

# 萎缩性骨折不愈合的研究新进展

魏均强<sup>1,2</sup>, 张伯勋<sup>1</sup>, 陈华<sup>1</sup>, 唐佩福<sup>1</sup>, 王岩<sup>1</sup>

(1.解放军总医院骨科专科医院, 北京 100853; 2.解放军总医院急救部, 北京 100853)

**【摘要】** 萎缩性骨折不愈合形成是一个复杂过程, 既往研究认为萎缩性骨折不愈合主要是由于骨折断端血运缺乏引起, 但也有研究发现萎缩性骨折不愈合的中晚期血运并不缺乏, 更可能是由于早期成骨性因素降低和血运减少引起, 具体发病机制有待进一步研究。目前有效治疗萎缩性骨折不愈合的措施, 主要有植骨和固定、物理治疗、局部注射疗法等。多方位的预防则能有效减少萎缩性骨折不愈合的发生, 但萎缩性骨折不愈合仍是骨科临床工作中的棘手问题, 应给予充分的重视, 并进行合理有效地防治。本文通过回顾分析近年萎缩性骨折不愈合的相关文献, 对萎缩性骨折不愈合相关的病因、诊断和防治措施作一综述。

**【关键词】** 骨折; 骨折, 不愈合; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2012.12.020

**New research progress on atrophic nonunion** WEI Jun-qiang, ZHANG Bo-xun\*, CHEN Hua, TANG Pei-fu, WANG Yan.

\*Department of Orthopaedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China

**ABSTRACT** Occurance of atrophic nonunion is a complex process. Previous studies suggested that atrophic nonunion was mainly due to lack of blood supply of fracture fragments, but recent studies found that blood supply was not deficiency in middle and late stages, indicating that decreased osteogenic factors and blood supply in early stages might play an important role in morbidity. Current effective treatment measures for atrophic nonunion mainly include bone graft and fixation, physical therapy, local injection therapy. All-round preventive could reduce incidence of atrophic nonunion. Atrophic nonunion is still a troublesome complication of fractures in orthopaedics, and more attention should be paid for its effective prevention and treatment. The paper summarized recent original articles about atrophic nonunion and reviewed the occurrence mechanisms, diagnosis, prevention and treatment measures of this disease.

**KEYWORDS** Fractures; Fractures, ununited; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2012, 25(12): 1053-1056 www.zggszz.com

萎缩性骨折不愈合(骨不连)目前仍然是骨科临床工作中的常见疾病类型和棘手问题。据统计, 骨不连在骨折后的发生率可达 5%~10%, 在伴有严重软组织损伤和开放性损伤的患者中发生率更高, 而萎缩性骨不连的发生率又占到所有骨不连病例的 46%左右<sup>[1]</sup>。为进一步加深骨科医生对萎缩性骨不连的认识, 并做到有效防治, 本文就国内外近期萎缩性骨不连研究文献进行综述。

## 1 萎缩性骨不连的概念和病理

骨不连的定义有很多种。Muller 等<sup>[2]</sup>将骨不连定义为非手术治疗 8 个月后的骨折愈合失败。美国食品和药品监督管理局(FDA)<sup>[3]</sup>则将骨不连定义为骨折至少已超过 9 个月, 且连续 3 个月无任何迹象表明愈合有进展。Weber 等<sup>[4]</sup>将骨不连被分成两种类型: 第 1 种为血管丰富型(肥大增生性), 骨折端富有生物活力, 摄取锝 85 研究显示骨折端血供丰富, 又可分为“象足”型、“马蹄”型、营养不良型 3 种亚型; 第 2 种则为

缺血型(萎缩性), 骨折端缺乏活力, 摄取锝 85 研究显示骨折端血供较差, 可分为扭转楔形、粉碎性、缺损型和萎缩型 4 种亚型。笔者认为萎缩性骨不连应该更接近于第 2 种亚型。另外骨不连也可根据 X 线、组织学表现和病因学分为肥大性、营养不良性、萎缩性、感染性及滑膜假关节型 5 种类型, 在临床工作中也较常用。

同肥大性骨不连多因骨折固定不稳定引起不同, 萎缩性骨不连的研究主要集中于其是否因骨折端血供减少所致。萎缩性骨不连典型病理表现为骨折端缺乏足够的血供和成骨等生物学活动, 无法形成外骨膜骨痂和骨内膜骨痂, 影像学可见骨折断端间隙增宽呈萎缩状, 周围有少量甚至几乎没有骨痂形成, 组织学可见此间隙被没有成骨活性的纤维组织填充。文献报道<sup>[5]</sup>, 萎缩性骨不连断端也可能存在着较多的血运, 血管造影可见局部循环增加, 断端间隙可充满细小且排列紊乱的血管分支。

## 2 萎缩性骨不连的病因

尽管萎缩性骨不连的确切病因尚不太清楚, 但同其他类型的骨不连一样, 其发生受到多种全身性和局部易感因素的影响。全身性因素包括患者的代谢和营养状况、一般健康状况和活动情况, 另外文献报道抽烟和服用某些特殊药物(如非甾体类消炎药等)也可能对骨折愈合造成不良影响<sup>[6]</sup>。这些因素可

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81000803); 北京市自然科学基金项目(编号: 7083114)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (No. 81000803)

通讯作者: 张伯勋 E-mail: fangfeiwj@126.com

延缓骨折愈合或发生骨不连,但并非首要原因。骨折愈合局部最基本的因素包括力学稳定性、足够的血供以及骨与骨的接触,缺少这些因素中的一种或多种都更易于导致骨不连。Boyd<sup>[7]</sup>分析了 842 例长管状骨骨不连的患者,将影响骨折愈合的局部因素具体分为:①开放性骨折;②感染;③多节段骨折,一般中间节段血供会受损;④严重创伤引起的粉碎性骨折;⑤固定不牢靠;⑥固定时间不够;⑦不恰当的切开复位;⑧牵引或钢板螺钉固定不当,使骨折端分离。文献报道,长管状骨骨不连的发生率还会因急性骨折的部位和治疗方法不同而异<sup>[12]</sup>,另外骨不连的发生与软组织损伤的关系比与首次治疗方法之间的关系更为密切<sup>[8]</sup>。

同肥大性骨不连不同,萎缩性骨不连的研究主要集中于其是否因骨折端血供减少所致。早期研究一般认为萎缩性骨不连与骨折端的血供破坏关系密切,临床常见于骨折端血运破坏严重者,如高能量骨折、开放性骨折伴有软组织损伤以及严重粉碎骨折者。Brinker 等<sup>[9]</sup>研究证明血管损伤可明显增加骨折延迟愈合或骨不连的发生率。然而,随着微血管检测技术的提高,众多学者发现萎缩性骨不连的断端血供实际上并未减少,断端间组织中的血管再生良好<sup>[10]</sup>。Santavirta 等<sup>[11]</sup>研究了 10 例萎缩性骨不连,发现断端组织出现了明显的血管化,可见大量的毛细血管、营养血管以及散在的后微静脉等。有报道称萎缩性骨不连的血供甚至优于肥大增生性骨不连。Brownlow 等<sup>[10]</sup>采用狗的胫骨骨不连模型进行研究(以骨折愈合模型为对照),分别于术后第 1、8、16 周取骨折端之间的不连组织和骨痂检测,结果提示第 1 周骨不连组未见新生血管生成,对照组血管生成明显,但第 8 周时两组血管已无明显差异,骨不连组第 8 周的组织与第 16 周的组织相比血管生成也无显著差异。李德强等<sup>[12]</sup>通过数字减影血管造影(DSA)对萎缩性骨不连骨折区局部血液循环的改变状况进行了研究,发现尽管血管再生已有较好恢复,但局部微循环实际上仍存在明显障碍。

综合以上研究进展,有学者认为骨折愈合早期需要新生血管的形成以恢复血供,如果早期血供没有得到恢复,整个愈合过程就会停止,后期的血管再生不能重新启动愈合过程<sup>[13]</sup>。萎缩性骨不连发生的最根本原因还是早期血运的减少和成骨性因素的降低。

### 3 诊断和评估

不同患者的骨不连病情变化很大。正确的诊断和评估有助于寻找骨不连的病因,并根据骨折的生理特点制定治疗策略。首先要对患者的病史进行充分的了解,包括损伤时间和初始骨折的损伤机制,以及所有过去的手术方式、合并疾病、服用 NSAID 药物等影响因素,这样可以帮助查找导致骨不连发生的可能病因,并有助于制定治疗计划。掌握完整病史后还应进行体格检查,具体包括:评价患者的一般健康状况和营养状况;观察骨折区表面皮肤和软组织的情况;骨不连处应进行应力检查,以评价活动程度和疼痛;应当进行神经血管检查,以排除或记录血供不足以及运动或感觉障碍;检查毗邻关节是否存在代偿性固定畸形,术前发现这些畸形并将其纳入矫正计划很关键;另外还应注意前次手术是否已取髂骨,以计划骨移植的供骨区。诊断性影像学检查是评估过程的关键部分,搜集的信息在很大程度上有助于判断骨折愈合不良的病因。X 线平片可用来有效评价骨不连的几种影像学特点:解剖位置,

骨质量,表面特征,既往内植物的状态以及畸形<sup>[14]</sup>。高质量的 CT 和 MRI 等检查更有助于对患者的病情进行直观、精确的判断<sup>[15]</sup>。

### 4 萎缩性骨不连的治疗与预防

萎缩性骨不连的治疗,至今仍是一个难题。目前对萎缩性骨折不愈合来说,有多种手术或非手术措施可以选择,其治疗应该从生物学刺激和机械固定两方面进行。越来越多的研究表明,骨不连是某个成骨环节发生了中断,如成骨刺激不够、缺少成骨因子等。Brownlow 等<sup>[10]</sup>认为治疗应着眼于通过给予机械刺激和生长因子以诱导成骨活性,重新启动骨折愈合过程,而不应将焦点放在增加局部血供上。Makino 等<sup>[16]</sup>将兔萎缩性骨不连模型 56 只分为 BMP-7 (bone morphogenetic protein-7, BMP-7) 组和对照组,前者术后在骨折处应用重组的人 BMP-7,观察 8 周,术后每 2 周摄 X 线片,第 4、8 周行生物力学和组织学检测,结果 BMP-7 组 4 周后 63% 的骨折愈合,6 周后骨折全部愈合,而对照组 8 周后尚未见有患者愈合;表明 BMP-7 能在骨膜严重毁损后阻止骨不连的发展,重新启动骨折的愈合过程。另外虽然有学者报道,抗血管生长因子能导致骨折愈合过程受损<sup>[17]</sup>,但至今尚未见有通过促进血管生成来成功治疗骨折萎缩性骨不连的报道<sup>[18]</sup>。

**4.1 植骨和固定** 萎缩性骨不连断端的修复需要生物学刺激。通常的生物学刺激方法常是将自体松质骨等骨移植植物植入到骨不连部位经广泛去皮质处理的区域。固定并刺激之后,数月内会缓慢出现再血管化过程。其影像学表现为骨量逐渐增多,出现再血管化,并通过硬化的失活骨块。切除小的游离坏死骨块,然后由移植骨充填残余的缺损,并通过内固定或外固定来获得生物力学稳定性。由于萎缩性骨不连常伴有骨量减少,所以固定方法必须能使质量较差的骨获得足够的稳定性。骨移植植物通过成骨作用、骨传导和骨诱导作用支持新骨的形成。常用的移植植物有自体骨组织、同种异体骨组织、骨替代材料等<sup>[19]</sup>。目前自体松质骨因其自身优点仍然作为首选,异体骨的应用也比较广泛。但对于局部软组织及骨缺损较多时也极为棘手,用带血供的自体腓骨复合性瓣移植可修复此类复杂缺损,但手术创伤大,要增加患者的痛苦,技术要求高,存在着手术吻合血管栓塞、组织瓣坏死的风险。即使移植成功,也需要较长的时间塑形,才能适应胫骨生理功能。常用的植骨方法有游离植骨和带血管蒂骨移植两种方法。

相对于锁定加压钢板(locking compression plate, LCP)等坚强内固定而言,Ilizarov 外固定架是治疗骨不连的一种费力但非常有效的方法,特别是在伴有骨缺损、短缩或畸形时<sup>[20]</sup>。近年来出现的连接于单一延伸平面的混合环状外固定架可解决其复杂的操作问题。外固定架可作为暂时或最终的固定方法,其优点是相对创伤较小,不干扰骨不连处周围的软组织。其他优点是能纠正畸形并提供稳定的外固定。

关于萎缩性骨不连骨质切除的程度,观点尚不一致。是否需切除骨不连处较大的硬化骨也未达成共识。常用钢板螺钉固定者倾向于保留大的硬化骨。坚固的钢板固定、去皮质处理和植骨后可在数月内使硬化骨缓慢再血管化并愈合。选用其他方法治疗者则认为应切除大的硬化骨块,产生的骨块缺损可用其他方法重建,如 Ilizarov 外固定架行骨转运术等。这两种治疗方案都可较大比例的成功治疗骨不连。

**4.2 物理治疗** 目前作为骨不连辅助治疗的手段有低强度

脉冲式超声波<sup>[21-22]</sup>,体外冲击波治疗<sup>[23-24]</sup>等。电刺激和高压氧疗法在促进局部血管生长、促进骨组织生长、限制感染等方面具有一定作用,疗效尚不明确。

**4.2.1 低强度脉冲式超声波(low intensity pulsed ultrasound, LIPU)** 超声波是声波的一种,其辐射频率超过人耳所能听到的声波频率(>20 kHz)。目前国际公认的对骨折愈合具有促进作用的 LIPU 的参数为:频率 1.5 MHz,强度 30 mW/cm<sup>2</sup>,脉冲宽度 200 s,重复频率 1 kHz,照射时间 20 min。此参数可以增强骨痂的机械强度,并缩短骨愈合的时间。LIPU 是一种以生物物理学的方式对骨折愈合进行干预的方法,这种方法可以通过某些机制加速新鲜骨折的愈合和骨痂的形成。Azuma 等<sup>[21]</sup>的实验结果证实,超声在骨愈合的每个阶段(如炎症反应、血管生成、软骨生成、骨的重塑)都能够刺激相应的细胞产生反应。如成骨基因表达的增加、细胞因子分泌的变化等。从而促进骨折的愈合。目前分为经皮和经骨两种形式。Mayr 等<sup>[22]</sup>对脉冲式低强度超声波在骨折愈合中的作用进行前瞻性研究,选定 100 例(其中包括 64 例延迟愈合和 36 例骨不连患者),得出结论:86%的患者通过此法进行治疗效果是值得肯定的。作为治疗骨不连的手段,低强度脉冲式超声波已于 2000 年通过美国药品与食品管理局的认证。

**4.2.2 体外冲击波治疗(extracorporeal shock wave therapy, ESWT)** 冲击波是一种脉冲声波,有高压强性、瞬时性和宽频性。①高压强性:冲击波压强常为 50~80 MPa,有时可超过 100 MPa;②瞬时性:声波压强以极快的速度(10 ns)升至峰值,脉冲周期仅为 10 μs;③宽频性:与超声波不同,冲击波频率为 16 Hz~20 MHz,涵盖可闻与不可闻声波。研究表明冲击波能使骨不连硬化端发生粉碎性微骨折,骨髓腔再通。由于周围软组织及骨膜完整,冲击波形成的碎骨屑充填在骨折线内。同时,局部可产生新鲜血肿,造成类似新鲜骨折的生物学环境,并引起无菌性炎症。各种炎症因子可激活静止状态的成骨细胞的活化,从而激活骨不连愈合的生物学状态,促进骨不连的愈合。Wang 等<sup>[23]</sup>对 42 例骨不连患者行体外冲击波治疗,其中 33 例在治疗后 6 个月内成功愈合,其血清相应成骨性生长因子较不愈合的其他病例有明显升高。然而,体外冲击波在萎缩性骨不连的治疗方面效果尚不明确,熊进等<sup>[24]</sup>分析了 20 例,发现高能体外震波治疗肥大骨不连的疗效显著,但对萎缩性骨不连无明显疗效。体外冲击波治疗虽属非侵袭性且并发症少的治疗手段,但目前尚缺乏对组织、器官的确切效应和作用机制的研究结果,比较研究也较少,临床上仍只是将其作为辅助手段应用。

#### 4.3 局部注射疗法

**4.3.1 经皮自体骨髓移植** 自体骨髓异位移植具有成骨作用,因为骨髓中除了造血干细胞外,还含有棱形的成纤维集落形成单位,这些细胞长期处于休眠状态,在体外适当条件刺激下可进入细胞周期,并形成类似于骨和软骨碎片的细胞集落。1986 年 Connolly 等<sup>[25]</sup>首次报告利用自体骨髓经皮注射治愈 1 例 31 岁胫骨感染性骨不连患者,从髂后上嵴抽取 85 ml 骨髓经皮注射到胫骨骨折处外侧,6 个月后影像学证实骨折愈合。以后该方法被学者广泛接受并用来治疗各种骨延迟愈合、骨不连、骨缺损。马江涛等<sup>[26]</sup>采用该方法治疗 29 例具有骨髓注射适应证的骨折不愈合患者,所有病例给予 3 次经皮自体骨髓注射,间隔 1 个月,骨髓注射量 6~15 ml,有 25 例患者在

3~8 个月内获得骨性愈合。

**4.3.2 注射性骨生长因子** 动物实验表明一些细胞因子注射到骨缺损或骨折部位时可以促进成骨。1965 年 Urist 等发现骨基质中含有能够诱导异位成骨的骨形态发生蛋白,这些蛋白能够诱导间充质细胞逆分化为骨、软骨、韧带、肌腱和神经组织<sup>[27]</sup>。Friedlaender 等<sup>[28]</sup>分组用自体骨移植和骨形成蛋白治疗 124 例胫骨骨不连发现二者结果具有可比性,而后者创伤小,并发症少。Johnson 等<sup>[29]</sup>联用植骨和骨形态发生蛋白注射治疗 30 例股骨骨不连,24 例治愈,这一结合不但可刺激骨的生长,还可促进骨的塑型。Pecina 等<sup>[30]</sup>治疗 20 例骨不连患者,结果满意。

**4.4 治疗新进展** 对于萎缩性骨不连的治疗,目前仍以坚强内固定加自体骨植骨或外固定架转运延长治疗为主,但随着对骨折基础和临床研究的深入及生物工程技术的发展,骨不连在新的治疗方法研究上取得了一些进展,如干细胞和生长因子诱导治疗和基因治疗等,相关技术有待进一步深入研究。随着分子生物学技术的发展,对骨折愈合机制的研究已从细胞水平发展到分子水平,并已发现诸多促进骨愈合的物质。这些生长因子可以概括为转移生长因子 β 超家族以及其他因子,包括骨形态发生蛋白、成纤维生长因子、胰岛素样生长因子、血小板衍生生长因子、脱钙骨基质。金丹等<sup>[31]</sup>在体外将骨诱导因子的基因转染到间充质细胞,再植入骨折缺损处。通过这些细胞短暂的因子表达后,新骨形成和骨性愈合得到了增强。但临床治疗时生长因子则大部分是与低强度脉冲超声波、电刺激等联合应用。单独使用与联合应用的效应尚缺乏比较。笔者应根据不同的情况、不同的骨折部位选择适当的治疗方法,以取得较好的疗效。

**4.5 骨不连的预防** 骨不连发生的原因很多,但总的看来,由于手术操作不规范、选用固定器材不当、术后功能锻炼不正确等医源性因素占大部分,因此,一个好的骨科医生要不断地加强骨折固定技术的理论学习,熟悉骨折的生物力学和固定器械的使用原则,治疗骨折时要有整体观念,充分考虑骨折和周围血供的必然联系,以免顾此失彼。总之,骨不连治疗多种多样,应根据具体类型选择最佳治疗方案。手术仍是骨不连最主要的治疗方法,配合骨髓移植、骨移植往往能取得满意的效果。各种生物物理疗法、骨生长因子的应用为骨不连治疗开辟了新的途径,但其作用机制,治疗效果还有待进一步研究。萎缩性骨不连常伴有骨折端骨吸收、骨萎缩及不同程度的骨质疏松,因此在治疗上要比肥大性骨不连困难。在处理这类骨折时要注意定期复查 X 线片,如连续 3~5 个月无骨痂出现应采取果断措施行二次手术并进行植骨,如继续行外固定等保守治疗,很可能会引起进一步的骨吸收及关节功能障碍,给治疗带来更大的困难。

#### 5 总结和展望

骨折愈合是一个多因素作用的复杂过程,根据这些因素衍生出上述各种对骨不连的治疗方法。正因为骨折愈合的多因素作用,因此片面地强调某种治疗方法往往不能达到理想的治疗效果,而应该根据实际情况联合应用。随着对骨折愈合研究的深入,其宏观和微观机制正被逐渐阐明,但仍然有一系列的问题有待解决。如生长因子在骨折愈合的过程中相互作用,构成复杂的网状系统,而弄清各生长因子之间的联系,将是今后的研究方向。在骨组织工程领域,将细胞生长因子应用

于组织工程技术中,研究其在细胞调节和缓释载体上的调控机制和释放规律,也非常有吸引力。在物理治疗方面,某些治疗手段如 LIPU 和 ESWT 的生物学原理还需要进一步研究,其与生长因子、药物、骨移植等的联合治疗,也很有临床前景。

#### 参考文献

- [1] Tzioupis C, Giannoudis PV. Prevalence of long-bone non-unions [J]. *Injury*, 2007, 38(Suppl 2): S3-S9.
- [2] Muller ME, Allogower M, Schneider R. *Manual of Internal Fixation: Techniques Recommended by the AO Group* [M]. Berlin, Springer-Verlag, 1979.
- [3] Haverstock BD, Mandracchia, VJ. Cigarette smoking and bone healing: Implications in foot and ankle surgery [J]. *J Foot Ankle Surg*, 1998, 37(1): 69-74.
- [4] Weber BG. Treatment of juvenile fracture: general introduction [J]. *Langenbecks Arch Chir*, 1976, 342: 283-286.
- [5] Andrew JG, Marsh DR, Sugden AP, et al. An investigation of the relationship between histological and radiological features of human non unions [J]. *J Bone Surg*, 1995, 77: 9.
- [6] Altman RD, Latta LL, Keer R, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture healing: A laboratory study in rats [J]. *J Orthop Trauma*, 1995, 9(5): 392-400.
- [7] Boyd HB. Nonunion of the shafts of long bones [J]. *Postgrad Med*, 1964, 36: 316-320.
- [8] Kong R, Stern PJ. Humeral nonunion associated with metallosis secondary to use of titanium flexible humeral intramedullary nail. A case report [J]. *J Bone Joint Surg*, 2002, 84(12): 2266-2269.
- [9] Brinker MR, Bailey DE Jr. Fracture healing in tibia fractures with an associated vascular injury [J]. *J Trauma*, 1997, 42(1): 11-19.
- [10] Brownlow HC, Reed A, Simpson AH. The vascularity of atrophic nonunions [J]. *Injury*, 2002, 33(2): 145-150.
- [11] Santavirta S, Kontinen YT, Nordstrom D, et al. Immunologic studies of nonunited fractures [J]. *Acta Orthop Scand*, 1992, 63: 579-586.
- [12] 李德强, 李彩霞, 李明, 等. 胫骨萎缩性骨不连骨折局部 DSA 的初步应用 [J]. *实用放射学杂志*, 2007, 23(6): 781-783.  
Li DQ, Li CX, Li M, et al. Preliminary application of DSA for tibia atrophic fracture nonunion [J]. *Shi Yong Fang She Xue Za Zhi*, 2007, 23(6): 781-783. Chinese.
- [13] Fassbender M, Strobel C, Rauhe JS, et al. Local inhibition of angiogenesis results in an atrophic non-union in a rat osteotomy model [J]. *Eur Cell Mater*, 2011, 22: 1-11.
- [14] Paley D, Tetsworth K. Mechanical axis deviation of the lower limbs. Preoperative planning of uniapical angular deformities of the tibia or femur [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1992, (280): 48-64.
- [15] 黄洪斌, 鲍丰, 季向荣, 等. CT 三维重建在骨不连早期诊断中的应用 [J]. *中国骨伤*, 2009, 22(2): 124-125.  
Huang HB, Bao F, Ji XR, et al. Clinical application of spiral CT three-dimensional (3D) reconstruction in early diagnosis of fracture nonunion [J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2009, 22(2): 124-125. Chinese.
- [16] Makino T, Hak DJ, Hazelwood SJ, et al. Prevention of atrophic nonunion development by recombinant human bone morphogenetic protein-7 [J]. *J Ortho Res*, 2005, 23(3): 632-638.
- [17] Fang TD, Salim A, Xia W, et al. Angiogenesis required for successful bone induction during distraction osteogenesis [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(7): 1114-1124.
- [18] Eckardt H, Bundgaard KG, Christensen KS, et al. Effects of locally applied vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF 2 inhibitor to the rabbit tibia during distraction osteogenesis [J]. *J Orthop Res*, 2003, 21(2): 335-340.
- [19] Nandi SK, Roy S, Mukherjee P, et al. Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review [J]. *Indian J Med Res*, 2010, 132: 15-30.
- [20] Iacobellis C, Cacciato F. Aseptic nonunion and delay in consolidation in the tibia: treatment by intramedullary nailing and using the Ilizarov method [J]. *Chir Organi Mov*, 2001, 86(3): 199-210.
- [21] Azuma Y, Ito M, Harada Y, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus [J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(4): 671-680.
- [22] Mayr E, Mockl C, Lenich A, et al. Is low intensity ultrasound effective in treatment of disorders of fracture healing [J]. *Unfallchirurg*, 2002, 105(2): 108-115.
- [23] Wang CJ, Yang KD, Ko JY, et al. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-beta1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions [J]. *Nitric Oxide*, 2009, 20(4): 298-303.
- [24] 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.  
Xiong J, Jiang Q, Lin H, et al. Extracorporeal shock wave therapy in nonunion or delayed union of long bones [J]. *Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi*, 2005, 13(20): 1535-1537. Chinese.
- [25] Connolly JF, Shindell R. Percutaneous marrow injection for an ununited tibia [J]. *Nebr Med J*, 1986, 71(4): 105-107.
- [26] 马江涛, 俞敏, 张孟超, 等. 经皮自体骨髓移植治疗骨折不愈合的临床观察 [J]. *中国骨伤*, 2009, 22(11): 862-864.  
Ma JT, Yu M, Zhang MC, et al. Clinical observation on percutaneous autologous bone marrow grafting for treatment of fracture nonunion [J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2009, 22(11): 862-864. Chinese.
- [27] Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins [J]. *Growth Factors*, 2004, 22(4): 233-241.
- [28] Friedlaender GE, Perry ER, CoLe ID, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2001, 83: 8151-8158.
- [29] Johnson EE, Urist MR. Human bone morphogenetic protein allografting for reconstruction of femoral nonunion [J]. *Clin Orthop*, 2000, 371: 61-64.
- [30] Pecina M, Giltaij LR, Vukicevic S. Orthopaedic applications of osteogenic protein-1 (BMP-7) [J]. *Int Orthop*, 2001, 25: 203-208.
- [31] 金丹, 曾位森, 裴国献, 等. 转染人骨形态发生蛋白在兔骨髓间充质干细胞中的表达 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2001, 3(4): 249-252.  
Jin D, Zeng WS, Pei GX, et al. Expression of human bone morphogenetic protein 7 in bone marrow stem cells transferred with retroviral vector mediated hBMP-7 gene [J]. *Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi*, 2001, 3(4): 249-252. Chinese.

(收稿日期: 2012-02-18 本文编辑: 李宜)