

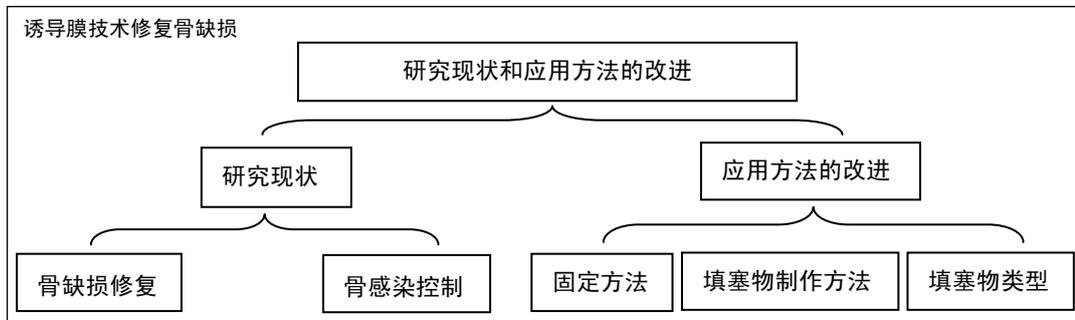
# 诱导膜技术修复骨缺损研究现状及应用方法的改进

李海峰, 顾三军, 芮永军, 殷渠东(无锡市第九人民医院骨科, 江苏省无锡市 214062)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1427

ORCID: 0000-0002-7347-1773(李海峰)

文章快速阅读:



李海峰, 男, 1980年生, 江苏省无锡市人, 汉族, 2017年南通医学院毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事创伤骨科的研究。

通讯作者: 殷渠东, 博士, 主任医师, 无锡市第九人民医院骨科, 江苏省无锡市 214062

文献标识码:A

稿件接受: 2019-04-27



文题释义:

**包裹植骨:** 是指具有机械性包裹作用的包裹材料包裹松质骨植骨方法, 如钛网、线网、线捆绑皮质骨块、自体筋膜和人工膜等包裹材料, 对植骨材料具有较好稳定作用, 避免了植骨材料散开和松动, 同时植骨量通常较多, 从而避免或明显减少植骨后骨吸收现象。

**填塞物“领子”:** 在诱导膜技术第1阶段手术制作骨水泥填塞物时, 在填塞物与骨缺损的断端连接处制作稍大的包裹断端的部分称为填塞物的“领子”。在膨大的“领子”内植骨可以较快形成梭形骨痂连接, 可以避免断端连接处发生骨不连。

摘要

**背景:** 诱导膜技术具有良好的骨缺损修复效果, 与诱导膜的生物成骨活性和机械性包裹作用有关。由于不同时期植骨诱导膜的生物成骨活性相差较大, 尤其是在晚期阶段, 诱导膜的生物成骨活性较弱, 因此, 到底是诱导膜的生物成骨活性或是机械性包裹作用对骨缺损修复的作用更大, 仍有不同意见。

**目的:** 将有关诱导膜技术研究现状和应用方法的改良作一综述。

**方法:** 应用计算机检索 CNKI 数据库、PubMed 数据库及 Elsevier 数据库中收录的相关文献, 中文检索词为“骨缺损, 诱导膜, 诱导膜技术, 骨水泥”, 英文检索词为“Bone defect, Induced membrane, Induced membrane technique, Bone cement”。查阅 1995 年 1 月至 2018 年 12 月期间收录的相关文章, 包括综述、基础研究及临床研究, 通过阅读文题和摘要进行初步筛选, 排除与文章主题相关度低的文献, 根据纳入标准和排除标准, 最终纳入 40 篇文献进行结果分析。

**结果与结论:** 研究表明, 诱导膜技术修复骨缺损既有生物成骨活性因素, 又有机械性包裹因素。在感染性骨缺损第 1 阶段手术可以采用内固定, 骨水泥填塞物体外成型可以克服体内成型发热性损伤、难取出等缺陷。植骨时机不同, 诱导膜成骨活性不同, 因此植骨量应考虑到植骨时机, 但最佳的植骨量和植骨材料比例尚缺乏实验研究。可降解填塞物的出现, 使一次性诱导膜技术手术变为可能, 但大多数可降解填塞物的力学强度较差, 膜诱导力较弱。期待新的力学强度更好、膜诱导力更强或可促进骨生长的可降解填塞物出现, 有望缩短治疗时间和减少自体骨用量。

**关键词:**

骨缺损; 诱导膜; 诱导膜技术; 骨水泥; 植骨;

中图分类号: R496; R454; R318

## Induced membrane technique for repair of bone defect: research status and modification of application methods

Li Haifeng, Gu Sanjun, Rui Yongjun, Yi Qudong (Department of Orthopedics, the Ninth People's Hospital of Wuxi 214062, Jiangsu Province, China)

**Abstract**

**BACKGROUND:** Induced membrane technique has good effect on repair of bone defect, which is related to the bio-osteogenetic activity and mechanical encapsulation of induced membrane. Due to the large difference in bio-osteogenetic activity at different time of bone grafting, especially in the late phase, the bio-osteogenetic activity of the induced membrane is weak.

**OBJECTIVE:** To review the research status and modification of application methods of induced membrane technique for repair of bone defect.

**METHODS:** A computer-based online search of CNKI, PubMed, and Elsevier databases was performed for

Li Haifeng, Master, Associate chief physician, Department of Orthopedics, the Ninth People's Hospital of Wuxi 214062, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Yi Qudong, MD, Chief physician, Department of Orthopedics, the Ninth People's Hospital of Wuxi 214062, Jiangsu Province, China

retrieving articles concerning the research status and modification of application methods of induced membrane technique for repair of bone defect published from January 1995 to December 2018. The search terms were "bone defect, induced membrane, induced membrane technique, bone cement" in Chinese and English, respectively. The types of literature included review, basic and clinical research. The literature was screened preliminarily by reading title and abstract, and the irrelevant articles were excluded. Finally 40 articles eligible for inclusion and exclusion criteria were enrolled for result analysis

**RESULTS AND CONCLUSION:** The mechanism of induced membrane technique for repair of bone defect includes both biosteogenesis and mechanical encapsulation. Internal fixation can also be used in the first stage of surgery for infected bone defect; bone cement forming *in vitro* overcomes the shortcomings of fever damage and difficulty in removal. The osteogenetic activity of induced membrane was different at different timing of bone grafting. Therefore, amounts of bone grafting should be required according to different bone grafting times. However, there are few studies on the optimal amount of bone graft and the ratio of bone material. The emergence of degradable spacer makes a single surgery of induced membrane technique possible, but most of the degradable spacers have poor mechanical strength and weak membrane induction ability. It is expected that the emergence of new degradable spacer with better mechanical strength, stronger membrane induction or having the ability to promote bone growth will shorten the treatment time and reduce the amount of bone autograft.

**Key words:** bone defect; induced membrane; induced membrane technique; bone cement; bone grafting

## 0 引言 Introduction

自1986年法国Masquelet教授首次描述诱导膜内植骨修复骨缺损以来,诱导膜技术已在各种原因所致的骨缺损病例中得到广泛应用<sup>[1-3]</sup>。这种在体内诱导而成的膜具有生物成骨活性,近似于人体骨膜,故有人将诱导膜技术视为一种较神奇的骨缺损修复方法<sup>[4]</sup>。早期的诱导膜技术是应用于肿瘤性和非感染的创伤性骨缺损,后来发现负载抗生素骨水泥填塞对骨感染控制效果满意,才逐渐在感染性骨缺损中获得广泛应用。近20年的临床应用证明,总体上诱导膜技术具有手术操作简单、并发症较少、骨愈合较快、愈合率较高、愈合时间与骨缺损长度无相关性、骨感染控制效果满意等特点<sup>[2-5]</sup>。然而,诱导膜技术修复骨缺损的机制仍未完全明了,因为在不同时机植骨病例中,诱导膜生物成骨活性相差较大,因此,是生物成骨活性或是机械性包裹作用对骨缺损修复的作用更大,仍有不同意见<sup>[5-8]</sup>。在应用过程中也出现一些并发症,文献报道感染复发、不愈合或畸形愈合、再骨折等并发症发生率为10%-49%<sup>[2, 4]</sup>,还暴露一些缺陷,如:需要二阶段手术,第2阶段手术骨水泥取出较困难,可能造成骨缺损范围进一步加大、诱导膜损伤性缺损和临床愈合后皮质化缓慢等等。针对诱导膜技术出现的问题,近来出现一些改良方法。现将有关诱导膜技术研究现状和应用方法的改良作一综述。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 应用计算机检索CNKI数据库、PubMed数据库及Elsevier数据库中收录的相关文献。检索时间范围:查阅1995年1月至2018年12月期间收录的相关文章。检索词:中文检索词为“骨缺损,诱导膜,诱导膜技术,骨水泥”。英文检索词为“Bone defect, Induced membrane, Induced membrane technique, Bone cement”。设定语言为中文和英文,包括综述、基础研究及临床研究。检索文献量:计算机检索初检得到215篇文章,通过阅读文题和摘要进行初步筛选,排除与文章主题相关度低和重复文献,根据纳入标准和排除标准最后纳入40篇文章进行综述。

## 1.2 检索方法

**纳入标准:** ①有关诱导膜技术修复骨缺损的基础和临床研究以及应用方法的改进; ②同一领域中论点、论据可靠的文献。

**排除标准:** ①重复性研究、个例报道和质量差的文献; ②资料无法提取的部分文献。

**质量评估:** 基础研究14篇文献; 临床研究19篇文献; 技术改进4篇文献; 综述或述评3篇文献。

文献检索结果见图1。

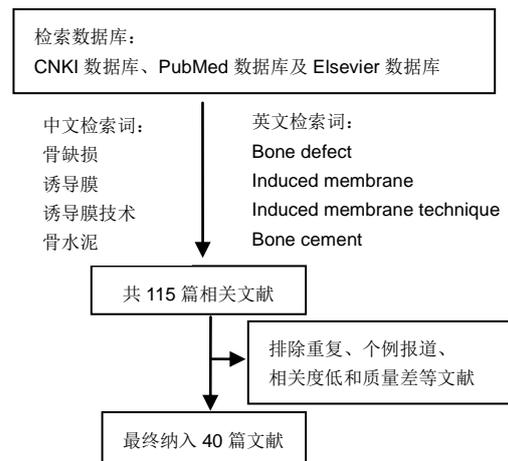


图1 文献检索流程图

## 2 结果 Results

**2.1 诱导膜技术的治疗机制** 诱导膜是聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)骨水泥填塞后异物刺激反应的产物,分为2层,内层为滑膜样上皮细胞层、较薄,外层为成纤维细胞层、较厚。诱导膜的厚度与填塞部位和填塞时间有关,有1.0-2.0 mm,不同厚度主要在于外层纤维层厚度不同。诱导膜技术治疗骨缺损具有二大优势,一是骨缺损修复效果优异,二是骨感染控制良好,均与诱导膜的生物和物理特性有关。

**2.1.1 骨缺损修复** 诱导膜富含微血管、细胞和成骨因子,共同构成其独特的生物性成骨活性。此外,诱导膜还使骨祖细胞及其相关因子得以富集保留,起到成骨支架作用。研究显示,诱导膜上有垂直于骨长轴方向密集

排列的小血管系统;在酶解后通过流式细胞术测定,每克诱导膜组织中的活细胞数是正常骨膜中的11倍,包括大量淋巴细胞、间充质干细胞、破骨细胞及破骨前驱细胞等<sup>[7]</sup>。诱导膜还能分泌多种促进成骨的生长因子,见表1。

表1 诱导膜分泌促进成骨的生长因子及功能

生长因子	功能
血管内皮生长因子	不仅可促进膜内皮细胞增殖,还可促进成骨细胞的增殖与分化,从而为骨的生长提供营养,并促进骨再生
转化生长因子 $\beta$ 1	可诱导骨髓基质干细胞分化为成骨细胞,促进骨的再生与修复
骨形态发生蛋白2	可促进成骨细胞的新陈代谢和细胞外基质的合成 <sup>[7-9]</sup>

Klaue等<sup>[6]</sup>采用犬股骨模拟骨缺损比较诱导膜和其他方法对骨缺损的修复效果,单纯内固定加游离植骨组见新骨形成,但钢板侧见应力遮挡引起部分性骨吸收,内固定加单纯诱导膜没有植骨组见稀疏的骨形成,没有骨吸收现象发生,内固定加诱导膜内植骨组的成骨最好,见丰富骨形成,单纯内固定组(对照组)缺损端见骨吸收。结果提示,诱导膜不仅避免断端骨吸收,而且可以促进诱导膜内骨形成。诱导膜的生物成骨活性与植骨时机关系密切,其次与填塞物种类和填塞部位也有一定关系。Plissier等<sup>[8]</sup>和Viateau等<sup>[9]</sup>分别进行动物实验研究诱导膜的结构和性能,结果显示,诱导膜的成生物骨活性在骨水泥填塞后4周达到高峰,6周后逐渐下降,12周后生物成骨活性微弱。Henrich等<sup>[10]</sup>利用鼠股骨模拟骨缺损行诱导膜治疗,在骨水泥填塞后2-4周,诱导膜的厚度、骨形态发生蛋白2和转化生长因子 $\beta$ 含量、血管化和细胞增殖能力均达高峰,结果也提示骨水泥填塞后2-4周内的成骨能力和血管化能力最强。然而,过早植骨的话,形成的诱导膜较薄,其包裹植骨材料作用较差,所以临床通常在骨水泥填塞后6-8周行诱导膜内植骨<sup>[1, 4]</sup>。然而,对于感染性骨缺损,感染必须得到有效控制情况下行诱导膜内植骨。骨感染扩创术后通常需要抗感染治疗6周,而且主张抗生素停止后每2周复查血沉、血象或C-反应蛋白,3次以上化验结果均正常才认为感染得到控制和行第2阶段植骨<sup>[2-3, 5, 11]</sup>。因此,多数学者报道在负载抗生素骨水泥填塞12周后才行第2阶段植骨<sup>[2, 5, 11-12]</sup>。此时,诱导膜成骨活性很弱。临床应用,还存在填塞物取出困难导致诱导膜损伤不完整,以及万古霉素浓度较高影响诱导膜的生物成骨活性等情况<sup>[12]</sup>。鉴于晚期阶段形成的诱导膜的骨诱导能力有限,为了增加其生物成骨活性,有学者提出使用骨诱导因子和骨源细胞,如骨形态发生蛋白2、间充质干细胞等,增加诱导膜囊腔内的骨生成因子和骨源细胞<sup>[1, 8, 10]</sup>,促进骨诱导和骨形成,但是骨生长因子的最佳剂量、释放方法和

骨源细胞如何使用,仍需要进一步研究,目前这种方法尚处初步实验研究阶段,组织工程技术有望解决这些问题<sup>[3]</sup>。尽管动物实验显示骨水泥填塞4周左右诱导膜成骨活性最佳<sup>[10]</sup>,然而目前尚缺乏骨水泥填塞4周左右植骨效果是否优于晚期植骨者的临床应用报道。

以往研究多注重诱导膜生物活性,忽视诱导膜的机械性包裹作用。有学者认为,对于骨水泥填塞12周后行诱导膜内植骨,其修复骨缺损的主要机制在于诱导膜的机械性隔离、包裹和支架作用<sup>[5]</sup>。殷渠东等<sup>[5]</sup>报道应用钛网、线网、线捆绑皮质骨块和晚期阶段形成的诱导膜等方法包裹植骨治疗节段性骨缺损,4种包裹方法的骨愈合时间和邻近关节功能优良率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示晚期阶段植骨者诱导膜生物活性较弱,诱导膜的机械性包裹作用才是修复骨缺损的主要机制所在。晚期阶段诱导膜、钛网、线网、线捆绑皮质骨块、筋膜和人工膜等方法均可以治疗大段骨缺损,它们被统称为包裹植骨方法<sup>[5]</sup>。包裹植骨方法的治疗机制在于包裹装置对植骨材料具有稳定作用,避免了颗粒状植骨材料容易散开和松动,同时植骨量通常较多,从而避免了骨吸收现象。而且,包裹植骨术后可以早期康复活动,而早期康复活动有利于刺激骨折端的骨愈合和关节功能恢复。包裹植骨治疗效果主要与植骨材料稳定性、周围血供和植骨质量有关。为了更好地发挥其机械性包裹植骨效果,在发生诱导膜损伤性缺损病例中,需要利用肌膜或筋膜等替代包裹植骨材料<sup>[3, 5]</sup>。

诱导膜的生物成骨活性和机械性包裹作用均是修复骨缺损的机制所在。鉴于在不同时机植骨诱导膜的生物成骨活性相差较大,而具有单纯机械性包裹作用的包裹植骨也能修复骨缺损,因此,到底是诱导膜的生物成骨活性或是机械性包裹作用对骨缺损修复的作用更大,仍有不同意见。

除诱导膜成骨活性可能影响成骨效果外,植骨材料的大小、质量和数量也影响成骨效果。研究发现,小于1.0-2.0 mm<sup>3</sup>的颗粒状松质骨成骨效果最佳<sup>[13-15]</sup>;植骨量较少可导致延迟愈合或不愈合。文献报道,单独使用通过RIA(Reamer-irrigator-aspirator)获得的骨泥有时会出现诱导膜囊腔内不规则骨形成现象<sup>[14]</sup>,可能为皮质骨颗粒较大较难血管化,也可能是植骨量较少或不充分导致分布不均匀所致。目前尚缺乏诱导膜内最佳植骨量研究报道,但植骨量应考虑到植骨时机,因为早期阶段植骨者诱导膜生物成骨活性较强,理论上讲只要适量松质骨;晚期阶段植骨者诱导膜生物成骨活性较弱,有学者认为植骨量应充分,至少是需要填充体积的1-1.5倍<sup>[5, 15]</sup>,过少的话可能出现颗粒状移植骨移动、散开导致不均匀成骨、延迟愈合、甚至骨不愈合。当骨缺损范围较大,自体松质骨量不够时,可用皮质骨、同种异体骨或人工骨替代,多数学者认为无

成骨活性的替代骨与自体松质骨量的比例不能超过1:3, 否则会影响成骨效果<sup>[1, 3-4]</sup>, 但替代骨与自体松质骨量的最佳比例, 尚未被实验研究证实。李林等<sup>[16]</sup>报道4例胫骨大段骨缺损采用诱导膜技术治疗, 诱导膜内植入游离大段腓骨, 结果2例出现骨不愈合, 需要再次植入松质骨才愈合, 提示植骨质量影响成骨效果。已有多个研究显示, 具有良好骨诱导或成骨活性的人工骨可以替代自体松质骨作为植骨材料, 但费用较高<sup>[3, 17]</sup>。

临床报道应用诱导膜技术治疗节段性骨缺损的愈合时间相差较大(3-10个月), 愈合率也有差异(85%-100%), 其中, 愈合时间较快者, 大多为早期阶段植骨者, 愈合时间较慢者, 大多为晚期阶段植骨者, 推测不同时期植骨的骨愈合时间存在差异可能与诱导膜活性有关; 其次, 愈合效果的差异与部位、周围血供、植骨质量和稳定性等因素也有较大关系<sup>[2-5]</sup>。

**2.1.2 骨感染控制** 骨感染控制效果主要与扩创是否彻底、负载抗生素种类和浓度有关<sup>[2, 18-21]</sup>。负载抗生素的骨水泥填充缓慢释放, 有助于骨感染控制; 同时, 诱导膜完整性与骨感染复发也有一定关系。因此, 诱导膜技术对骨感染控制有积极辅助作用。彻底扩创后填充骨水泥, 感染者采用负载抗生素骨水泥, 负载的抗生素缓慢释放, 可杀死微生物, 使感染病灶容易得到控制; 形成的密闭诱导膜排除了局部炎症反应和感染等不利因素影响, 是诱导膜技术具有良好控制感染效果的机制所在。万古霉素与骨水泥混合的稳定性和缓慢释放效果优于其他抗生素, 故万古霉素是最常用的负载抗生素, 其次是庆大霉素和妥布霉素<sup>[18-19]</sup>。抗生素剂量过小抗感染效果不佳, 感染容易复发; 抗生素剂量过大(与骨水泥的比例大于1:5), 会影响骨水泥的机械性能和诱导膜生物活性。有文献报道, 当人体血液中的万古霉素浓度超过25 mg/L时, 发生肾损伤比例明显增加<sup>[20]</sup>。研究显示, 万古霉素与骨水泥的比例1:40(即每包骨水泥含1 g万古霉素)是最低有效剂量, 临床推荐使用万古霉素与骨水泥的比例为3.5:40左右<sup>[2-3]</sup>。Nau等<sup>[21]</sup>采用动物实验比较不同负载抗生素的骨水泥植入后2-6周的诱导膜厚度、血管化水平和细胞增殖能力变化, 结果显示, 克林霉素组均较对照组下降, 而万古霉素、庆大霉素和妥布霉素组较对照组有所增加, 提示克林霉素不利于诱导膜的形成和生物活性, 万古霉素、庆大霉素和妥布霉素有利于诱导膜的形成和生物活性。

骨感染复发是诱导膜技术主要并发症之一, 有学者发现骨感染复发与诱导膜完整性有一定关系<sup>[22]</sup>。殷渠东等<sup>[22]</sup>比较诱导膜较完整组和无诱导膜包裹组, 诱导膜较完整组术后感染复发为1/24, 保守治疗后好转, 无诱导膜包裹组感染复发为3/14, 感染复发者均需要再次手术干预, 前者的愈合时间和再次手术干预小于

后者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 尽管感染复发率差异未达显著性水平, 但前者的感染复发率也呈低于后者趋势。

## 2.2 应用方法的改进

**2.2.1 固定方法的改良** 经典的诱导膜技术第1阶段手术在感染性骨缺损均要求外支架固定, 在开放性骨缺损也大多使用外支架固定, 目的是避免内固定增加感染风险。内固定的稳定性优于外支架, 可以早期下地康复, 还避免外支架钉道感染、康复护理不变等缺陷。近来, 多个学者报道开放性和感染性骨缺损第1阶段手术采用万古霉素骨水泥填充加内固定的新方法<sup>[11, 12, 23-25]</sup>, 患者术后即刻获得可靠稳定性, 有利于感染控制和早期康复锻炼。但要求万古霉素骨水泥不仅填充骨缺损部位, 并且要包埋大部分钢板内固定物, 或者使用抗生素骨水泥涂层的髓内钉固定, 这样消除了残余细菌容易寄存和滋生的空隙和金属异物裸露床, 被认为不会增加感染风险<sup>[21-26]</sup>。这种做法存在问题: 包裹或涂层内固定物的骨水泥在第2阶段手术时难以取出, 可能造成骨缺损进一步扩大和诱导膜损伤性缺损。在感染性和创伤性骨缺损行诱导膜技术第1阶段手术采用内固定是否增加感染风险, 尚缺乏多中心、大样本、随机对照研究。

**2.2.2 填充物制作方法的改良** 传统的骨水泥填充物制作方法是一次性体内成型, 但骨水泥体内成型释放的高温可导致骨断端骨热损伤坏死致断端骨活性较弱; 整体的骨水泥填充物与骨断端和金属内固定物紧密连接, 取出困难, 常造成骨缺损范围进一步扩大和诱导膜损伤性缺损等问题。针对这些问题, 有学者报道了骨水泥体外成型制作办法<sup>[27-28]</sup>, 即根据骨缺损的大小, 首先在体外制作与受区大小一致或稍大的骨水泥填充物, 在冷却变硬前用手术刀切开骨水泥, 使其成为两半或多块, 冷却后再置入缺损区, 并且在骨水泥与骨断端连接处制作稍大的“领子”。这种体外成型制作方法的优点在于: 可避免骨水泥热损伤, 在第2阶段手术时就很容易取出骨水泥填充物, 避免或减少对骨断端和诱导膜的损伤; 在膨大的“领子”内植骨可以较快形成梭形骨痂连接, 避免断端连接处容易发生的骨不连现象。髓内型骨髓炎, 常采用负载抗生素骨水泥珠链填充。张辉等<sup>[28]</sup>报道体外成型制作多柱状空心骨水泥柱填充物治疗骨髓炎, 可以配合髓腔灌洗, 具有抗生素释放率高、容易取出等优点, 尤其适合髓内型骨髓炎。

**2.2.3 新的填充物** 传统的PMMA骨水泥体内诱导形成富含血管和可促成骨的膜结构, 但其具有不可降解、无骨传导性、高热性损伤、需要二次取出、一定毒副作用等不足。近来, 出现新的可吸收填充物, 如磷酸钙和硫酸钙骨水泥等, 具有可降解性, 使一次性手术

的改良诱导膜技术成为可能, 同时还有骨传导性和骨诱导性, 无生物毒性、无高热损伤<sup>[29-31]</sup>。Jiang等<sup>[29]</sup>报道使用硫酸钙骨水泥的改良诱导膜技术治疗1例感染性跟骨骨缺损, CT检查显示有诱导膜形成和诱导膜内成骨现象。但是, 绝大多数可降解填充物的力学强度较差, 诱导形成的膜较薄、容易损伤, 膜的成骨能力较弱, 还存在降解速度无法控制, 降解过快可导致骨缺损部位软组织长入、成骨较慢、再骨折和骨不愈合等缺陷, 因此适用于非负重部位和部分性骨缺损, 尤其是干骺端和松质量丰富部分的部分性骨缺损。Ding等<sup>[30]</sup>研发出硅酸钙骨水泥, 除具有可降解性、相容性和骨传导性外, 其抗压强度达141.7 MPa, 与PMMA骨水泥相近, 但不具骨诱导性。近来出现生物活性玻璃S53P4, 基本成分是SiO<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>O、CaO和P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>等, 与玻璃离子粘剂(GLC)混合作为玻璃离子粘剂改性材料或者与其他材料混合而成的生物玻璃复合材料, 作为填充物具有抗菌、骨诱导和促进血管形成等作用, 治疗骨感染效果优于负载抗生素的CS-HA和磷酸三钙<sup>[32-34]</sup>, 具有广阔应用前景, 但现阶段其诱导膜作用较弱。

总之, 可降解填充物是很有希望的研究方向, 力学强度更好、骨诱导和成骨能力更强的可降解填充物, 有望取代PMMA骨水泥, 可以缩短诱导膜治疗时间和减少自体骨用量<sup>[34-35]</sup>。

### 3 总结和展望 Conclusions and prospects

诱导膜技术为骨缺损, 尤其是感染性骨缺损提供了一种新的治疗手段, 具有手术方法简便, 适应证广泛, 骨愈合较快、愈合率较高, 骨感染控制效果好等特点, 为其他方法治疗失败的骨缺损患者提供了再次治疗或保肢的机会<sup>[36-39]</sup>。骨折愈合钻石理论认为, 骨传导支架、成骨细胞、生长因子和力学环境四大要素相结合是骨折愈合关键<sup>[40]</sup>。诱导膜技术符合骨折愈合钻石理论, 但不同时期植骨诱导膜成骨活性不同, 是生物性或是机械包裹和力学性因素对骨缺损的修复作用更大, 仍有不同意见。因此, 诱导膜技术修复骨缺损机理仍未明了, 需要进一步研究。诱导膜技术的骨感染控制效果主要与扩创是否彻底、诱导膜完整性、负载抗生素种类和浓度等因素有关。临床应用诱导膜技术仍有一定比例并发症发生, 还有二次手术的治疗时间较长、骨水泥取出困难、诱导膜损伤性缺损等病例发生, 与技术本身缺陷和术者经验有关。针对这些问题, 出现一些改进方法, 包括: 在感染性骨缺损第1阶段手术也可以采用内固定; 骨水泥填充物体外成型可以克服体内成型骨水泥发热性损伤、难取出等缺陷。植骨量应考虑到植骨时机, 早期阶段植骨者, 诱导膜的成骨活性较强, 植骨量只要适当, 晚期阶段植骨者,

诱导膜的成骨活性较弱, 植骨量必须充分, 但最佳的植骨量和植骨材料比例尚缺乏实验研究。可降解填充物的出现, 使一次性诱导膜技术手术成为可能, 但大多数可降解填充物的力学强度较差, 膜诱导力较弱, 新的力学强度更好、膜诱导力更强或可促进骨生长的可降解填充物, 有望缩短治疗时间和减少自体骨用量, 是目前研究重点。

**致谢:** 向为本文提供帮助的黎逢峰、吴永伟医师致谢。

**作者贡献:** 第一和第二作者参与该文献检索和撰写, 第三作者负责审校。

**经费支持:** 该文章没有接受任何经费支持。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**写作指南:** 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

### 4 参考文献 References

- [1] Assal M, Stern R. The Masquelet procedure gone away. *Orthopedics*. 2014;37(11): e1045-e1048.
- [2] 周子红, 冯德宏, 徐可林, 等. 诱导膜技术的手术失误和并发症: 44例感染性骨缺损治疗分析[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(26): 4162-4167.
- [3] 谢利君, 李航, 潘志军, 等. Masquelet诱导膜技术修复胫骨感染性缺损[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2018, 20(10): 860-865.
- [4] Morelli I, Drago L, George D, et al. Masquelet technique: Myth or reality? A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2016; 47:68-76.
- [5] 殷渠东, 顾三军, 芮永军, 等. 松质骨包裹植骨技术治疗长骨节段性骨缺损: 50例报告和文献复习[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2017, 19(9): 775-781.
- [6] Klauke K, Knothe U, Anton C, et al. Bone regeneration in long-bone defects: tissue compartmentalisation? In vivo study on bone defects in sheep. *Injury*. 2009;40(Suppl 4):S95-102.
- [7] Cuthbert RJ, Churchman SM, Tan SB, et al. Induced periosteum a complex cellular scaffold for the treatment of large bone defects. *Bone*. 2013;57(2):484-492.
- [8] Pelissier P, Masquelet AC, Bareille R, et al. Induced membrane secretes growth factors including vascular and osteoinductive factors and could stimulate bone regeneration. *J Orthop Res*. 2004;22(1):73-79.
- [9] Viateau V, Guillemin G, Calando Y, et al. Induction of a barrier membrane to facilitate reconstruction of massive segmental diaphyseal bone defects: an ovine model. *Vet Surg*. 2010;35(5):445-452.

- [10] Henrich D, Seebach C, Nau C, et al. Establishment and characterization of the Masquelet induced membrane technique in a rat femur critical-sized defect model. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016; 10(10):e382-e396.
- [11] 雷鸣, 王敏, 张催. 万古霉素骨水泥对骨折内固定术后髓内感染的疗效观察[J]. *抗感染药学*, 2014, 11(5):538-540.
- [12] 刘欣伟, 韩天宇, 荆延峰, 等. 膜诱导技术结合抗生素涂层髓内钉治疗大段感染性骨缺损[J]. *创伤与急危重病医学*, 2017, 5(5): 257-261.
- [13] Karger C, Kishi T, Schneider L, et al. Treatment of posttraumatic bone defects by the induced membrane technique. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012; 98(1):97-102.
- [14] Stafford PR, Norris BL. Reamer-irrigator-aspirator bone graft and bi Masquelet technique for segmental bone defect nonunions: a review of 25 cases. *Injury.* 2010; 41(Suppl 2):S72.
- [15] 殷渠东, 顾三军, 芮永军, 等. 诱导膜技术治疗骨缺损的疗效分析[J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(20):1284-1293.
- [16] 李林, 林达生, 郝健明, 等. Masquelet技术治疗胫骨大段骨缺损的疗效分析[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2014, 16(1):88-90.
- [17] 周密, 徐建强, 李长庚, 等. PLGA-TCP-BMP-2人工骨结合带血供自体骨修复骨缺损[J]. *中国矫形外科杂志*, 2011, 19(10): 846-848.
- [18] 王进辉, 潘海乐. 抗生素骨水泥的研究现状[J]. *中国矫形外科杂志*, 2009, 17(6):439-442.
- [19] 魏富达, 汪小华, 谢肇. PMMA骨水泥与磷酸钙骨水泥诱导成膜及其对成骨活性的差异[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(10): 973-977.
- [20] Spapen HD, Janssen vDK, Diltoer M, et al. Retrospective evaluation of possible renal toxicity associated with continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2011; 19(1):26.
- [21] Nau C, Seebach C, Trumm A, et al. Alteration of Masquelet induced membrane characteristics by different kinds of antibiotics enriched bone cement in a critical size defect model in the rat's femur. *Injury.* 2016; 47(2):325-334.
- [22] 殷渠东, 顾三军, 孙振中, 等. 诱导膜在感染性骨缺损治疗中的作用观察[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2017, 35(4):459-463.
- [23] Yu X, Wu H, Li J. et al. Antibiotic cement-coated locking plate as a temporary internal fixator for femoral osteomyelitis defects. *Int orthop.* 2017; 41(9):1-7.
- [24] 余鑫, 贾硕, 吴宏日, 等. 抗生素骨水泥被覆锁定钢板在膜诱导技术治疗胫骨创伤后骨感染中的运用[J]. *中华创伤杂志*, 2017, 33(6): 539-554.
- [25] 丁国成, 刘欣伟, 刘兵, 等. 膜诱导技术结合被覆抗生素骨水泥髓内钉治疗下肢感染性骨缺损[J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(9): 530-535.
- [26] Liporace FA, Yoon RS, Frank MA, et al. Use of an "antibiotic plate" for infected periprosthetic fracture in total hip arthroplasty. *J Orthop Trauma.* 2012; 26(3):18-23.
- [27] 殷渠东, 顾三军, 孙振中, 等. Masquelet技术中体外制作骨水泥填充物的临床应用[J]. *中华创伤杂志*, 2016, 32(4):370-372.
- [28] 张辉, 殷渠东, 顾三军, 等. 空心多孔抗生素骨水泥体外成形、体内灌洗的诱导膜技术治疗骨髓炎[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(11):1397-1400.
- [29] Jiang N, Qin CH, Ma YF et al. Possibility of one-stage surgery to reconstruct bone defects using the modified Masquelet technique with degradable calcium sulfate as a cement spacer: A case report and hypothesis. *Biomed Rep.* 2016; 4(3): 374-378.
- [30] Ding SJ, Shie MY, Wang CY. Novel fast-setting calcium silicate bone cement with high bioactivity and enhanced osteogenesis in vitro. *J Mater Chem.* 2009; 19(8):1183-1190.
- [31] Walsh WR, Morberg P, Yu Y, et al. Response of a calcium sulfate bone graft substitute in a confined cancellous defect. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; (406):228-236.
- [32] Romanò CL, Logoluso N, Meani E, et al. R.A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis: a retrospective comparative study. *Bone Joint J.* 2014; 96B(6):845-850.
- [33] Dashti A, Ready D, Salih V, et al. In vitro antibacterial efficacy of tetracycline hydrochloride adsorbed onto Bio - Oss® bone graft. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010; 93(2): 394-400.
- [34] Tiago Silva, Liliana Grenho, Joana Barros, et al. A minocycline-releasing PMMA system as a space maintainer for staged bone reconstructions—in vitro antibacterial, cytocompatibility and anti-inflammatory characterization. *Biomedical Materials.* 2017; 12(3):035009.
- [35] Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J Tissue Eng.* 2018; 9:2041731418776819.
- [36] Azi ML, Teixeira A, Cotias RB, et al. Membrane induced osteogenesis in the management of post-traumatic bone defects. *J Orthopaedic Trauma.* 2016; 30(10):545.
- [37] Wang X, Luo F, Huang K, et al. Induced membrane technique for the treatment of bone defects due to post-traumatic osteomyelitis. *Bone Joint Res.* 2016; 5(3):101-105.
- [38] Gupta G, Ahmad S, Mohd Zahid, et al. Management of traumatic tibial diaphyseal bone defect by "induced-membrane technique". *Indian J Orthop.* 2016; 50(3):290-296.
- [39] 韩晓飞, 刘宇, 徐可林, 等. 联合取骨诱导膜、线网与钛网包裹植骨治疗大段骨缺损[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(30): 4782-4787.
- [40] Giannoudis PV, Gudipati S, Harwood P, et al. Long bone non-unions treated with the diamond concept: a case series of 64 patients. *Injury.* 2015; 46(Supple8):S48-S54.