

萎缩性骨不连的治疗研究进展

刘信灵

成都中医药大学附属医院骨科, 四川 成都

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

摘要

目的: 通过收集并整理现今萎缩性骨不连的治疗方法, 提出相关研究的优势与不足, 为未来研究方向和临床治疗提供思路。方法: 检索SSCI、Pubmed、CNKI、VIP、万方数据库中从2000年1月1日开始, 截止于2023年8月31日这一时间范围内, 发表的有关萎缩性骨不连基础研究和临床研究的相关文献, 对研究结果进行总结分析。结果: 1) 萎缩性骨不连治疗仍以手术为主; 2) 物理治疗、生物工程和中医治疗被认为有效, 但存在一些不足; 3) 随着近来3D打印等新技术的发展, 萎缩性骨不连的治疗有了新的方向。结论: 本研究对当前治疗萎缩性骨不连的方法统计较为全面, 提出了当前研究的不足并指导了未来研究的方向。

关键词

萎缩性骨不连, 临床治疗方式, 研究现状, 综述

Research Progress in the Treatment of Atrophic Nonunion

Jiling Liu

Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 26th, 2023

Abstract

Objective: To collect and sort out the current treatment methods of atrophic nonunion, put forward the advantages and disadvantages of related research, and provide ideas for future research directions and clinical treatment. **Methods:** SSCI, Pubmed, CNKI, VIP, and Wanfang databases were searched for basic and clinical studies on atrophic nonunion published from January 1, 2000 to August 31, 2023, and the results were summarized and analyzed. **Results:** 1) The treatment of

atrophic nonunion was still mainly surgery; 2) Physiotherapy, bioengineering, and TCM treatments are considered effective, but have some shortcomings; 3) With the recent development of new technologies such as 3D printing, the treatment of atrophic nonunion has a new direction. Conclusion: This study provides a comprehensive statistical analysis of the current methods for the treatment of atrophic nonunion, puts forward the shortcomings of the current research, and guides the direction of future research.

Keywords

Atrophic Nonunion, Clinical Treatment, Research Status, Review

Copyright © 2023 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

骨不连, 又称骨不愈合、假关节病, 是骨科最具挑战性的临床诊疗之一, 发病率约 5%~10% [1]。骨不连的定义一般是指经治疗后超过一般愈合时间, 且再度延长治疗时间后仍不能骨性愈合者, 美国联邦药物管理局(U.S. Federal Drug Administration)将骨不愈合定义为“损伤后 9 个月内未能愈合, 且 3 个月内无愈合迹象” [2]。根据骨不连的形态以及骨痂反应的程度, 骨不连可分为肥大性、营养正常性、营养不良性、楔形扭曲性、粉碎性、骨缺失性及萎缩性。萎缩性骨不连是指骨痂未形成而骨折断端吸收从而引起骨折断端不连接, 影像学上可见骨折部位内外膜上无骨痂生成, 骨折两端萎缩变细。对于萎缩性骨不连的病因, 过去多认为与断端血供不足有关, 但近年来不少免疫病理学研究及动物模型结果认为血供不足并非唯一原因[3], 甚至萎缩性骨不连断端血供可能更加丰富[4], Garcia 等[5]通过免疫组化分析了小鼠非愈合模型中的纤维愈合组织, 并在皮质骨末端附近的骨折间隙内检测到丰富的血管形成。近年来国内学者[6]提出炎症因素干扰骨细胞代谢引起骨折不愈合, 他们创建的一组模型在 7 天作用免疫组化显示 TNF- α 、IL-1 β 低表达, 无骨痂形成, 最终形成萎缩性骨不连, 而另一组 7 天形成骨痂, 免疫组化结果显示 TNF- α 、IL-1 β 高表达。一些临床实验数据[7]则表明五成以上的萎缩性骨不连的原因跟手术医师的技术有关。初次手术时, 对软组织损伤过多, 过多剥离骨膜等是引起萎缩性骨不连的高危因素; 术中未对骨折断端进行完全的清理亦可引起骨折不愈合。患者自身一些危险因素亦会影响骨愈合, 如全身性疾病: 如糖尿病, 高龄; 或外部化学因素: 如酗酒、吸烟; 或处方药: 如长期使用类固醇或化疗药物; 以及患者负重功能锻炼时间等。这些危险因素为我们治疗骨不连提供了持续的临床挑战。无论哪种原因引起的骨不连, 都需要进一步治疗以促进骨折愈合, 当前对于骨折不愈合有相当多的基础和临床研究, 但对萎缩性骨不连其效果并不确切, 部分涉及骨不连治疗的文章则没有完全将萎缩性骨不连与其他骨不连相鉴别。

过去萎缩性骨不愈合治疗重心在于恢复骨折断端的血供, 但随着研究发现萎缩性骨不连可能不能单纯归因于断端血供的不足[5] [6] [8], 临床骨科医师需要转移治疗焦点。本文主要介绍近年来萎缩性骨不连的临床治疗方式。

2. 手术治疗

手术治疗依旧是萎缩性不愈合的主要方式, 约 80% 的患者经正规手术治疗后实现了最终恢复[9], 但

遗憾的是其中相当一部分患者经历了多次手术。相较于肥大性骨不连，萎缩性骨不连的手术强调植骨，通过搭桥使骨折断端形成应力刺激，从而使骨折愈合。目前手术的方式有以下：

2.1. 开放钢板固定联合植骨手术治疗

钢板内固定治疗结合植骨治疗是目前治疗萎缩性骨不连最基本、最主流的手术治疗，其主要手术方式对不愈合的骨折断端进行清理，修理软组织、咬掉萎缩断端，使用钢板螺钉固定后中间大量植骨形成骨桥，从而使骨折端力学结构恢复。在此基础上，不少专家通过对植骨方式的改进对手术方式进行了改良。段涛等[10]通过对 60 例肱骨干骨折术后萎缩性不愈合的患者进行随机分组，实验组(30 人)采取传统手术治疗，对照组(30 人)则采用皮质外骨桥技术，术后比较两组患者肩关节及肘关节功能，发现实验组明显优于对照组。Furuhata 等[11]则分享了菱形髂骨植骨治愈一例锁骨萎缩性骨不连的报道，但案例较少，其真实性尚待考证。开放手术是目前治疗萎缩性骨不连最直接甚至最终的方式，它有利于直接对引起骨不连的因素(如断端软组织嵌顿、骨折断端的硬化等)进行干预，但其存在高额的手术费用、患者的心理负担等负面因素，且术后仍存在二次甚至多次手术可能性，多次手术不仅对骨折处骨膜等软组织形成不可逆创伤，同样容易形成瘢痕组织等，不利于关节活动，关节附近的骨不连应谨慎多次手术。当前对钢板螺钉内固定治疗研究比较成熟，但其预后仍是未知数，可能需要针对引起萎缩性骨不连的病因做进一步研究。

2.2. Ilizarov 外固定术

Ilizarov 外固定术由 20 世纪 50 年代俄国科学家 Ilizarov 根据二战时期大量伤员的经验总结的“张力-应力法则”后报道的一种外固定治疗技术，开始主要应用于儿童下肢短缩的延长，近年来逐渐应用于骨不连手术治疗领域。HONG SUNG MIN 等[12]认为，外固定一方面减少了异物植入，减少了组织排异及异物对骨的刺激，同时保护了骨膜，有利于早期愈合，一方面可以通过调节外固定使骨折断张力改为压力，从而促进骨折的愈合。但不可否认的是外固定并不能作为萎缩性骨不连的首选治疗，虽然避免了软组织的大量损伤，但却容易忽视骨折断端的软组织嵌顿，不能起到清理作用。在治疗无效的情况下，最终仍需考虑切开手术治疗。郭保逢等[13]对外固定方式进行了调整，他们仍然打开了皮肤，对断端进行清理，同时采用无植骨 Ilizarov 外固定技术，对 12 例萎缩性骨不连的患者进行了手术，优良率 83.3%。该方法仅对断端进行了清理，同时采取了外固定的方法，实现了清理、固定及断端加压，疗效显著，但病例样本较少，仍需要更多的临床实验支持。外固定技术不剥离软组织及骨膜、不经过髓腔，对骨内外血运干扰很少，加上其坚强的固定、对断端的持续加压等，临床应用较为广泛，但目前的研究大多针对的是骨不连，其未对萎缩性骨不连做进一步探讨，若是因为软组织嵌顿等因素引起的萎缩性骨不连，最终仍需将伤口打开，这样就失去了其相对微创的优势。虽然目前有一些针对伤口微创清理的手术方法，但大多样本量较小，未来仍需大样本研究以支持。

2.3. 动力化髓内钉技术

动力化髓内钉技术是指髓内钉固定一定时间后，去除一端锁定螺钉，使骨折断端产生微动。许多大鼠模型[14]证实了微动的骨折端释放 VEGF 等因子，并诱导 MSCs 分化，从而促进骨折断端愈合。对于去除锁钉动力化的时间，目前尚无统一论，一些研究表明[15]早期动力化效果更佳，6 个月内动力化有效率达 50% 以上，但 Perumal R 等[16]却不认同这一看法。此外，去除哪一部分锁钉目前尚有争议。当前动力化髓内钉广泛应用于骨不连，相较于钢板螺钉固定，髓内钉具有轴心固定、不剥离骨膜等优势，相对微创，有利于功能的恢复。此外髓内钉的动力加压作用可以促进断端骨缺损的生长愈合，同时允许断

端周围植骨；扩髓时产生的碎骨亦有髓内植骨作用[17]。但并不是所有骨折不愈合均可以动力化，Vaughn 等人[18]指出，长斜型、粉碎型及螺旋型骨折均不宜采用动力化髓内钉骨折，其易发生短缩畸形。动力化髓钉技术促进萎缩性骨不连的疗效亦尚存争议，相关文献指出其治愈率不足 30% [14]。对于初次髓内钉内固定引起的萎缩性骨不连，二次手术时可能仍需使用钢板螺钉治疗。动力髓内钉存在许多不良反应，年轻患者、对下肢活动要求高的患者选择需要慎重。由于去除了部分螺钉，可能使内固定失效，引起肢体的短缩、发生旋转移位等，对患肢功能造成不利影响；此外，内固定装置金属疲劳的问题也不能忽视。因此相比髓钉完全动力化，可能部分动力化更适合大部分患者，能减少不良反应发生的可能性。

2.4. 微创植骨治疗

无论是钢板、髓内钉还是外固定技术，都强调坚强固定后植骨。对于萎缩性骨不连，植骨是必要的。然而，部分案例表示萎缩性不连的内固定依旧牢靠，这类萎缩性骨不愈合的病例原因多数归责于骨折断端没有充分的接触。微创植骨治疗即适用于这类骨不连，它通过微创切口，对断端进行清理后直接植骨治疗。选用的植骨材料多样，自体髂骨移植因其高生物活性、无免疫性和促骨融合性，为大多数学者所推崇。近年来同种异体骨的普及使植骨材料有了更多选择。李德钊等[19]通过 C 臂定位下克氏针定位骨折断端，插入套筒，利用髓核钳清理断端后直接植骨进行治疗。该方法未取出原本内固定装置，仅对断端进行清理及植骨治疗。目前国内外微创手术的报道较少，部分医者采用内镜技术[19]，可进行直观观察，对断端进行彻底的清理，但缺少相关报道。微创植骨治疗适应症有限，且依赖医师对患者骨不连病因的清楚分析，对内固定稳定发生异常的骨不连疗效欠佳。即使内固定仍旧稳定，不能排除其金属疲劳，仍有后期断裂的风险。当前对于微创植骨技术的改良多在植骨材料上[19] [20] [21]，如游离腓骨、脱钙牙骨质、红骨髓移植等。总的来说，微创植骨术的手术要点在于直接对骨折断端进行手术，刷新骨折断端、重建骨折生长环境、并通过植骨填补骨缺损区域，对于内固定原本即比较牢固的骨折不愈合较为适用。

2.5. 骨皮质剥离术

骨皮质剥离术是由 Judet 等人于 1972 年首先提出，通过在骨皮质外侧凿出一个血管床，有利于血供恢复，同时通过骨面形成血肿并释放大量骨生长因子，既不过多剥离软组织，又能同时满足骨痂生成的条件。目前国内该技术相对成熟，多用于无菌性骨不连，其中肥厚性骨不连报道较多，而萎缩性骨不连相关报道稍匮乏。赵庭波等[22]对 11 例萎缩性骨不连的患者使用骨皮质剥离术，术后回访 6~18 个月，所有患者均达到骨性愈合，疗效确切，但样本量较小，仍需要大样本临床试验进一步支持。骨皮质剥离术也是一种相对微创的治疗方式，手术部分同样在断端，减少了对周围大量软组织的剥离，有效保存了骨折生长的环境。由于该方法依赖于骨自身释放生长因子作用，因此对于一些自身免疫因素等引起的萎缩性骨不连，可能疗效并不理想。未来仍需进一步完善临床研究以提供数据支持。

可以看出，目前手术发展的重心在于“微创”，其目的在于尽可能的保护软组织、保护骨生长的血供条件，这对骨不连的治疗是相当有利的，但同时也忽视了对引起萎缩性骨不连的原因的深究。除了上述几种手术方式外，目前还有其他衍生的手术方式，如 Poller 螺钉技术[23]、增加辅助钢板[24]等。根据骨折治疗的“stepwise surgical diamond concept (阶梯式钻石手术概念)”的概念[25]，成骨细胞、骨传导支架、骨诱导生长因子和最佳机械环境为治疗萎缩性骨不连的四大支柱，无论哪种手术方式，重点均是重建物的生物力学稳定及骨的理想结合环境，尽可能的保护软组织，恢复骨愈合的四个“支点”。近年来，随着手术技术的成熟，治疗萎缩性骨不连逐渐趋于多种手术方式结合，如钢板结合动力化髓内钉、钢板结合骨皮质剥离术等。无论哪种方法，初次的治疗都是最重要的，多次手术不仅对患者身体、心理产生负面影响，而且对骨折周围软组织反复的破坏会进一步增加不愈合的可能性。

3. 物理治疗

并不是所有人都愿意接受二次手术治疗,在二次手术前他们更愿意选择进行一些药物或物理干预,以促进骨折断端的愈合。通过各种物理刺激,是骨折断端间产生作用,微动或释放各种骨生长因子等,以促进骨折再生长愈合的方式,统称为物理治疗。物理治疗具有经济便宜、不需手术等优势,亦被大众接受,但大部分疗效不确切,多是作为骨不连治疗的“尝试性”治疗,尤其是萎缩性骨不连,若多次物理治疗效果不佳,可能仍需手术治疗。以下介绍目前临床研究较广泛的物理治疗。

3.1. ESWT

ESWT 是一种已被广泛应用于临床的物理治疗方式,过去曾是尿路结石的标准疗法,后来被发现其对生物组织有一定干预作用,近年来逐渐应用于迟滞愈合等领域[26]。它对骨不连的治疗作用机制目前尚不明了,有学者认为其通过转化 TGF- β 1 和血管内皮生长因子(VEGF)诱导、促进 MSC 生长和向骨祖细胞分化[27] [28]。许多研究表明,ESWT 对细胞增殖和血管生成有积极影响[29] [30] [31] [32],ESWT 处理的大鼠模型组织样本中的血管内皮生长因子(VEGF)显著升高[33]。在 Balsoli 的研究中[33],人包皮成纤维细胞暴露于冲击波(100 脉冲,0.19 mJ/mm²,3 Hz),持续 5 分钟。结果表明,细胞增殖、活性氧(ROS)产生和 ATP 释放显著增加。正是因为其对血管及细胞增殖作用的积极影响,近年来逐渐应用到治疗骨不连。作为一项方便快捷的物理治疗,ESWT 具有费用低廉、方便、副作用小等优势,易被患者接受且疗效显著。然而对于萎缩性骨不连来说,ESWT 的效果却并不理想。国外一篇关于 ESWT 的 Meta 分析中[34],共约 73% 的患者在接受 ESWT 治疗后愈合,其中萎缩性和肥厚性不愈合之间的差异是显著的,范围从萎缩性(29 例中的 9 例)的 31% 到肥厚性(76 例中的 185 例) 243%,而另外的一些研究这个数字甚至更低[35],尽管还有一些临床试验认为两种骨不连类型治愈率没有明显差异[36],但这类研究报告甚少,其结果真实性仍待考证。一些学者发现使用 ESWT 的时间也是影响疗效的重要因素[37],他们发现在骨折初始治疗后不到 100 个月内完成 ESWT 应用时,愈合率为 12%,42 个月时下降到 6.12%,如果在初始骨折后不到 12 个月内用 ESWT 治疗不愈合,成功率可以达到 100%。除此之外,骨折的部位也对 ESWT 的疗效有一定影响,股骨颈、舟状骨、胫骨中下 1/3 及多段骨折等部位的治愈率明显低于肱骨干、股骨及肘关节周围等部位[38]。未来对于 ESWT 治疗萎缩性骨不连的方向,应着重于应用时间、强度、部位等多因素研究上。

3.2. LIPUS

LIPUS 促进骨愈合疗效是值得肯定的。自 1994 年以来有大量有关 LIPUS 研究,这些研究中的大多数使用相同的信号参数,包括 30 mW/cm² 的强度、1.5 MHz 的超声波载波频率、1 kHz 脉冲频率、每天 20 分钟的曝光时间[39]。这些研究表明,在产生生物活性分子的细胞中刺激生物反应。这些分子的产生,与证明 LIPUS 对矿化作用增强的观察相结合,可以被认为是 LIPUS 如何刺激裂缝愈合的一般方式或模式。实验表明[40],LIPUS 可能通过对骨组织施加机械压力,使 COX-2 表达增强和前列腺素 E2 释放,从而加速骨愈合。Han Xiao 等[41]分离了一组转基因小鼠的骨膜模型,结果表明,LIPUS 促进股骨缺损再生,增强 Prrx1 细胞成骨分化。一些相关回顾性研究中[42] [43]发现,LIPUS 技术可能在治疗某些骨不连和潜在延迟愈合的病例方面发挥重要作用[44]。LIPUS 对加速骨愈合的积极作用已在非临床和临床研究中均得到证实,LIPUS 在治疗新发骨折[45]和非愈合[46]方面具有显著的积极作用。许多关于 LIPUS 治疗的前瞻性、随机、多中心、双盲 I 级临床研究均显示,与安慰剂相比,骨折修复加速。跟 ESWT 相同,LIPUS 作为一种无创性物理治疗,价格低廉且方便。遗憾的是,大多数文献并未指出 LIPUS 对萎缩性骨不连是否有相同效果。同时,LIPUS 要求患肢断端本身具有生物稳定性[47],其最佳治疗参数仍需进一步研究确认。

3.3. 电刺激(EStim)

电刺激(EStim)已被证明可以在实验环境中促进骨骼愈合,并且已经在临床上使用多年,但它尚未成为主流的临床治疗方法。EStim 使用三种不同的形式:直流(DC)、脉冲电磁场(PEMF)和电容耦合(CC) [48] [49] [50]。DC EStim 通过手术植入的 EStim 电源和电极给药,并以 10 至 100 μA 的电流剂量给药,CC 和 PEMF 均在外部给药。关于 EStim 的原理,一些学者认为[51], EStim 的促愈合作用是由于它对骨形成干细胞的行为和(或)功能的影响,或许与骨形成干细胞的增殖以及几种成骨基因的表达相关。在骨科领域,医师习惯于将 EStim 与其他治疗联合使用,用于有问题的骨折愈合缓慢(延迟愈合)或根本不愈合(不愈合) [51],如脊柱融合、植骨、股骨头坏死及延迟愈合/不愈合等。然而,一篇 Meta 分析引用大量文献分析后指出[52], EStim 可以使患者疼痛明显减轻,影像学不愈合或持续不愈合的发生率降低,但在有限数量的试验中,在功能结局方面没有差异。未来侧重于功能结局的试验是必要的,尚且需要更多临床试验提供证据。目前 EStim 一般用于和其他治疗联合使用,较少单独用于临床。

3.4. 脉冲电磁场(PEMF)

在电刺激基础上,在骨折部位引入电磁场可以以类似于机械负荷的方式刺激骨骼。关于 PEMF 在细胞和分子水平上的作用机制目前仍然存在争议。一些学者[53]指出,PEMF 可刺激细胞外基质蛋白的合成,并对调节基因转录的蛋白质的产生直接影响;也可能影响几种膜受体,包括 PTH、胰岛素、IGF-2、LDL 和降钙素受体;此外,当成骨细胞受到 PEMF 刺激时,它们会分泌几种生长因子,例如骨形态发生蛋白 2 和 4 以及 TGF- β 。尽管当前 PEMF 在骨愈合领域被证实有效,然而通过体内和体外研究以及临床试验,没有一组定义可以应用最佳治疗的参数。目前用于 PEMF 治疗骨愈合的临床研究大多数是动物研究,但是物种差异的问题会使数据对临床情况的解释成为问题,例如有许多人类特有的疾病,每个动物物种对任何特定的干预措施都有自己的耐受性,以及自己的特殊反应。即使是来自同一物种的动物模型也可能因解剖学、生化和基因表达差异而发生冲突[54]。近年来有一些临床实验[55] [56]证实了 PEMF 对长骨有效,但样本量均较小,有待考证。从 PEMF 的作用猜测其对萎缩性骨不连有一定的疗效,然而对于萎缩性骨不连的临床研究较少,亟待更多的实验验证。

3.5. 机械刺激

机械力学刺激可以调控骨组织生长改建,对骨的修复有着重要意义。机械刺激的种类较多,如 RSSS [57]、张-压应力刺激[58]等,部分学者将前面提到的 ESWT 也归类在机械刺激内。一些动物模型[59] [60]表现机械负荷进一步提高了 BMP2 应用的功效,在骨愈合组织桥接阶段增加了矿化组织体积和矿化。大量的体外实验证实,机械刺激具有刺激成骨细胞分化的作用[61] [62] [63],同时可以调节机械敏感离子通道蛋白[64],在骨质疏松治疗领域颇具价值,近年来逐渐应用于治疗骨折延迟愈合及不愈合上。遗憾的是,萎缩性骨不连的病理不能简单归因于成骨细胞分化功能异常,因此亦不能简单的将机械刺激对骨质疏松的良好疗效套用于萎缩性骨不连,尽管部分病例揭示机械刺激对萎缩性骨不连有一定疗效,但样本量较少,其真实性存疑。此外,关于机械刺激在萎缩性骨不连临床疗效方面的研究目前较少,多为体外或动物试验,而临床研究大多为联合其他治疗方式(如手术后)使用,单独使用较少且疗效尚不确切,需要未来进一步研究以明确。机械刺激的种类多样,哪种刺激具有更好的效果,或是多种刺激具有相同的机制并具有相近的疗效,这些均需要更多试验以明确。

3.6. 高压氧疗(HBO)

目前已知 HBO 可通过诱导骨骼及血管再生而促进骨愈合,但尚不完全明了其中病理变化情况,一些

学者通过小鼠实验发现[65] HBO 可通过增加 bFGF 和 HGF 的产生以及促进小鼠肌肉再生来加速缺血性后肢的恢复。另外 HBO 可减少炎症反应及再灌注损伤, 从而促进骨愈合[66]。将 HBO 单独治疗萎缩性骨不连的报道极少, 一般用于联合其他治疗方式[67], 如 ESWT、手术等, 可能因其对手术及 ESWT 后微循环的重建有关。

物理治疗因为其无创性、便宜性及经济性等, 常作为骨不连治疗的第一保守治疗方式, 但因其疗效不确切, 部分患者经长时间保守治疗后仍需手术治疗。骨不连的物理治疗还有其他很多形式, 近年来有许多临床实验及综述提及, 如电感耦合[68]等, 但其共同特点是缺乏大量临床实验证据, 且研究中对骨不连的分类比较模糊, 不能考证其对萎缩性骨不连的疗效。当前物理治疗多相互联合使用或与手术治疗、生物治疗等结合, 机械刺激、HBO 等则是临床研究相对较少, 仍需进一步探究明了。

4. 组织工程

人体组织受损后, 会经过炎症、组织形成及重塑三个时期, 这是人体自身修复的重要过程, 由体内多系统共同参与完成, 而组织工程则是参与这三个时期中人体各种化学因子的表达。人体组织的再生材料的选择目前主要有三种, 一是异体移植, 如同种异体骨; 一是自体移植, 如 PRP; 另外就是人工合成材料, 如各种关节置换假体、3D 打印材料等。组织工程用于治疗骨不连由 PHEMISTER 和 URIST 提出[69], 主要是通过生物材料注射或移植, 刺激、诱导组织释放利于骨生长的各种生长因子, 从而使骨折愈合。组织工程参与萎缩性骨不连的治疗中, 部分内容前面已有描述, 如骨折使用的内固定、植骨等, 他们的共同作用是维持骨折断端的力学稳定性。但对骨折的固定, 仅仅注重力学稳定很明显是不够的, 必须同时注重骨再生的环境。近来以及未来骨折有关组织工程的重点, 必定是骨再生固定(bone regenerative fixation, BRF) [70]。生物材料的发展时间较短, 且由于其疗效的不确定、价格昂贵、人体排异等各种因素, 目前几乎没有独立应用于骨不连的治疗, 更不用说萎缩性骨不连。以下介绍近年来用于萎缩性骨不连临床治疗的几种组织工程材料, 着重于其中生物材料的应用, 对于内固定、植骨等方式不再赘述。

4.1. 富血小板血浆(PRP)

富血小板血浆(PRP)上个世纪九十年代被提出, 直到 2003 年开始逐步应用于临床。PRP 是从全血中提取的一种高度浓缩的血清成分, 动物和临床研究表明, 由于血浆采集的微创性和加速伤口愈合的能力, PRP 在许多外科领域得到广泛应用, 这些作用是由 PRP 中存在的许多生长因子介导的, 包括血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子 β (TGF- β) 和表皮生长因子(EGF), 它们都在骨愈合中起重要作用。此外, 一些研究证实 PRP 具有消炎、抗菌等作用[71], 对骨再生环境有着有益作用。目前 PRP 也应用于骨科再生领域的治疗中, 如骨关节炎、骨坏死等, 但在骨折治疗领域中较少被单独应用, 多是与手术结合。国内外的多个动物实验和临床实验[72] [73]表明 PRP 结合手术对萎缩性具有良好的疗效, 治愈率明显。PRP 是治疗骨缺损、骨不连是一个很有前途的选择, 迄今为止没有明显的副作用报道, 虽然目前的证据不支持常规使用 PRP 治疗骨折不愈合, 但不可否认这种方法可能有助于促进骨折愈合。PRP 的治疗效果也存在许多争议, 目前关于 PRP 的临床研究局限于个案报道, 未来仍需要多样本或多中心的研究来证实 PRP 注射治疗萎缩性骨不连的有效性。

4.2. 生长因子注射

生长因子注射则是更直接的将有利于骨折愈合的生长因子注射液注射到骨折断端从而促使骨折愈合的一种方式。由于 PRP 也是通过提纯血浆获得高浓度血小板中生长因子的方式, 故 PRP 也可以看作是一种生长因子注射治疗, 其生长因子有 PDGF、TGF、VEGF、IGF、EGF 等。神经生长因子可与成骨细胞

的 P75 受体结合[74], 被认为对骨折的愈合有效, 临床实验有效率可达 95%以上[75] [76]。TGF- β 在酸性环境下活化, 研究表明其对萎缩性骨不连再生有着积极作用[77], 其抗炎、组织修复和免疫调节方面的作用不可忽视。TGF- β 中最大的家族骨形态发生蛋白(BMP)被誉为骨愈合发生中最有效的生长因子, 其中 BMP-2、BMP-7 是目前研究最为广泛的类型, 研究[78]证明其对萎缩性骨不连(甚至感染性骨不连)有明确的治疗效果。骨折的愈合本身也是多因子共同作用的结果, 临床治疗中也可以多因子共同使用, 基础研究过程中, 如何精准的控制生长因子变量是研究的难点之一。目前生长因子用于萎缩性骨不连治疗的研究很多, 是近年来骨折治疗领域的热点之一, 但其费用昂贵、制作不宜等, 其临床研究相对较少, 缺少大样本量临床研究。

4.3. 干细胞移植

干细胞疗法当前发展势头强劲, 例如, 通过经皮骨髓抽吸浓缩物(BMAC)移植使用间充质干细胞(MSCs)是实现增强患者生物学以促进骨愈合的目标的潜在工具[79]。MSCs 来源广泛, 可以体外培养, 具有多向分化和自我更新机能, 逐渐成为近年来干细胞治疗的主流。干细胞治疗萎缩性骨不连的基本原理依赖于几个假设: 其一, 萎缩性不愈合与骨折部位 MSC 缺乏有关[80], 这证明了在损伤部位移植新细胞的合理性, 这些新细胞可以通过两种机制起作用[81]: 1) 直接移植细胞整合到缺血部位, 然后在宿主/归巢组织特异性细胞中分化; 2) 移植细胞分泌营养因子和促血管生成因子, 吸引常驻 MSCs 到损伤部位并促进血管生成[82]。其二, 骨髓中 MSC 的数量有限(占骨髓细胞群的 0.01%), 非扩增 MSC 移植后的结果是不可预测的[83]。MSC 治疗的使用通常依赖于实验室培养和自体骨髓衍生 MSC 的扩增, 然后在损伤部位重新植入。一些文章将自体骨髓移植单独作为一种治疗萎缩性骨不连的方法, 实际上应归类于干细胞移植, 目前技术相对成熟。而实验室细胞培养有几个缺点: 间充质干细胞的制备耗时较长, 且可能会引入潜在风险; 此外, 治疗效力会随着时间和培养物的反复传代而下降[84]。未来对于干细胞移植治疗萎缩性骨不连的研究可能集中于对骨不连病理的干预以及制备干细胞的方式上, 仍需要广泛的基础研究, 临床试验的路相对漫长, 需考虑疗效、费用、伦理等多因素的影响, 实现面临着重重困难。

4.4. 金葡素注射

金葡素是金黄色葡萄球菌代谢产物的混合制剂, 其含有的肠毒素 C、多肽、氨基酸[85]等, 能促进血管再生及成骨细胞形成, 并抑制破骨细胞, 目前较多用于骨坏死、骨不连、骨缺损等领域。张会增等[86]将金葡素联合红骨髓移植局部注射治疗 112 例骨不连的患者, 有效率达 84.8%, 但该研究并未区分骨不连的类型, 其对萎缩性骨不连是否有效尚不得知。同时, 由于金葡素治疗骨不连主要通过调节免疫代谢完成的[85], 且金葡素本身为复杂的生物制剂, 剂量不当可能导致免疫疾病及慢性疾病的发生。目前金葡素应用于萎缩性骨不连治疗的研究较少, 未来需要探究的方向很多, 除本身对于萎缩性骨不连的治疗效益外, 还需要明确金葡素使用剂量、干预时间及如何减少不良事件发生等。

4.5. 支架材料

支架材料属于生物工程的人工合成材料, 其目的通常是与其他生物材料结合, 用于构建骨不连的三维空间[87], 以使生长因子等材料正常的发挥作用。支架材料的制备要求其具有生物相容性、可降解性、力学稳定性、孔隙结构及良好渗透率[88], 如高分子材料、钛金属、生物陶瓷等[87]。目前对于支架材料的研究比较热门, 如何减少机体的排异、植入物的降解能力等均为关注的对象。近年来随着 3D 打印和手术机器人的发展, 支架材料应对骨缺损的技术逐渐成熟。一些学者提出支架材料可能代替植骨, 笔者认为由于支架材料费用昂贵, 不易被大众接受, 且植骨材料广泛, 不需考虑降解等因素, 当前不易被真

正取代。

组织工程为骨不连的治疗、骨缺损及骨重建等提供了新的方向，目前发展很快，大多数仍与手术或物理治疗相结合。萎缩性骨不连发生后，由于断端大多发生了硬化、萎缩，因此组织工程治疗需要注重重塑这些改变，恢复骨重建的生物和力学环境。虽然组织工程的价格相对较昂贵，但由于大多治疗采取注射的方式，减少了再次手术的可能，作为一种相对安全的保守治疗方式，易于被大众接受。此外，这些生物治疗方式也可用于延迟愈合阶段，在早期进行干预可能可以得到更好的治疗效果。近年来随着 3D 打印技术、机器人辅助医疗等的发展，组织工程会给萎缩性骨不连带带来更多的福音。

5. 中医干预

中医药治疗是中国特有的治疗骨折的方式，其理论依赖于中医药理论，故其对骨不连的临床应用或实验研究均未细分萎缩性骨不连和其他种类。中医将骨的愈合分为三期，应用中医药理论对这三期进行干预。近年来中医药应对骨不连的基础研究逐渐增多，中药、针灸等治疗骨不连的模型和随机对照试验较多[89]，体外试验的目的均为阐述中医药、针灸对于生长因子的调控[90]，而临床研究则多是应用中医干预与手术等方法相结合。中医理论是祖国传统文化的宝库，其理论的开发仍是一个长期的过程。

6. 小结

过去对于萎缩性骨不连的治疗的研究体现在血供的恢复上，但随着近年来病理研究发现萎缩性骨不连的病因不能简单归因于断端的缺血，其治疗方式亦在不断革新。手术是解决萎缩性骨不连最终的办法，其中断端处理是萎缩性骨不连治疗很重要的一个环节，要求尽量去除萎缩的瘢痕组织和硬化骨，但许多骨折(如桡尺骨骨折)经多次手术仍不能有效的解决骨不连，且多次的手术对软组织的损伤亦不能忽视。由于手术治疗的双面效益，近年来出现许多新的方式替代或结合手术治疗，物理治疗和组织工程带来的“生物治疗”为骨不连提供了另一个思路。诚然，在后续各种“保守治疗手段”均存在疗效不确切的情况下，手术治疗仍是萎缩性骨不连治疗的最后手段，但大部分患者及医师不想错过为患者减少多次手术及麻醉的机会，均愿意选择“赌一把”，这也为微创保守治疗萎缩性骨不连提供了机会。当前治疗萎缩性骨不连的方式常常是多种方法相结合，以使患者更快恢复。萎缩性骨不连仍是骨科手术的难题之一，尽管许多研究还需要更多的验证，但其发展具有相当的潜力，尤其近几年生物工程及免疫医学的大力发展，更将给萎缩性骨不连的治疗带来福音。

参考文献

- [1] Tzioupi, C. and Giannoudis, P.V. (2007) Prevalence of Long-Bone Non-Unions. *Injury*, **38**, S3-S9. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(07\)80003-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(07)80003-9)
- [2] Andrzejowski, P. and Giannoudis, P.V. (2019) The “Diamond Concept” for Long Bone Non-Union Management. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, **20**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s10195-019-0528-0>
- [3] Brownlow, H.C., Reed, A. and Simpson, A.H. (2002) The Vascularity of Atrophic Non-Unions. *Injury*, **33**, 145-150. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(01\)00153-X](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(01)00153-X)
- [4] Menger, M.M., Laschke, M.W., Nussler, A.K., Menger, M.D. and Histing, T. (2022) The Vascularization Paradox of Non-Union Formation. *Angiogenesis*, **25**, 279-290. <https://doi.org/10.1007/s10456-022-09832-x>
- [5] Garcia, P., Holstein, J.H., Maier, S., Schaumlöffel, H., Al-Marrawi, F., Hannig, M., Pohlemann, T. and Menger, M.D. (2008) Development of a Reliable Non-Union Model in Mice. *Journal of Surgical Research* **147**, 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.09.013>
- [6] 潘治军. 高能量骨折导致萎缩性骨不连的炎症生物学机理研究[Z]. 陕西省, 榆林市第四人民医院, 2018-01-03.
- [7] Richter, J., Schulze, W. and Muhr, G. (2000) Diaphyseal Femur Pseudarthroses—Only a Technical Problem. *Chirurgie*, **71**, 1098-1106. <https://doi.org/10.1007/s001040051185>
- [8] Reed, A.A., Joyner, C.J., Brownlow, H.C., et al. (2002) Human Atrophic Fracture Non-Unions Are Not Avascular.

- Journal of Orthopaedic Research*, **20**, 593-599. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(01\)00142-5](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(01)00142-5)
- [9] Rodriguez-Merchan, E.C. and Forriol, F. (2004) Nonunion: General Principles and Experimental Data. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **419**, 4-12. <https://doi.org/10.1097/00003086-200402000-00003>
- [10] 段涛. 钢板联合皮质外骨桥技术治疗肱骨干骨折术后萎缩性骨不连的效果[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(17): 55-57.
- [11] Furuhashi, R., Yokoyama, Y., Tanji, A., et al. (2023) Plate Fixation Using Parallelogram Prism Iliac Bone Grafts for Clavicle Oblique Nonunion with Shortening Deformity: A Case Report. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **24**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06468-w>
- [12] Min, S.H., 徐佳, 汪春阳, 等. 外固定支架在肱骨干萎缩性骨不连中的应用及疗效[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2019, 16(4): 30-32.
- [13] 郭保逢, 赵巍, 徐执扬, 等. 无植骨 Ilizarov 外固定技术治疗股骨萎缩性骨不连[J]. 中国修复重建外科杂志, 2019, 33(8): 940-946.
- [14] 闫旭, 梅炯. 髓内钉动力化在促进长骨愈合中的应用与争议[J]. 中华创伤骨科杂志, 2020, 22(8): 733-736.
- [15] 郑天雷, 李岩, 刘圣凯, 等. 适时动力化治疗股骨干骨折髓内钉固定延迟愈合[J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(22): 2017-2021.
- [16] Perumal, R., Shankar, V., Basha, R., et al. (2018) Is Nail Dynamization Beneficial after Twelve Weeks—An Analysis of 37 Cases. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, **9**, 322-326. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2017.12.007>
- [17] 孙卫平, 杜宏伟, 郑毅. 扩髓交锁髓内钉治疗胫骨萎缩性骨不连[J]. 中国矫形外科杂志, 2005(20): 21-22.
- [18] Vaughn, J., Gotha, H., Cohen, E., et al. (2016) Nail Dynamization for Delayed Union and Nonunion in Femur and Tibia Fractures. *Orthopedics*, **39**, e1117-e1123. <https://doi.org/10.3928/01477447-20160819-01>
- [19] 李德钊, 贺雁翔, 徐学战, 等. 微创植骨加红骨髓移植配合中药治疗萎缩性骨不连的临床研究[J]. 中国医药指南, 2014, 12(19): 118-119.
- [20] 郭旭, 彭宁宁, 孙立山, 等. 脱钙牙基质联合同种异体骨植入治疗长骨萎缩性骨不连的效果[J]. 广东医学, 2016, 37(20): 3098-3100.
- [21] 胡雷鸣, 欧学海, 魏登科, 等. 带监测皮岛的游离腓骨移植治疗尺桡骨萎缩性骨不连[J]. 中国现代手术学杂志, 2020, 24(4): 278-282.
- [22] 赵庭波, 许勇, 周方园, 等. 骨皮质剥离术在无菌性骨不连治疗中的应用[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2018, 15(3): 39-41.
- [23] 丁培根, 李长军, 周续祥. 重建钢板与记忆接骨板治疗锁骨萎缩性骨不连疗效比较[J]. 中国医药, 2006(9): 559-560.
- [24] 皇高祥. 附加辅助钢板结合自体植骨治疗髓内钉术后无菌性骨不连的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2023. <https://doi.org/10.26994/d.cnki.gdlyu.2022.000097>
- [25] Chamseddine, A.H., Mouchantaf, M.E., Freiha, K.F., Asfour, A.H., Dib, A.A., Wardani, H.M., Bazzal, A.M. and Nahed, G.E. (2022) Bridge Plating with Decortication, Autologous Bone Graft, and Tight Closure: A “Stepwise Surgical Diamond Concept” for Treatment of Nonunion in a Series of Fifty Five Patients. *International Orthopaedics*, **46**, 1241-1251. <https://doi.org/10.1007/s00264-022-05379-0>
- [26] Zhang, X. and Ma, Y. (2023) Global Trends in Research on Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) from 2000 to 2021. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **24**, Article No. 312. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06407-9>
- [27] Wang, F.S., Wang, C.J., Huang, H.C., Chung, H., Chen, R.F. and Yang, K.D. (2001) Physical Shock Wave Mediates Membrane Hyperpolarization and Ras Activation for Osteogenesis in Human Bone Marrow Stromal Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **287**, 648-655. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5654>
- [28] Wang, F.S., Yang, K.D., Chen, R.F., Wang, C.J. and Sheen-Chen, S.M. (2002) Extracorporeal Shock Wave Promotes Growth and Differentiation of Bone-Marrow Stromal Cells towards Osteoprogenitors Associated with Induction of TGF-beta1. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, **84**, 457-461. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.84B3.0840457>
- [29] Heimes, D., Wiesmann, N., Eckrich, J., Brieger, J., Mattyasovszky, S., Proff, P., et al. (2020) In Vivo Modulation of Angiogenesis and Immune Response on a Collagen Matrix via Extracorporeal Shockwaves. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 7574. <https://doi.org/10.3390/ijms21207574>
- [30] Wu, X., Wang, Y., Fan, X., Xu, X. and Sun, W. (2022) Extracorporeal Shockwave Relieves Endothelial Injury and Dysfunction in Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head via miR-135b Targeting FOXO1: In Vitro and in Vivo Studies. *Aging*, **14**, 410-429. <https://doi.org/10.18632/aging.203816>
- [31] Modena, D.A.O., Soares, C.D., Candido, E.C., Chaim, F.D.M., Cazzo, E. and Chaim, E.A. (2022) Effect of Extracor-

- poreal Shock Waves on Inflammation and Angiogenesis of Integumentary Tissue in Obese Individuals: Stimulating Repair and Regeneration. *Lasers in Medical Science*, **37**, 1289-1297. <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03387-x>
- [32] Ginini, J.G., Maor, G., Emodi, O., Shilo, D., Gabet, Y., Aizenbud, D., *et al.* (2018) Effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Distraction Osteogenesis in Rat Mandible. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **142**, 1501-1509. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004980>
- [33] Basoli, V., Chaudary, S., Cruciani, S., Santaniello, S., Balzano, F., Ventura, C., *et al.* (2020) Mechanical Stimulation of Fibroblasts by Extracorporeal Shock Waves: Modulation of Cell Activation and Proliferation through a Transient Proinflammatory Milieu. *Cell Transplantation*, **29**. <https://doi.org/10.1177/0963689720916175>
- [34] Sansone, V., Ravier, D., Pascale, V., *et al.* (2022) Extracorporeal Shockwave Therapy in the Treatment of Nonunion in Long Bones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 1977. <https://doi.org/10.3390/jcm11071977>
- [35] Zelle, B.A., Gollwitzer, H., Zlowodzki, M. and Bühren, V. (2010) Extracorporeal Shock Wave Therapy: Current Evidence. *Orthopaedic Trauma*, **24**, S66-S70. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181cad510>
- [36] Gerdesmeyer, L., Schaden, W., Besch, L., *et al.* (2015) Osteogenetic Effect of Extracorporeal Shock Waves in Human. *International Journal of Surgery*, **24**, 115-119. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.09.068>
- [37] Kuo, S.J., Su, I.C., Wang, C.J. and Ko, J.Y. (2015) Extracorporeal Shockwave Therapy (ESWT) in the Treatment of Atrophic Non-Unions of Femoral Shaft Fractures. *International Journal of Surgery*, **24**, 131-134. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.06.075>
- [38] 黄晶焱, 李晓林. 体外冲击波疗法治疗骨不连研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2018, 39(1): 17-20.
- [39] Harrison, A., Lin, S., Pounder, N. and Mikuni-Takagaki, Y. (2016) Mode & Mechanism of Low Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) in Fracture Repair. *Ultrasonics*, **70**, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2016.03.016>
- [40] Nolte, P.A., van der Krans, A., Patka, P., Janssen, I.M., Ryaby, J.P. and Albers, G.H. (2001) Low-Intensity Pulsed Ultrasound in the Treatment of Nonunions. *The Journal of Trauma*, **51**, 693-702. <https://doi.org/10.1097/00005373-200110000-00012>
- [41] Xiao, H., Yan, A., Li, M., Wang, L. and Xiang, J. (2023) LIPUS Accelerates Bone Regeneration via HDAC6-Mediated Ciliogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **641**, 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.12.010>
- [42] Pretorius, J., Mohamed, Y., Mustafa, A., Nemat, N., Ellanti, P., Hammad, Y., Shaju, T. and Nadeem, S. (2022) A Retrospective Study: Is Low-Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) an Effective Alternate Treatment Option for Non-Union? *Cureus*, **14**, e29230. <https://doi.org/10.7759/cureus.29230>
- [43] Elmajee, M., Munasinghe, C., Nasser, A.A.H., Nagappa, S. and Mahmood, A. (2022) The Perceptions of Clinicians Using Low-Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) for Orthopaedic Pathology: A National Qualitative Study. *Injury*, **53**, 3214-3219. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.06.030>
- [44] Pinfield, C.E., Guerra, R.S. and Ventura, M.C. (2022) Six Month Nonunion Tibial Diaphysis Osteotomy Treated with Conventional Pulsed Therapeutic Ultrasound: A Case Report. *Physiotherapy Theory and Practice*, **38**, 3233-3240. <https://doi.org/10.1080/09593985.2021.1975339>
- [45] 姜懿轩, 宫莘, 张亮. 低强度脉冲超声促进骨组织再生相关机制的研究进展[J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(5): 571-575.
- [46] Leighton, R., Watson, J.T., Giannoudis, P., Papakostidis, C., Harrison, A. and Steen, R.G. (2017) Healing of Fracture Nonunions Treated with Low-Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Injury*, **48**, 1339-1347. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.05.016>
- [47] 吴信举, 陶周善, 谢加兵, 等. 骨不连的非手术治疗进展[J]. 沈阳医学院学报, 2021, 23(2): 167-172.
- [48] Kuzyk, P.R. and Schemitsch, E.H. (2009) The Science of Electrical Stimulation Therapy for Fracture Healing. *Indian Journal of Orthopaedics*, **43**, 127-131. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.50846>
- [49] Chalidis, B., Sachinis, N., Assiotis, A., Maccauro, G. and Graziani, F. (2011) Stimulation of Bone Formation and Fracture Healing with Pulsed Electromagnetic Fields: Biologic Responses and Clinical Implications. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **24**, 17-20. <https://doi.org/10.1177/03946320110241S204>
- [50] Aaron, R.K., Boyan, B.D., Ciombor, D.M., Schwartz, Z. and Simon, B.J. (2004) Stimulation of Growth Factor Synthesis by Electric and Electromagnetic Fields [Review]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **419**, 30-37. <https://doi.org/10.1097/00003086-200402000-00006>
- [51] Bhavsar, M.B., Han, Z., DeCoster, T., *et al.* (2020) Electrical Stimulation-Based Bone Fracture Treatment, If It Works So Well Why Do Not More Surgeons Use It? *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, **46**, 245-264. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01127-z>
- [52] Aleem, I., Aleem, I., Evaniew, N., *et al.* (2016) Efficacy of Electrical Stimulators for Bone Healing: A Meta-Analysis

- of Randomized Sham-Controlled Trials. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 31724. <https://doi.org/10.1038/srep31724>
- [53] Ciombor, D. and Aaron, R. (2005) The Role of Electrical Stimulation in Bone Repair. *Foot and Ankle Clinics*, **10**, 579-593. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2005.06.006>
- [54] Daish, C., Blanchard, R., Fox, K., *et al.* (2018) The Application of Pulsed Electromagnetic Fields (PEMFs) for Bone Fracture Repair: Past and Perspective Findings. *Annals of Biomedical Engineering*, **46**, 525-542. <https://doi.org/10.1007/s10439-018-1982-1>
- [55] Shi, H.F., Xiong, J., Chen, Y.X., *et al.* (2013) Early Application of Pulsed Electromagnetic Field in the Treatment of Postoperative Delayed Union of Long-Bone Fractures: A Prospective Randomized Controlled Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **14**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-35>
- [56] Assiotis, A., Sachinis, N.P. and Chalidis, B.E. (2012) Pulsed Electromagnetic Fields for the Treatment of Tibial Delayed Unions and Nonunions. A Prospective Clinical Study and Review of the Literature. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **7**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-7-24>
- [57] Yao, J.F., Shen, J.Z., Li, D.K., Lin, D.S., Li, L., Li, Q., Qi, P., Lian, K.J. and Ding, Z.Q. (2012) Rap System of Stress Stimulation Can Promote Bone Union after Lower Tibial Bone Fracture: A Clinical Research. *International Journal of Medical Sciences*, **9**, 462-466. <https://doi.org/10.7150/ijms.4242>
- [58] 杜全红, 谷燕燕, 于文海, 等. 张-压应力刺激治疗四肢长骨萎缩性骨不连[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29(14): 1323-1326.
- [59] Schwarz, C., Wulsten, D., Ellinghaus, A., Lienau, J., Willie, B.M. and Duda, G.N. (2013) Mechanical Load Modulates the Stimulatory Effect of BMP2 in a Rat Nonunion Model. *Tissue Engineering Part A*, **19**, 247-254. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0265>
- [60] Klosterhoff, B.S., Vantucci, C.E., Kaiser, J., Ong, K.G., Wood, L.B., Weiss, J.A., Guldberg, R.E. and Willett, N.J. (2022) Effects of Osteogenic Ambulatory Mechanical Stimulation on Early Stages of BMP-2 Mediated Bone Repair. *Connective Tissue Research*, **63**, 16-27. <https://doi.org/10.1080/03008207.2021.1897582>
- [61] 张苗, 张玲莉, 雷乐, 李慧, 邹军. 机械刺激对成骨细胞影响的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(9): 1240-1244.
- [62] 艾江平, 谭光宏, 余德涛, 邢祯全, 张福聪, 王佳斌, 陈峰. 机械刺激对骨质疏松症的影响的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(20): 3474-3476.
- [63] Torstrick, F.B. and Guldberg, R.E. (2014) Local Strategies to Prevent and Treat Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*, **12**, 33-40. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0191-6>
- [64] 李晶, 马铁, 宋成林, 李涛, 高海宁, 姚婷婷, 晋俊杰, 张超, 胡广璇, 刁小芮, 衣雪洁, 常波. 机械敏感离子通道蛋白 Piezo1 响应机械力刺激调节骨代谢的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(5): 718-722, 732.
- [65] Asano, T., Kaneko, E., Shinozaki, S., Imai, Y., Shibayama, M., Chiba, T., Ai, M., Kawakami, A., Asaoka, H., Nakayama, T., Mano, Y. and Shimokado, K. (2007) Hyperbaric Oxygen Induces Basic Fibroblast Growth Factor and Hepatocyte Growth Factor Expression, and Enhances Blood Perfusion and Muscle Regeneration in Mouse Ischemic Hind Limbs. *Circulation Journal*, **71**, 405-411. <https://doi.org/10.1253/circj.71.405>
- [66] Chen, X., Cheng, X., Ma, W., *et al.* (2017) Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Open Tibial Fractures in Rabbits after Transient Seawater Immersion. *Undersea and Hyperbaric Medicine*, **44**, 235-242. <https://doi.org/10.22462/5.6.2017.4>
- [67] Kürklü, M., Yurttas, Y., Köse, O., Demiralp, B., Yüksel, H.Y. and Kömürçü, M. (2012) Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Atrophic Tibial Nonunion with Ilizarov External Fixator: A Radiographic and Scintigraphic Study in Rabbits. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, **46**, 126-131. <https://doi.org/10.3944/AOTT.2012.2586>
- [68] 王富强, 邢浩, 王雨苗. 骨不连的治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(9): 122-123+128.
- [69] 庞李贺, 寿康全, 鲍同柱. 无菌性股骨干骨不连治疗的研究进展[J]. 海南医学, 2019, 30(21): 2835-2839.
- [70] Wang, P., Gong, Y., Zhou, G., Ren, W. and Wang, X. (2023) Biodegradable Implants for Internal Fixation of Fractures and Accelerated Bone Regeneration. *ACS Omega*, **8**, 27920-27931. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02727>
- [71] Jia, W.T., Zhang, C.Q., Wang, J.Q., *et al.* (2010) The Prophylactic Effects of Platelet-Leucocyte Gel in Osteomyelitis. *Bone & Joint Journal*, **92**, 304-310. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.92B2.22042>
- [72] Memeo, A., Verdoni, F., De Bartolomeo, O., Albisetti, W. and Pedretti, L. (2014) A New Way to Treat Forearm Post-Traumatic Non-Union in Young Patients with Intramedullary Nailing and Platelet-Rich Plasma. *Injury*, **45**, 418-423. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2013.09.021>
- [73] Guzel, Y., Karalezli, N., Bilge, O., *et al.* (2015) The Biomechanical and Histological Effects of Platelet-Rich Plasma on Fracture Healing. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **23**, 1378-1383.

- <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2734-2>
- [74] Desai, P., Hasan, S.M., Zambrana, L., *et al.* (2015) Bone Mesenchymal Stem Cells with Growth Factors Successfully Treat Nonunions and Delayed Unions. *HSS Journal*, **11**, 104-111. <https://doi.org/10.1007/s11420-015-9432-1>
- [75] 张远华, 李敬矿, 刘平胜, 等. 鼠神经生长因子治疗创伤性骨不连临床研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2018(36): 101-104.
- [76] 刘平胜, 黄潮桐, 陈隆福, 等. 鼠神经生长因子治疗四肢创伤性骨不连 27 例临床疗效观察[J]. 中国医学创新, 2016, 13(34): 115-117.
- [77] Zhan, M., Wang, M., Zhang, J., *et al.* (2020) Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) Regulates Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells by Promoting Wnt Signaling Pathway in Atrophic Nonunion. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, **10**, 265-270. <https://doi.org/10.1166/jbt.2020.2236>
- [78] 从凯, 李善龙, 王飞, 等. 骨形态发生蛋白 2, 7 治疗骨不连的效果评价[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(26): 4243-4250.
- [79] Hernigou, P., Mathieu, G., Poignard, A., Manicom, O., Beaujean, F. and Rouard, H. (2006) Percutaneous Autologous Bone-Marrow Grafting for Nonunions. Surgical Technique. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, **2**, 322-327. <https://doi.org/10.2106/00004623-200609001-00015>
- [80] Tawonsawatruk, T., Kelly, M. and Simpson, H. (2014) Evaluation of Native Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow and Local Tissue in an Atrophic Nonunion Model. *Tissue Engineering Part C: Methods*, **20**, 524-532. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2013.0465>
- [81] Zigdon-Giladi, H., Rudich, U., Michaeli Geller, G. and Evron, A. (2015) Recent Advances in Bone Regeneration Using Adult Stem Cells. *World Journal of Stem Cells*, **7**, 630-640. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v7.i3.630>
- [82] Boregowda, S.V. and Phinney, D.G. (2012) Therapeutic Applications of Mesenchymal Stem Cells: Current Outlook. *BioDrugs*, **26**, 201-208. <https://doi.org/10.1007/BF03261879>
- [83] Caplan, A.I. (2009) New Era of Cell-Based Orthopedic Therapies. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **15**, 195-200. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2008.0515>
- [84] Murray, I.R. and Péault, B. (2015) Q&A: Mesenchymal Stem Cells: Where Do They Come from and Is It Important? *BMC Biology*, **13**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0212-7>
- [85] 胡海, 雷孝勇, 陈怀安, 等. 金葡素注射液在骨伤科领域的应用研究进展[J]. 中医正骨, 2017, 29(6): 42-43+48.
- [86] 张会增, 张同润, 睢更义, 等. 断端局部注射治疗骨折术后骨不连的疗效[J]. 临床骨科杂志, 2020, 23(3): 380-383.
- [87] 吴信举, 陶周善, 谢加兵, 等. 骨不连的非手术治疗进展[J]. 沈阳医学院学报, 2021, 23(2): 167-172. <https://doi.org/10.16753/j.cnki.1008-2344.2021.02.018>
- [88] 杨立军, 张佳, 王哲, 等. 组织工程骨支架内部微孔结构流场特性分析[J]. 机械工程学报, 2018, 54(20): 71-80.
- [89] 万鹏程, 俞秋纬, 王杰. 骨折延迟愈合骨不连的非手术治疗研究进展[J]. 四川中医, 2021, 39(6): 219-222.
- [90] 胡学武, 游长征, 熊辉. 中医药促进骨折愈合分子机理研究进展[J]. 中医药导报, 2006, 12(10): 79-81.