

骨缺损治疗方法综述

周邦瑜¹, 刘飞飞², 任莉荣², 阮玉山², 李绍波^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院脊柱外科, 云南 大理

收稿日期: 2022年3月28日; 录用日期: 2022年4月23日; 发布日期: 2022年5月5日

摘要

目前因为交通事故、创伤、感染等因素导致的骨缺损越来越常见, 骨缺损的治疗负担仍然很大, 这些损伤具有重要深远的临床和经济社会影响。长期受到并发症和再手术发生率高以及功能结果差的限制, 其治疗仍存在困难。对于骨缺损的治疗手段也是备受关注, 传统的治疗方式主要是骨移植手术, 而随着现代技术的不断发展, 也出现了一些先进的治疗技术, 比如Masquelet技术、Ilizarov骨搬移技术、组织工程骨技术、基因疗法等。本篇文章就目前现有的一些治疗研究方法进行了综述, 为临床治疗提供一些治疗思路。

关键词

骨缺损, 骨移植, Masquelet技术, 组织工程骨技术, Ilizarov技术

Review on the Treatment of Bone Defects

Bangyu Zhou¹, Feifei Liu², Lirong Ren², Yushan Ruan², Shaobo Li^{2*}

¹Clinical Medical College of Dali University, Dali Yunnan

²Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Mar. 28th, 2022; accepted: Apr. 23rd, 2022; published: May 5th, 2022

Abstract

At present, bone defects caused by traffic accidents, trauma, infection and other factors are becoming more and more common, and the treatment burden of bone defects is still great. These injuries have important and far-reaching clinical, economic and social effects. Limited by the high incidence of complications, reoperation and poor functional results for a long time, its treatment is still difficult. The treatment of bone defects has also attracted much attention. The traditional

*通讯作者。

treatment method is mainly bone transplantation. With the continuous development of modern technology, some advanced treatment technologies have emerged, such as masquelet technology, Ilizarov bone transfer technique, Tissue engineering, bone technology and gene therapy. This article reviews some existing treatment research methods, and provides some treatment ideas for clinical treatment.

Keywords

Bone Defect, Bone Transplantation, Masquelet Technology, Tissue Engineering Bone Technology, Ilizarov Technology

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

骨缺损的定义是部分骨丢失，一小部分骨缺损可以自行修复，但是缺损长度过长，会导致缺损部位不愈合，这是临床常见病，四肢骨缺损最为常见[1]。有很多的因素直接或间接造成骨缺损，如创伤、感染、骨不愈合、骨质进行吸收、先天免疫性疾病、骨肿瘤切除、继发性功能损伤等不同原因的致伤行为因素影响导致的骨质缺失。治疗起来相对比较困难，目前主要的修复骨缺损的方法有骨移植手术、Masquelet 技术、Ilizarov 骨搬移技术、组织工程骨技术、基因疗法等治疗方法。

2. 骨移植

骨移植是骨缺损的传统治疗研究方法，一般可以分为使用自体骨移植，异体骨移植进行骨移植。这两大研究方法同时也是骨移植手术运用较多的方法。

2.1. 自体骨移植

自体骨是骨移植在临床治疗中最常用的材料。一些研究人员表明，自体骨有良好的成骨诱导、成骨生成和成骨传递的功能[2]。就目前而言，自体骨移植通常也被看作是骨移植术的金标准[3]。上肢进行手术的移植患者自体骨来源也很多，取材方法可以直接来源于髌骨、腓骨、股骨远端、桡骨远端、尺骨近端、肩胛骨、掌骨等部位，最常见的来源主要包括髌骨和桡骨远端[4]。唐陵等[5]通过自体髌骨移植治疗开放性掌指骨缺损 35 例取得较好的治疗效果。雷子雄等[6]采用定制节段人工假体结合大节段结构骨移植重建骨干恶性肿瘤切除后骨缺损 6 例，其中 4 例采用自体游离腓骨移植。术后可以通过化疗等辅助药物治疗，得到一个不错的疗效。同时 AZI M 等[7]通过 meta 分析证明了自体移植治疗骨缺损的有效性。自体骨移植同时也会产生一些并发症，如骨量不足、运步不协调、内部应力性骨折、神经损害、感染、失血过多和长期慢性疼痛[8]。尽管自体骨移植伴随着相应的并发症，但由于操作简便容易、效果明确，故而在临床上已有较广泛的运用[9]。

2.2. 异体骨移植

宁钰等人[10]提到通过同种异体骨的起源，可分出同种异体骨和异种异体骨，分别来源于尸体进行捐赠和动物尸骨来源。同种异体骨比起自体骨骼的优点就是获得的方式广泛，并且因为同种异体骨骼的来源不需要从自身获得，所以减少手术时间，也因此大大减少了不必要的伤害，降低感染风险。但其低的

骨组织相容性有排斥反应,因此存在一定的不足[11]。王国伟等[12]经过分析,对比冷冻和脱钙冻干的同种异体骨转移物进行修补后,兔桡骨所缺失的成骨力量和生物工程力学特性表明通过这两个方法进行修补在一定程度上都能够抑制异体骨的抗原性,减少一些排斥反应。但它也会在一定程度上破坏细胞,使骨头的传导性和诱导性降低。即使破坏不是很严重,但是单独这样治疗也有局限性,因此,我们需要结合其他方法进行综合治疗。

3. Masquelet 技术

Masquelet 技术又名“膜诱导技术(induced membrane technique, IMT)”,IMT 常用于大段骨缺失骨缺损的治疗[9] [11] [13]。Masquelet [13]利用 IMT 技术对 35 例生长骨头缺失的一系列重建,骨骼缺失长度最低至 5 cm,最高达到 35 cm,通过治疗,患者平均在 8.5 个月可以正常行走。同样的方法在上肢的治疗中 Walker M.等[14]总结了运用 IMT 重建前臂节段性骨缺损,对运用 IMT 技术重建前臂节段性骨缺损的病例进行了分析、观察和随访。他们发现了即使受感染的骨不连,前臂的节段性缺损也可以通过使用 IMT 可靠地进行重建,疗效比较显著。IMT 治疗第一步是将骨骼和相关的软组织进行彻底的清创,然后在骨骼的缺失部位用聚甲基丙烯酸甲酯水泥进行填充,并采用内外固定稳定肢体;第二步则先将聚甲基丙烯酸甲酯水泥除去,并植入诱导膜[15]。Mühlhäusser J.等[16]对 8 例采用 IMT 治疗的开放性和感染性胫骨骨折伴骨缺损的患者的数据进行了回顾性研究,对在这组严重的开放性和感染性胫骨骨折治疗组中,8 名患者中有 7 名在临床和放射学上均痊愈。所有患者均具有完全负重的临床治愈能力,疗效比较显著。Villemagne T. [17]等人对骨肿瘤的儿童患者进行了研究,其中包括了 6 例尤因肉瘤和 6 例骨肉瘤,这 12 个病人在使用 IMT 进行的手术处理后都进行了新辅助化疗和旧辅助化疗,其中 2 例还进行了旧辅助放疗,在进行随访后,未见复发。在第二阶段手术后,下肢手术的 11 例患者承受了 4.1 个月的负重。其中并发症很多,有 7 个骨不连(4 个单灶和 3 个双灶),也有部分骨折。虽然并发症是显而易见的,但这些结果在儿童骨肿瘤中是有希望的。Mansour T.等[18]回顾性研究了 9 例 IMT 治疗的病例其中包括先天性假关节 3 例,胫骨假关节 1 例,胫骨尤文肉瘤 1 例,尺骨尤文肉瘤 1 例,胫骨骨肉瘤 1 例,腓骨骨肉瘤 1 例,慢性弥漫性胫骨骨髓炎 1 例。取得具有一定的治疗作用效果。从中可以看出 IMT 方法简单,适应证广泛,疗效也可以确定,被广泛的应用于创伤性骨缺陷、感染性骨缺损、肿瘤性骨缺陷、先天性骨骼残缺等疾病的治疗[13] [14] [16] [17] [18]。

4. Ilizarov 骨搬移技术

牵张成骨技术是 1989 年由 Ilizarov G. [19]教授提出的技术方法,主要的机制是受到一个稳定牵引力作用下,进一步激活了机体的再生信号刺激组织细胞。在这种牵张的作用下组织缓慢分裂,再生,生长旺盛,把骨头拉到生理极限。在压力下,会促进骨骼系统以及它所附属的肌腱、筋膜、血管和神经的同步生长。这项技术对于严重缺损的肢体组织有一定的修复作用,促使使组织能够自我修复和再生修复。Ilizarov 骨移植术是牵拉成骨技术的一部分。蒋守海等[20]对 36 例胫骨长段骨髓炎导致的骨缺损运用了 Ilizarov 技术修复,该方法首先就是先进行小部分的截骨,然后通过外部安装环形外固定支架及骨搬移装置,连续、稳定、缓慢的增加牵引的长度和力度,使得骨搬移的过程慢慢进行,从而达到愈合的目的。使用同样的技术方法钟甫华等[21]对 37 例肢创伤后严重复杂感染长段骨缺损使用了 Ilizarov 骨搬移技术治疗,其方法创伤面积较小,手术简单,并发症相对较少,取得良好效果。国外研究者 Meselhy M.等[22]对 14 例由于创伤或严重的软组织损害引起的感染而造成的大的胫骨缺损病例进行了治疗。第一阶段,先把受到感染的硬件和坏死骨去除,使用单平面分析伊利萨洛夫外固定架或霍夫曼外固定架外固定时间直至出现软组织损伤愈合;第二阶段在两种不同类型的胫骨节段性缺失的皮肤和软组织以及愈合情况之

后,使用 Ilizarov 外固定器去除单平面固定器;第三阶段当腓骨支撑集中时,再转移部分腓骨的两端进行自体骨移植,以促进患者胫骨和腓骨端之间的结合。在所有患者治疗达到缺损部位联合治疗后,得出结论:从 Ilizarov 外固定架中逐渐转移腓骨是治疗创伤和感染后胫骨大骨缺损是可靠的技术。应用 Ilizarov 外环骨移技术是治疗大面积缺损是一种微创、可靠的方法,随着科技和经济的高速发展,如何利用 Ilizarov 技术进行综合治疗也是值得去探索。

5. 组织工程骨技术

近几年来技术在不断的创新发展,在骨缺损的治疗中运用了一个组织建设工程技术,这便是组织工程骨技术,其主要的方法就是提取出种子细胞,通过对于外界环境特殊的技术支持培养出大量的种子细胞,然后把培养出来的种子细胞置放在支架上,接着把带有种子细胞的支架放入到骨缺损的位置,支架会随着人工种子细胞的成熟开始发生降解,使其骨组织生长而达到骨缺损愈合的目的[1]。种子细胞、支撑材料、生长因子是组织工程骨技术的主要三种要素,支撑材料还包括了人工合成材料和自然衍生材料。骨细胞、炎症细胞和血小板生成,在骨骼的愈合过程中释放生长因子,促进骨的愈合[23]。目前而言骨组织工程技术的发展没有得到广泛的使用,其原因便是种子细胞来源的问题,还有一个就是骨组织工程技术的过程也较为复杂。因此,一些研究人员对大鼠进行了研究,结果表明,CGRP 基因修饰中的骨髓间充质干细胞是组织工程修复骨缺损的有效种子细胞[24]。还对细胞进行了研究,表明腺病毒载体修饰的内皮细胞含有拷贝的缺氧反应元件和人血管内皮生长因子可以作为骨组织工程的新种子细胞[25]。由此可见,以后组织骨工程技术骨修复中种子细胞的来源已经有了解决的方式。针对如何解决复杂的组织工程骨技术过程,Wu 等[26]提出了基于可注射骨组织的构建策略和基于成骨细胞片的构建策略。通过实验研究得出结论成骨的微组织发展具有更高的细胞可以利用效率和更好的修复效果。该技术一定程度上解决了骨组织建设工程的困难,但是比较局限,需要进一步优化。但成骨性微组织进行修复策略将是解决较大节段性骨缺损问题的一种可以更有前途的临床应用策略。

6. 基因疗法

基因治疗是指通过把基因导入或者是载体受体细胞骨细胞内,通过基因调控可以有效的诱导骨细胞的生长,从而修复骨缺损,治疗骨缺损。骨缺损的基因进行治疗修复骨缺损主要是通过研究生物技术载体,骨诱导因子,目的基因工程以及靶向细胞等[10]。方法一般分为体内法和体外法。体内法是将目的基因直接输入人体,然后进入目标细胞内进行表达,而体外法是将目的基因由体外导入靶细胞,然后再放回人体中进行表达。两种方式方法最重要的都是需要将目的基因送入体内才能进一步表达从而发挥积极作用[27]。近几年,多数学者对成骨相关生长因子骨形态发生蛋白(BMP)的研究也比较多,该因子也是骨缺损治疗中研究比较多的因子[28] [29] [30]。Alluri R.等[31]对大鼠进行了使用 3D 打印支架进行区域基因治疗以治愈大鼠模型中的关键尺寸骨缺损的实验,实验表明通过转导的大鼠骨髓细胞与骨传导 3D 打印支架相结合,区域基因疗法诱导的 BMP-2 过表达可以治愈动物模型中的临界股骨缺损。大多数动物实验证明,基因治疗对骨组织修复有良好的效果,但临床应用仍存在一定的风险,其安全性有待进一步的方法验证,还需要更多的学者进行研究和探索。

7. 小结

导致骨缺损的原因众多,治疗起来也相对比较困难。但现在修复骨缺损的方法越来越多,更传统的方式是骨骼移植,自体骨移植也被一致视为是“金标准”。随着目前科技的发展,骨移植的材料目前除了自体骨和异体骨外有其他的一些骨移植的新材料可以替代传统材料[32]。但是由于骨移植术的不足,因

此也需要其他的治疗技术。单靠植骨治疗长骨很难达到满意的结果。而 Masquelet 技术和 Ilizarov 骨搬移技术填补了这样的一个缺陷,也有人认为在治疗创伤性、骨髓炎等因素影响的下肢节段性骨缺损中, Ilizarov 骨搬移技术和 Masquelet 技术均可以获得令人满意的治疗结果,而 Masquelet 技术具有更好的治疗结果,尤其是在股骨病例中。在肢体畸形的情况下应首选 Ilizarov 骨搬移技术,而在关节周围骨缺损的情况下, Masquelet 技术可能是更好的选择[33]。因此手术个体化的治疗很重要。组织工程骨技术和基因疗法对于提高治疗骨缺损效果而言是比较有前景的治疗方法,虽然也有多种重要原因未得到社会广泛的使用,但是给骨缺损的治疗带来了新的技术和新的希望。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目,项目编号:2022Y865。

参考文献

- [1] 秦宇星, 任前贵, 沈佩锋. 组织工程骨技术治疗骨缺损的优越性[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(24): 3877-3882.
- [2] 张萌, 张慎. 自体与同种异体骨软骨移植治疗软骨缺损研究进展[J]. 医学临床研究, 2012, 29(5): 948-951.
- [3] Miller, C. and Chiodo, C. (2016) Autologous Bone Graft in Foot and Ankle Surgery. *Foot and Ankle Clinics*, **21**, 825-837. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2016.07.007>
- [4] Klifto, C.S., Gandi, S.D. and Sapienza, A. (2018) Bone Graft Options in Upper-Extremity Surgery. *The Journal of Hand Surgery*, **43**, 755-761.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2018.03.055>
- [5] 唐陵, 金国栋, 曾永文, 等. 二期自体髂骨移植治疗开放性掌指骨缺损 35 例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(6): 78-80.
- [6] 雷紫雄, 李浩淼, 陆明, 等. 定制节段人工假体复合结构骨移植重建骨干肿瘤术后大段骨缺损的临床研究[J]. 骨科, 2019, 10(4): 266-272.
- [7] Azi, M., Aprato, A., Santi, I., et al. (2016) Autologous Bone Graft in the Treatment of Post-Traumatic Bone Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **17**, Article No. 465. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1312-4>
- [8] 王体惠, 王旭, 王晓露, 等. 两种方法处理 Rand II 型胫骨平台骨缺损全膝关节置换的对比[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(18): 1652-1657.
- [9] 杨思敏, 王新卫. 自体骨移植修复骨缺损的临床研究进展[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(9): 945-948.
- [10] 宁钰, 赵红斌. 骨缺损修复方法的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019(50): 115.
- [11] 邢浩, 张永红, 王栋. 长骨大段骨缺损修复方法的优势与不足[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(3): 426-430.
- [12] 王国伟, 刘伟, 魏延明, 等. 兔冷冻与脱钙冻干异体骨修复骨缺损的比较[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(17): 1596-1599.
- [13] Masquelet, A.C. (2003) Muscle Reconstruction in Reconstructive Surgery: Soft Tissue Repair and Long Bone Reconstruction. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **388**, 344-346. <https://doi.org/10.1007/s00423-003-0379-1>
- [14] Walker, M., Sharareh, B. and Mitchell, S. (2019) Masquelet Reconstruction for Posttraumatic Segmental Bone Defects in the Forearm. *The Journal of Hand Surgery*, **44**, 342.e1-342.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2018.07.003>
- [15] Saxer, F. and Eckardt, H. (2017) Reconstruction of Osseous Defects Using the Masquelet Technique. *Der Orthopade*, **46**, 665-672. <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3443-1>
- [16] Mühlhäusser, J., Winkler, J., Babst, R., et al. (2017) Infected Tibia Defect Fractures Treated with the Masquelet Technique. *Medicine*, **96**, e6948. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006948>
- [17] Villemagne, T., Bonnard, C., Accadbled, F., et al. (2011) Intercalary Segmental Reconstruction of Long Bones after Malignant Bone Tumor Resection Using Primary Methyl Methacrylate Cement Spacer Interposition and Secondary Bone Grafting: The Induced Membrane Technique. *Journal of Pediatric Orthopedics*, **31**, 570-576. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e31821ffa82>
- [18] Mansour, T. and Ghanem, I. (2017) Preliminary Results of the Induced Membrane Technique for the Reconstruction of Large Bone Defects. *Journal of Pediatric Orthopedics*, **37**, e67-e74. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000663>
- [19] Ilizarov, G. (1989) The Tension-Stress Effect on the Genesis and Growth of Tissues. Part I. The Influence of Stability

- of Fixation and Soft-Tissue Preservation. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **238**, 249-281. <https://doi.org/10.1097/00003086-198901000-00038>
- [20] 蒋守海, 董长红, 周立国, 等. 应用 Ilizarov 技术修复胫骨长段骨髓炎骨缺损 36 例[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(18): 1699-1702.
- [21] 钟甫华, 张春, 郭峭峰, 沈立锋, 等. Ilizarov 骨搬运技术治疗下肢创伤后严重复杂感染长段骨缺损[J]. 浙江医学, 2019, 41(5): 449-452.
- [22] Meselhy, M., Singer, M., Halawa, A., *et al.* (2018) Gradual Fibular Transfer by Ilizarov External Fixator in Post-Traumatic and Post-Infection Large Tibial Bone Defects. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, **138**, 653-660. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-2895-z>
- [23] 夏天卫, 刘金柱, 施乐, 等. 组织工程技术在股骨头坏死治疗应用中的新理念[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(18): 2919-2925.
- [24] Yu, X., Liu, S., Chen, X., *et al.* (2019) Calcitonin Gene Related Peptide Gene-Modified Rat Bone Mesenchymal Stem Cells Are Effective Seed Cells in Tissue Engineering to Repair Skull Defects. *Histology and Histopathology*, **34**, 1229-1241.
- [25] Song, X., Shi, L., Chen, L., *et al.* (2017) Endothelial Cells Modified by Adenovirus Vector Containing Nine Copies Hypoxia Response Elements and Human Vascular Endothelial Growth Factor as the Novel Seed Cells for Bone Tissue Engineering. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **49**, 973-978. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmx101>
- [26] Wu, D., Wang, Z., Wang, J., *et al.* (2018) Development of a Micro-Tissue-Mediated Injectable Bone Tissue Engineering Strategy for Large Segmental Bone Defect Treatment. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, 331. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1064-1>
- [27] 张志翔, 徐恋祎. 基因治疗用于骨组织工程的研究进展[J]. 临床口腔医学杂志, 2020, 36(3): 180-184.
- [28] Wang, X., Li, Y., Han, R., *et al.* (2014) Demineralized Bone Matrix Combined Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, Bone Morphogenetic Protein-2 and Transforming Growth Factor- β 3 Gene Promoted Pig Cartilage Defect Repair. *PLoS ONE*, **9**, e116061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116061>
- [29] Bakshi, R., Hokugo, A., Khalil, D., *et al.* (2020) A Chemotactic Functional Scaffold with VEGF-Releasing Peptide Amphiphiles Facilitates Bone Regeneration by BMP-2 in Large-Scale Rodent Cranial Defect Model. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **147**, 386-397. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007551>
- [30] Raina, D., Matuszewski, L., Vater, C., *et al.* (2020) A Facile One-Stage Treatment of Critical Bone Defects Using a Calcium Sulfate/Hydroxyapatite Biomaterial Providing Spatiotemporal Delivery of Bone Morphogenetic Protein-2 and Zoledronic Acid. *Science Advances*, **6**, eabc1779. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1779>
- [31] Alluri, R., Song, X., Bougioukli, S., *et al.* (2019) Regional Gene Therapy with 3D Printed Scaffolds to Heal Critical Sized Bone Defects in a Rat Model. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **107**, 2174-2182. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36727>
- [32] 魏晨旭, 何怡文, 王聘, 等. 组织工程学中骨修复材料的研究热点与进展[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(10): 1615-1621.
- [33] Tong, K., Zhong, Z., Peng, Y., *et al.* (2017) Masquelet Technique versus Ilizarov Bone Transport for Reconstruction of Lower Extremity Bone Defects Following Posttraumatic Osteomyelitis. *Injury*, **48**, 1616-1622. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.03.042>