

•综述•

胫骨骨不连研究进展

万家明 巨积辉 侯瑞兴

摘要 胫骨骨不连的治疗在骨科领域仍然是巨大挑战。明确骨不连发生的危险因素,根据危险因素制定相应手术策略及选取治疗方法可降低或避免胫骨骨不连发生。近年,研究发现胫骨骨不连的危险因素主要为糖尿病、吸烟和肥胖,针对这些危险因素,文献报道了较多的胫骨骨不连治疗方法,包括 Ilizarov 支架、抗生素髓内钉、诱导膜技术、骨移植、圆柱钛网植骨技术等,每种危险因素及治疗方法都有其特定机制及应用情况。该文就胫骨骨不连的定义、危险因素及手术治疗的现状和进展进行综述。

关键词 胫骨骨不连;危险因素;手术治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2022.05.008

由于小腿部位生理结构的特殊性,胫骨相较于其他长骨更易发生开放性骨折和骨不连^[1]。胫骨骨折手术后骨不连发生率为5%~12%^[2],此类患者中大部分无法恢复到受伤前的活动状态,血栓、坠积性肺炎等的发生风险也会增加,对于患者及社会都是巨大的负担^[3]。

学者们对于骨不连的认知在不断更新。随着材料学、生理病理学等学科的发展,骨不连的发病机制逐渐清晰,疾病所涉及的学科也越来越多,治疗手段呈现多样化、微创化、精细化的趋势^[4]。然而,对于骨不连的定义、治疗方式等尚未取得统一意见。本文回顾相关文献,对胫骨骨不连的定义、危险因素、手术治疗等方面的研究进展进行综述。

1 定义

目前国际公认的骨不连定义仍为美国食品药品监督管理局1998年发布的定义,即受伤后至少9个月影像学检查未见任何的骨折愈合进展,且在最后3个月未见骨痂变化^[5]。然而,2020年丹麦创伤骨科学会发表了1篇综述,其中对骨不连的定义是“不经过进一步干预即无法愈合的骨折”^[6]。这是一个实用性定义,它体现出骨不连的诊断在很大程度上取决于骨科医生的评估,考虑到了骨不连临床表现的多样性。可以预见,在不久的将来

来此概念会被更多骨科医生所认同。

2 危险因素

近年来,越来越多的胫骨骨不连相关风险因素被发现。在非创伤性因素中,糖尿病、吸烟、肥胖与胫骨骨不连的相关性受到很大重视。

2.1 糖尿病

糖尿病对全身各系统都有影响,骨骼也不例外。Murray等^[7]报道,一项涉及超过700万参与者的meta分析发现,糖尿病患者较普通人群髌部骨折发生率有所增加,糖尿病可能导致骨代谢异常合并微血管病变,最终使糖尿病患者的骨折风险增加,且糖尿病患者骨折后的骨愈合过程也受到影响。Jiao等^[8]研究认为,1型和2型糖尿病均会导致高血糖、晚期糖基化终末产物增加、活性氧生成和炎症反应,最终使体内破骨细胞增加,成骨细胞减少。一些研究显示糖尿病与非糖尿病患者的骨不连发生率存在明显差异^[9-13],但也有研究显示两者无明显差异^[14]。

2.2 吸烟

Giannoudis等^[15]率先描述了骨折愈合的“钻石模型”,即成骨细胞、导骨支架、机械稳定性和充足的生长因子。倘艳峰等^[16]研究认为,吸烟虽然不太可能影响骨折愈合的机械稳定性,但对其他3方面可能产生影响,他们引述了17项骨科研究,其中13项得出结论,表明吸烟对骨折愈合存在负面影响,包括骨延迟愈合、不愈合和并发症增多。

近年来,电子烟较传统卷烟在年轻人中传播更快。2018年英国公共卫生部的指导意见提到,

基金项目:江苏省青年医学人才项目(QNRC2016224)

作者单位:215104,扬州大学医学院教学医院、苏州瑞华骨科医院
创伤骨科(万家明、侯瑞兴);215006,苏州大学苏州医学院(巨积辉)

通信作者:侯瑞兴 E-mail: hourx@rxhospital.com

巨积辉 E-mail: jjh2006@263.net

电子烟危害性比卷烟小 95%，这使公众觉得电子烟对身体是无害的^[17]。但 Reumann 等^[18]开展的动物实验研究显示，电子烟燃烧产生的烟雾对骨骼结构也有重大影响。无论卷烟还是电子烟，尼古丁都是其中包含的主要成分。Lee 等^[19]开展的动物研究显示，尼古丁对软骨细胞、成骨细胞、破骨细胞、骨髓基质细胞和间充质细胞具有双相效应，即低浓度时具有刺激作用，高浓度时具有抑制作用。他们也提到，除了尼古丁，烟雾中还包含超过 120 种有毒物质，这些物质不仅对骨骼有负面影响，同时也增加了骨折患者术后软组织感染及不愈合的风险^[19]。这个结论在 Mahajan 等^[20]的研究中得到了进一步验证。

2.3 肥胖

目前的研究发现，体质量是骨密度降低和骨折风险增加的主要影响因素。动物实验研究表明，肥胖增加了骨折不愈合、伤口感染等并发症发生的风险^[21]。肥胖对骨折愈合的不利影响：①脂肪会影响成骨细胞的分化和功能，同时增加破骨细胞的活动并影响矿化；②肥胖与心血管疾病、糖尿病的发生有高度相关性，而这两种疾病均为骨折延迟愈合、不愈合发生的高风险因素；③肥胖者骨折手术后发生软组织并发症的风险高于非肥胖者，肥胖对骨折愈合产生不利影响^[22]。Hooker 等^[23]研究认为，尽管肥胖导致骨不连风险增加缺乏有效临床证据，且肥胖者更不容易罹患骨折，但肥胖与骨质疏松性骨折常同时发生于老年人，肥胖导致的风险会被其他不利因素掩盖。

3 手术治疗

3.1 感染性骨不连

胫骨感染性骨不连的治疗对于骨科医生仍然是巨大挑战，在治疗方式上也存在争议。大多数学者认为，对坏死骨和感染的软组织应该彻底清创并进行稳定固定^[24]。然而 Hosny 等^[25]对儿童胫骨感染性骨不连治疗的回顾性研究得出不同结论，认为彻底清创对于儿童胫骨感染性骨不连的治疗没有必要。Kinik 等^[26]也持同样观点，他们认为彻底清创需要切除的骨组织过多，对于软组织损伤严重的肢体可能导致灾难性后果，应认同 Ilizarov 的观点，即“感染在再生过程中会被燃烧殆尽”。

Ilizarov 支架仍是许多外科医生治疗感染性骨不连的首选方式。Bhowmick 等^[27]对接受 Ilizarov 固定器治疗的 8 例胫骨近端慢性感染性骨不连患

者进行评估，其中 7 例患者最终实现了完全愈合。Xie 等^[28]对接受 Ilizarov 固定器治疗的 140 例胫骨感染性骨不连患者进行回顾性研究，结果显示该方法的治疗优良率达 78%。值得注意的是，自体骨移植在治疗中的应用有待商榷。Pace 等^[29]的研究表明，彻底清创后行自体骨移植可显著加速骨愈合。然而，未经彻底清创的肢体行骨移植是否会导致或加重原有感染尚缺少相关研究。既往的研究显示，细菌可在移植物上产生生物膜，对抗生素治疗产生抵抗力，为此我们暂不建议对未彻底清创的感染性骨不连患者行自体骨移植。

抗生素髓内钉的应用为骨科医生处理钉道感染、创面开放等问题提供了新思路。Lillo 等^[30]提出抗生素髓内钉应用的适应证：①创伤评分较高的多发伤患者的骨科创伤；②固定骨质，预防骨髓炎；③初次髓内钉固定后感染的骨髓炎。胫骨感染性骨不连的传统治疗方法分为控制感染和治疗骨不连 2 个阶段，而抗生素髓内钉可在同一阶段达到治疗感染和维持骨折稳定性的效果。Bhatia 等^[31]对 20 例胫骨感染性骨不连患者行抗生素髓内钉置入治疗，结果感染控制率达 95%，骨折愈合率达 90%。与外固定支架相比，抗生素髓内钉治疗骨不连可使患者疼痛更轻微，活动更便利，因而具有更好的依从性。

3.2 无菌性骨不连伴骨缺损

胫骨无菌性骨不连伴骨缺损常发生于开放性外伤清创、肿瘤切除、创伤性骨丢失等情况下，它的治疗目标是重建缺损部位，恢复肢体长度和功能。对于缺损范围较大的骨不连（缺损 ≥ 5 cm），Ilizarov 骨牵张延长技术通常被优先考虑，然而由于该技术针道感染、关节僵硬等并发症较多，患者接受度不高^[32]，为此需考虑其他治疗方法。

诱导膜技术在全球的应用呈爆发式增长^[33]。诱导膜技术一般分为 2 阶段：首先，在骨间隙中填充聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）并牢固固定骨质；然后，于诱导膜形成后再次手术，打开诱导膜取出间隔物，用自体颗粒骨移植物填充并封闭膜腔。该技术产生的诱导膜较骨膜厚，且诱导膜中活细胞数约为正常骨膜的 11 倍^[34]。Azi 等^[35]对接受诱导膜技术治疗的 34 例骨缺损患者进行回顾性研究，其中 31 例患者愈合，平均愈合时间为 8.5 个月。值得注意的是，诱导膜技术在传统重建技术（骨移植、牵张成骨等）失败后行再治疗时有显著效果^[36]。

此外,该技术的手术难度不高,较易被年轻骨科医生接受。

相较于其他缺损性骨不连的治疗技术,骨移植的应用历史更悠久。髂骨和肋骨是常用移植物,通常用于治疗小段骨缺损,而腓骨是治疗大段骨缺损最好的移植物。随着手术技术革新,骨移植的适用修补长度也不断增加。Barsales等^[37]报道了1例胫骨巨大骨内血管瘤切除后使用同侧腓骨移植的病例,骨缺损修补长度为24 cm。骨移植与其他方式结合治疗骨不连已成为近年研究的热点。El-Alfy等^[38]应用带血管蒂腓骨移植联合诱导膜技术治疗15例创伤后骨缺损性骨不连患者,所有患者均获得良好愈合。通过材料学研究,学者们发现了新的自体移植骨替代物。纳米材料和引导骨再生的材料已在动物实验中取得良好的愈合效果,有望应用于各类型的骨不连治疗。

圆柱钛网植骨技术(Cylindrical mesh)的应用时间较短,该方法可通过一期手术完成对胫骨的稳定固定,其基本操作方法是填充同种异体骨的圆柱形金属网置入骨缺损处并固定。该技术因操作的便利性而受到学者们的重视,Attias等^[39]应用该技术治愈3例平均缺损达12.2 cm的胫骨缺损患者。因手术要求闭合性环境,该技术对软组织条件要求较高。考虑到金属异物可能对骨折愈合产生负面影响,Perumal等^[40]设计了可降解的纳米涂层镁结构性网笼,在确保骨折愈合时间充足的同时,可降解材料不会成为不利因素。

4 结语

迄今,胫骨骨不连的治疗在骨科领域仍是巨大挑战。胫骨骨不连的诊断依然存在许多争议^[41],学者们将更多的骨不连风险因素纳入研究,这意味着骨科医生需要掌握更多其他学科的知识,对患者情况有个体化认知。软组织治疗是胫骨骨不连治疗中的重要组成部分,一期覆盖创面以阻止感染发生已成为多数学者的共识。而对于软组织损伤严重、骨缺损范围较大的患者,联合疗法的应用可获得更高的成功率。随着血管化概念的传播,以及3D打印技术和骨组织工程技术的发展,胫骨骨不连的治疗将会迎来革命性发展。

参考文献

[1] Vander VW, Davison J, Hendrickson N, et al. Sarcopenia is associated with nonunion of open tibia and ankle fractures[J]. Iowa Orthop J,

2020, 40(1): 153-158.

[2] Leighton R, Watson JT, Giannoudis P, et al. Healing of fracture nonunions treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): a systematic review and meta-analysis[J]. Injury, 2017, 48(7): 1339-1347.

[3] Nicholson JA, Makaram N, Simpson A, et al. Fracture nonunion in long bones: a literature review of risk factors and surgical management[J]. Injury, 2021, 52 (Suppl 2): S3-S11.

[4] Klifto KM, Azoury SC, Klifto CS, et al. Treatment of posttraumatic tibial diaphyseal bone defects: a systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Trauma, 2022, 36(2): 55-64.

[5] Cunningham BP, Brazina S, Morshed S, et al. Fracture healing: a review of clinical, imaging and laboratory diagnostic options[J]. Injury, 2017, 48(Suppl 1): S69-S75.

[6] Schmal H, Brix M, Bue M, et al. Nonunion: consensus from the 4th annual meeting of the Danish Orthopaedic Trauma Society[J]. EFORT Open Rev, 2020, 5(1): 46-57.

[7] Murray CE, Coleman CM. Impact of diabetes mellitus on bone health[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4873.

[8] Jiao HL, Xiao E, Graves DT. Diabetes and its effect on bone and fracture healing[J]. Curr Osteoporos Rep, 2015, 13(5): 327-335.

[9] Tian R, Zheng F, Zhao W, et al. Prevalence and influencing factors of nonunion in patients with tibial fracture: systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1): 377.

[10] Gortler H, Rusyn J, Godbout C, et al. Diabetes and healing outcomes in lower extremity fractures: a systematic review[J]. Injury, 2018, 49(2): 177-183.

[11] Ding ZC, Zeng WN, Rong X, et al. Do patients with diabetes have an increased risk of impaired fracture healing? A systematic review and meta-analysis[J]. ANZ J Surg, 2020, 90(7/8): 1259-1264.

[12] Weigelt L, Redfern J, Heyes GJ, et al. Risk factors for nonunion after first metatarsophalangeal joint arthrodesis with a dorsal locking plate and compression screw construct: correction of hallux valgus is key[J]. J Foot Ankle Surg, 2021, 60(6): 1179-1183.

[13] Wu KJ, Li SH, Yeh KT, et al. The risk factors of nonunion after intramedullary nailing fixation of femur shaft fracture in middle age patients[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(29): e16559.

[14] Lavery LA, Lavery DC, Green T, et al. Increased risk of nonunion and charcot arthropathy after ankle fracture in People with diabetes[J]. J Foot Ankle Surg, 2020, 59(4): 653-656.

[15] Giannoudis PV, Einhorn T, Marsh D. Fracture healing: the diamond concept[J]. Injury, 2007, 38(Suppl 4): S3-S6.

[16] 倘艳峰, 杨玉霞, 李红军, 等. 应用“菱形理念”治疗股骨干骨折髓内固定术后不愈合[J]. 中国修复外科杂志, 2020, 34(8): 1012-1017.

[17] Calder R, Gant E, Bauld L, et al. Vaping in pregnancy: a systematic review[J]. Nicotine Tob Res, 2021, 23(9): 1451-1458.

[18] Reumann MK, Schaefer J, Titz B, et al. E-vapor aerosols do not compromise bone integrity relative to cigarette smoke after 6-month inhalation in an ApoE^{-/-} mouse model[J]. Arch Toxicol, 2020, 94(6): 2163-2177.

[19] Lee SH, Cha JY, Choi SH, et al. Effect of nicotine on orthodontic tooth movement and bone remodeling in rats[J]. Korean J Orthod,

- 2021, 51(4): 282-292.
- [20] Mahajan A, Kumar N, Gupta B. Delayed tibial shaft fracture healing associated with smoking: a systematic review and meta-analysis of observational studies conducted worldwide[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(19): 10228.
- [21] Ryan G, Magony R, Gortler H, et al. Systemically impaired fracture healing in small animal research: a review of fracture repair models[J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(7): 1359-1367.
- [22] Walsh JS, Vilaca T. Obesity, type 2 diabetes and bone in adults[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(5): 528-535.
- [23] Hooker ER, Shrestha S, Lee CG, et al. Obesity and falls in a prospective study of older men: the osteoporotic fractures in men study[J]. *J Aging Health*, 2017, 29(7): 1235-1250.
- [24] Meselhy MA, Kandeel M, Halawa AS, et al. Infected tibial nonunion: assessment of compression distraction ilizarov technique without debridement[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2021, 107(8): 102881.
- [25] Hosny GA, Ahmed AA. Infected tibial nonunion in children: is radical debridement mandatory?[J]. *Injury*, 2019, 50(2): 590-597.
- [26] Kinik H, Kalem M. Ilizarov segmental bone transport of infected tibial nonunions requiring extensive debridement with an average distraction length of 9.5 centimetres. Is it safe?[J]. *Injury*, 2021, 52(8): 2425-2433.
- [27] Bhowmick K, Boopalan P, Gunasekeran C, et al. Management of chronic infected intra-articular fractures of the proximal tibia with ilizarov ring fixation[J]. *J Knee Surg*, 2020, 33(2): 213-222.
- [28] Xie J, Zhao G, Yasheng T, et al. Ilizarov bone transport to treat infected nonunion of long bones: a multicenter retrospective cohort study[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(3): 3000605211002701.
- [29] Pace F, Randelli F, Ayeni OR, et al. Debridement, internal fixation and staged autogenous bone graft for the management of infected femoral non-union[J]. *Injury*, 2018, 49(Suppl 4): S48-S57.
- [30] Lillo M, El Eeeo O, Cauteruccio M, et al. Infections in primary intramedullary nailing of open tibial fractures: a review article[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(Suppl 2): S195-S200.
- [31] Bhatia C, Tiwari AK, Sharma SB, et al. Role of antibiotic cement coated nailing in infected nonunion of tibia[J]. *Malays Orthop J*, 2017, 11(1): 6-11.
- [32] 刘兵, 马翔宇, 杨超, 等. 抗生素骨水泥涂层髓内钉结合 Masquelet 技术治疗胫骨干感染性骨缺损[J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29(10): 791-795.
- [33] Alford A, Nicolaou D, Hake M, et al. Masquelet's induced membrane technique: review of current concepts and future directions[J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(4): 707-718.
- [34] 邹波, 高秋明, 黄强, 等. 大段骨缺损外科治疗方法的应用研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(36): 91-95.
- [35] Azi ML, Teixeira A, Cotias RB, et al. Induced-membrane technique in the management of posttraumatic bone defects[J]. *JBJS Essent Surg Tech*, 2019, 9(2): e22.
- [36] Gaillard J, Masquelet AC, Boutroux P, et al. Induced-membrane treatment of refractory humeral non-union with or without bone defect[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2020, 106(5): 803-811.
- [37] Barsales KA, Javier J, Catibog JJ, et al. Huge intraosseous tibial haemangioma managed with embolisation, excision and fibular Ilizarov reconstruction: a case report[J]. *Strategies Trauma Limb Reconstr*, 2021, 16(1): 60-63.
- [38] El-Alfy B, Abulsaad M, Abdelnaby WL. The use of free nonvascularized fibular graft in the induced membrane technique to manage post-traumatic bone defects[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2018, 28(6): 1191-1197.
- [39] Attias N, Lindsey RW. Case reports: management of large segmental tibial defects using a cylindrical mesh cage[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 450: 259-266.
- [40] Perumal G, Ramasamy B, Nandkumar AM, et al. Nanostructure coated AZ31 Magnesium cylindrical mesh cage for potential long bone segmental defect repair applications[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 172: 690-698.
- [41] Mundi R, Axelrod D, Heels-Ansdell D, et al. Nonunion in patients with tibial shaft fractures: is early physical status associated with fracture healing?[J]. *Cureus*, 2020, 12(4): e7649.

(收稿时间 : 2022-04-21)

(本文编辑 : 杨晓娟)