

# 促进骨折愈合的主要因素分析

黄春桂<sup>1</sup>, 曹志强<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年2月16日; 录用日期: 2022年3月9日; 发布日期: 2022年3月18日

## 摘要

骨折愈合是一种机体自我愈合的生物学机制, 愈合程度通常受到多种不同因素的影响。目的: 探讨促进骨折愈合的主要因素分析, 进而为加快骨折病例的修复和愈合、降低临床治疗不良反应的发生概率等提供一定的理论依据, 分享临床促进骨折愈合或治疗骨不连的方式与方法, 针对主要影响骨折愈合的影响因素, 积极采取针对性措施, 进而使骨折延迟愈合或者不愈合等问题的发生概率大幅降低。方法: 查阅大量文献资料, 采取文献回顾和理论剖析的研究方法, 并结合临床治疗经验数据, 以促进骨折愈合生物刺激因素、微动因素及骨折固定效果等为切入点。结论: 骨折愈合是多种生物影响因子、微动及良好的固定效果等关键因素共同作用的结果。

## 关键词

骨折愈合, 促进, 生长因子, 成骨细胞

# Analysis of the Main Factors Promoting Fracture Healing

Chungui Huang<sup>1</sup>, Zhiqiang Cao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Feb. 16<sup>th</sup>, 2022; accepted: Mar. 9<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 18<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Fracture healing is a biological mechanism of self-healing, and the degree of healing is usually affected by many different factors. Objective: To explore the main factors that promote healing of fracture analysis, in order to provide a certain theoretical basis for speeding up the repair and healing of fractures, reducing the probability of occurrence in the clinical treatment and so on; To share clinical methods and methods of promoting fracture union or treating nonunion; In view of

the main factors affecting fracture healing, to take positive measures to reduce the probability of delayed fracture healing or non-union. Methods: A large number of literature were reviewed, literature review and theoretical analysis were adopted, and clinical treatment experience data were combined to promote fracture healing biological stimulus factors, micromotion factors and fracture fixation effect as the breakthrough point. Conclusion: Fracture healing is the result of several biological factors, micromotion and good fixation effect.

## Keywords

Fracture Healing, Promotion, Growth Factor, Osteoblast

Copyright © 2022 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

调查发现骨折的发病率极高, 而我国人口老龄化呈逐渐增强的趋势, 患有骨质疏松的病例将逐渐增多。据相关统计, 50%女性和 20%超过 50 岁的男性将出现脆性骨折[1]。随着脆性骨折的绝对数量增加, 包括骨不连在内的并发症的绝对数量也将增加。在 70 岁以上的患者中, 骨不连的发生率为 24.9% [2]。大多数骨折患者在接受临床治疗后均能治愈, 但受到术后感染和患者骨愈合能力差等因素的影响, 使得 5%~10%的骨不连患者愈合效果极差, 进而存在截肢的风险[3], 在这种背景下去分析研究促进骨折愈合的因素显得更外紧迫, 本文致力于分析探讨促进骨折愈合的因素, 介绍临床治疗骨折和骨不连患者的手段, 进而降低患者愈合延迟或无法愈合等问题发生的概率。

## 2. 骨折修复的生物学过程

一般情况下, 骨折愈合包含血肿期、骨痂期和重建期三个不同的阶段。患者发生骨折初期, 骨头周围的血管损坏, 软组织出现一定程度的损伤, 在巨噬细胞和血小板作用下, 干细胞汇聚到发生骨折的部位, 导致该部位出现一定的血肿和炎症反应。而炎症反应在骨折发生 24 h 后为峰值, 7 d 后炎症反应显著减弱。同时, 破骨细胞也会汇聚到骨折部位, 主要是对断骨处的碎骨片进行吸收[4]。

在骨痂期, 骨折处干细胞逐渐分化为软骨细胞, 并生成软骨痂, 生成新的血管和软组织, 并为其合成代谢提供营养和生长因子等。最近的医学研究发现, 存在于骨膜表面的干细胞群体, 称之为骨膜干细胞, 是骨折愈合中重要的生物因子[5] [6]。

骨折修复分为膜成骨和软骨内成骨两种方式[6], 而这与断骨外端的稳定性有关。在稳定性好的骨膜和骨内膜表面, 源于干细胞分化的骨细胞, 会加速骨折的修复。而在稳定性差的骨折中, 干细胞会进一步分化成为软骨细胞, 进而生成软骨痂, 在断骨外端发挥纽带连接的作用[7] [8], 此为软骨内成骨[8]。

近些年以来, 软骨内成骨过程中成骨细胞来源的问题未能统一认识。部分研究表明, 骨折后肥大软骨细胞凋亡, 此时干细胞进入软骨愈合组织中, 进而生成骨。而部分研究者指出, 肥大软骨细胞直接分化为成骨细胞, 这主要是因为其具备了干细胞的部分功能, 而该理论也是现阶段有关成骨细胞来源认可度较高的说法[9] [10]。

## 3. 促进骨折愈合的主要因素分析

目前多用于促进骨折愈合的方法是微动, 其能够有效促进骨痂的生成, 良好的骨折复位及固定、合

理营养, 患者自身情况, 科学合理康复锻炼、骨移植、注射人源重组 BMP、物理疗法, 干细胞治以及骨相关蛋白及其相关生物因子等是加速骨折愈合的因素。其中已达成共识的影响骨折愈合全身因素及局部因素分别如图 1、图 2 所示。

利于骨折愈合因素			不利于骨折愈合因素		
维生素 A	维生素 D	生长激素	骨质疏松	非甾体类抗炎药	激素分泌异常
甲状腺素	胰岛素	甲状旁腺激素	皮质类固醇	维生素缺乏	抗肿瘤药物
促蛋白合成类固醇	降钙素	年龄偏小	吸烟	贫血	类风湿关节炎
全身情况良好			营养不良		

Figure 1. Systemic factors affecting fracture healing

图 1. 影响骨折愈合的全身因素

利于骨折愈合因素			不利于骨折愈合因素		
骨折断端接触良好	局部血供好	局部损伤轻	局部损伤重	局部血供差	断端接触不良
局部稳定	局部生长因子丰富	骨形态蛋白	肿瘤或骨髓病变	感染、放射线	骨膜剥离过多
微生物固定	微动、局部生理负荷	年龄偏小	失神经支配	植骨不佳	内固定选择不合理

Figure 2. Local factors affecting fracture healing

图 2. 影响骨折愈合的局部因素

### 3.1. 微动概括

微动在医学上也被称之为骨折端间歇性运动[11], 是断骨外端之间发生的具有一定控制性的细微运动, 是骨折修复和愈合极为重要的评判参数, 能够有效促进骨痂的形成, 加快骨折愈合的速度[11] [12]。这些年来, 由于患者骨折处的微动不足, 导致锁定钢板固定治疗失败的案例越来越多, 这也就使得骨科医护人员对于微动的重视程度越来越高[13] [14]。为有效改善断骨外端之间的微动, 现阶段临床治疗中对骨折部位多采取弹性固定的方案, 突出固定钢板工作长度可调的重要性[15] [16], 同时研发设计了自控微动带锁髓内钉[17]、远皮质锁定螺钉[18]和双相钢板[19]等多种有助于改善骨折微动的新型内植物。虽然微动能够有效促进骨折的修复和愈合已被医学界所认可, 但对于骨折部位微动的角度、频次和幅度等并未建立统一的标准[20] [21], 尤其是对于微动的角度和频次两个方面的标准, 相关实验研究是相互矛盾的[22]。还需临床进一步研究与证实。

### 3.2. 微动研究现状

微动加快骨折修复的机制, 可简单得概括为凭借运动方式刺激骨折断端, 并将运动产生的机械信号, 通过路径再转化为生物学的信号[23], 可激发特异性修复和非特异性炎症反应[24], 并诱导机体组织释放出一定量的 FGF 和 VEGF 等生物因子[25], 同时在骨折部位生成新的毛细血管[26] [27]、MSCs 转化为成骨细胞[28], 因而在生物活性及增殖能力方面使得成骨细胞显著增强, 且一定程度上改善生物活性, 使得骨盐矿化显著增强[12], 此时骨折部位就会首次出现骨痂反应。而断骨外端的微动能够使初次骨痂反应反复循环, 进而诱导骨痂的持续生成, 最终使得骨折的修复和愈合效果较为显著[29]。

### 3.3. 微动时机

大多数医学研究表明, 断骨外端的早期微动对于骨折修复和愈合的促进作用要明显强于晚期微动

[20]。Augat 等人[30]在实验研究过程中发现, 骨折术后开始微动所形成的骨痂量, 3 d 开始微动要多于 3 周开始微动所形成的骨痂量[30], 但是骨痂的质量却并不是很高。向明等人[20]指出, 微动过早或者过晚都会使骨折的修复和愈合受到一定的影响, 通常情况下最佳的微动时间为术后的 1~2 周内。其中微动及应变的转化关系[20]如图 3 所示。

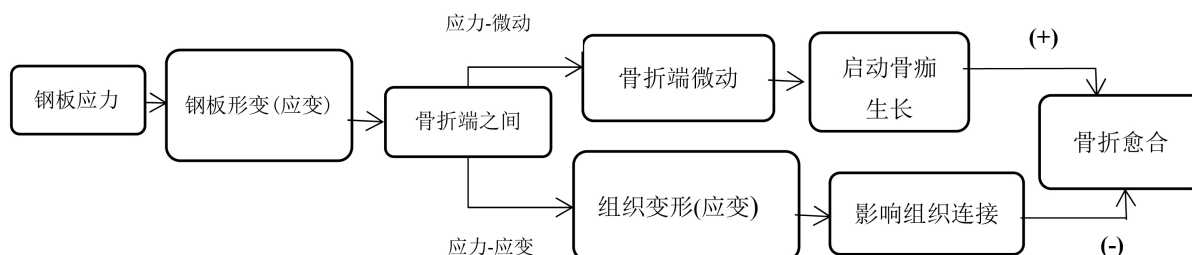


Figure 3. Fretting and strain transformation

图 3. 应力、微动以及应变的转化关系

## 4. 骨移植

一般骨折多为长骨骨折, 无需通过手术手段就能完成修复治疗, 但仍有一些病例出现骨缺损(断骨外端尺寸大于 3 cm), 必须手术才能愈合。诸多医学研究发现, 骨缺损的长骨骨折中 8% 愈合延迟, 17% 发展为骨不连[31]。如果骨缺损程度较为严重, 那么就需要采取移植物的方案进行治疗。

现阶段临床治疗骨折过程中最为多见的骨移植, 主要包含自体 and 同种异体骨移植两种不同的移植方式。自体移植的优势主要体现在植入物中骨诱导因子含量较高、活性细胞数量较多和排异性较低, 以及炎症发生率较低等等方面, 临床治疗的成功率高达 80%~90%, 是当前骨科临床治疗骨折病例过程中最为重要的黄金标准[32]。另外, 这种移植手段只能从患者身体的非承重区域获取少许骨骼, 且当移植骨骼中的细胞含量和纤维性胶原丰度较低时就导致手术后骨折处的成骨质量下降, 这会使该移植方式可能失败[33]。

### 4.1. 物理辅助性疗法

该疗法在临床中的运用主要有脉冲电磁场和低强度脉冲超声[34]。1983 年有医学研究表明, 低强度脉冲超声(low intensity pulsed ultrasound, LIPUS)能促进骨折愈合[35], 该治疗手段一般情况下是作用于患者骨折部位的皮肤表面对断骨进行刺激, 进而达到骨折修复和愈合的目的。医学研究表明, 骨折病例每日接受 LIPUS 治疗的时间为 20 min, 治疗 3~6 个月后, 骨折愈合时间减少[36]。而超 8 个月的肥大性骨不连病例, 接受 LIPUS 治疗后骨折愈合的成功率会达到 84% [37]。

现阶段 LIPUS 治疗具有较高的安全性, 同时也不会对患者造成无侵入性伤害, 因此成为了当前辅助治疗骨折延迟愈合和无法愈合等病症的最佳选择。然而医学实践表明, LIPUS 治疗手段也存在一定的弊端, 主要体现在适用范围小(仅适用于骨折间隙未超过 10 mm、且已经做了固定处理的不愈合骨折病例), 穿透度有限(仅为 1~5 cm), 所以该治疗手段并未在临床治疗中得到广泛的运用[38]。

### 4.2. 人源重组 BMP 细胞因子的局部注射

现阶段人源重组 BMP (recombinant human bone morphogenetic protein, rhBMP)属于一种在临床运用中极为普遍且效果非常显著的生长因子, 通常用来对骨不连、脊柱融合和种植牙愈合等进行治疗[39]。但因其其在机体内传输和使用一般都需要大剂量, 这使得治疗成本大幅增加, 同时, rhBMP 在患者体内的扩散

会诱发机体出现软组织肿胀和异位骨等问题, 所以其在婴幼儿和孕妇等群体病例中禁止使用[40]。为降低过度使用 BMP 给机体带来的副作用, 近年来诸多医学研究主要致力于 BMP 与其他因子在临床治疗中的联合使用, 以此降低治疗时的药物用量、减轻其对机体产生的副作用。在临床治疗骨折病例过程中联合使用 BMP-2、VEGF 或 FGF 等因子会有效促进患者的成骨质量和效率[41] [42]。

### 4.3. 系统注射甲状旁腺激素

甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)属于一类天然性的激素, 其活性部位(氨基酸 1~34)和全长分子(氨基酸 1~84)能调节矿物质稳态。现阶段临床治疗骨折过程中也会选择使用特立帕肽, 进而加快骨折的修复和愈合。临床实践表明, 全身注射 PTH 能促进创伤修复组织形成, 缩短骨折修复和愈合所需的时间[43]。阿波罗哌肽(Abaloparatide)是一类具有选择性的 PTH1 型受体激活剂, 有实验研究发现, 如果绝经后的女性出现骨质疏松, 在临床治疗中采取注射该药物的治疗方案就能有效降低 18 个月内出现非椎骨骨折的概率[44]。但也有些医学研究发现, 如果 PTH 的注射剂量过大, 就会导致机体出现分解代谢反应, 这会对骨折愈合产生一定的抑制作用, 因此临床用药剂量要严格控制。

### 4.4. 干细胞治疗

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类多来源的非造血干细胞, 具有代表性的有骨髓、脐带血和骨膜等。骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)是一类常用于损伤组织修复与相关细胞治疗的一类干细胞[45]。其中转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、基质细胞衍生因子 1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1)等生物因子能够对 MSCs 分化为成骨细胞起到积极的促进作用[46]。这些因子能落地于实际临床应用, 尤其在骨创中应用, 可能需要假以时日, 尤其是经临床验证确实有效的相关成品药物。动物活体实验结果表明, 脐带血间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, uMSCs)可以有效促进血管的形成, 进而对骨形成产生一定的促进作用[47]。目前对 HUC-MSCs 在骨再生的应用相对较少[48]。究其原因, 相关方面治疗理念未被普及与接纳, 再者相关因子提取、制作成本较高, 治疗成本较高, 但随着医学技术不断进步, 干细胞在治疗骨折方面也具有一定前景。

### 4.5. 骨膜

骨膜属于一类血管极其丰富的机体组织, 其中含有一定量的能够分化为软骨细胞的骨祖细胞, 当然也包含一些其他相关的生物因子。现阶段在多个动物活体实验研究中发现, 用支架将骨膜来源细胞(periostrum-derived cells, PDCs)植入骨折缺损部位, 能够显著提升动物骨折处的成骨能力[48]。膜干细胞(periostrum mesenchymal stem cells, PMSCs)用于临床治疗骨不连和关节置换等病症的普及度已经非常高。医学研究发现, 相比 BMSCs 而言, 骨膜细胞(periostrum cells, PCs)的增殖能力和克隆能力都非常出色, 所以通常多用于骨或软骨的组织工程[49]。随着医学理念不断更新, 骨外科微创技术不断发展, 对于骨膜认知得到空前提高, 在促进骨折愈合中, 其骨膜占有很高的权重。

## 5. 促进骨折愈合的相关物质

### 5.1. 骨形态蛋白

骨形态蛋白是 Senn (1889)在实验研究中发现, 脱钙骨可用来充填骨死腔[50]。其能使未分化的间充质细胞分化为骨细胞, 进而生成胶原, 促进钙化骨组织的生成[51]。所以, 成为骨形态生成蛋白(bone morphogenic protein, BMP) [50]。BMP 在骨折重建方面主要是通过生物信号通路传导, 并诱导尚未分化 MSC 的基因表达, 加快 MSC 分化为软骨和新生骨。在临床治疗过程中, 如果精准控制治疗时间、温湿

度和酸碱度等条件, 并对骨进行不间断的诱导刺激, 此时 BMP 就会对组织修复和愈合产生有效的促进作用, 进而使骨愈合速度明显加快[51]。

因为人体骨基质的获取难度较大, 需从牛的骨质中获取, 部分研究表明, 其免疫原相对较弱, 相关实验和临床也证实其在骨重建中的作用。但是 BMP 也存在弊端, 例如成本高, 降解快、剂量大、可能出现局部炎症反应、异位骨化等问题, 因此也限制其临床应用。但这些问题随着医学科技不断进步及生物工程材料的改进。相信 BMP 在临床治疗骨折中的运用前景非常广阔。

## 5.2. 软骨源性因子

因骨和软骨同时发生, 而且之间存在着极为紧密的关联。所以, 它们的生长会彼此产生一定的影响, 即为软骨源性因子[50]其存在于软骨和含有软骨细胞的提取液[51]。(cartilage-derived factor), 分子量 11000, 这与骨生长因子的相对分子量数值较为接近。Suzuki 和 Kato (1982)也证实了其能促进骨生长[51]。

## 5.3. 转化生长因子

尤其是转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )是骨基质富含的生长因子[51], 其在动物正常组织细胞中的含量非常高[52], 同时, 在骨组织和血小板中的含量也是非常高的, 基本上机体细胞都能释放该因子。诸多研究已经表明, 细胞的增殖、分化和凋亡, 以及转型等生物学过程都需要该因子[51]。尽管, 相关促进骨长因子被逐步应用于临床, 尤其在治疗骨不连、骨缺损等方面, 并取得一定成果, 但也存在不足之处, 比如相关提取成本高, 保存难度大, 相关蛋白容易失活半衰期短等问题亟待解决。

## 5.4. 骨生长因子

Farley 和 Baylin (1982)从人和鸡骨中提取出了骨生长因子(skeletal growth factor, SGF) [52], 其与 BMP 存在一定的差异性, 主要是对甲状旁腺的分泌产生一定促进作用, 所以能促进骨生长。

## 5.5. 血小板源性生长因子

血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是一种双链蛋白质, 分子量 30000 [52], 能促进间叶细胞和正常细胞的增殖。PDGF 会在机体损伤的血块形成中释放出来, 同时, 也能促进骨母细胞的生成[53]。此种因子在促进伤口愈合、治疗糖尿病足方面临床应用较多。

## 5.6. 骨髓治疗

1934 年, Megaw、Harbin 在实验研究过程中发现, 骨髓(bone marrow)具有一定的成骨活性[54], 他们在实验中仅使用骨髓对狗的腓骨缺损进行修复治疗, 同时将未进行移植的缺损设置为试验对照组, 结果表明, 仅用骨髓移植的腓骨缺损中生成了大量的骨质。骨髓的成骨活性已经在骨内细胞和骨髓基质中都有所表现, 由于骨髓是机体中唯一一种骨先质细胞含量较高的组织, 其在组织细胞的增殖生长等方面具有显著的诱导性和决定性, 因此是临床治疗过程中移植组织的首选。临床治疗数据显示, 骨髓对于骨折延迟愈合的治疗效果非常显著, 且具有较高的安全性和有效性[54]。对于骨科医生来说骨髓移植理论与技术都有待提高。

## 6. 基因治疗在骨折愈合中的应用

基因治疗作为促进骨折愈合的生物疗法, 如使用骨形态发生蛋白(BMP), 但目前, 针对代谢性相关疾病和炎性关节炎的基因治疗的临床试验已导致两种 deaths [53] [54]基因治疗在靶细胞中的应用。然而, 在多种临床方案中越来越多地被采用[55]。虽然, 设计在一段持续时间内提供足够数量的蛋白质的疗法是

一项挑战。一个潜在的解决方案是应用基因治疗, 将遗传信息转移到骨折部位的宿主细胞, 导致所需蛋白质的连续和局部产生[55]。这种方法在骨折愈合的临床前动物模型中显示了巨大的潜力。尽管在基因治疗方面, 其有着远大的前景, 但在临床的应用应该慎之又慎。

## 7. 坚强内固定

坚固内固定一期愈合是否为最佳方法[54], 现阶段并未形成统一的认知。这种治疗方案能够确保断骨外端的应力消失, 而应力性保护过强, 这导致骨皮质的机械强度大大降低, 去除固定后, 再次发生骨折的概率大大增加[54]。经固的断骨外会有失用性萎缩, 这与 Wolff 提出的有关骨结构和功能的定律是相吻合的。

这些年以来, 诸多研究学者提出了生物学接骨的相关理论, 也就是 BO 理论, 以及内固定装置和手术方法, 例如 Liss 固定系统等[54]。需要生物力学方面进一步验证。

## 8. 在临床扩髓与不扩髓方面

对骨折患者进行扩髓后能够将直径较大的髓内钉插入骨髓中, 进而增大了其与骨皮质之间的接触面, 这会使得骨折部位的骨结构更加稳定, 尤其是在抗旋转上的优势更加明显[56]。扩髓操作会使骨髓内腔扩大, 这样能够增加髓内钉植入的便捷性, 且能选择直径更大的主钉, 这会使得其与骨皮质的接触面大大增加, 而抗变形能力显著增强, 这就能够有效避免内固定出现断裂的情况, 同时在扩髓过程中形成的骨碎屑会在断骨外端部位进行积聚, 这会诱发骨折部位出现内植骨效应[57]。

但扩髓也带来其他的影响, 比如: 导致骨髓内的压力快速增大, 这就会使得骨髓微小颗粒进入到机体血液循环系统中, 进而引发患者出现栓塞[58]; 同时, 扩髓也会导致骨内膜的供血平衡受到影响, 这不仅会使得骨内膜的血液供应不足, 进而对骨折修复和愈合产生一定的影响; 而且还会诱发骨内膜出现坏死区域, 进而诱发感染, 因此对于扩髓与不扩髓究是否促进骨折愈合还是不利于骨折愈合, 存在争议, 有待众多学者进一步去研究、论证。

## 9. 总结与展望

我国人口老龄化加剧, 骨质疏松症病例持续增多。据统计, 50%女性和 20%超过 50 岁的男性将出现脆性骨折[1]。随着脆性骨折的绝对数量增加, 包括骨不连在内的并发症的绝对数量也将增加。在 70 岁以上的患者中, 骨不连的发生率为 24.9% [2]。在这种背景下去分析研究促进骨折愈合的因素显得格外迫切。

其中微动在促进骨折愈合方面已达成共识, 为更好地改善骨折端的微动, 尽管微动频率与方式还存在争议, 有待于更深层次的研究与发现。

骨移植及物理辅助性疗法在临床治疗骨不连或促进骨愈合方面占有绝对的比重, 得到了广泛的应用, 其中自体移植的优势主要体现在植入物中骨诱导因子含量较高、活性细胞数量较多和排异性较低, 以及炎症发生率较低等方面, 临床治疗的成功率高达 80%~90%, 是当前骨科临床治疗骨折病例过程中最为重要的黄金标准[32]。虽然, 骨移植在治疗骨不连方面占有很高的权重, 但由于大部分自体骨移植是从非承重区域收获少量骨骼, 如果供体组织成骨细胞少、纤维性胶原丰度低或有其他损伤而导致成骨潜力变差时, 自体移植就有失败的风险[33]。

人源重组 BMP 细胞因子的局部注射、干细胞治疗、基因治疗以及其它促进骨折愈合的相关物质等上述相关生物刺激因子, 在实验和临床实践中都已经证实了其对骨折延迟治疗的重要作用, 治疗效果非常显著。虽然相关生物因子在促进骨折治疗方面已得到相关研究证实, 但就其促进骨折愈合所占权重、作用靶点及信号通道以及具体作用机制部分相关因子还存在争议, 然而, 骨生长因子具有蛋白容易失活、

半衰期比较短等特点, 且临床治疗成本也高, 相关副作用也不容小觑。其广泛应用临床还需要进一步深入研究。

随着医学理念不断更新, 医学技术不断提高, 相信相关生物刺激因子在促进骨折愈合或治疗骨不连方面会被广泛地应用于临床, 尽可能降低其应用成本以及其带来的副作用, 随着治疗骨折愈合的方式与方法的不断更新、丰富, 相信在不久的将来, 在促进骨折愈合治疗方面会获得更高的社会效益。

## 参考文献

- [1] Cornell, C.N. and Ayalon, O. (2011) Evidence for Success with Locking Plates for Fragility Fractures. *HSS Journal*, **7**, 164-169. <https://doi.org/10.1007/s11420-010-9194-8>
- [2] Parker, M.J., Raghavan, R. and Gurusamy, K. (2007) Incidence of Fracture-Healing Complications after Femoral Neck Fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **458**, 175-179. <https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e3180325a42>
- [3] 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.
- [4] Kolar, P., Gaber, T., Perka, C., Duda, G.N. and Buttgerit, F. (2011) Human Early Fracturehematoma Is Characterized by Inflammation and Hypoxia. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **469**, 3118-3126. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-1865-3>
- [5] Ortinau, L.C., Wang, H., Lei, K., Deveza, L., Jeong, Y., Hara, Y., et al. (2019) Identification of Functionally Distinct Mx1+ $\alpha$ SMA+ Periosteal Skeletal Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **25**, 784-796.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.11.003>
- [6] Duchamp de Lageneste, O., Julien, A., Abou-Khalil, R., Frangi, G., Carvalho, C., Cagnard, N., et al. (2018) Periosteum Contains Skeletal Stem Cells with High Bone Regenerative Potential Controlled by Periostin. *Nature Communications*, **9**, Article No. 773. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03124-z>
- [7] Colnot, C. (2009) Skeletal Cell Fate Decisions within Periosteum and Bone Marrow during Bone Regeneration. *Journal of Bone and Mineral Research*, **24**, 274-282. <https://doi.org/10.1359/jbmr.081003>
- [8] Hu, D.P., Ferro, F., Yang, F., Taylor, A.J., Chang, W., Miclau, T., et al. (2017) Cartilage to Bone Transformation during Fracture Healing Is Coordinated by the Invading Vasculature and Induction of the Corepluripotency Genes. *Development*, **144**, 221-234. <https://doi.org/10.1242/dev.130807>
- [9] Yang, L., Tsang, K.Y., Tang, H.C. and Chan, D. and Cheah, K.S. (2014) Hypertrophic chondrocytes Can Become Osteoblasts and Osteocytes in Endochondral Bone Formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 12097-12102. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302703111>
- [10] Zhou, X., von der Mark, K., Henry, S., Norton, W., Adams, H. and de Crombrughe, B. (2014) Chondrocytes Transdifferentiate into Osteoblasts in Endochondral Bone during Development, Postnatal Growth and Fracture Healing in Mice. *PLoS Genetics*, **10**, Article ID: e1004820. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004820>
- [11] Steiner, M., Claes, L., Ignatius, A., Simon, U. and Wehner, T. (2014) Disadvantages of Interfragmentary Shear on Fracture Healing—Mechanical Insights through Numerical Simulation. *Journal of Orthopaedic Research*, **32**, 865-872. <https://doi.org/10.1002/jor.22617>
- [12] Sellei, R.M., Garrison, R.L., Kobbe, P., Lichte, P., Knobe, M. and Pape, H.-C. (2011) Effects of Near Cortical-slotted Holes in Locking Plate Constructs. *Journal of Orthopaedic Trauma*, **25**, S35-S40. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3182070f2d>
- [13] 高哲辰, 周方, 田耘, 姬洪全, 张志山, 郭琰, 等. 锁定接骨板内固定治疗股骨远端骨折[J]. 中华创伤骨科杂志, 2016, 18(11): 965-969.
- [14] Lujan, T.J., Henderson, C.E., Madey, S.M., Fitzpatrick, D.C., Marsh, J.L. and Bottlang, M. (2010) Locked Plating of Distal femur Fractures Leads to Inconsistent and Asymmetric Callusformation. *Journal of Orthopaedic Trauma*, **24**, 156-162. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181be6720>
- [15] Märdian, S., Schaser, K.D., Duda, G.N. and Heyland, M. (2015) Working Length of Lockingplates Determines Interfragmentary Movement in Distal Femurfractures under Physiological Loading. *Clinical Biomechanics*, **30**, 391-396. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2015.02.006>
- [16] Wang, J., Zhang, X., Li, S., Yin, B., Liu, G., Cheng, X., et al. (2020) Plating System Design Determine Smechanical Environment in Long Bone Mid-Shaft Fractures: A Finite Element Analysis. *Journal of Investigative Surgery*, **33**, 699-708. <https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1567875>
- [17] 张宏军, 许维洲, 贺长青, 刘又文. 自控微动带锁髓内钉对山羊骨折愈合的生物化学研究[J]. 中国临床解剖学杂志



- 志, 2008, 26(4): 423-425.
- [18] Bottlang, M., Doornink, J., Fitzpatrick, D.C. and Madey, S.M. (2009) Far Cortical Locking Can Reduce Stiffness of Locked Plating Constructs While Retaining Construct Strength. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **91**, 1985-1994. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.01038>
- [19] Epari, D.R., Gurung, R., Hofmann-Fliri, L., Schwyn, R., Schuetz, M. and Windolf, M. (2021) Biphasic Plating Improves the Mechanical Performance of Locked Plating for Distalfemur Fractures. *Journal of Biomechanics*, **115**, Article ID: 110192. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2020.110192>
- [20] 向明, 胡晓川, 林砚铭, 邓友章. 可控性微动时间对骨折愈合影响的实验研究[J]. 中华骨科杂志, 2019, 39(21): 1333-1343.
- [21] Elkins, J., Marsh, J.L., Lujan, T., Peindl, R., Kellam, J., Anderson, D.D., et al. (2016) Motion Predicts Clinical Callus-formation: Construct-Specific Finite Element Analysis of Supracondylar Femoral Fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, **98**, 276-284. <https://doi.org/10.2106/JBJS.O.00684>
- [22] Epari, D.R., Duda, G.N. and Thompson, M.S. (2010) Mechanobiology of Bonehealing and Regeneration: In Vivo Models. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H*, **224**, 1543-1553. <https://doi.org/10.1243/09544119JHEIM808>
- [23] Glatt, V., Evans, C.H. and Tetsworth, K. (2017) A Concert between Biology and Biomechanics: The Influence of the Mechanical Environment on Bone Healing. *Frontiers in Physiology*, **7**, Article No. 678. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00678>
- [24] 刘振东. 骨痂的形成与分类[J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(4): 332-337.
- [25] Ueno, M., Urabe, K., Naruse, K., et al. (2011) Influence of Internal Fixator Stiffness on Murine Fracture Healing: Two Types of Fracture Healing Lead to Two Distinct Cellular Events and FGF-2 Expressions. *Experimental Animals*, **60**, 79-87. <https://doi.org/10.1538/expanim.60.79>
- [26] 乔林, 侯树勋, 李文峰, 高亚兵, 宋占春. 微动对骨折端微循环及血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响[J]. 中华创伤骨科杂志, 2005, 7(1): 52-54.
- [27] Claes, L.E. and Meyers, N. (2020) The Direction of Tissue Strain Affects the Neovascularization in the Fracture-Healing Zone. *Medical Hypotheses*, **137**, Article ID: 109537. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109537>
- [28] Chen, X., Yan, J., He, F., Zhong, D., Yang, H., Pei, M., et al. (2018) Mechanical Stretch Induces Antioxidant Responses and Osteogenic Differentiation in Human Mesenchymal Stem Cells through Activation of the AMPK-SIRT1 Signaling Pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, **126**, 187-201. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.001>
- [29] Hulth, A. (1989) Current Concepts of Fracture Healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **249**, 265-284. <https://doi.org/10.1097/00003086-198912000-00028>
- [30] Augat, P., Merk, J., Ignatius, A., Margevicius, K., Bauer, G., Rosenbaum, D., et al. (1996) Early, Full Weight Bearing with Flexible Fixation Delays Fracture Healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **328**, 194-202. <https://doi.org/10.1097/00003086-199607000-00031>
- [31] Tzioupis, C. and Giannoudis, P.V. (2007) Prevalence of Long-Bone Nonunions. *Injury*, **38**, S3-S9. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(07\)80003-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(07)80003-9)
- [32] Fillingham, Y. and Jacobs, J. (2016) Bone Grafts and Their Substitutes. *The Bone & Joint Journal*, **98B**, 6-9. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B.36350>
- [33] Gómez-Barrena, E., Rosset, P., Lozano, D., Stanovici, J., Ermthaller, C. and Gerbhard, F. (2015) Bone Fracture Healing: Cell Therapy in Delayed Unions and Nonunions. *Bone*, **70**, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.07.033>
- [34] Hannouche, D., Petite, H. and Sedel, L. (2001) Current Trends in Theenhancement of Fracture Healing. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, **83B**, 157-164. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.83B2.0830157>
- [35] Padilla, F., Puts, R., Vico, L., Guignandon, A. and Raum, K. (2016) Stimulation of Bone Repair with Ultrasound. In: Escoffre, J.M. and Bouakaz, A., Eds., *Therapeutic Ultrasound*, Vol. 880, Springer, Cham, 385-427. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22536-4\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22536-4_21)
- [36] Lou, S., Lv, H., Li, Z., Zhang, L. and Tang, P. (2017) The Effects of Low-Intensity Pulsed Ultrasound on Fresh Fracture: A Meta-Analysis. *Medicine*, **96**, Article No. e8181. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008181>
- [37] Leighton, R., Watson, J.T., Giannoudis, P., Papakostidis, C., Harrison, A. and Grant Steen, R. (2017) Healing Offrature 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>
- [38] Roussignol, X., Currey, C., Duparc, F. and Dujardin, F. (2012) Indications and Results for the Exogen™ Ultrasound System in the Management of Non-Union: A 59-Case Pilot Study. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*,

- 98, 206-213. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2011.10.011>
- [39] Nishimura, R., Hata, K., Ikeda, F., Ichida, F., Shimoyama, A., Matsubara, T., *et al.* (2008) Signal Transduction and Transcriptional Regulation during Mesenchymal Cell Differentiation. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **26**, Article No. 203. <https://doi.org/10.1007/s00774-007-0824-2>
- [40] James, A.W., La Chaud, G., Shen, J., Asatrian, G., Nguyen, V., Zhang, X., *et al.* (2016) A Review of the Clinical Side Effects of Bone Morphogenetic Protein-2. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **22**, 284-297. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2015.0357>
- [41] Khorsand, B., Nicholson, N., Do, A.V., Femino, J.E., Martin, J.A., Petersen, E., *et al.* (2017) Regeneration of Bone Using Nanoplex Delivery of FGF-2 and BMP-2 Genes in Diaphyseal Long Bone Radial Defects in a Diabetic Rabbit Model. *Journal of Controlled Release*, **248**, 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.008>
- [42] Herberg, S., McDermott, A.M., Dang, P.N., Alt, D.S., Tang, R., Dawahare, J.H., *et al.* (2019) Combinatorial morphogenetic and Mechanical Cues to Mimic Bone Development for Defect Repair. *Science Advances*, **5**, Article No. eaax2476. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax2476>
- [43] Peichl, P., Holzer, L.A., Maier, R. and Holzer, G. (2011) Parathyroid Hormone 1-84 Accelerates Fracture-Healing in Pubic Bones of Elderly Osteoporotic Women. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **93**, 1583-1587. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01379>
- [44] Miller, P.D., Hattersley, G., Riis, B.J., Williams, G.C., Lau, E., Russo, L.A., *et al.* (2016) Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **316**, 722-733. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11136>
- [45] Fu, X., Liu, G., Halim, A., Ju, Y., Luo, Q. and Song, G. (2019) Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells*, **8**, Article No. 784. <https://doi.org/10.3390/cells8080784>
- [46] Garg, P., Mazur, M.M., Buck, A.C., Wandtke, M.E., Liu, J. and Ebraheim, N.A. (2017) Prospective Review of Mesenchymal Stem Cells Differentiation into Osteoblasts. *Orthopaedic Surgery*, **9**, 13-19. <https://doi.org/10.1111/os.12304>
- [47] Ding, D.C., Chang, Y.H., Shyu, W.C. and Lin, S.-Z. (2015) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: A New Era for Stem Cell Therapy. *Cell Transplantation*, **24**, 339-347. <https://doi.org/10.3727/096368915X686841>
- [48] Li, N., Song, J., Zhu, G., Li, X., Liu, L., Shi, X., *et al.* (2016) Periosteum Tissue Engineering—A Review. *Biomaterials Science*, **4**, 1554-1561. <https://doi.org/10.1039/C6BM00481D>
- [49] Wang, X., Chu, W., Zhuang, Y., *et al.* (2019) Bone Mesenchymal Stem Cell-Enriched  $\beta$ -Tricalcium Phosphate Scaffold Processed by the Screen-Enrich-Combine Circulating System Promotes Regeneration of Diaphyseal Bone Nonunion. *Cell Transplant*, **28**, 212-223. <https://doi.org/10.1177/0963689718818096>
- [50] Friedlaender, G.E., Perry, C.R., Cole, J.D., Cook, S.D., Cierny, G., Muschler, G.F., *et al.* (2001) Osteogenic protein-1 (Bone Morphogenetic Protein-7) in the Treatment of Tibial Nonunions. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **83**, S151-S158. <https://doi.org/10.2106/00004623-200100002-00010>
- [51] Tseng, S.S., Lee, M.A. and Reddi, A.H. (2008) Nonunions and the Potential of Stem Cells in Fracture-Healing. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **90**, 92-98. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01192>
- [52] Novicoff, W.M., Manaswi, A., Hogan, M.V., Brubaker, S.M., Mihalko, W.M., Saleh, K.J., *et al.* (2008) Critical Analysis of the Evidence for Current Technologies in Bone-Healing and Repair. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **90**, 85-91. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01521>
- [53] Radomsky, M.L., Thompson, A.Y., Spiro, R.C. and Poser, J. (1998) Potential Role of Fibroblast Growth Factor in Enhancement of Fracture Healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **355**, S283-S293. <https://doi.org/10.1097/00003086-199810001-00029>
- [54] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 骨科实用学[M]. 第4版. 北京: 人民军医出版社, 2015.
- [55] Carofino, B.C. and Lieberman, J.R. (2008) Gene Therapy Applications for Fracture-Healing. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **90**, 99-110. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01546>
- [56] Rosa, N., Marta, M., Vaz, M., Tavares, S.M.O., Simoes, R., Magalhães, F.D., *et al.* (2019) Intramedullary Nailing Biomechanics: Evolution and Challenges. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H*, **233**, 295-308. <https://doi.org/10.1177/0954411919827044>
- [57] 黄正. 扩髓治疗骨折不愈合的生物学机理研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2007.
- [58] 唐三元, 杨辉. 髓内钉治疗长骨骨折扩髓与不扩髓的争论[J]. 生物骨科材料与临床, 2004, 1(1): 25-28.