

儿童骨不连的治疗进展



曾 皓 综述 李 明 审校

骨不连是骨折愈合过程中常见的并发症之一,也是令骨科医生感到棘手的难题。在美国,每年约有 500 万例骨折病例,其中有 5%~10% 并发骨不连^[1]。骨不连尚缺乏统一的定义。1988 年,美国食品和药品监督管理局(FDA)将骨不连定义为骨折至少已过 9 个月,且已经连续 3 个月无任何愈合迹象者^[2];也有学者将其定义为骨折经过治疗后至少 6 个月没有愈合,且没有进一步愈合已有 3 个月者^[3]。儿童骨不连往往是由多种因素所致,主要包括全身因素和局部因素,而局部因素为骨不连的首要原因。全身因素包括患者代谢和营养状况、年龄、全身性疾病及相关生长因子的缺乏等;局部因素包括:①开放性骨折及严重创伤所致的粉碎性骨折;②感染;③骨折的部位。由于解剖学局部血供的情况不同,较易发生骨不连的部位有:腕舟状骨、腰部及近端骨折、距骨颈骨折、股骨颈骨折、胫骨干中下 1/3 段骨折、肱骨干中下 1/3 段骨折、尺骨干中下 1/3 段骨折等;④医源性因素包括:固定不牢靠、固定时间不够、不恰当地切开复位、牵引和钢板螺钉固定不当使骨折端分离等。相比之下,医源性因素以及骨折断端多种骨生长因子缺乏,是骨不连形成的一个重要原因。

参照 Weber-Cech 分类法^[4],根据骨折断端血供状况和骨痂生成情况将骨不连分为有活力型和无活力型两类,其中,有活力型骨不连即血管丰富型(肥大型):骨折端有活力,能产生明显的生物学反应,骨端硬化,髓腔封闭,周围有增生骨痂,但不连续,包括象足型、马蹄型、营养缺乏型;无活力型骨不连即缺血型(萎缩型)骨不连:骨折端缺乏活力,骨端萎缩吸收,骨端间有间隙,无明显增生骨痂,包括螺旋扭转楔状型、粉碎坏死型、骨缺损型。

不同部位不同类型骨折后骨不连的治疗方式不同。然而,整体治疗原则及要点如下:①断端处理、直接对合;②植骨重建;③适当固定;④必要时改

善周围软组织床的血供;⑤合理的功能锻炼;⑥配合促进骨愈合的其他辅助治疗。骨不连主要以外科手术治疗为主,但随着现代医学科研技术的发展,近年来骨不连的手术治疗及非手术治疗都取得明显的进步,主要包括手术机械固定、植骨、物理治疗、注射治疗以及中医药治疗,现综述如下。

一、非手术治疗

(一)小夹板、石膏、支具固定:小夹板、石膏、支具较少用于骨不连的治疗,主要应用于手术治疗、骨髓治疗及植骨治疗后的暂时性辅助固定,防止再骨折及移位。

(二)物理治疗

1. 低强度超声治疗:低强度脉冲超声波具有加快骨折愈合的作用。动物实验和临床数据表明,超声的声压可以改善骨组织的新陈代谢,李业成等^[5]也证实低强度脉冲超声波具有促进骨折愈合的效应。超声治疗的机制可能与超声机械压力波介导生物活性有关,其直接作用为通过细胞变形引起的电效应。Hadjiargyou M 等^[6]研究发现,低强度超声可增加培养的软骨细胞和骨细胞分化过程中钙离子的摄入量,钙离子参与细胞内第一信使的信号传递活动,增强第一信使的活性,且与腺苷酸环化酶活性调整以及 TCF-B 的合成密切相关。但是超声治疗需在骨折端稳定的条件下才有效,所以常与骨移植并固定的手术相联合。

2. 电刺激疗法:电刺激治疗骨不连可分为连续直流电刺激和脉冲电磁场两种方式。临床应用电场和电磁场治疗骨不连已有 40 多年的历史,很多实验和临床研究表明电刺激对骨不连有治疗价值^[7]。有学者在分子水平的研究上发现电场和电磁场对信号传导通路和生长因子具有一定作用;电磁场治疗的适应证广,并发症少,操作简便,也可应用于感染性骨不连,且断端可不予处理;但骨折部位的电流量不能精确控制和测量,对有金属内固定的病人不能应用。因此,电刺激疗法主要对治疗干骺端的肥大骨不连且不伴有畸形、骨缺损及肢体短缩的有活力型骨不连效果较好,而对萎缩性骨不连效果差,且需骨不连断端稳定,有骨缺损的病例仍需进行植骨

手术治疗。

3. 高压氧治疗: 高压氧治疗可以改善骨折的预后,但对高压氧治疗骨不连的作用机制及临床应用的研究很少。Kerwin SC 等^[8]提出高压氧可以促进自体骨形成,但不能促进血管再生,也不能改善骨不连的 X 线和组织学表现。有研究表明高压氧的治疗机制包括: ①提高血氧分压,增加血氧含量及毛细血管氧弥散距离,改善局部组织的缺氧状态; ②促进血管内皮细胞、纤维细胞分裂及胶原纤维产生,加速骨组织的修复; ③增加吞噬细胞吞噬和消化坏死组织的能力,加速坏死组织清除^[9]。然而,高压氧作为治疗骨不连的一种辅助手段,需要先行手术打通髓腔,其在治疗感染性骨不连方面具有一定优势。

4. 电感耦合: 电感耦合是将磁场作用于人体组织感应处环形电场或涡流,利用其线圈式电极在深部含水较多的组织中比在皮下脂肪中吸收能量多的原理以达到治疗效果。射频是一种用于医疗的电磁辐射,其频率为 2 450 MHz 或 915 MHz,以光速传播并可通过真空。因其在含水量多的组织中可被选择性地吸收,从而使含水多的组织可被选择性加热直达骨骼^[10]。王军茹等^[11]应用电感耦合配合射频理疗的方法治疗骨不连患者 35 例,经观察发现该理疗有一定的诱导成骨作用及恢复骨连续性的效果。

5. 体外冲击波治疗: 体外冲击波有刺激成骨作用,体外冲击波刺激成骨的作用已经得到了实验及临床的证实^[12]。邢星等^[13]应用体外冲击波治疗骨不连获得了满意的疗效。原理为利用体外冲击波的声学原理及空化效应造成骨不连断端微骨折,刺激全身和局部组织释放多种生物活性物质如前列腺素、骨生长因子等募集骨祖细胞,诱导加速成骨。

二、局部注射疗法

(一) 经皮自体骨髓移植

有研究提出红骨髓具有形成功能细胞的能力,骨髓内含有骨祖细胞及骨髓间充质干细胞(BMSCs),具有增殖及双向分化功能,在特定条件诱导下,能够分化成软骨细胞、肌腱细胞、骨细胞、脂肪细胞等^[14]。由于骨髓内骨髓基质干细胞数量不多,因此目前常用的方法是自体骨髓采集浓缩后注入骨不连。王大武等^[15]应用自体骨髓治疗 21 例骨不连,取得了满意的效果。

(二) 注射金葡液

金葡液原名骨折刺激愈合素,是将金黄色葡萄球菌代谢产物进行加工处理,提取制成的生物制剂,

金葡液促进骨折愈合的机制主要基于三点: ①促进毛细血管向断端生成; ②具有诱导成骨的作用及促进骨痂形成; ③促进新生骨的矿化和钙盐沉积、血肿的吸收。王文军等^[16]应用中医微创方法配合骨折断端注射金葡液治疗 12 例骨不连患者,经 3~5 个月均愈合。

(三) 局部注射骨诱导因子

有研究证实同种脱钙骨基质(DBM)在肌肉组织内诱导成骨证实了骨诱导现象的存在,并断言 DBM 中存在一种骨形态发生蛋白(BMP),并经研究表明 BMP 是一类复合物,具有高度成骨诱导活性的蛋白分子对促进骨折修复有重要作用,在国内外受到广泛的重视^[17]。实验显示人类重组 BMP-2、BMP-7 与载体复合物可在节段性骨缺损的情况下促进软骨内成骨。

(四) 转基因治疗及干细胞移植

基因治疗是最近发展起来的一项新型技术。通过特殊的载体把目的基因转移到特定的位置加以表达,产生具有治疗作用的蛋白质。基因治疗分局部治疗和全身治疗,对骨折不愈合采取局部治疗。基因通过腺病毒经皮转位到骨折不愈合断端,转位基因在局部表达至少 1 个月^[18]。干细胞移植治疗骨不连是目前医学界的前沿技术,虽有临床应用成功的报道,但目前尚无成型的经验和可遵循的方法。曲向阳等^[19]应用人脐带间充质干细胞治疗骨不连及骨不愈合患者经随诊观察证实能促进骨愈合。

三、手术治疗

手术治疗是骨不连的主要治疗方法,结合其他非手术治疗方法可提高骨不连治愈的几率。

(一) 内固定

1. 动力加压钢板: 周围软组织条件较好且无骨质疏松的肥大型骨不连,可用加压钢板固定,使骨折端紧密接触,增加纵向挤压,消除骨折端的应力,有利于毛细血管的生长和爬行,促进愈合,根据具体情况决定是否植骨,但对萎缩性骨不连效果欠佳^[20]。禁忌证包括软组织覆盖不足和活动性感染等(年龄小于 6 岁儿童不宜使用)。

2. 磁性内固定钢板: 有研究将脉冲电磁场(PEMFs)应用于狗腓骨骨折,发现磁场不仅对骨折愈合有促进作用,且临床效果满意,电磁场不仅可刺激成骨细胞增殖,而且可使成骨细胞释放胰岛素样生长因子 II,并增加其受体数目,共同促使细胞增殖。低能量脉冲电磁场结合碱性成纤维细胞生长因子可明显修复软骨组织^[22]。钦铁硼磁片与不锈钢

系两种不同材料存在电位差,当磁片嵌入后,只要封闭满意,便形成一种类似合金的复合材料,电位差随即消除,不导致电解反应。应用磁性内固定材料治疗骨不连,既解决了骨不连断端稳定性的问题,又应用植骨及电磁场共同促进骨不连骨折愈合。

3. 锁定加压钢板: 锁定加压钢板代表了点接触内固定器和微创固定系统的进一步发展。它既可以通过动力加压孔进行骨折端的加压,实现骨折端的解剖复位,坚强固定;又可通过锁定螺纹孔使螺丝钉与钢板锚合为一个整体,为骨折提供良好的角稳定性,达到内固定支架的桥接作用。角稳定系统由于其设计的特点,钢板不与骨面接触,安装时无需剥离骨膜,安置到位后对骨膜无施压,从而避免对骨膜血供来源的破坏,达到保护骨膜血运的目的。董玉珍等^[23]应用锁定加压钢板联合自体髂骨植骨治疗胫骨远端骨不连,治疗后随访 20 个月,约 95% 的患者获得痊愈。

4. 形状记忆合金内固定器: 形状记忆合金于 20 世纪 70 年代开始广泛应用于医学领域。张春才等^[24]研制的 Ni-Ti 天鹅记忆接骨器,鹅体、鹅翼部横向将折端抱合于解剖位,起到固定与支撑的作用。两个头颈钩能产生非 AO 性的轴向动态加压力,使折端保持一种接触和动态应力刺激。接骨器固定的全场应力分布持续、静态地作用于骨折端,产生三维多点轴向固定。在对骨折端形成多平面立体固定的同时为骨折愈合提供了极佳的生物力学环境。Ni-Ti 记忆合金具有抗弯、抗剪、抗旋、抗分离作用、无磁性、耐磨损、耐腐蚀、低比重以及更高的疲劳强度、断裂强度、冲击韧性等优点。罗兵等^[25]运用形状记忆合金内固定治疗上肢长骨干骨折取得较满意的效果,发现骨愈合时间短,发生骨不连的概率降低。

(二) 外固定架

对于缺血型(萎缩型)骨不连中的粉碎性骨不连、缺损性骨不连、萎缩性骨不连、伴有短缩和成角等复杂畸形的骨不连,特别是伴有感染时,外固定架是治疗此类骨不连的主要方法。

Ilizarov 外固定架是一种复杂但却非常有效的方法。20 世纪 60 年代,有研究发现了牵引组织再生的张力——应力法则,即生物组织缓慢牵伸产生一定张力,可刺激组织的再生和活跃生长,其生长方式同胎儿组织一致,均为相同的细胞分裂,专业简称为牵拉成骨技术。其优势如下: ① Ilizarov 骨段延长技术可以使骨缺损和肢体短缩同时得到矫正^[27],更适合于大段骨缺损的治疗。随着骨端延长,伴随

延长的软组织逐渐覆盖创面,可以修复一定程度的软组织缺损。② Ilizarov 骨段延长技术依靠组织自我修复和自我再生的能力,修复和重建肢体组织的缺损^[28]。③ Ilizarov 外固定架的固定针为橄榄针,具有弹性好、张力强的特点,避免应力遮挡造成的骨质疏松。应力在骨折端的分布也较均匀,在局部形成足够的稳定性。同时可以带架换药、清创,带架早期进行功能锻炼,同期修复骨、皮肤缺损时恢复肢体长度;微创手术,损伤小;痛苦少、并发症少;疗效确切,不易复发。其不足主要有:操作难度大,学习周期较长,需要专门的培训;术后管理需要全程跟踪和技术指导;外固定器携带不方便、针道感染、局部疼痛等困扰患者。近年来,人们对 Ilizarov 技术进行了系列改进,降低了手术难度、缩短固定器的佩戴时间,更容易为医生和病人接受,典型代表是内外结合骨延长技术和 Taylor 的六连杆外固定器。此外单臂外支架固定器也是治疗儿童骨不连的一种常用的外固定器。

(三) 植骨

植骨是治疗骨不连最常用的方法,常用的植骨材料有自体骨、同种异体骨、异种体骨等。

1. 自体松质骨移植: 包括自体骨游离移植和带血管蒂的自体骨移植两种形式,自体松质骨移植是创伤医生的重要治疗手段,具有骨再生性、骨传导性、骨诱导性、免疫相容性及快速融合等优点,但增加患者痛苦及术后髂骨痛等副作用^[29]。移植物可刺激骨痂生长差的有活型骨不连以及无活型骨不连局部生物学活性。移植物最初结构完整性较差,但在骨整合过程中可得以迅速改善。孙强等^[30]运用自体骨移植治疗股骨干骨折术后骨折不愈合,随访效果满意。

2. 异体松质骨移植: 该方法治疗骨不连经常与自体松质骨移植或骨髓混合使用。因为其主要功能是骨传导活性移植,与自体骨混合可增加移植骨诱导性和成骨活性。异体松质骨移植也可合并自体松质骨移植,增加植人数量,填充较大的骨缺损。但是异体松质骨不能用于有任何近期或既往感染的骨不连患者。

3. 异种骨移植: 将动物骨移植到人体骨缺损处,使骨缺损得以修复。1668 年 Job Van Meekeren 首次进行了异种骨移植,后因宗教原因又将植骨取出。后期由于异种骨移植强烈的免疫排斥反应,阻碍了异种骨移植应用。为解决其免疫排斥问题,相继有许多不同方法处理的异种骨出现。但这些异种

骨在去除抗原的同时也使其成骨能力丧失。因此异种骨移植长期以来一直未能很好解决。胡蕴玉^[31]研制出重组异种骨(RBX),经系列动物试验及大量临床验证,RBX 既消除异种骨抗原性,同时又具有良好的骨诱导和骨传导能力,成功解决了异种骨移植的难题。于忠英等^[32]采用 BMP 重组异种骨替代自体骨治疗 62 例骨不连患者,取得良好的效果。

四、中医药治疗

中医理论阐明骨折延期愈合情况与肾虚程度关系密切^[33]。补肾中药具有提高成骨细胞活性、促进基质钙化、提高微量元素含量、加速骨痂生长和改造,提高骨痂的质量及生物力学性能的作用。贾斌等^[34]应用具有补肾作用的熟地强筋合剂治疗骨不连取得了一定的效果;苏新平等^[35]应用桃红接骨汤加肌骨瓣植骨治疗股骨干骨不连具有一定疗效;周秋丽等研究证明,鹿茸多肽能通过促进骨、软骨细胞增殖及促进骨痂内骨胶原的积累和钙盐沉积,加快骨痂的形成及骨折的愈合。医药治疗骨不连具有悠久的历史,近年来随着医学技术的快速发展,中医研究也得到不同程度的重视与进展;关于中医药促进骨不连愈合的机制研究更加深入,通过辨证论治、内外兼治、中西医结合治疗,临床疗效也不断提高。在临床中利用中医原理治疗骨不连具有博大精深的研究价值。

总之,对于骨不连的治疗,目前以外科手术固定治疗为主,同时根据患者具体情况结合相应的物理治疗、注射治疗及中医等治疗手段可提高治愈率;但骨不连的治疗需遵循个体化原则,根据患者的具体情况,选择最合理适宜的治疗方法,以获得理想效果。另外,注重保护局部生物学环境的治疗方法将会引起人们更多重视和应用。

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 李朋,杜刚强,张锴. Ilizarov 技术治疗骨不连:对“金标准”应用的解读与思考[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(43):7618-7623.
- 3 胥少汀,葛宝丰,徐印坎. 实用骨科学[M]. 3 版. 北京:人民军医出版社, 2005:877.
- 4 Einhorn TA. Current concepts review. Enhancement of fracture-healing[J]. J Bone Joint Surg(Am), 1995, 77:940-956.

- 5 李业成,张巍,胡龙,等. 低强度超声治疗骨折的系统评价[J]. 中国矫形外科杂志, 2010, 18(14):1157-1161.
- 6 Hadjiargyrou M, Halsey MF, Ahrens W, et al. Cloning of novel CDNA expressed during early stages of fracture healing[J]. Biochem Biophys Res Comm, 1998, 249(3):879-884.
- 7 Petrisor B, Lau JT. Electrical bone stimulation: an overview and its use in high risk and charcot foot and ankle reconstructions[J]. Foot Ankle Clin, 2005, 4:609-620.
- 8 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, 6:691-698.
- 9 张传开,史跃,刘军权,等. 自体骨髓细胞移植联合高压氧治疗四肢骨不连[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(19):3515-3520.
- 10 燕铁斌. 现代康复治疗学[M]. 第 1 版,广州:广州科学技术出版社, 2004:154-156.
- 11 王军茹,董利薇,常利,等. 应用电藕合及射频理疗技术治疗骨延迟愈合骨不连[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 44:8954-8956.
- 12 梁斌,李宏宇,李丽春,等. 体外冲击波治疗骨不连的实验研究[J]. 广西医科大学学报, 2005, 5:661-663
- 13 邢星,冯培. 体外冲击波治疗骨折延迟愈合及骨不连,动物实验及临床病例随访[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(9):1625-1628.
- 14 高爱国,孙俊,郝思春,等. 应用密度梯度离心法分离扩增兔骨髓基质细胞的体会[J]. 江苏医药, 2004, 30(8):573-575.
- 15 王大武,张德文,李明,等. 经皮自体骨髓移植治疗儿童骨不连[J]. 临床小儿外科杂志, 2006, 5(2):95-97.
- 16 王文军,王秀义,王文强,等. 应用中医微创方法配合骨折断端注射金葡液治疗骨不连[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(13):2135.
- 17 Johnson EE, Urist MR. Human bonemorphogenetic protein atlografting for reconstruction of femoral nonunion[J]. Clin Orthop Relat Res, 2000, 371:61-74.
- 18 Lattermann C, Baltzer AW, Zelle BA, et al. Feasibility of percutaneous gene transfer to an atrophic nonunion in rabbit[J]. Clin Orthop Relat Res 2004, 425(2):237-243.
- 19 曲向阳,野向阳,林辉,等. 人脐带间充质干细胞诱导成骨及治疗骨缺损[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(45):8503-8507.
- 20 Fitzsimmons RJ, Strong DD, Mohan S, et al. Low-amplitude, Low-frequency electric field-stimulated bone proliferation may in part be mediated by increased IGF-release[J]. J Cell Physiol, 1922, 150:84-89.
- 21 Yonemori K, Matsunaga S, Ishidou Y. Early effects of electrical stimulation on osteogenesis (下转第 634 页)