

Masquelet 技术治疗感染性骨不连疗效的 Meta 分析

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.3822>许灿宏¹, 孟林², 董盼锋¹, 占华松¹, 宋世雷¹

2095-4344.3822

投稿日期: 2020-07-11

送审日期: 2020-07-14

采用日期: 2020-08-13

在线日期: 2020-11-20

中图分类号:

R459.9; R605; R608

文章编号:

2095-4344(2021)15-02445-08

文献标识码: A

文章快速阅读:

Meta 分析目的:

系统评价 Masquelet 技术治疗感染性骨不连的有效性和安全性。

检索文献:

(1) 检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、CBM、中国知网、万方和维普数据库;
(2) 共检索到 692 篇文献, 根据纳入排除标准最终纳入 12 篇文献。

结论:

(1) Masquelet 技术与 Ilizarov 技术治疗感染性骨不连均能取得良好疗效, 但 Masquelet 技术较 Ilizarov 技术具有并发症少、愈合时间短和费用低等优点;
(2) 相比于 I 期植骨, Masquelet 技术在感染性骨不连的治疗中具有更高的骨愈合率。

结局指标:

①临床疗效优良率; ②患肢功能优良率; ③平均愈合时间; ④并发症发生率; ⑤感染控制率; ⑥骨愈合率; ⑦手术次数; ⑧医疗费用。

文题释义:

感染性骨不连: 是指骨折部位愈合失败并存在 6-8 个月的持续感染状态, 因骨折端周围骨质、血运及软组织被严重破坏, 感染迁延不愈, 导致骨折端愈合困难, 是骨科领域的难题之一。

Masquelet 技术: 由法国学者 Masquelet 首次报道, 最早应用于重建非感染性骨缺损, 后来被证实在感染性骨不连的治疗中具有确切疗效, 是一种通过抗生素骨水泥形成诱导膜再结合自体松质骨移植以促进骨重建的技术。

摘要

目的: 目前已有大量临床研究结果证实 Masquelet 技术治疗感染性骨不连疗效确切且安全性高, 但绝大部分研究属于回顾性病例分析, 样本量较小, 尚缺乏充足的循证学证据。文章对 Masquelet 技术治疗感染性骨不连的有效性和安全性进行 Meta 分析。

方法: 应用计算机全面检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science 和中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网、万方和维普数据库至 2020 年 5 月发表的关于 Masquelet 技术治疗感染性骨不连的随机或非随机对照试验, 根据纳入和排除标准对文献进行筛选、数据提取、质量评价后, 使用 RevMan 5.3 软件对结局指标进行 Meta 分析。

结果: ①共纳入 12 篇文献, 均为非随机对照试验, 根据 MINORS 评分量表, 其中有 5 篇为高质量文献、7 篇为中质量文献; ②Meta 分析显示: 与 Ilizarov 组相比, Masquelet 组在术后平均愈合时间 ($MD=-9.80$, $95\%CI: -14.17$ 至 -5.43)、并发症发生率 ($RR=0.44$, $95\%CI: 0.35-0.55$) 和医疗费用 ($MD=-0.70$, $95\%CI: -1.13$ 至 -0.28) 方面差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 而在临床疗效优良率、患肢功能优良率和手术次数方面比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$); ③与 I 期植骨组相比, Masquelet 组在骨愈合率 ($RR=1.37$, $95\%CI: 1.15-1.62$, $P=0.0004$) 差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 在并发症发生率、感染控制率等方面比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。

结论: Masquelet 技术与 Ilizarov 技术治疗感染性骨不连均能取得良好疗效, 但 Masquelet 技术较 Ilizarov 技术具有并发症少、愈合时间短和费用低等优点, 另外在骨愈合率方面也优于 I 期植骨, 因此 Masquelet 技术是一种疗效可靠、安全性较高的感染性骨不连治疗方法, 但此结论需更多高质量、多中心、大样本的随机对照试验进一步证实。

关键词: 骨; 骨髓; 骨缺损; 骨髓炎; 骨不连; 感染; I 期植骨; Meta 分析

Masquelet technique in treatment of infectious nonunion: a meta-analysis

Xu Canhong¹, Meng Lin², Dong Panfeng¹, Zhan Huasong¹, Song Shilei¹

¹Ruikang Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Guangxi Orthopedics Hospital, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xu Canhong, Master candidate, Ruikang Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Meng Lin, MD, Master's supervisor, Associate chief physician, Guangxi Orthopedics Hospital, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

¹广西中医药大学附属瑞康医院, 广西壮族自治区南宁市 530011; ²广西骨伤医院, 广西壮族自治区南宁市 530001

第一作者: 许灿宏, 男, 1995 年生, 广东省人, 汉族, 广西中医药大学在读硕士, 主要从事骨与关节疾病及运动损伤研究。

通讯作者: 孟林, 博士, 硕士生导师, 副主任医师, 广西骨伤医院, 广西壮族自治区南宁市 530001

<https://orcid.org/0000-0001-7591-6337> (许灿宏)

基金资助: 全国中医药创新骨干人才培养项目 (国中医药人教函 [2019]128 号), 项目负责人: 孟林; 广西卫生健康委员会医药卫生自筹科研项目 (Z20190482), 项目负责人: 董盼锋; 广西中医药大学 2019 年研究生教育创新计划项目 (YCSY201900106), 项目负责人: 许灿宏

引用本文: 许灿宏, 孟林, 董盼锋, 占华松, 宋世雷. Masquelet 技术治疗感染性骨不连疗效的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(15):2445-2452.



Abstract

OBJECTIVE: At present, a large number of clinical studies have confirmed that Masquelet technology is effective and safe in the treatment of infectious bone nonunion, but most studies belong to retrospective case analysis, and the sample size is small, and there is still insufficient evidence-based evidence. Meta-analysis in the effectiveness and safety of Masquelet technique in treating infectious nonunion was conducted.

METHODS: A computer was used to comprehensively search PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science and China Biology Medicine Database, CNKI, Wanfang, and VIP databases for randomized or non-randomized controlled trials of Masquelet technique in the treatment of infectious nonunion published from inception to May to 2020. After literature screening, data extraction, and quality evaluation according to inclusion and exclusion criteria, RevMan 5.3 software was used to perform meta-analysis of outcome indicators.

RESULTS: (1) A total of 12 articles were included, all of which were non-randomized controlled studies. According to the MINORS scoring scale, five articles were high-quality articles and seven articles were medium-quality articles. (2) Meta-analysis showed that: compared with Ilizarov group, average postoperative healing time ($MD=-9.80$, $95\%CI:-14.17$ to -5.43), complication rate ($RR=0.44$, $95\%CI:0.35-0.55$), and medical expenses ($MD=-0.70$, $95\%CI:-1.13$ to -0.28) were statistically significant in the Masquelet group ($P < 0.05$). However, excellent and good rate of clinical efficacy, excellent and good rate of affected limb function, and number of operations were not statistically significant between the two groups ($P > 0.05$). (3) Compared with the stage I bone graft group, the Masquelet group had a significant difference in the bone healing rate ($RR=1.37$, $95\%CI:1.15-1.62$, $P=0.0004$) ($P < 0.05$), but complication rate and infection control rate were not statistically significant between them ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Both Masquelet technique and Ilizarov technique can achieve good curative effect in the treatment of infectious bone nonunion. However, compared with Ilizarov technique, Masquelet technique has the advantages of fewer complications, shorter healing time and lower cost, and the bone healing rate is better than the first-stage bone graft. Thus, Masquelet technology is a reliable and safe treatment for infectious nonunion, but this conclusion needs more high-quality, multi-center, large-sample randomized controlled studies to further confirm.

Key words: bone; bone marrow; bone defect; osteomyelitis; nonunion; infection; stage I bone graft; meta-analysis

Funding: National Training Project for Innovative Talents of Traditional Chinese Medicine, No. Guo TCM Human Education Letter [2019] 128, (to ML); Guangxi Health Commission Medical Self-financing Scientific Research Project, No. Z20190482 (to DPF); the Graduate Education Innovation Program of Guangxi University of Chinese Medicine in 2019, No. YCSY201900106 (to XCH)

How to cite this article: XU CH, MENG L, DONG PF, ZHAN HS, SONG SL. Masquelet technique in treatment of infectious nonunion: a meta-analysis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(15):2445-2452.

0 背景 Background

感染性骨不连是指骨折部位骨不愈合伴持续感染 6-8 个月的状态, 具有愈合率低、治疗周期长、致残率高等特点, 是骨科领域中复杂且具有挑战性的问题之一^[1-2]。导致感染性骨不连的主要因素有开放性骨折、骨肿瘤和骨髓炎等, 其中以高能量损伤所致的严重开放性骨折最为常见^[3]。随着经济的高速发展, 交通事故的发生与日俱增, 由此引发的感染性骨不连发生率也在不断攀升^[4]。感染性骨不连涉及感染和骨不愈合两大难题, 同时常合并骨与软组织的缺损、骨外露、窦道形成、肢体畸形、多重耐药菌感染和邻近关节僵硬等问题, 病情迁延难愈, 疾病后期甚至不得不接受截肢手术, 给患者及其家庭造成极大负担^[5]。目前感染性骨不连的治疗原则主张先采取彻底清创, 待感染控制后再行骨重建治疗^[6], 主要治疗方法有清创植骨、带血管蒂游离组织移植、Masquelet 技术和 Ilizarov 技术等, 但当前关于最佳治疗方法尚无共识^[7]。

Masquelet 技术又称诱导膜技术, 由法国医师 Masquelet 在 1986 年首次提出, 并于 2000 年报道运用该技术成功使 35 例长骨缺损患者在 4 个月内达到骨性愈合, 其中修复的骨缺损最长达 25 cm^[8]。Masquelet 技术利用聚甲基丙烯酸甲酯

(PMMA) 骨水泥填充骨缺损区形成诱导膜再结合自体松质骨移植修复四肢骨缺损, 在感染性骨不连的治疗中分为两个阶段, 第一阶段: 进行彻底清创后将含抗生素的 PMMA 骨水泥植入骨缺损区域, 含抗生素骨水泥不仅作为间隔物维持患肢长度并在局部起持续抗感染作用, 还能在骨缺损区域形成诱导膜, 许多研究表明该诱导膜不仅能防止移植骨吸收, 还能分泌成骨生长因子促进成骨的作用^[9-10]; 第二阶段: 治疗 6-8 周后, 小心切开诱导膜取出骨水泥, 将自体松质骨植入诱导膜内, 以促进骨性愈合^[11-12]。近年来大量临床研究表明, Masquelet 技术治疗感染性骨不连疗效确切, 具有操作简单和并发症少等优点^[13-24]。并且随着组织工程学的发展, 将组织工程技术应用于 Masquelet 技术中, 从骨缺损区填充物和骨移植代替物等方面进行改良与创新, 能进一步提高 Masquelet 技术的疗效与适用性^[25-26]。但既往相关研究普遍存在样本量小和研究质量低等缺点, 使其结果缺乏足够的说服力, 阻碍了 Masquelet 技术的运用与推广。

文章通过 Cochrane 系统提供的评价方法对 Masquelet 技术治疗感染性骨不连的疗效及安全性进行系统评价, 为 Masquelet 技术的临床疗效提供循证医学依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索策略

1.1.1 检索者 第一、三作者。

1.1.2 资料库 PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、维普 (VIP) 和万方等数据库。

1.1.3 中英文检索词 中文检索词为“感染性骨不连、骨缺损、骨髓炎、Masquelet 技术、膜诱导技术”; 英文检索词为: “Infectious, nonunion, bone loss, bone defect, osteomyelitis, Masquelet technique, Induced membrane technique, Two-stage reconstruction”。

1.1.4 检索时间范围 各数据库建库至 2020 年 5 月。

1.1.5 文献检索策略 PubMed 数据库的检索策略见图 1。

```
#1 bone defects [Title/Abstract]
#2 bone loss [Title/Abstract]
#3 nonunion [Title/Abstract]
#4 osteomyelitis [Title/Abstract]
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 Infectious [Title/Abstract]
#7 #5 AND #6
#8 Masquelet technique [Title/Abstract]
#9 Induced membrane technique [Title/Abstract]
#10 Two-stage reconstruction [Title/Abstract]
#11 #8 OR #9 OR #10
#12 #7 AND #11
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略

Figure 1 | Retrieval strategy of PubMed

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型：国内外公开发表的关于 Masquelet 技术治疗感染性骨不连的随机或非随机的对照试验研究，不限是否描述盲法，不限语种；②研究对象：符合感染性骨不连骨缺损的诊断标准的患者，不限年龄、性别、种族和地点；③干预措施：包括 Masquelet 技术、Ilizarov 技术和 I 期植骨，纳入文献都需采用 Masquelet 技术与另外 2 种治疗方案中的一种作为对照研究。

1.2.2 排除标准 ①重复发表的文献；②系统评价、综述、Meta 分析类文献或会议论文；③细胞或动物实验；④数据不完整或统计方法不正确的文献。

1.3 数据提取 由 2 名研究者严格按照纳入排除标准独立进行文献的筛选与数据提取，若在文献筛选过程中有异议时则通过第 3 名研究者参与筛选，综合商议后决定其是否纳入。提取纳入文献的资料包括研究的基本特征(发表年份、第一作者、研究类型、干预措施、样本量、平均年龄、平均骨缺损长度和平均随访时间等)和结局指标。

1.4 文献质量评价 根据 Karem Slim 制定的适用于外科非随机对照干预性研究的 MINORS 量表对纳入研究进行质量评价^[27]。MINORS 评价条目：针对有对照组的研究，共有 12 条评价指标，每一条得分为 0-2 分，最高分共 24 分。计分方法：0 分表示未报道；1 分表示报道了但信息不充分；2 分表示报道了且提供了充分的信息；0-8 分文献属于低质量文献；9-16 分为中等质量；17-24 分为高质量；MINORS 质量评价表认为评分小于 12 分的文献不应纳入 Meta 分析。由 2 位研究者独立进行文献质量评分，若评分结果不一致则通过讨论或通过第 3 名研究者进行综合判定，最终达成一致意见。

1.5 结局指标 ①主要结局指标：临床疗效优良率、患肢功能优良率、平均愈合时间、并发症发生率、骨愈合率和感染控制率；②次要结局指标：手术次数和医疗费用。

1.6 统计学分析 使用北京爱琴海乐之

技术有限公司提供的 NoteExpress 软件进行文献筛选，采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。通过 Q 统计量检验和 I^2 检验评价各研究间异质性，当 $P > 0.1$ ， $I^2 \leq 50\%$ 时表示各研究组间异质性不显著，采用固定效应模型；当 $P \leq 0.1$ ， $I^2 > 50\%$ 时提示存在明显异质性，则采用随机效应模型。对二分类变量采用相对危险度 (RR) 及 95%CI 表示；连续变量采用均数差 (MD) 及 95%CI 表示；两组间比较，当 $P < 0.05$ 时认为差异有显著性意义。对结果数据采用敏感性分析或亚组分析探讨研究的异质性来源，使用漏斗图判断发表偏倚。

2 结果 Results

2.1 文献检索结果 文章初步检索出 692 篇文献，根据纳入排除标准排除所有不符合要求的文献 680 篇，最终获得 12 篇文献^[13-24]。文献检索流程见图 2。

2.2 纳入文献的基本特征 共纳入 12 篇文献包括 658 例患者，其中接受 Masquelet 技术治疗者 310 例，接受 Ilizarov 技术治疗者 290 例，接受 I 期植骨者 58 例。纳入文献的基本特征见表 1，2。

表 1 | 纳入 12 个非随机对照试验的基本特征

Table 1 | Basic characteristics of the 12 non-randomized controlled trials

研究作者 / 发表年	组别	样本量 [n(男 / 女)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	随访时间 (月)	结局指标
王建兵等 ^[13] , 2019	M	30(19/11)	38.7±15.4	20	③④⑦⑧
	I	59(39/20)	37.7±10.6		
黄纯波等 ^[14] , 2019	M	41(27/14)	43.5±6.0	未提及	①②④⑦⑧
	I	40(28/12)	42.12±5.8		
吴俊学等 ^[15] , 2019	M	29(20/9)	35.5±10.2	12-18	①④⑦⑧
	I	34(21/13)	33.2±9.7		
王智黔等 ^[16] , 2018	M	31(22/9)	41.3±12.2	12	④⑤⑥
	Y	33(24/9)	40.2±11.5		
耿磊等 ^[17] , 2019	M	18(12/6)	42.8±8.6	未提及	④
	I	14(10/4)	39.4±5.2		
李树源等 ^[18] , 2019	M	15(9/6)	36.9±5.2	26	④
	I	14(8/6)	38.9±6.2		
TONG 等 ^[19] , 2017	M	20(15/5)	39.9±16.0	25.3	①②④
	I	19(15/4)	38.5±11.0		
孙志波等 ^[20] , 2017	M	27(20/7)	36.2±7.6	21.5±6.5	④
	I	18(12/6)	24.5±7.6		
郭佳琪 ^[21] , 2019	M	12(7/5)	32.7±11.9	17.1±2.7	①②③④⑦⑧
	I	18(12/6)	32.5±10.2		
石杰 ^[22] , 2017	M	38(26/12)	26.0±6.16	17.0±2.7	①②③⑦⑧
	I	45(28/17)	35.2±11.1		
杨礼丹 ^[23] , 2018	M	22(17/5)	40.4±8.9	14.5	④
	I	29(21/8)	37.7±7.6		
喻胜鹏 ^[24] , 2014	M	27(20/7)	39.4	12.1	④⑤⑥
	Y	25(20/5)	45.1		

表注：M 为 Masquelet 技术组；I 为 Ilizarov 技术组；Y 为 I 期植骨组；①临床疗效优良率；②患肢功能优良率；③平均愈合时间；④并发症发生率；⑤感染控制率；⑥骨愈合率；⑦手术次数；⑧医疗费用

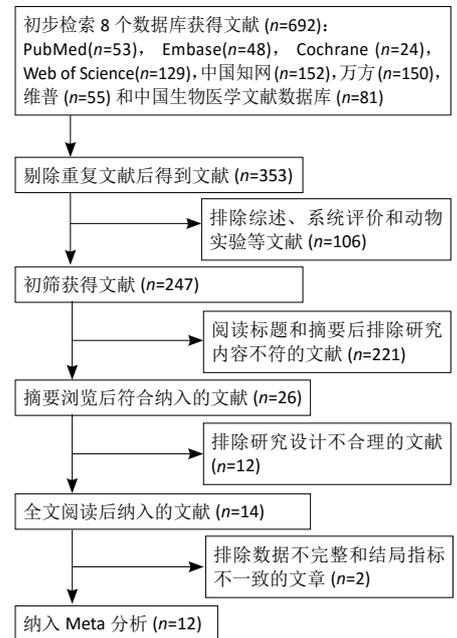


图 2 | 文献检索流程图

Figure 2 | Flow chart of literature retrieval

2.3 纳入文献的质量评价结果 纳入的 12 篇文献均是非随机对照试验，采用适用于外科非随机对照干预性研究的 MINORS 量表进行评估，2 篇文献的质量评分为 18 分，有 3 篇文献为 17，16 和 15 分，有 2 篇 14 分，有 1 篇 13 分，见表 3。所有纳入文献均明确给出研究目的，纳入患者的连贯性较好，对照组

表 2 | 纳入研究的骨折情况

Table 2 | Fracture conditions of the included studies

纳入研究	组别	骨缺损长度 (cm)	骨折部位 (n)		
			胫骨	腓骨	股骨
王建兵等 ^[13] , 2019	M	5.90±1.30	30	0	0
	I	6.60±1.70	59	0	0
黄纯波等 ^[14] , 2019	M	4.98±1.24	20	4	17
	I	4.85±1.13	22	3	15
吴俊学等 ^[15] , 2019	M	4.83±1.73	0	0	29
	I	9.13±2.59	0	0	34
王智黔等 ^[16] , 2018	M	8.17±2.68	18	1	14
	Y	8.81±1.58	18	2	13
耿磊等 ^[17] , 2019	M	5.80±2.10	未提及	未提及	未提及
	I	6.20±2.40	未提及	未提及	未提及
李树源等 ^[18] , 2019	M	9.50±3.20	15	0	0
	I	10.20±5.00	14	0	0
TONG 等 ^[19] , 2017	M	6.69±3.74	26	0	13
	I	6.85±3.44	26	0	13
孙志波等 ^[20] , 2017	M	8.90±2.20	27	0	0
	I	8.30±2.10	18	0	0
郭佳琪 ^[21] , 2019	M	9.68±2.95	8	0	4
	I	9.68±2.95	11	0	7
石杰 ^[22] , 2017	M	5.18±1.60	25	0	13
	I	9.68±2.95	27	0	18
杨礼丹 ^[23] , 2018	M	7.82±2.54	18	0	4
	I	8.10±2.38	24	0	5
喻胜鹏 ^[24] , 2014	M	未提及	16	1	13
	Y	未提及	19	0	6
总计	-	-	415+	11+	205+

表注: M 为 Masquelet 技术组; I 为 Ilizarov 技术组; Y 为 I 期植骨组

表 3 | 纳入研究的质量评估

Table 3 | Quality evaluation of the included studies

纳入研究	MINORS 文献质量评价条目												总分
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	
王建兵等 ^[13] , 2019	2	2	0	2	0	2	2	0	2	2	2	2	18
黄纯波等 ^[14] , 2019	2	2	0	2	0	0	2	0	2	2	1	2	15
吴俊学等 ^[15] , 2019	2	2	0	2	0	0	2	0	2	2	2	2	16
王智黔等 ^[16] , 2018	2	1	0	2	0	1	2	0	2	0	2	2	14
耿磊等 ^[17] , 2019	2	2	0	2	0	1	2	0	2	2	0	2	15
李树源等 ^[18] , 2019	2	2	0	2	0	2	2	0	2	2	1	2	17
TONG 等 ^[19] , 2017	2	0	0	2	0	2	0	0	2	2	2	2	14
孙志波等 ^[20] , 2017	2	2	0	2	0	2	2	0	2	2	2	2	18
郭佳琪 ^[21] , 2019	2	2	0	2	0	2	2	0	2	2	1	2	17
石杰 ^[22] , 2017	2	2	0	2	0	1	2	0	2	2	1	2	16
杨礼丹 ^[23] , 2018	2	2	0	2	0	1	2	0	2	2	2	2	17
喻胜鹏 ^[24] , 2014	2	2	0	2	0	0	2	0	2	0	1	2	13

表注: ①明确地给出了研究目的; ②纳入患者的连贯性; ③预期数据的收集; ④终点指标能恰当地反映研究目的; ⑤终点指标评价的客观性; ⑥随访时间是否充足; ⑦失访率低于 5%; ⑧是否估算了样本量; ⑨对照组的选择不恰当; ⑩对照组是否同步; ⑪组间基线是否可比; ⑫统计分析是否恰当

的选择恰当, 对照组同步与组间基线可比性较好, 随访时间较充足, 统计学分析恰当, 终点指标均能恰当反映研究目的; 但有一项研究失访率 >5%, 且所有研究均未提及预期数据的收集、未评估样本量和未进行盲法评估。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 各组临床疗效优良率的差异 有 5 项研究基于 Paley 评定标准报道了临床疗效优良率^[14-15, 19, 21-22], 共包括 296 例患者, 其中 Masquelet 组 140

例, Ilizarov 组 156 例, 异质性分析显示, 各研究之间无明显异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.66$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, Masquelet 组与 Ilizarov 组的临床疗效优良率比较差异无显著性意义 ($RR=0.97$, $95\%CI: 0.87-1.09$, $P=0.61$), 见图 3。

2.4.2 各组患肢功能优良率的差异 有 3 项研究报道了患肢功能优良率^[14, 21-22], 共包括 194 例患者, 其中 Masquelet 组 91 例, Ilizarov 组 103 例, 异质性

分析显示, 各研究之间无明显异质性 ($I^2=23\%$, $P=0.27$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, Masquelet 组与 Ilizarov 组的患肢功能优良率比较差异无显著性意义 ($RR=0.98$, $95\%CI: 0.84-1.15$, $P=0.84$), 见图 4。

2.4.3 各组平均愈合时间的差异 有 4 项研究报道了术后平均愈合时间^[13, 15, 21-22], 共包括 265 例患者, 其中 Masquelet 组 109 例, Ilizarov 组 156 例, 异质性分析显示, 各研究之间存在明显异质性 ($I^2=96\%$, $P < 0.000 01$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, Masquelet 组的术后平均愈合时间明显短于 Ilizarov 组 ($MD=-9.80$, $95\%CI: -14.17$ 至 -5.43 , $P < 0.000 01$), 见图 5。进行敏感性分析发现, 剔除王建兵等^[13]的研究后异质性明显降低 ($I^2=34\%$, $P=0.22$), 但对结果无实质性改变, 森林图方向也未发生变化, 说明此 Meta 分析结果较可靠稳定 ($MD=-11.86$, $95\%CI: -12.92$ 至 -10.80 , $P < 0.000 01$), 见图 6。

2.4.4 各组并发症发生率的差异

Masquelet 技术与 Ilizarov 技术: 有 10 项研究报道了这两种手术方式的并发症发生率^[13-15, 17-23], 共包括 527 例患者, 其中 Masquelet 组 245 例, Ilizarov 组 282 例, 异质性分析显示, 各研究之间无明显异质性 ($I^2=38\%$, $P=0.11$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 Masquelet 组的并发症发生率较 Ilizarov 组低 ($RR=0.44$, $95\%CI: 0.35-0.55$, $P < 0.000 01$), 见图 7。

Masquelet 技术与 I 期植骨: 有 2 项研究报道了这 2 种手术方式的并发症发生率^[16, 24], 共包括 116 例患者, Masquelet 组 58 例, I 期植骨组 58 例, 异质性分析显示, 各研究之间无明显异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.85$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 Masquelet 组与 I 期植骨组的并发症发生率比较差异无显著性意义 ($RR=0.62$, $95\%CI: 0.31-1.25$, $P=0.18$), 见图 8。

2.4.5 各组骨愈合率的差异 有 2 项研究报道了骨愈合率^[16, 24], 异质性分析显示, 各项研究之间不存在异质性

($I^2=0\%$, $P=0.83$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 Masquelet 组的骨愈合率高于 I 期植骨组, 差异有显著性意义 ($RR=1.37$, $95\%CI: 1.15-1.62$, $P=0.0004$), 见图 9。

2.4.6 各组感染控制率的差异 有 2 项研究报道了感染控制率^[16, 24], 各项研究的同质性较好 ($I^2=0\%$, $P=0.78$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 Masquelet 组与 I 期植骨组的感染控制率比较差异无显著性意义 ($RR=1.08$, $95\%CI: 0.94-1.26$, $P=0.28$), 见图 10。

2.4.7 各组手术次数的差异 有 5 项研究报道了手术次数^[13-15, 21-22], 共包括 346 例患者, 其中 Masquelet 组 150 例, Ilizarov 组 196 例, 异质性分析显示, 各研究之间存在明显异质性 ($I^2=52\%$, $P=0.08$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示 Masquelet 组与 Ilizarov 组的手术次数比较差异无显著性意义 ($MD=-0.24$, $95\%CI: -0.53-0.06$, $P=0.12$), 见图 11。进行敏感性分析, 发现剔除黄纯波^[14]的研究后, 异质性显著降低 ($I^2=0\%$, $P=0.43$), 但对结果无实质性改变, 森林图方向亦未发生变化, 说明此结果较稳定可靠 ($MD=-0.09$, $95\%CI: -0.32-0.13$, $P=0.41$), 见图 12。

2.4.8 各组医疗费用的差异 有 5 项研究报道了医疗费用情况^[13, 15, 21-22], 共包括 265 例患者, 其中 Masquelet 组 109 例, Ilizarov 组 156 例, 异质性分析显示, 各研究之间不存在异质性 ($I^2=47\%$, $P=0.13$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 Masquelet 组的医疗费用低于 Ilizarov 组 ($MD=-0.70$, $95\%CI: -1.13$ 至 -0.28 , $P=0.001$), 见图 13。

2.5 发表偏倚分析 文章绘制临床疗效优良率和并发症发生率两个结局指标的漏斗图进行偏倚性分析, 根据倒漏斗图的形状与散点分布情况发现漏斗图并不完全对称, 在并发症发生率的漏斗图中有小部分数据点分布在倒漏斗图的外部, 见图 14, 提示存在发表偏倚的可能性较大, 可能与所纳入的研究总体质量不高和各研究的样本量较小有关。

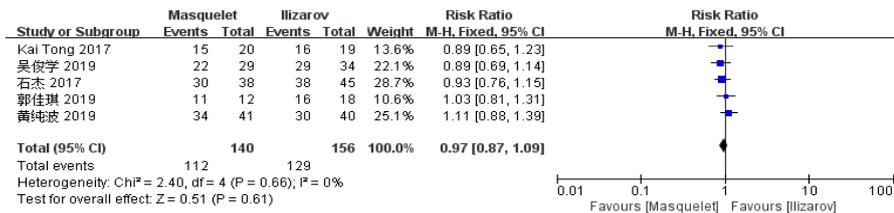
3 讨论 Discussion

感染性骨不连因涉及骨与软组织的感染与骨不愈合 2 大难题, 常合并骨缺损、反复感染、周围血运及软组织破坏, 从而导致骨愈合困难, 是骨科领域的一大难题^[2-3]。其治疗主要分为控制感染和修复骨缺损促进骨愈合两大方面, 常见治疗方法有清创植骨、带血管蒂的腓骨移植、Ilizarov 技术和 Masquelet 技术等。自体松质骨移植是治疗骨缺损的金标准, 但由于可供采集的自体松质骨数量有限, 该方法仅适合 $<4\text{ cm}$ 的骨缺损治疗, 且对于感染性骨不连的治疗单靠清创与自体骨移植容易并发骨吸收和反复感染的风险^[28-29]。带血管蒂的腓骨移植是一种较好的骨重建技术, 具有较好的血运, 能更快与宿主骨结合促进骨重建, 并且通过静脉使用抗生素可以在感染区发挥更好的抗感染作用^[30], 但该技术需要较成熟的显微外科技术, 易发生因血管吻合失败而导致的骨坏死、供区的疼痛和移植部位的应力性骨折等^[31]。Ilizarov 技术主要基于张力-应力原则, 利用牵拉成骨原理, 缓慢牵拉刺激骨与软组织再生, 可同期进行清创和骨搬运, 且不受骨量和软组织缺损的限制, 是治疗感染性骨不连的经典方法之一^[32], 但 Ilizarov 技术存在治疗时间长、容易出现针道感染及牵拉区的疼痛、对患者的心理影响较大等缺点^[33]。一项荟萃分析报道, Ilizarov 技术治疗下肢感染性骨不连的针道感染率为 $10\%-100\%$ ^[34]; 另一项基于 Ilizarov 外固定架对患者的心理影响的研究发现, 尽管接受 Ilizarov 技术治疗的患者从出院到拆除框架之前, 下肢功能评分提高 47% , 但他们的自尊量表评分却下降了 12% ^[35]。

相比于 Ilizarov 技术主张同期进行抗感染与骨重建治疗, Masquelet 技术则与当下感染性骨不连的主流治疗原则一致, 倡导优先彻底清创, 感染控制后再行骨重建治疗, 手术分为 2 期进行, 一期形成诱导膜, 二期行自体松质骨移植。但有限的自体移植骨量往往是限制 Masquelet 技术重建大段骨缺损的原因, 而随着骨组织工程技术的发展, 支架材料、生长因子和新型骨移植代替物的运

用, 正逐渐解决这一难题, 但目前许多研究多是基于动物实验研究, 距离未来的临床应用仍需更多的研究和探索^[36-38]。

该系统评价结果显示: Masquelet 技术与 Ilizarov 技术在感染性骨不连中均可取得满意疗效, 两者在临床疗效优良率、患肢功能优良率方面均无显著差异; 但 Masquelet 技术的术后平均愈合时间显著短于 Ilizarov 技术, 在并发症发生率和医疗费用方面同样显著低于 Ilizarov 技术; 而相比于 I 期植骨, Masquelet 技术具有更高的骨愈合率。综合分析, 可能有以下原因: ① Ilizarov 技术利用牵张成骨原理, Masquelet 技术通过诱导膜的特殊生物性能结合自体骨移植, 两者在以彻底清创为首要前提下, 均能获得较好的骨重建疗效^[39]; ②在并发症方面, Ilizarov 技术需要长期佩戴外固定支架易并发针道感染, 并且每天仅能骨搬运 1 mm , 故治疗周期较长且易发生搬运区的疼痛, 对患者的身心影响较大^[40], 而 Masquelet 技术分为两期手术, 有充足的时间控制感染, 且没有外固定架的束缚, 患者较容易接受, 但如果清创不彻底, Masquelet 技术也容易并发感染复发、骨吸收等风险, 另外软组织条件和自体移植骨量也是影响 Masquelet 技术疗效的关键^[41]; ③在医疗费用方面, Ilizarov 技术因需要长期佩戴外固定支架、治疗周期长、并发症较多和多次 X 射线拍片检查会导致较高的医疗费用, 而 Masquelet 技术操作相对较简单, 手术耗材较少, 主要支出在清创手术和 PMMA, 故治疗费用较低^[42]; ④在骨愈合率方面, Masquelet 技术较 I 期植骨的优势在于含抗生素骨水泥的占位植入, 使得抗生素能感染区的持续释放, 具有更好的抗感染效果^[43], 更重要的是骨水泥能在骨不连区形成诱导膜, 不仅能为后期植骨提供一个较为封闭且稳定的空间, 大幅度减少移植骨吸收, 而且诱导膜内含丰富的毛细血管能为骨重建提供血供保障, 还能分泌血管内皮生长因子、转化生长因子 $\beta 1$ 及骨形态发生蛋白 2 等以加快成骨分化促进骨重建^[44-45], 因此 Masquelet 技术较 I 期植骨具有较高的骨愈合率。



图注: Masquelet 技术与 Ilizarov 技术治疗感染性骨不连的临床疗效优良率比较差异无显著性意义
图 3 | 两组临床疗效优良率的 Meta 分析森林图

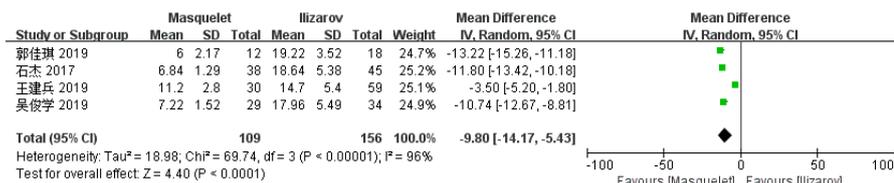
Figure 3 | Forest plot of meta-analysis of excellent and good rate of clinical efficacy in the two groups



图注: Masquelet 组与 Ilizarov 组的患肢功能优良率比较差异无显著性意义

图 4 | 两组患肢功能优良率的 Meta 分析森林图

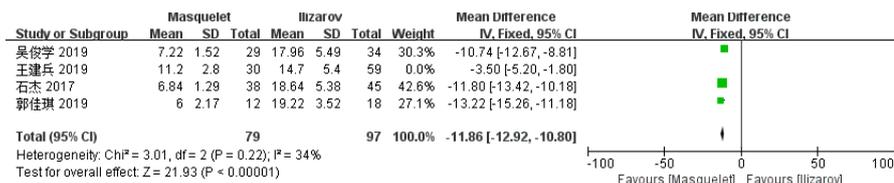
Figure 4 | Forest plot of meta-analysis of the limb function excellent and good rate in the two groups



图注: Masquelet 组的术后平均愈合时间明显短于 Ilizarov 组

图 5 | 两组平均愈合时间的 Meta 分析森林图

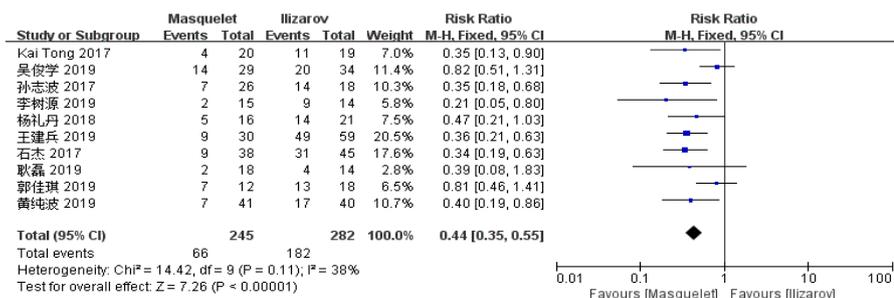
Figure 5 | Forest plot of meta-analysis of the average healing time in the two groups



图注: Masquelet 组的术后平均愈合时间明显短于 Ilizarov 组

图 6 | Masquelet 组与 Ilizarov 组平均愈合时间的敏感性分析森林图

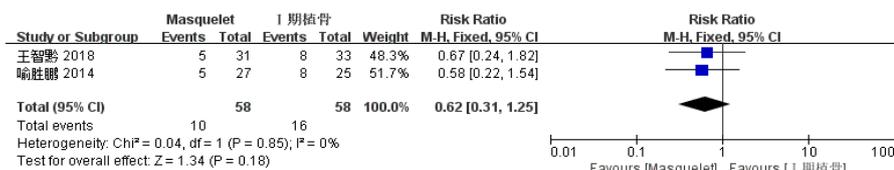
Figure 6 | Forest plot of the sensitivity analysis of the average healing time between Masquelet group and Ilizarov group



图注: Masquelet 组的并发症发生率显著低于 Ilizarov 组

图 7 | 两组并发症发生率的 Meta 分析森林图

Figure 7 | Forest plot of meta-analysis of the complication rate in the two groups



图注: Masquelet 组与 I 期植骨组的并发症发生率比较差异无显著性意义

图 8 | 两组并发症发生率的 Meta 分析森林图

Figure 8 | Forest plot of meta-analysis of the complication rate in the two groups

文章局限性: ①纳入的文献都为非随机对照研究, MINORS 评分普遍不高, 并且部分文献存在方法学上的问题; ②均未提及预期数据的收集和盲法评估; ③各研究纳入的样本量较小, 缺乏多中心大样本的研究; ④部分研究为历史性对照试验, 存在对照不同步, 术者不统一的问题, 可能存在报告偏倚; ⑤部分结局指标能够合并效应量的文献偏少, 可能有偏倚风险; ⑥可能存在文献检索不全。因此, 以上因素会在一定程度上影响该 Meta 分析结果的可靠性。

综上所述, Masquelet 技术治疗感染性骨不连疗效确切, 具有并发症少、愈合时间快、治疗费用低等优点, 值得临床推广应用。但由于外科手术的临床试验研究设计的局限性, 目前国内仍缺乏相关的随机对照研究。而该文是基于回顾性研究的系统评价, 且纳入研究的样本量较小, 会很大程度影响结论的稳定性和可靠性。因此, 未来仍需进行更多高质量、多中心、大样本、设计严谨的前瞻性随机对照试验研究, 以提供更为确凿的循证医学证据, 进一步证明 Masquelet 技术治疗感染性骨不连的疗效与安全性, 为感染性骨不连的临床治疗提供更多有价值的参考。

作者贡献: 文章设计为第一作者和通讯作者。资料收集为全体作者。数据分析为第一、三作者。第一作者撰写论文。通讯作者审核。

经费支持: 该文章接受了“全国中医药创新骨干人才培养项目(国中医药人教函[2019]128号)”“广西卫生健康委员会医药卫生自筹科研项目(Z20190482)”及“广西中医药大学2019年研究生教育创新计划项目(YCSY201900106)”的资助。所有作者声明, 该经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究 and 文章撰写过程不存在利益冲突。

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

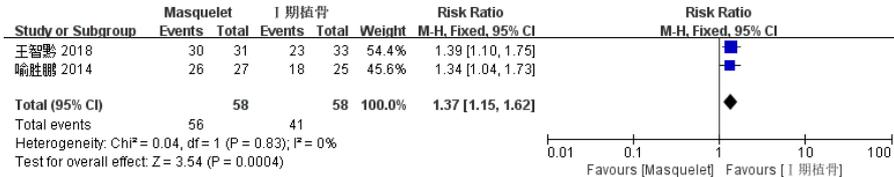
生物统计学分析: 该研究经过广西中医药大学附属瑞康医院生物统计学专家核实。

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表宗旨。

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。

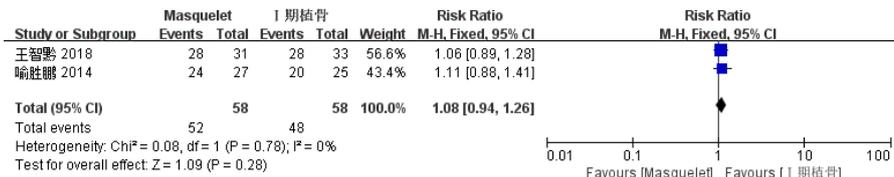
开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。



图注：Masquelet 组的骨愈合率高于 I 期植骨组

图 9 | 两组骨愈合率的 Meta 分析森林图

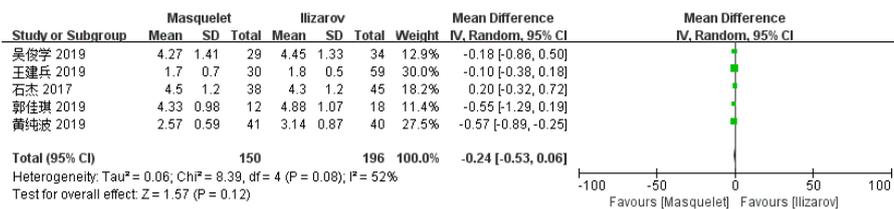
Figure 9 | Forest plot of meta-analysis of the bone healing rate in the two groups



图注：Masquelet 组与 I 期植骨组的感染控制率比较差异无显著性意义

图 10 | 两组感染控制率的 Meta 分析森林图

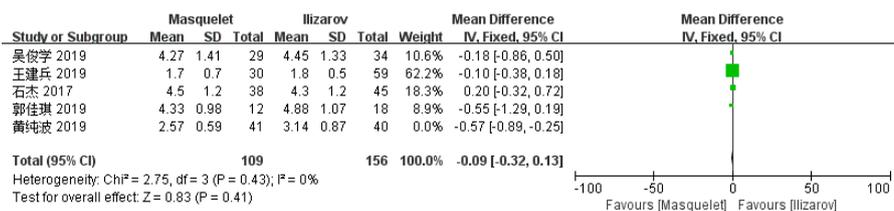
Figure 10 | Forest plot of meta-analysis of the infection control rate in the two groups



图注：Masquelet 组与 Ilizarov 组的手术次数比较差异无显著性意义

图 11 | 两组手术次数的 Meta 分析森林图

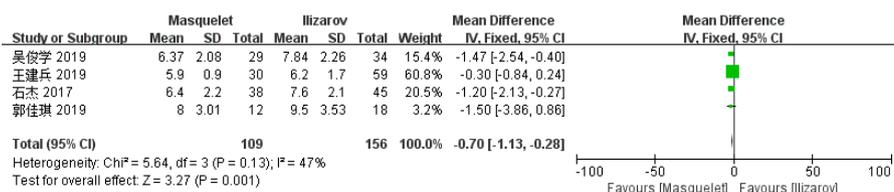
Figure 11 | Forest plot of meta-analysis of the number of operations in the two groups



图注：Masquelet 组与 Ilizarov 组的手术次数比较差异无显著性意义

图 12 | Masquelet 组与 Ilizarov 组手术次数的敏感性分析森林图

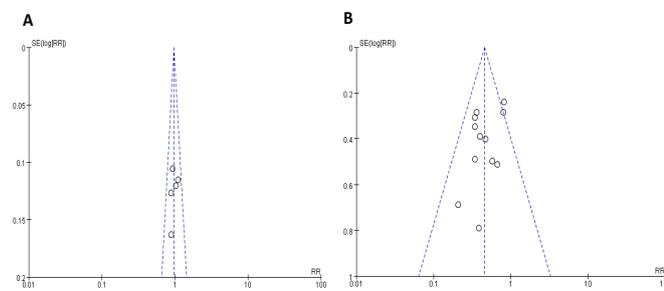
Figure 12 | Forest plot of the sensitivity analysis of the number of operations between Masquelet group and Ilizarov group



图注：Masquelet 组的医疗费用显著低于 Ilizarov 组

图 13 | 两组医疗费用的 Meta 分析森林图

Figure 13 | Forest plot of meta-analysis of medical expenses in the two groups



图注：图 A、B 为临床疗效优良率和并发症发生率的漏斗图

图 14 | 研究发表偏倚漏斗图

Figure 14 | Funnel plot of research publication bias

4 参考文献 References

- [1] TARNG YW, LIN KC. Management of bone defects due to infected non-union or chronic osteomyelitis with autologous non-vascularized free fibular grafts. *Injury*. 2020;51:294-300.
- [2] DHAR SA, DAR TA, MIR NA. Management of Infected Nonunion of the Forearm by the Masquelet Technique. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2019;14:1-5.
- [3] MOTSI NS. Management of infected nonunion of long bones: the last decade (1996-2006). *Injury*. 2008;39:155-160.
- [4] KHANFOUR AA, EL-SAYED MM. Efficacy of a compliant semicircular Ilizarov pin fixator module for treating infected nonunion of the femoral diaphysis. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2014;9:101-9.
- [5] STRUIJS PA, POOLMAN RW, BHANDARI M, et al. Infected Nonunion of the Long Bones. *J Orthop Trauma*. 2007;21(7):507-511.
- [6] SCHMAL H, BRIX M, BUE M, et al. Nonunion-consensus from the 4th annual meeting of the Danish Orthopaedic Trauma Society. *EFORT Open Rev*. 2020;5:46-57.
- [7] WANG J, YIN Q, GU S, et al. Induced membrane technique in the treatment of infectious bone defect: a clinical analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105: 535-539.
- [8] MASQUELET AC, FITOUSSI F, BEGUE T, et al. Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft. *Ann Chir Hast Esthet*. 2000;45(3):346-353.
- [9] KONDA SR, GAGE M, FISHER N, et al. Segmental bone defect treated with the induced membrane technique. *J Orthop Trauma*. 2017;31:S21-S22.
- [10] MASQUELET AC. Induced membrane technique: pearls and pitfalls. *J Orthop Trauma*. 2017;31:S36-S38.
- [11] WALKER M, SHARAREH B, MITCHELL SA. Masquelet Reconstruction for Posttraumatic Segmental Bone Defects in the Forearm. *J Hand Surg Am*. 2019;44:342.e1-342.e8.
- [12] GIANNOUDIS PV, HARWOOD PJ, TOSOUNIDIS T, et al. Restoration of long bone defects treated with the induced membrane technique: protocol and outcomes. *Injury*. 2016;47S6:S53-S61.

- [13] 王建兵, 顾三军, 周子红, 等. 骨搬运与诱导膜技术修复胫骨大段骨缺损的疗效比较 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2019,21(5): 398-404.
- [14] 黄纯波, 夏先强, 刘永峰. Masquelet 和 Ilizarov 技术治疗感染性骨不连的临床效果比较 [J]. 检验医学与临床, 2019,16(4): 523-525.
- [15] 吴俊学, 李毓灵, 陈果. Ilizarov 技术与 Masquelet 技术治疗股骨感染性骨不连的疗效 [J]. 西部医学, 2019,31(8):1237-1241.
- [16] 王智黔, 张一, 王远政, 等. Masquelet 技术与一期骨移植治疗感染性骨缺损的炎症控制效果比较 [J]. 中国现代医学杂志, 2018,28(24):108-113.
- [17] 耿磊, 程前勇, 董志远. Masquelet 术与 Ilizarov 骨搬运术治疗感染性骨缺损的疗效比较 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2019, 34(10):1094-1096.
- [18] 李树源, 周琦石, 陈超, 等. 诱导膜技术与骨搬运技术治疗胫骨创伤性骨髓炎的疗效比较 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(1):17-21.
- [19] TONG K, ZHONG Z, PENG Y, et al. Masquelet technique versus Ilizarov bone transport for reconstruction of lower extremity bone defects following posttraumatic osteomyelitis. *Injury*. 2017;48(7):1616-1622.
- [20] 孙志波, 郭骏, 陈荣, 等. Masquelet 技术与 Ilizarov 技术治疗成人胫骨慢性骨髓炎的早期临床疗效比较 [J]. 骨科, 2017,8(5): 349-353,359.
- [21] 郭佳琪. 感染性骨不愈合中应用 Masquelet 技术与 Ilizarov 技术的疗效分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2019.
- [22] 石杰. Ilizarov 技术与 Masquelet 技术治疗感染性骨不连骨缺损的疗效分析 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2017.
- [23] 杨礼丹. Masquelet 与 Ilizarov 技术治疗成人下肢长骨慢性感染性骨缺损临床疗效分析 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2018.
- [24] 喻胜鹏. Masquelet 技术与 I 期骨移植治疗下肢创伤后骨髓炎的疗效比较 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
- [25] TOTH Z, ROI M, EVANS E, et al. Masquelet technique: effects of spacer material and micro-topography on factor expression and bone regeneration. *Ann Biomed Eng*. 2019;47:174-189.
- [26] SASAKI G, WATANABE Y, MIYAMOTO W, et al. Induced membrane technique using beta-tricalcium phosphate for reconstruction of femoral and tibial segmental bone loss due to infection: technical tips and preliminary clinical results. *Int Orthop*. 2018;42:17-24.
- [27] SLIM K, NINI E, FORESTIER D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003;73:712-716.
- [28] LUCARELLI E, DONATI D, CENACCHI A, et al. Bone reconstruction of large defects using bone marrow derived autologous stem cells. *Transfus Apher Sci*. 2004;30(2): 169-174.
- [29] MA CH, CHIU YC, TU YK, et al. Three-stage treatment protocol for recalcitrant distal femoral nonunion. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017;137:489-498.
- [30] KOVOOR CC, JAYAKUMAR R, GEORGE V, et al. Vascularized fibular graft in infected tibial bone loss. *Indian J Orthop*. 2011;45: 330-335.
- [31] EL-HADIDI TT, SOLIMAN HM, FAROUK HA, et al. Staged bone grafting for the management of segmental long bone defects caused by trauma or infection using induced-membrane technique. *Acta Orthop. Belg*. 2018;84:384-396.
- [32] KHAN MS, RASHID H, UMER M, et al. Salvage of infected non-union of the tibia with an Ilizarov ring fixator. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2015;23:52-55.
- [33] WANG H, WEI X, LIU P, et al. Quality of life and complications at the different stages of bone transport for treatment infected nonunion of the tibia. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8569.
- [34] YIN P, JI Q, LI T, et al. A systematic review and meta-analysis of ilizarov methods in the treatment of infected nonunion of tibia and femur. *PLoS One*. 2015;10:e0141973.
- [35] SIDDIQUI AA, SIDDIQUI F, BASHAR M, et al. Impact of ilizarov fixation technique on the limb functionality and self-esteem of patients with unilateral tibial fractures. *Cureus*. 2019;11:e5923.
- [36] YU YH, LEE D, HSU YH, et al. A Three-dimensional printed polycaprolactone scaffold combined with co-axially electrospun vancomycin/ceftazidime/ bone morphological protein-2 sheath-core nanofibers for the repair of segmental bone defects during the masquelet procedure. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:913-925.
- [37] BOSEMARK P, PERDIKOURI C, PELKONEN M, et al. The masquelet induced membrane technique with BMP and a synthetic scaffold can heal a rat femoral critical size defect. *J Orthop Res*. 2015;33(4):488-495.
- [38] GUPTA S, MALHOTRA A, JINDAL R, et al. Role of beta tri-calcium phosphate-based composite ceramic as bone-graft expander in masquelet's-induced membrane technique. *Indian J Orthop*. 2019;53:63-69.
- [39] MI M, PAPAPOSTIDIS C, WU X, et al. Mixed results with the masquelet technique: a fact or a myth? *Injury*. 2020;51:132-135.
- [40] SIKARY AK, KUMAR M, DHAKA S, et al. A rare fatal complication of ilizarov procedure. *J Forensic Sci*. 2018;63:1895-1898.
- [41] MORELLI I, DRAGO L, GEORGE DA, et al. Masquelet technique: myth or reality? A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2016;47 Suppl 6:S68-S76.
- [42] YEGANEH A, MAHMODI M, FARAHINI H, et al. Short-term outcomes of induced membrane technique in treatment of long bone defects in Iran. *Med Arch*. 2016;70: 284-287.
- [43] 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: 101-105.
- [44] SAXER F, ECKARDT H. Rekonstruktion ossärer defekte mit der masquelet-technik. *Der Orthopäde*. 2017;46(8):665-672.
- [45] AHO OM, LEHENKARI P, RISTINIEMI J, et al. The mechanism of action of induced membranes in bone repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:597-604.