

自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合的 Meta 分析

陈安富, 黄凯, 周永强

(内江市第一人民医院骨科, 四川 内江 641000)

【摘要】 目的: 系统评价自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合相关指标, 为成人长骨骨折不愈合治疗提供参考依据。方法: 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国知网 (CNKI)、万方数据期刊全文数据库及中国生物医学文献数据库 (CBM) 发表的对于自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合的随机对照试验, 检索时间从建库至 2019 年 3 月。由 2 名研究者按照纳入和排除标准独立进行筛选文献, 提取资料, 并采用 Jadad 评价量表对纳入的文献进行质量评价。采用 RevMan 5.3 统计学软件对两种方法的感染发生率、成功愈合率、二次手术率、住院时间及术中失血量进行 Meta 分析。结果: 共纳入 7 个随机对照试验研究, 共 652 例患者, 自体骨移植组有 410 例, 骨形成蛋白组有 242 例。Meta 分析结果显示: 自体骨移植组与骨形成蛋白组在感染发生率 [$RR=1.32, 95\%CI(0.90, 1.93), P=0.16$], 成功愈合率 [$RR=0.95, 95\%CI(0.84, 1.08), P=0.43$], 二次手术率 [$RR=1.16, 95\%CI(0.43, 3.12), P=0.76$] 及住院时间 [$MD=0.69, 95\%CI(-0.38, 1.75), P=0.21$] 方面比较差异无统计学意义。自体骨移植组术中失血量明显高于骨形成蛋白组 [$MD=223.00, 95\%CI(32.72, 413.28), P=0.02$]。结论: 对于成人长骨骨折不愈合的治疗, 骨形成蛋白可以获得和自体骨移植一样的骨折愈合率, 同时可以明显减少术中失血量。骨形成蛋白可能更适合成人长骨骨折不愈合的治疗。

【关键词】 股骨骨折; 胫骨骨折; 骨折, 不愈合; Meta 分析

中图分类号: R683.4

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2020.01.017

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



Autologous bone grafting versus bone morphogenetic protein treatment for nonunion of long bone fractures in adults: a Meta analysis CHEN An-fu, HUANG Kai, and ZHOU Yong-qiang. Department of Orthopaedics and Traumatology, the First Peoples Hospital of Neijiang, Neijiang 641000, Sichuan, China

ABSTRACT Objective: To systematically evaluate the clinical effects of autologous bone grafting versus bone morphogenetic protein treatment for nonunion of long bone fractures in adults and provide reference for this fracture. **Methods:** According to the methods of systematic review of Cochrane, the randomized controlled trials which compared autologous bone grafting with bone morphogenetic protein treatment for nonunion of long bone fractures in adults were searched in PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI, Wangfang data and CBM from the databases were established to March 2019. Information was screened and extracted according to the inclusion and exclusion criteria by two researchers respectively, and the qualities of the included studies were assessed by the modified Jadad quality scale. The rate of infection, successful union, second operation, hospital stays and intraoperative blood loss were compared by RevMan 5.3 software from Cochrane Collaboration for Meta-analysis. **Results:** Seven randomized controlled trials with a total of 652 patients were included, 410 in the autologous bone grafting group and 242 in the bone morphogenetic protein group. Meta analysis showed there were no statistically significant differences regarding infection [$RR=1.32, 95\%CI(0.90, 1.93), P=0.16$], successful union [$RR=0.95, 95\%CI(0.84, 1.08), P=0.43$], second operation [$RR=1.16, 95\%CI(0.43, 3.12), P=0.76$], hospital stays [$MD=0.69, 95\%CI(-0.38, 1.75), P=0.21$] between the two groups. But compared with the bone morphogenetic protein treatment, autologous bone grafting significantly increased the intraoperative blood loss [$MD=223.00, 95\%CI(32.72, 413.28), P=0.02$]. **Conclusion:** Since bone morphogenetic proteins can attain as the same fracture healing rate as autologous bone grafting and can significantly reduce the intraoperative blood loss, bone morphogenetic proteins may be a better choice for nonunion of long bone fractures in adults.

KEYWORDS Femoral fractures; Tibial fractures; Fractures, ununited; Meta-analysis

通讯作者: 陈安富 E-mail: boyou125@163.com

Corresponding author: CHEN An-fu E-mail: boyou125@163.com

全身长骨骨折不愈合率发生率大约有 10%^[1-2], 一旦发生骨折不愈合, 将会给患者带来二次手术痛苦及经济负担^[3]。对于骨折不愈合的治疗, 自体骨移

植被认为是金标准,因为自体骨具有成骨性和骨诱导性^[4-5]。但是获取自体骨需要第二次手术,延长了手术时间,增加手术风险。同时,也可能引起供区疼痛和出血等相关并发症^[6-7]。骨形成蛋白具有一定的骨诱导成骨特性已被广泛关注。动物实验表明,骨形成蛋白可以加速骨折愈合^[8-10]。临床研究也表明骨形成蛋白具有促进骨折愈合或融合作用^[11-13]。但目前国内外极少见关于自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合的系统评价。本文拟通过对自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合的系统评价,为成人长骨骨折不愈合的最佳治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

纳入标准:国内外公开发表的比较自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合的随机对照试验;文章中报道的结局指标可用于数据分析;患者年龄>18岁;随访时间>1年;患者国家、性别、文化程度及原文语种不限。排除标准:非随机对照试验;会议摘要、病例报道等研究;病理性骨折或有局部陈旧性骨折病史;年龄<18岁;无原始数据的相关研究。

1.2 检索策略

参照 Cochrane 协作网制订的检索策略进行检索,包括计算机检索、手工检索和其他检索。检索数据库主要包含 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国知网(CNKI)、万方数据期刊全文数据库及中国生物医学文献数据库(CBM)。检索时间为建库至 2019 年 3 月。英文检索词为“femur fractures, tibia fractures, long bone fractures, nonunion, bone morphogenetic protein”。中文检索词为“股骨骨折”“胫骨骨折”“长骨骨折”“骨折不愈合”“骨形成蛋白”。用 ScienceDirect、Springerlink 等搜索引擎获取全文,文献检索无语种限制。

1.3 质量评价与资料提取

由 2 位研究者采用统一修改后的 Jadad 评价量表^[14],独立对每篇符合纳入标准的文献进行质量评价和资料提取,并交叉核对。如有分歧,通过讨论解决。修改后的 Jadad 评价量表主要包括以下 4 方面:(1)随机序列的产生是否恰当。(2)随机化隐藏是否恰当。(3)是否采用盲法。(4)是否描述撤出与退出(如有退出或失访是否行意向性分析)。基于此标准纳入研究的真实性可根据 Cochrane 系统评价员手册推荐的评估法分为 3 级:A 级,所有评价指标均正确,其偏倚对结果产生影响的可能性小;B 级,只要有 1 项指标未描述,其发生相应偏倚并对结果产生影响的可能性为中等;C 级,只要有 1 项指标为不正

确或未使用,其发生相应偏倚并对结果产生影响具有高度可能性。

1.4 结局指标

选择感染发生率、成功愈合率、二次手术率、住院时间及术中失血量作为评价测量指标。

1.5 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计学软件进行 Meta 分析。采用卡方检验判断各研究间的异质性,检验水准为 $\alpha \leq 0.1$ 存在异质性。统计学异质性使用 I^2 进行评估^[15],以 I^2 分析异质性大小。 $I^2 < 25\%$ 时,无实质性异质性, $25\% \leq I^2 \leq 50\%$ 时异质性为中等, $I^2 > 50\%$ 时有实质性异质性。当 $I^2 < 50\%$ 合并分析采用固定效应模型,当 $I^2 > 50\%$ 合并分析采用随机效应模型。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)为疗效分析效应量,计量资料采用均数差(Mean Difference, MD)作为疗效分析效应量,并计算 95% 可信区间(confidence interval, CI)。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照制定的检索策略共搜索到 1982 篇潜在相关文献。通过浏览标题,阅读摘要和全文,总共 7 篇文献合计 652 例患者符合纳入标准^[16-22]。其中自体骨移植组有 410 例,骨形成蛋白组有 242 例。7 篇研究中,1 篇为前瞻性随机对照试验^[19],6 篇为半随机对照试验^[16-18, 20-22]。发表年限自 2001 年至 2014 年,均为外文文献。文献检索筛选流程图见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征、方法学质量评价

纳入的 7 个研究中,1 个研究随机分配方案隐藏充分^[19],1 个研究采用了评价者盲法^[19]。7 个研究均报道了失访情况^[16-22],且对进入研究前的基本情况进行了比较,各组基线具有一致性。因此,纳入的 7 个研究质量等级均为 B 级,可能出现中等偏倚。纳入研究的基本特征及方法学质量评价见表 1。纳入研究数据提取见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 感染发生率 5 篇文献^[16, 19-22]进行了感染发生率的比较,共 571 例患者,其中自体骨移植组 372 例,骨形成蛋白组 199 例。各组间异质性差异无统计学意义($P=0.53, I^2=0\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,两组患者感染发生率比较差异无统计学意义 [$RR=1.32, 95\%CI (0.90, 1.93), P=0.16$],见图 2。

2.3.2 成功愈合率 5 篇文献^[16, 18-20, 22]进行成功愈合率比较,共 497 例患者,其中自体骨移植组 293 例,骨形成蛋白组 204 例。各组间异质性差异有统计学意义($P=0.03, I^2=64\%$),采用随机效应模型分析。结

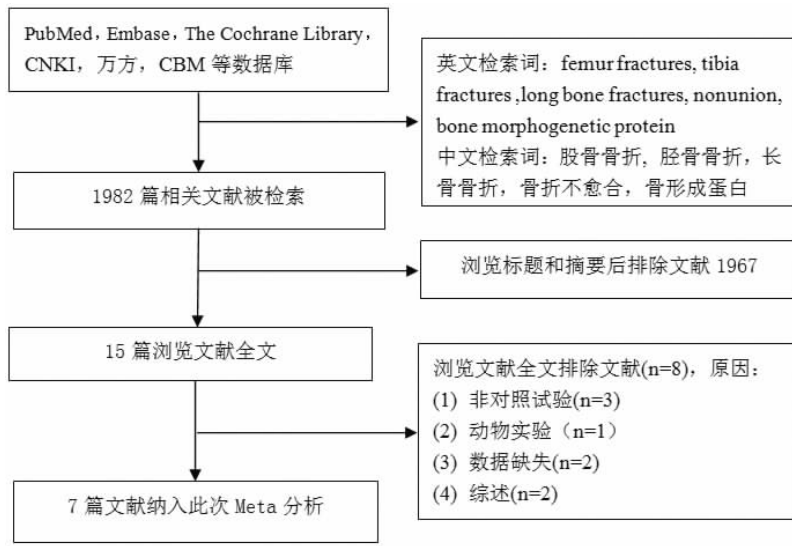


图 1 文献检索筛选流程图

Fig.1 Flow chart for literature screening

果显示, 两组患者成功愈合率比较差异无统计学意义 $[RR=0.95, 95\%CI(0.84, 1.08), P=0.43]$, 见图 3。

2.3.3 二次手术率 4 篇文献^[17,19,21,22]进行二次手术比较, 共 397 例患者, 其中自体骨移植组 228 例,

骨形成蛋白组 169 例。各组间异质性差异有统计学意义 $(P=0.05, I^2=62\%)$, 采用随机效应模型分析。结果显示, 两组患者二次手术干预率比较差异无统计学意义 $[RR=1.16, 95\%CI(0.43, 3.12), P=0.76]$, 见图 4。

2.3.4 住院时间 2 篇文献^[18,20]进行了住院时间比较, 共纳入 147 例患者, 其中自体骨移植组 100 例患者, 骨形成蛋白组 47 例患者。各组间异质性差异无统计学意义 $(P=0.82, I^2=0\%)$, 采用固定效应模型分析。结果显示, 自体骨移植组与骨形成蛋白组比较, 住院时间差异无统计学意义 $[MD=0.69, 95\%CI(-0.38, 1.75), P=0.21]$, 见图 5。

2.3.5 术中失血量 1 篇文献^[20]进行了术中失血量的比较, 共 93 例患者, 其中自体骨移植组 74 例, 骨形成蛋白组 19 例。因仅 1 篇文献报道术中失血量, 各组间异质性无法统计, 采用固定效应模型分析。自体骨移植组与骨形成蛋白组比较, 术

表 1 纳入研究的基本特征及方法学质量评价

Tab.1 Characteristics and methodological quality assessment of the included studies

纳入研究	设计类型	骨折部位	组别(例)		年龄(岁)		干预措施		随访(年)	方法学质量				质量评分
			自体骨	BMP	自体骨	BMP	自体骨	BMP		随机方法	分配隐藏	评价盲法	退出描述	
Zimmermann 等 ^[16] 2009	CCT	胫骨	82	26	44	51	髁骨	BMP-7	1	恰当	不清楚	不清楚	无	3
Dahabreh 等 ^[17] 2009	CCT	胫骨	12	15	41.1	38.5	髁骨	BMP-7	2.4	恰当	不清楚	不清楚	无	3
Giorgio Calori 等 ^[18] 2013	CCT	胫骨	26	28	40.7	43.5	髁骨	BMP-7	1.8	恰当	不清楚	不清楚	无	3
Friedlaender 等 ^[19] 2001	RCT	胫骨	61	63	34	38	髁骨	BMP-7	2	恰当	恰当	恰当	有	5
Tressler 等 ^[20] 2011	CCT	长骨	74	19	41.7	45.1	髁骨	BMP-2	2	恰当	不清楚	不清楚	无	3
Flierl 等 ^[21] 2013	CCT	长骨	105	23	41	52	髁骨	BMP-2	1	恰当	不清楚	不清楚	无	3
Takemoto 等 ^[22] 2014	CCT	长骨	50	68	43.4	47.4	髁骨	BMP-2	1	恰当	不清楚	不清楚	无	3

注: RCT 为随机对照试验; CCT 为半随机对照试验; 长骨为包括肱骨、股骨、胫骨; BMP 为骨形成蛋白

Note: RCT is randomized controlled trials; CCT is controlled clinical trials; long bone is included humerus, femur, tibia; BMP is bone morphogenetic protein

表 2 纳入研究的数据提取

Tab.2 Data extraction of the included studies

纳入研究	感染(例)		成功愈合(例)		二次手术(例)		住院时间($\bar{x} \pm s, d$)		术中失血量($\bar{x} \pm s, ml$)	
	自体骨	BMP	自体骨	BMP	自体骨	BMP	自体骨	BMP	自体骨	BMP
Zimmermann 等 ^[16] 2009	3/82	1/26	58/82	24/26	-	-	-	-	-	-
Dahabreh 等 ^[17] 2009	-	-	-	-	6/12	1/15	-	-	-	-
Giorgio Calori 等 ^[18] 2013	-	-	20/26	25/28	-	-	5.5±3.94	4.64±2.87	-	-
Friedlaender 等 ^[19] 2001	25/61	16/63	52/61	51/63	6/61	3/63	-	-	-	-
Tressler 等 ^[20] 2011	12/74	1/19	63/74	13/19	-	-	3.8±2.5	3.2±2.6	554.6±447.8	331.6±357.2
Flierl 等 ^[21] 2013	13/105	4/23	-	-	18/105	6/23	-	-	-	-
Takemoto 等 ^[22] 2014	9/50	12/68	48/50	67/68	4/50	11/68	-	-	-	-

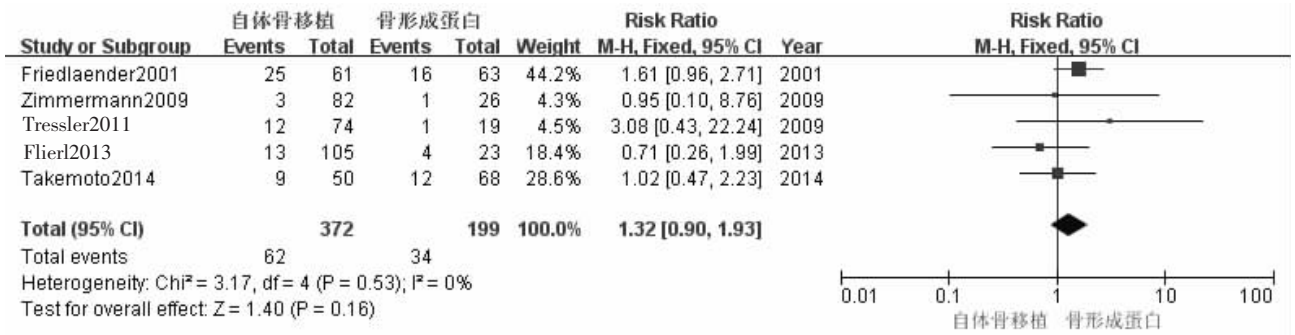


图 2 自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合感染率比较的 Meta 分析结果

Fig.2 Meta-analysis of infection rate between autologous bone grafting versus bone morphogenetic protein treatment for nonunion of long bone fractures in adults

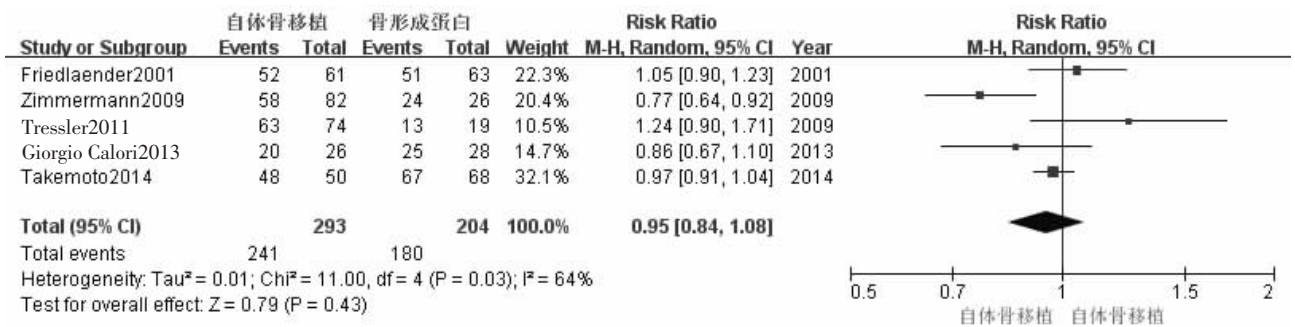


图 3 自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合成功愈合率比较的 Meta 分析结果

Fig.3 Meta-analysis of successful union rate between autologous bone grafting versus bone morphogenetic protein treatment for nonunion of long bone fractures in adults

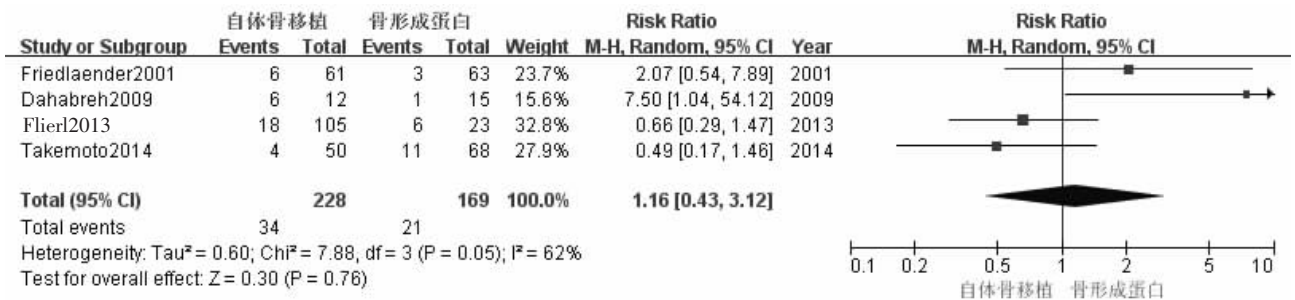


图 4 自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合二次手术率比较的 Meta 分析结果

Fig.4 Meta-analysis of second operation rate between autologous bone grafting versus bone morphogenetic protein treatment for nonunion of long bone fractures in adults

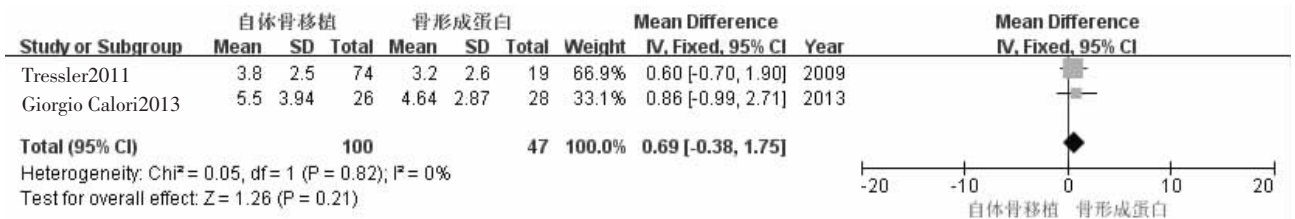


图 5 自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合住院时间比较的 Meta 分析结果

Fig.5 Meta-analysis of hospital stays between autologous bone grafting versus bone morphogenetic protein treatment for nonunion of long bone fractures in adults

中失血量明显高于骨形成蛋白组且差异有统计学意义 [MD=223.00, 95% CI (32.72, 413.28), P=0.02], 见图 6。

3 讨论

3.1 本研究的发现

通过此系统评价发现对于成人长骨骨折不愈合

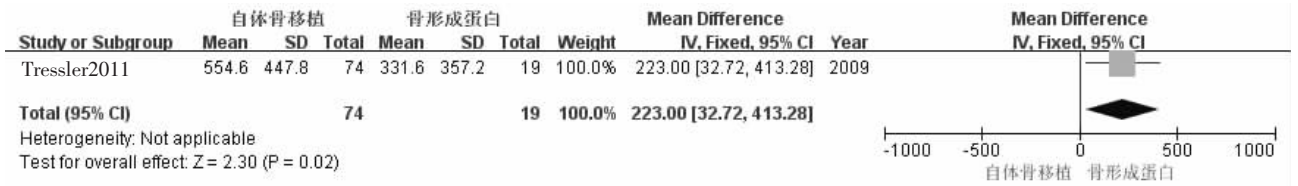


图 6 自体骨移植与骨形成蛋白治疗成人长骨骨折不愈合术中失血量比较的 Meta 分析结果

Fig.6 Meta-analysis of intraoperative blood loss between autologous bone grafting versus bone morphogenetic protein treatment for nonunion of long bone fractures in adults

的治疗, 骨形成蛋白可以获得和自体骨移植一样的骨折愈合率, 并且不增加感染风险。理论上骨形成蛋白作为外来物质可能增加局部感染的风险。Crawford 等^[23]研究也指出与自体骨移植相比较, 骨形成蛋白在颈椎脊柱内固定术时具有更高的感染风险 (14.6% vs. 2.8%), 但是差异没有统计学意义。但是更多的研究指出骨形成蛋白并不增加感染风险, 如 Cohen 等^[24]研究表明骨形成蛋白具有一定的抗菌活性。因此, 理论上可以降低感染风险。Jones 等^[25]通过临床前瞻性随机对照试验同样发现运用骨形成蛋白治疗开放性胫骨骨折可降低感染风险, 且差异有统计意义, 骨形成蛋白治疗长骨骨折不愈合是安全的。

在成功愈合率方面, 骨形成蛋白可以获得与自体骨移植一样的疗效。在二次手术率方面, 二者也没有明显差异。因此, 骨形成蛋白在治疗长骨骨折不愈合过程中是有效的。骨形成蛋白可以获得与自体骨移植一样有效的愈合率, 考虑和骨形成蛋白可以诱导未分化的间充质细胞分化为成骨细胞和成软骨细胞利于骨折愈合有关系^[10]。对于这两个评价指标, 各研究组统计学异质性较大 ($P \leq 0.1, I^2 > 50\%$), 异质性的来源能与以下几方面有关: (1) 各研究之间术者的手术熟练程度可能不同, 手术熟练程度越高, 手术相关的影响因素可降到最低。(2) 各研究之间纳入和排除标准存在一定的差异, 骨折类型对愈合及二次手术也有直接的影响。(3) 种族和地区的差异无可避免。针对异质性的来源, 在以后的研究中可以通过更为严格统一的纳入及排除标准、足够的样本量等措施来降低异质性。对于术中失血量, 自体骨移植组明显高于骨形成蛋白组, 且差异有统计学意义。失血明显增多主要来源于术中取髂骨处失血。不仅取髂骨处会有明显的失血, 而且许多研究指出取自体髂骨还存在其它问题。比如较为严重的疼痛, 外观的影响, 增加手术时间及风险等^[26-28]。因此, 自体骨移植在治疗长骨骨不愈合过程中总体风险会更高一些。

3.2 本研究的局限性

任何系统评价都有其局限性, 本系统评价也不例外。本系统评价局限性主要有以下几方面。(1) 本系统评价纳入的 7 篇研究中仅 1 篇为前瞻性随机对

照试验, 其余 6 篇为半随机对照试验。(2) 纳入与排除标准不够严格和统一, 如对是否合并糖尿病、慢性肾病等基础疾病没有限制。另外, 60 岁以上的老年人也被纳入, 而老年人合并基础疾病较多 (如骨质疏松、贫血等) 也会影响骨折愈合。(3) 所有纳入研究的质量等级均为 B 级。因此, 这些对最后的 Meta 分析结果可能有中等程度的偏倚。针对上述局限性, 在以后的研究中应该排除合并糖尿病、慢性肾病等病例。对于 60 岁以上患者也应该排除或者单独分析。

3.3 临床实践意义和研究意义

骨形成蛋白用于长骨骨折不愈合的治疗时间较自体骨移植短, 其安全性和有效性尤为被关注。许多文献已证实骨形成蛋白并不增加感染风险^[24]。Jones 等^[25]通过前瞻性随机对照试验研究发现骨形成蛋白可促进胫骨骨缺损的愈合。Richards 等^[29]及 Hissnauer 等^[30]通过研究发现骨形成蛋白可促进胫骨先天性假关节愈合。因此骨形成蛋白在促进骨折愈合方面是有效和安全的。通过此系统评价我们发现对成人长骨骨折不愈合的治疗骨形成蛋白可以获得与自体骨移植一样愈合率, 并且不增加感染风险。另外还可明显减少术中失血, 提高了手术安全性。因此, 本研究可以为骨形成蛋白用于治疗成人长骨骨折不愈合提供一定的参考依据。

基于目前研究, 对于成人长骨骨折不愈合的治疗, 骨形成蛋白可以获得和自体骨移植一样的骨折愈合率, 同时可以明显减少术中失血量。骨形成蛋白可能更适合成人长骨骨折不愈合的治疗。但因研究文献质量及样本量的局限性, 所得出的结论尚需进行高质量、大样本的前瞻性随机对照试验予以进一步证实。

参考文献

- [1] Gelalis ID, Politis AN, Arnaoutoglou CM, et al. Diagnostic and treatment modalities in nonunions of the femoral shaft: a review [J]. Injury, 2012, 43(7): 980-988.
- [2] Bell A, Templeman D, Weinlein JC. Nonunion of the Femur and Tibia: An Update [J]. Orthop Clin North Am, 2016, 47(2): 365-375.
- [3] Tay WH, Steiger R, Richardson M, et al. Health outcomes of delayed union and nonunion of femoral and tibial shaft fractures [J].

- Injury, 2014, 45(10): 1653-1658.
- [4] Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, et al. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions[J]. J Orthop Surg Res, 2014, 9(1): 18.
- [5] Yu X, Tang X, Gohil SV, et al. Biomaterials for bone regenerative engineering[J]. Adv Health Mater, 2015, 4(9): 1268-1285.
- [6] Dimitriou R, Mataliotakis GI, Angoules AG, et al. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review[J]. Injury, 2011, 42(Suppl 2): S3-15.
- [7] Han F, Peter L, Lau ET, et al. Reamer Irrigator Aspirator bone graft harvesting: complications and outcomes in an Asian population[J]. Injury, 2015, 46(10): 2042-2051.
- [8] Edwards RB, Seeherman HJ, Bogdanske JJ, et al. Percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a calcium phosphate paste accelerates healing of a canine tibial osteotomy[J]. J Bone Joint Surg Am, 2004, 86(7): 1425-1438.
- [9] 李军, 王云, 鲍小明, 等. rhBMP-2 体外诱导骨髓疏松大鼠 BMSCs 成骨及 VEGF 表达的研究[J]. 中国骨伤, 2015, 28(5): 446-449.
- LI J, WANG Y, BAO XM, et al. Study on RhBMP-2 induced osteoporosis rat BMSCs in vitro osteogenesis and VEGF expression [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(5): 446-449. Chinese with abstract in English.
- [10] Seeherman HJ, Azari K, Bidic S, et al. rhBMP-2 delivered in a calcium phosphate cement accelerates bridging of critical-sized defects in rabbit radii[J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(7): 1553-1565.
- [11] Chen Z, Ba G, Shen T, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 versus autogenous iliac crest bone graft for lumbar fusion: a meta-analysis of ten randomized controlled trials[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2012, 132(12): 1725-1740.
- [12] Noshchenko A, Hoffecker L, Lindley EM, et al. Perioperative and long-term clinical outcomes for bone morphogenetic protein versus iliac crest bone graft for lumbar fusion in degenerative disk disease: systematic review with meta-analysis[J]. J Spinal Disord Tech, 2014, 27(3): 117-135.
- [13] 李刚, 刘智. 骨形态发生蛋白复合物联合自体骨髓移植治疗四肢长管状骨骨不连[J]. 中国骨伤, 2013, 26(4): 277-280.
- LI G, LIU Z. Treatment of long bone fracture nonunion in limbs by bone morphogenetic protein compounds combined with autologous red bone marrow graft[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2013, 26(4): 277-280. Chinese with abstract in English.
- [14] Oremus M, Wolfson C, Perrault A, et al. Interrater reliability of the modified Jadad quality scale for systematic reviews of Alzheimer's disease drug trials[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2001, 12(3): 232-236.
- [15] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560.
- [16] Zimmermann G, Wagner C, Schmeckenbecher K, et al. Treatment of tibial shaft non-unions: bone morphogenetic proteins versus autologous bone graft[J]. Injury, 2009, 40 Suppl 3: S50-53.
- [17] Dahabreh Z, Calori GM, Kanakaris NK, et al. A cost analysis of treatment of tibial fracture nonunion by bone grafting or BMP-7 [J]. Int Orthop, 2009, 33(5): 1407-1414.
- [18] Giorgio Calori M, Capanna R, Colombo M, et al. Cost effectiveness of tibial nonunion treatment: A comparison between rhBMP-7 and autologous bone graft in two Italian centres[J]. Injury, 2013, 44(12): 1871-1879.
- [19] Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions [J]. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83Suppl 1 (Pt 2): S151-158.
- [20] Tressler MA, Richards JE, Sofianos D, et al. Bone morphogenetic protein-2 compared to autologous iliac crest bone graft in the treatment of long bone nonunion [J]. Orthopedics, 2011, 34(12): e877-884.
- [21] Flierl MA, Smith WR, Mauffrey C, et al. Outcomes and complication rates of different bone grafting modalities in long bone fracture nonunions: a retrospective cohort study in 182 patients[J]. J Orthop Surg Res, 2013, 8: 33.
- [22] Takemoto R, Forman J, Taormina DP, et al. No advantage to rhBMP-2 in addition to autogenous graft for fracture nonunion [J]. Orthopedics, 2014, 37(6): e525-530.
- [23] Crawford CH, Carreon LY, McGinnis MD, et al. Perioperative complications of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on an absorbable collagen sponge versus iliac crest bone graft for posterior cervical arthrodesis [J]. Spine, 2009, 34(13): 1390-1394.
- [24] Cohen A, Polak D, Nir-Paz R, et al. Indirect bactericidal properties of recombinant human bone morphogenetic protein 2 in vitro [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2019, 77(8): 1611-1616.
- [25] Jones AL, Bucholz RW, Bosse MJ, et al. Recombinant human BMP-2 and allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects. A randomized, controlled trial [J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(7): 1431-1441.
- [26] Calori GM, Colombo M, Mazza EL, et al. Incidence of donor site morbidity following harvesting from iliac crest or RIA graft [J]. Injury, 2014, 45(Suppl 6): S116-120.
- [27] Dawson J, Kiner D, Gardner W, et al. The reamer-irrigator-aspirator as a device for harvesting bone graft compared with iliac crest bone graft: union rates and complications [J]. J Orthop Trauma, 2014, 28(10): 584-590.
- [28] Marchand LS, Rothberg DL, Kubiak EN, et al. Is this autograft worth it the blood loss and transfusion rates associated with reamer irrigator aspirator bone graft harvest [J]. J Orthop Trauma, 2017, 31(4): 205-209.
- [29] Richards BS, Anderson TD. rhBMP-2 and intramedullary fixation in congenital pseudarthrosis of the tibia [J]. J Pediatr Orthop, 2018, 38(4): 230-238.
- [30] Hissnauer TN, Stiel N, Babin K, et al. Bone morphogenetic protein-2 for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia or persistent tibial nonunion in children and adolescents: A retrospective study with a minimum 2-year follow-up [J]. J Mater Sci Mater Med, 2017, 28(4): 60.