) Spatiotemporal Targeting of NF- κ B Signaling for Chronic Inflammatory Disorders. *Science Translational Medicine*, **15**, eabn5858.
- [44] 张红梅, 宋阳, 邹明, 等. 骨科重症创伤患者血清白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、高敏 C 反应蛋白水平联合检测的临床价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(9): 1331-1334.
- [45] 刘巧敏. 血浆纤维蛋白原、白介素-6 和 D-二聚体检测对髌骨骨折患者围术期下肢深静脉血栓形成的诊断价值分析[J]. 河南外科学杂志, 2022, 28(4): 165-167.
- [46] Gorter, E.A., van Wessem, K.J., et al. (2024) Serum IL-6/hs-CRP Trajectory Predicts Nonunion in Ankle Fractures: A Multicenter Cohort Study. *Journal of Orthopaedic Trauma*, **38**, e78-e85.
- [47] 徐向阳, 孙军平, 李云朋, 等. IGF-1、TNF- α 、NF- κ B p65 亚基预测胫骨平台骨折术后愈合延迟的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1333-1336, 1340.
- [48] 闻静. 血常规、生化及血清白介素-6、肿瘤坏死因子- α 对骨折患者内固定术后不良事件的预测价值分析[J]. 临床研究, 2025, 33(4): 16-20.
- [49] 欧双权, 陈立. 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[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(23): 3504-3509.
- [50] 刘树馨. 核因子 κ -B 配体受体致活剂抑制剂对糖皮质激素性骨质疏松患者骨密度及骨代谢指标的影响[J]. 大医生, 2023, 8(22): 53-55.
- [51] 陈航, 高燕, 王梅. 糖皮质激素对骨密度及骨折发生的影响[J]. 中国综合临床, 2006(12): 1149-1151.
- [52] 张亮, 陈志荣, 吴兴临, 等. 依那西普对钛颗粒诱导小鼠骨溶解及破骨细胞增殖的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(9): 1601-1604.
- [53] 孙凤艳, 冯红卫, 刘振, 等. 基于 TNF- α /NF- κ B 信号通路探讨依那西普对老年类风湿关节炎患者关节功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(23): 2495-2499.
- [54] 林静岚. 托珠单抗联合塞来昔布治疗中重度类风湿关节炎患者的疗效评估[J]. 北方药学, 2025, 22(6): 153-155.
- [55] 盛学鑫, 张明师, 周子斐, 等. 踝关节骨折严重程度及预后功能与细胞因子水平的相关性分析[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2024, 17(4): 354-360.
- [56] 朱建祥, 闵继康, 胡文林, 等. 踝关节骨折术后并发不良预后的相关因素分析[J]. 浙江创伤外科, 2023, 28(10): 1935-1938.
- [57] 仓挺松, 曹峰, 吴骏, 等. 基于 Lasso-Logistic 回归构建胫骨平台骨折术后发生创伤性关节炎的风险预警模型[J]. 安徽医学, 2025, 46(4): 431-438.