骨科学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001112

长骨骨不连的研究进展

殷　建[1],殷照阳[2]

（1. 南京医科大学附属江宁医院骨科,南京　211100;2. 徐州医科大学附属连云港市第一人民医院骨科,连云港　222000）

【摘　要】长骨骨不连是骨科医生常需面对的一个棘手问题。目前 Weber-Cech 分类法仍是临床上最常用的分类标准,骨不连的诊断仍以美国 FDA 的骨不连标准最为多用。对不同类型的骨不连,治疗方法也不尽相同。近些年国内外对骨不连做了更深入的研究,在传统的髓内钉、钢板螺钉、外固定架等手术治疗基础上提出了一些新的理念和方法,如干细胞移植及基因治疗等。本文总结目前已发表的文献,以期为临床医生更进一步研究骨不连以及临床上选择正确合理的治疗方法提供参考。

【关键词】骨不连;诊断;治疗;髓内钉;骨髓移植

【中图分类号】R64　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-01-05

作者介绍:殷　建,Email:yinjian0511@163.com,
研究方向:骨折不愈合和脊柱脊髓损伤。

通信作者:殷照阳,Email:yinzhaoyangyan@163.com。

基金项目:连云港市社会发展计划资助项目(编号:连云港科技局 ZD1405)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161215.1616.090.html (2016-12-15)

[23] 连鸿凯,黄金承. 不同手术方式治疗闭合性胫骨干骨折的疗效比较[J]. 中国修复重建外科杂志,2015,29(9):1067-1071.

[24] Park KC,Oh CW,Byun YS,et al. Intramedullary nailing versus submuscular plating in adolescent femoral fracture[J]. Injury,2012,43(6):870-875.

[25] Tejwani NC,Polonet D,Wolinsky PR. Controversies in the intramedullary nailing of proximal and distal tibia fractures[J]. Instr Course Lect,2015,64:175-183.

[26] He GC,Wang HS,Wang QF,et al. Effect of minimally invasive percutaneous plates versus interlocking intramedullary nailing in tibial shaft treatment for fractures in adults:a meta-analysis[J]. Clinics(Sao Paulo),2014,69(4):234-240.

[27] Minhas SV,Ho BS,Switaj PJ,et al. A comparison of 30-day complications following plate fixation versus intramedullary nailing of closed extra-articular tibia fractures[J]. Injury,2015,46(4):734-739.

[28] Mauffrey C,McGuinness K,Parsons N,et al. A randomised pilot trial of "locking plate" fixation versus intramedullary nailing for extra-articular fractures of the distal tibia[J]. J Bone Joint Surg Br,2012,94(5):704-708.

[29] Vallier HA,Le TT,Bedi A. Radiographic and clinical comparisons of distal tibia shaft fractures(4 to 11 cm proximal to the plafond):plating versus intramedullary nailing[J]. J Orthop Trauma,2008,22(5):307-311.

[30] 王　丹,翟俊霞,牟振云,等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(10):1115-1118.

[31] Vallier HA,Cureton BA,Patterson BM. Factors influencing functional outcomes after distal tibia shaft fractures[J]. J Orthop Trauma,2012,26(3):178-183.

[32] Yang SW,Tzeng HM,Chou YJ,et al. Treatment of distal tibial metaphyseal fractures:plating versus shortened intramedullary nailing[J]. Injury,2006,37(6):531-535.

[33] Larsen P,Elsoe R,Hansen SH,et al. Incidence and epidemiology of tibial shaft fractures[J]. Injury,2015,46(4):746-750.

[34] Xue XH,Yan SG,Cai XZ,et al. Intramedullary nailing versus plating for extra-articular distal tibial metaphyseal fracture:a systematic review and meta-analysis[J]. Injury,2014,45(4):667-676.

[35] Yu J,Li L,Wang T,et al. Intramedullary nail versus plate treatments for distal tibial fractures:a meta-analysis[J]. Int J Surg,2015,16(Pt A):60-68.

[36] Kuo LT,Chi CC,Chuang CH. Surgical interventions for treating distal tibial metaphyseal fractures in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev,2015,3:CD010261.

[37] Kuhn S,Greenfield J,Arand C,et al. Treatment of distal intraarticular tibial fractures:a biomechanical evaluation of intramedullary nailing vs. angle-stable plate osteosynthesis[J]. Injury,2015,46(S4):99-103.

[38] Chen HW,Liu GD,Ou S,et al. Comparison of three fixations for tibial plateau fractures by biomechanical study and radiographic observation[J]. Int J Surg,2015,13:292-296.

（责任编辑:冉明会）

Research progress of long bone nonunion

Yin Jian[1], *Yin Zhaoyang*[2]

(*1. Department of Orthopaedics, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University;*

2. Department of Orthopaedics, Lianyungang First People's Hospital)

【Abstract】Long bones nonunion is a difficult problem which clinicians need to face currently. The most commonly used classification criteria by clinicians is Weber-Cech classification. The most commonly used diagnosis standard of bone nonunion is established by US Food and Drug Administration. Different types of bone nonunion need different treatment methods. In recent years much has been done on long bone nonunion both at home and abroad, some new ideas and methods were raised on the basis of the traditional intramedullary nail, plate and screw and external fixation operation therapy, including stem cell transplantation and gene therapy. Latest literature has been summarized so as to provide reference for clinicians to make further study for bone nonunion and to choose correct and reasonable treatment for patients.

【Key words】bone nonunion; diagnosis; treatment; intramedullary nail; bone marrow transplantation

近年来，随着医疗理念及技术的进步，临床上对骨折的治愈率逐年提高，但是由于创伤的复杂性及疾病的难治性，骨不连仍然是临床医生面临的一个棘手问题。资料显示在美国有 5%~10%的骨折患者会最终发展为骨不连[1]，德国每年 80 万骨折治疗患者中，约 10%可能会出现延迟愈合或不愈合[2]。近些年国内外对骨不连的发生机制和治疗方法做了大量的研究，提出了一些新的理念和方法，其中机械稳定和血供仍被认为是治疗骨不连的重要条件[3]。本文就骨不连的分类、成因、诊断和治疗作一综述，以期为临床上更好地治疗患者提供参考。

1 骨不连的成因

骨不连是指骨折的修复过程完全停止，并出现骨端硬化、髓腔封闭甚至断端间形成类似关节样改变等。而难治性骨不连(refractory nonunion, RN)是指骨不连经过多次切开复位和内固定、植骨或运用带血运骨瓣、骨膜瓣移植等治疗后仍然不能连接者，其成因包括局部因素及全身因素等。

1.1 局部因素

局部因素是骨折处的血供破坏时造成骨不连的根本因素，包括以下几种：①感染：感染可致软组织和骨组织坏死，血管再生缓慢，成骨作用也受到抑制[4]。②骨折的类型：开放性骨折、多节段骨折及粉碎性骨折常伴有软组织的广泛捻挫伤，甚至有血管神经的损伤、骨缺损、关节脱位等，最终导致血肿机化时间延长，新生的血管形成缓慢，软骨内成骨减缓。③固定不牢靠或固定时间过短：在骨折愈合时受到剪切、旋转等不利于骨折愈合的应力时，新生血管的形成和软组织的愈合会受到破坏，骨折的愈合变得迟缓，甚至停止。骨折的纵向挤压力则可促进骨折愈合。微动对骨折愈合过程无影响。④医源性因素：反复手法复位可加重局部软组织和骨膜的损伤。Heppenstall[5]数据显示，临床中骨干骨折后骨不连的发生率约为 5%，主要是由医源性因素导致。Arslan 等[6]研究发现，虽然儿童骨折愈合能力强，但儿童长骨骨不连并非罕见，即使在恰当的治疗后仍会发生骨不连，这或许和儿童的依从性相关。

1.2 全身因素

骨不连的全身因素很多，如年龄，是否患有糖尿病[7]、骨质疏松、动脉粥样硬化等疾病，以及放射治疗和药物等。代谢性骨病及骨转移瘤所致的病理性骨折，也可影响骨折愈合[8]。研究发现香烟中的尼古丁能够抑制血管生成和成骨细胞功能，对骨折愈合产生不利影响[9]。

2 骨不连的诊断及分类

目前骨不连的诊断一般根据原骨折端的局部症状如异常活动、疼痛、畸形等，结合影像学检查示骨折端光滑、硬化及假关节形成等做出诊断。FDA 骨不连的标准：骨折 9 个月仍未达到骨性愈合，并且连续经过 3 个月治疗仍没有骨折愈合迹象。但是这个标准适用于长骨骨干骨折，并不适用于所有骨折，股骨颈骨折后 3 个月不愈合即诊断为股骨颈骨不连。

Weber-Cech 分类法是目前临床上最常用的骨不连分类方法，按组织反应性可分为：营养不良性骨不连、感染性骨不连、肥大性骨不连、萎缩性骨不连和滑膜性假关节等。

2.1 营养不良性骨不连

由于骨折断端间的接触过少而影响了骨痂的形成。但骨折端血供比较充分。

2.2 感染性骨不连

感染性骨不连常造成难以忍受的疼痛，涉及感染和骨不连两大难题，是骨不连中最为棘手的问题。治疗包括控制感染，促进骨折愈合，最大限度恢复肢体的功能。

2.3 肥大性骨不连

主要由骨折端的不稳定造成，骨折断端的成骨过程未被破坏，骨折断端血供良好，骨折端有足量的骨痂形成，但没有形成骨桥。

2.4 萎缩性骨不连

骨折断端缺乏足够的血供和成骨生物学活动，没有或者很少有骨痂形成，成骨能力不足，常需要生物学和力学性手段共同干预。严重者由于骨吸收的缘故，骨折端呈铅笔样改变。RN 几乎都发生在萎缩性骨不连病例中。随着微血管检测技术的提高，Santavirta 等[10]通过免疫病理学研究了 10 例萎缩性骨不连，发现断端间有毛细血管、临时的营养血管、散在的后微静脉等，所以有些学者认为萎缩性骨不连的断端血供其实并未减少[11]，甚至优于肥大性骨不连[12]。大多数学者认为萎缩性骨不连在固定骨折时需要植骨[13-16]。

2.5 滑膜性假关节

髓腔被滑膜样组织封闭，形成假关节囊，内有滑液。

3 骨不连的治疗

骨折愈合两个基本条件是良好的血供及骨折端的稳定，其中稳定性是关键，血运的恢复重建，也取决于稳定的力学环境。骨不连的治疗包括手术治疗和非手术治疗。手术仍是目前治疗骨不连最主要的方法，手术中对骨折端处理的好坏是手术是否成功的重要因素。

手术治疗的方式主要包括髓内钉技术、钢板螺钉内固定、外固定支架固定术、骨移植等，目前这些技术都已运用于临床。部分非手术治疗方法已成功应用于临床并取得较为理想的疗效，而部分非手术治疗的方法是否具有临床疗效目前尚未得到证实。目前已证明具有临床疗效的方法有电刺激治疗、骨生长因子注射疗法等，其中重组人类骨形态发生蛋白 2/7(recombinant human bone morphogenetic protein，rhBMP2/7)已被美国 FDA 批准用于临床治疗。已开始尝试用于临床的治疗方法包括超声波刺激治疗、骨髓及干细胞移植等。正处于实验研究阶段，可能具有临床应用前景的方法有体外冲击波治疗、高压氧(hyperbaric oxygen，HBO)治疗及基因治疗等。

3.1 已正式应用于临床的方法

3.1.1 .髓内钉固定术 带锁髓内钉适用于长骨骨不连，如胫骨、股骨等，具有以下优点：①属于轴心固定，可防止骨折移位和旋转，便于早期功能锻炼。髓内钉能动静结合，动力化可以使骨折断端承重，使骨折端产生动力加压作用，可提供骨痂生长所需的生理刺激，促进骨折愈合，扩髓同时所产生的骨泥还具有内植骨作用。②手术对骨折端的软组织剥离破坏少，血运破坏较小，有利于植骨的爬行和骨折愈合。③可同时行截骨矫正骨折端畸形。④术后可早期负重，避免出现“应力遮挡”的晚期效应。扩髓破坏髓内血运是暂时的，术后能迅速恢复。目前多主张用动力性扩髓交锁髓内针，以增加骨折断端的稳定性。对于股骨、胫骨等髓腔较大者，可采用阻挡钉技术。曾有感染或活动性感染者为髓内钉固定的禁忌证。

3.1.2 钢板螺钉内固定术 普通钢板利用骨与钢板之间的摩擦力实现骨折端的加压固定，内固定之前需对钢板进行塑形，由于钢板与骨表面紧密接触，钢板下骨膜的血供会受到影响。锁定加压接骨板(locking compression plate，LCP)是一种微创接骨板技术，由普通加压钢板的动力加压孔和锁定螺丝钉的锁定孔两部分组成。普通螺钉的作用是对骨折端的动力加压固定，锁定螺钉的作用是使钢板与骨干成为一体，增加骨折端的稳定性。LCP 钢板固定方式使接骨板和骨面之间不直接接触，保留了钢板下骨的血运，有利于骨折端愈合，避免了髓内钉治疗骨不连时造成骨端髓内、髓外血运的双重破坏[17]。另外，如果骨折端术前为外固定支架固定，那么使用钢板就可以避开原来外架螺钉的孔道[18]。

3.1.3 外固定支架固定术 外固定支架有单边、多边及环状等类型，相对于钢板外固定支架有其独特优势：①骨周围无钢板等异物，减少了异物对骨的刺激；②术中避免了开放手术对骨膜的损伤，有效避免了骨折周围骨膜血运的破坏，有利于骨折的愈合；③固定稳定，患肢可早期功能锻炼，有利于患肢关节的功能恢复；④外固定支架操作简单，易于取出。值得一提的是，Ilizarov 环形外架是治疗四肢骨不连、骨缺损、骨感染的一种有效方法。Gulabi 等[19]联合使用 Ilizarov 支架和髓内钉治疗 5 例胫骨缺损骨不连患者均获得良好成效。

3.1.4 骨移植 骨移植的作用包括成骨作用、骨传导和骨诱导作用，目前的观点认为骨缺损达 10 mm×6 mm×6 mm 时即需要通过骨移植来修复[20-21]。常用于移植的材料包括自体骨、同种异体骨组织、人工合成骨。自体骨具有成骨、骨传导和骨诱导的特性，同时含有成骨细胞，是用于骨移植的首选，但是自体骨有限，不能提供大量一致骨量。新鲜的异体骨移植可能存在免疫排斥，而干燥异体骨爬行替代时间较长，成骨能力差。带血管蒂骨移植在移植后仍有良好的血供，极大地提高了骨移植的成功率。根据骨不连及骨缺损情况不同选择不同的植骨方法：①骨折端周围植骨，适用于骨折端稳定且对位良好者。②单侧或双侧贴附植骨术，目前已经少用。③松质骨游离植骨，用于小于 3 cm 的骨缺损。④带蒂骨移植术。⑤骨搬运术，适用于大段骨缺损。

根据骨不连的类型不同选择最适合的手术方式。肥大性骨不连：由于骨折断端固定稳定性差，只需给予坚强的内固定而无须植骨，骨不连断端的软组织也尽量不要去除。感染性骨不连：有学者主张分期治疗，一期清创去除感染组织，二期治疗骨不连或骨缺损；有学者主张一期清创、植骨；Ilizarov 方法治疗感染性骨不连有其独特优势，同期清创、骨搬运治疗大段骨缺损。萎缩性骨不连：骨折断端血供差，骨折端硬化、萎缩，手术需将骨折断端间纤维组织、硬化组织去除，打通髓腔，松质骨植骨以重新获得断端间血供重建。滑膜性假关节的治疗需切除滑膜和关节囊组织，打通髓腔，然后通过骨移植获得骨重建。

3.1.5 电刺激治疗 临床治疗证实电刺激治疗对于肥大型骨不连骨愈合促进作用明显，对萎缩型骨不连效果较差[22]，因此目前主要用于不伴有骨折端畸形、骨缺损的肥大型骨不连患者。

3.2 已获得 FDA 批准的治疗方法

骨生长因子注射疗法。动物实验表明将骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein，BMP)、血管内皮生长因子(vas-

cular endothelial growth factor，VEGF）、转化生长因子家族（transforming growth factor，TGF-β）、血小板生长因子、生长因子、胰岛素样生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等注射到骨折端可以促进成骨。BMP 是广泛存在于骨基质中并且能够诱导间充质细胞分化为骨、软骨、韧带、肌腱和神经组织等，也可通过刺激成骨细胞分泌 VEGF 诱导内皮细胞形成血管。体内外实验都证实 BMP-2 有很强的促进成骨细胞分化的能力[23-24]。rhBMP2/7 已被美国 FDA 批准用于临床治疗。Schmökel 等[25]研究发现重组人非糖基化 BMP-2 具有诱导骨形成的作用。Conway 等[26]分别用 BMP-2 和 BMP-7 治疗长骨骨不连患者，发现二者对骨不连都有良好治疗效果，但 BMP-2 对长骨的治愈率要高于 BMP-7，患者愈合更快，且治疗费用仅为手术治疗费用的 1/4。

3.3 *尝试应用于临床或正处于实验研究阶段的治疗方法*

3.3.1 体外冲击波治疗 骨折端受到体外冲击波 3 周后成骨细胞活性可明显增强，表现为皮质骨变厚，骨小梁、成骨细胞数目增加，从而可以有效地促进骨折端的愈合。Wang 等[27]实验发现体外冲击波可以促进兔骨髓成骨细胞的生长和分化，这一作用可能与 TGF-β1 相关。熊进等[28]研究发现冲击波治疗增生性骨不连的疗效显著，对萎缩性骨不连无效。但是 Biedermann 等[29]认为目前没有临床资料证明冲击波对骨不连有治疗作用，该方法的疗效还有待进一步证实。

3.3.2 超声波刺激治疗 超声波治疗可以使骨不连部位达到一个微骨折效果，再次启动骨折愈合机制，由此产生的无菌性炎症反应释放的炎症介质可以趋化和募集骨祖细胞。Nolte 等发现可以促进软骨化骨、骨痂的形成，从而促进骨折端愈合。Gebauer 等[30]利用超声波治疗 17 例肢体延长术后骨延迟愈合或骨不连患儿，3~12 个月均获得骨折端愈合。Rutten 等应用超声波治疗 71 例创伤后胫骨骨不连患者，治愈率 73%，明显高于自愈率，具有统计学意义。国外学者用 Meta 分析比较了 LIUS 和电刺激对骨折愈合的影响发现，新鲜骨折的患者用 LIUS 促进骨愈合的效果更好，而骨不连和延迟愈合的患者用电刺激更加合适[31]。

3.3.3 HBO 治疗 部分学者认为 HBO 可以促进骨的再生、去除病变骨和死骨。Kerwin 等[32]通过研究发现 HBO 可以增加骨胶原蛋白的合成，使骨痂内钙磷元素增多，有成骨作用。HBO 还能改善组织微循环，增加骨折部位的血流量，促进骨折愈合[33]。

3.3.4 骨髓及干细胞移植 骨折断端多种骨生长因子缺乏是造成骨不连的重要原因之一。研究表明，骨髓内含有的具有分化能力的干细胞可提供成骨细胞、间叶细胞和细胞诱导因子，具有促进骨愈合的作用。Guimarães 等[34]用骨髓移植治疗 19 名股骨髓内钉治疗失败的骨不连患者取得良好疗效。骨髓是富含诱导性和确定性骨原细胞的唯一组织，具有如下优点：①自体骨髓移植骨提供了成骨细胞、间叶细胞和细胞刺激因子，促进骨折端的愈合[35]。②可经皮自体骨髓抽取，来源丰富，操作简便安全，创伤较小。禁用于活动性感染的骨不连。

3.3.5 基因治疗 基因治疗是一项新兴技术，通过载体把目的基因带到目标位置，表达特定蛋白质达到治疗骨不连的目的。基因治疗有效地解决了全身或局部使用高浓度治疗药物带来的弊端，而且可以持续释放维持适当的药物浓度[36]。国内外已有不少学者对此进行研究[37-38]，最终的实验结果有待进一步的临床检验。

4 小结与展望

骨不连是临床医生常需面对的一个难题，而感染性骨不连往往更加棘手，如何正确处理好这些问题需要医生对骨不连有一个整体清晰的理解。医源性因素是造成骨不连的一个重要且可控因素，要引起临床医生重视，术中尽量减少对手术部位骨膜的剥离和血供的破坏。目前对骨不连的诊断尚无统一标准，需要凭借临床经验判定。一般在骨折术后 9 个月没有愈合，且连续 3 个月没有愈合迹象即可诊断为骨不连，但这些时间不是一成不变的，根据骨折的部位不同，愈合时间差异也很大。不同类型的骨不连成因不同，也有着截然不同的治疗方法。传统的骨科手术目前仍是治疗骨不连的主要方法，髓内钉、钢板和外固定架各有利弊，根据患者病情选择其一或联合应用。骨移植是促进骨折愈合的重要方法，自体骨是最好的材料，但来源有限及供区疼痛限制了其临床应用。非手术疗法对于不能手术及不愿意手术的患者是一个福音，电刺激治疗、体外高能震荡波、低强度脉冲式超声波和 HBO 治疗有一定的应用前景，目前仍在研究中，而骨髓干细胞移植和局部注射生长因子，如 BMP 等取得了良好的疗效，这既减轻了患者痛苦，也降低了治疗费用，其发展前景非常可观。基因治疗是目前非常热门的领域，一旦研发成功，在临床上有着广阔的应用空间。其他的一些治疗方法目前也处于研究中，如对骨折端进行加压、施以机械应力来促进骨折愈合[39]。手术治疗和非手术治疗并没有严格的界限，根据病情合理选择一种或多种治疗方式。随着时代的发展和研究的不断深入，对骨不连的认识也在不断地完善，对骨不连的治疗也终将取得满意疗效。

参 考 文 献

[1] Nelson FR，Brighton CT，Ryaby J，et al. Use of physical forces in bone healing[J]. J Am Acad Orthop Surg，2003，11(5)：344-354.

[2] Randau TM，Kabir K，Gravius S，et al. Low-intensity pulsed ultrasound for treatment of fractures and nonunions-current evidence and insights from basic research and clinical application[J]. Zeitschrift Fur Orthopadie Und Unfallchirurgie，2014，152(4)：328-333.

[3] Giannoudis PV，Einhorn TA，Schmidmaier G，et al. The diamond concept—open questions[J]. Injury-international Journal of the Care of the Injured，2008，39(9)：S5-S8.

[4] 林廷军，许声联，邓迎生，等. 尺桡骨骨折不愈合的相关因素及处理[J]. 中华创伤骨科杂志，2003，5(3)：273-274.

[5] Heppenstall RB. The present role of bone graft surgery in treating nonunion[J]. Orthopedic Clinics of North America, 1984, 15(1): 113-123.

[6] Arslan H, Subasy M, Kesemenli C, et al. Occurrence and treatment of nonunion in long bone fractures in children[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2003, 122(9-10): 494-498.

[7] Gandhi A, Liporace F, Azad V, et al. Diabetic fracture healing[J]. Foot Ankle Clin, 2006, 11(4): 805-824.

[8] Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, et al. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions[J]. J Orthop Trauma, 2007, 21(8): 557-570.

[9] 刘 建, 王志刚, 孟国林, 等. 肱骨骨不连的原因分析及治疗[J]. 中华创伤骨科杂志, 2004, 6(4): 395-399.

[10] Santavirta S, Konttinen YT, Nordström D, et al. Immunologic studies of nonunited fractures[J]. Acta Orthop Scand, 1992, 63(6): 579-586.

[11] Brownlow HC, Reed A, Simpson AH. The vascularity of atrophic non-unions[J]. Injury-international Journal of the Care of the Injured, 2002, 33(2): 145-50.

[12] Reed AA, Joyner CJ, Brownlow HC, et al. Human atrophic fracture non-unions are not avascular[J]. J Orthop Res, 2002, 20(3): 593-599.

[13] Marsh D. Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion [J]. Clin Orthop Relat Res, 1998, 355(s355): 22-30.

[14] Babhulkar S, Pande K, Babhulkar S. Nonunion of the diaphysis of long bones[J]. Clin Orthop Relat Res, 2005, 431(431): 50-56.

[15] Brownlow HC, Simpson AH. Metabolic activity of a new atrophic nonunion model in rabbits[J]. J Orthop Res, 2000, 18(3): 438-442.

[16] Ueng SW, Chao EK, Lee SS, et al. Augmentative plate fixation for *the management of femoral nonunion after intramedullary nailing*[J]. J Trauma, 1997, 43(4): 640-644.

[17] 韦敏克, 梁 斌, 尹 东, 等. 胫骨骨折术后骨不连治疗方法的疗效比较[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(12): 904-907.

[18] Ring D, Kloen P, Kadzielski J, et al. Locking compression plates for osteoporotic nonunions of the diaphyseal humerus[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, 425(425): 50-54.

[19] Gulabi D, Erdem M, Cecen GS, et al. Ilizarov fixator combined with an intramedullary nail for tibial nonunions with bone loss: is it effective?[J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(12): 3892-3901.

[20] Rimondini L, Nicoli-Aldini N, Fini M, et al. *In vivo experimental* study on bone regeneration in critical bone defects using an injectable biodegradable PLA/PGA copolymer[J]. Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005, 99(2): 148-154.

[21] Tägil M, Jeppsson C, Aspenberg P. Bone graft incorporation. Effects of osteogenic protein-1 and impaction[J]. Clin Orthop Relat Res, 2000, 371(371): 240-245.

[22] Ciombor DM, Aaron RK. The role of electrical stimulation in bone repair[J]. Foot Ankle Clin, 2005, 10(4): 579-593.

[23] Heggebö J, Haasters F, Polzer H, et al. Aged human mesenchymal stem cells: the duration of bone morphogenetic protein-2 stimulation determines induction or inhibition of osteogenic differentiation[J]. Orthopedic Reviews, 2014, 6(2): 5242-5242.

[24] Prall WC, Haasters F, Heggebö J, et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients feature impaired signal transduction but sustained osteoinduction in response to BMP-2 stimulation[J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2013, 440(4): 617-622.

[25] Schmökel HG, Weber FE, Seiler G, et al. Treatment of nonunions with nonglycosylated recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered from a fibrin matrix[J]. Vet Surg, 2004, 33(2): 112-118.

[26] Conway JD, Shabtai L, Bauernschub A, et al. BMP-7 versus BMP-2 for the treatment of long bone nonunion[J]. Orthopedics, 2014, 37(12): e1049-1057.

[27] Wang FS, Yang KD, Chen RF, et al. Extracorporeal shock wave promotes growth and differentiation of bone-marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF-beta1[J]. J Bone Joint Surg Br, 2002, 84(3): 457-461.

[28] 熊 进, 蒋 青, 林 华, 等. 高能体外震波(ESWT)治疗长骨骨不连[J]. 中国矫形外科杂志, 2005, 13(20): 1535-1537.

[29] Biedermann R, Martin A, Handle G, et al. Extracorporeal shock waves in the treatment of nonunions[J]. J Trauma, 2003, 54(5): 936-942.

[30] Gebauer D, Mayr E, Orthner E, et al. Low-intensity pulsed ultrasound: effects on nonunions[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2005, 31(10): 1391-1402.

[31] Ebrahim S, Mollon B, Bance S, et al. Low-intensity pulsed ultrasonography versus electrical stimulation for fracture healing: a systematic review and network meta-analysis[J]. Can J Surg, 2014, 57(3): E105-E118.

[32] Kerwin SC, Lewis DD, Elkins AD, et al. Effect of hyperbaric oxygen treatment on incorporation of an autogenous cancellous bone graft in a nonunion diaphyseal ulnar defect in cats[J]. Am J Vet Res, 2000, 61(6): 691-698.

[33] Roullet FI, Wollaston L, Decatanzaro D, et al. Behavioral and molecular changes in the mouse in response to prenatal exposure to the anti-epileptic drug valproic acid[J]. Neuroscience, 2010, 170(2): 514-522.

[34] Guimarães JA, Duarte ME, Fernandes MB, et al. The effect of autologous concentrated bone-marrow grafting on the healing of femoral shaft non-unions after locked intramedullary nailing[J]. Injury-international Journal of the Care of the Injured, 2014, 45 (S5): 7-13.

[35] Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update[J]. *Injury-international Journal of the Care of the Injured*, 2005, 36 (S3): 20-27.

[36] Lissenberg-Thunnissen SN, de Gorter DJ, Sier CF, et al. Use and efficacy of bone morphogenetic proteins in fracture healing[J]. Int Orthop, 2011, 35(9): 1271-1280.

[37] Kaipel M, Schützenberger S, Hofmann AT, et al. Evaluation of fibrin-based gene-activated matrices for BMP2/7 plasmid codelivery in a rat nonunion model[J]. Int Orthop, 2014, 38(12): 2607-2613.

[38] Park J, Lutz R, Felszeghy E, et al. The effect on bone regeneration of a liposomal vector to deliver BMP-2 gene to bone grafts in peri-implant bone defects[J]. Biomaterials, 2007, 28(17): 2772-2782.

[39] Mavčič B, Antolič V. Optimal mechanical environment of the healing bone fracture/osteotomy[J]. Int Orthop, 2012, 36(4): 689-695.

(责任编辑: 冉明会)