

基于 Masquelet 诱导膜技术比较不同固定方式构建的胫骨大段骨缺损模型

申震¹, 姜自伟^{2*}, 李定¹, 曾志奎³, 陈国茜¹, 张严¹, 李紫阁¹,
陈柏行¹, 黄枫², 李悦²

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405;
3. 江西省中医院, 南昌 330006)

【摘要】 目的 基于 Masquelet 诱导膜技术, 比较内固定钢板、髓内针和外固定架三种固定方式建立的大鼠胫骨大段骨缺损 (MTBD) 模型及诱导膜形成特点, 从而选择较优的模型构建方法。 **方法** 60 只 10 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠随机分为 3 组: 内固定钢板组 (IFP)、髓内针组 (IMP) 和环形外固定架组 (CEF)。在右侧胫骨中段构建 4 mm 骨缺损模型, 分别应用自制六孔不锈钢钢板、直径 1 mm 克氏针、自制环形外固定架固定。记录造模用时、出血量及肢体肿胀持续时间; 行 X 线检查, 观察骨水泥、固定装置稳定情况; 诱导膜行 HE 染色, 观察组织形态结构特点。 **结果** 在造模用时、出血量及模型成功率方面, IMP 和 CEF 两组明显优于 IFP 组 ($P < 0.05$)。② CEF 组肿胀时间最短, 但三组之间肿胀持续时间差异无显著性 ($P > 0.05$)。③ IFP 组出现 1 例螺钉松动和 3 例骨水泥松动, CEF 组出现 1 例骨水泥松动, 而 IMP 组固定良好。④ 在感染方面, IFP 组出现 3 例钢板外露, IMP 组出现 2 例脓性包块, 而 CEF 组无感染发生。⑤ 诱导膜组织厚度在 460 ~ 520 μm , 三组差异无显著性 ($P > 0.05$)。 **结论** 三种方式均可成功构建 MTBD 模型, 但综合考虑 CEF 为模拟 Masquelet 技术构建大鼠 MTBD 模型较优的方式。

【关键词】 Masquelet 技术; 诱导膜; 钢板; 髓内针; 外固定架; 骨缺损模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 06-0673-08

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.06.001

Comparison of massive tibial bone defect models established by three different methods based on Masquelet induced membrane

SHEN Zhen¹, JIANG Ziwei^{2*}, LI Ding¹, ZENG Zhikui³, CHEN Guoqian¹,
ZHANG Yan¹, LI Zige¹, CHEN Baihang¹, HUANG Feng², LI Yue²

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China. 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405. 3. Jiangxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Nanchang 330006)

Corresponding author: JIANG Ziwei. E-mail: ainemyly@163.com

【Abstract】 Objective To compare the characteristics of massive tibial bone defect (MTBD) models and induced membrane established by the internal fixation plate (IFP), intramedullary pin (IMP), and circular external fixator (CEF) based on Masquelet technology and selecting the optimal model method. **Methods** A total of 60 10-week-old SD male rats of SPF grade were randomly divided into three groups, namely, the IFP group, IMP group, and CEF group. A 4-mm bone

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (81774337, 81603640, 81403413); 广东省自然科学基金 (2014A030310379); 广东省中医药局科研项目 (20181080); 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2018097)。

Funded by National Nature Science Foundation of China (81774337, 81603640, 81403413) and the Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (2014A030310379); the Scientific Research Project of Guangdong Provincial Bureau of Traditional Chinese Medicine (20181080); the Medical Science and Technology Research Foundation Project of Guangdong Province (B2018097).

【作者简介】 申震 (1989—), 男, 博士研究生, 研究方向: 中医药防治骨与关节损伤。Email: 863491423@qq.com

【通信作者】 姜自伟 (1980—), 男, 副教授, 博士, 研究方向: 中医药防治骨与关节损伤。Email: ainemyly@163.com

defect model was generated at the middle of the right tibia, which was fixed with a custom-made six-hole stainless steel plate, a 1-mm-diameter Kirschner wire, and a custom-made circular external fixator, respectively. The time of modeling, the amount of bleeding, and the duration of limb swelling were recorded. X-ray examination was performed to observe the stability of bone cement and fixation devices. HE staining was conducted to observe the histomorphological characteristics.

Results In terms of modeling time, bleeding volume, and model success rate, the IMP and CEF groups were significantly better than the IFP group, and significant differences were observed ($P < 0.05$). The duration of limb swelling was the shortest in the CEF group, but no significant difference was found ($P > 0.05$). In addition, one case of screw loosening and three cases of bone cement loosening occurred in the IFP group, and 1 case of cement loosening occurred in the CEF group, whereas bone cement was well fixed in the IMP group. With regard to infection, there were three cases of plate exposure in the IFP group, two cases of purulent mass in the IMP group, and no infection in the CEF group. The thickness of induced membrane in the three groups was 460–520 μm , showing no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** Taking the findings together, the three fixation models can successfully construct the MTBD model, but CEF is optimal for constructing the MTBD model by simulating the Masquelet technology.

【Keywords】 Masquelet technology; induced membrane; plate; intramedullary pin; external fixator; bone defect model

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

大段骨缺损 (massive bone defect, MBD), 是指由高能创伤、感染、骨肿瘤等各种原因导致的一类病理学变化, 是导致肢体功能丧失并影响生活质量的重要原因^[1]。MBD 不仅给患者生理和心理上造成了巨大的痛苦, 还会产生严重的社会经济负担, 而对于 MBD 的治疗无论从解剖结构重建还是功能角度重建都是骨科临床中面临的极大挑战^[2-3]。因而深入了解 MBD 并寻求行之有效的治疗方法一直是国内外学者的研究热点。近些年, 针对 MBD 涌现出许多新观点和新技术^[4], 其中 Masquelet 技术因其操作简单、治疗周期短、愈合率高、适应症广等优点被广泛应用于治疗各部位、各类型的 MBD^[1,5-6]。而且无论是各类型临床报道^[5] 还是相关 Meta 分析^[7] 均表明 Masquelet 技术是临床中治疗 MBD 的有效方法。故而基于 Masquelet 技术构建 MBD 模型并研究诱导膜特性和作用机制, 对指导临床深入开展该治疗 MBD 具有重要的现实意义。目前, 有多种 MBD 诱导膜模型构建方法, 在模型动物 (新西兰白兔、大鼠、小鼠等)、缺损部位 (股骨、胫骨、尺桡骨等)、固定方式 (内固定钢板、髓内针、外固定支架等) 等方面多种多样^[6,8-12], 但标准各异, 尤其是各方法之间在模型质量、应用范围、操作难易程度及可重复性等方面缺乏统一的评价标准。而构建稳定的、标准化的动物模型是深入研究相关疾病的基础, 对探究其病理特点、相关作用机制以及治疗方法都至关重要。因而为统一评价标准, 提高实验的可靠性和重复性, 构建标准化的动物模型, 有必要选择一种操作简便、快捷、质量稳定可靠的 MBD

模型构建方法。鉴于 SD 大鼠是医学实验研究最常用的动物之一^[13], 而临床中 MBD 多见于胫骨部位^[14-16], 故而, 本研究基于 Masquelet 技术构建大鼠胫骨大段骨缺损 (massive tibial bone defect, MTBD) 模型, 并比较内固定钢板、髓内针和外固定架三种固定方式在此模型中的特点, 从而选择较优的造模方法, 继而为构建稳定的、标准化的 MBD 诱导膜动物模型提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选用 60 只 10 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠, 体重 (308.50 ± 6.00) g, 购自广东省医学实验动物中心【SCXK (粤) 2013-0034】。饲养及实验操作在广州中医药大学第一附属医院 SPF 级实验动物中【SYXK (粤) 2013-0092】。实验室温度 22~24℃, 相对湿度 60%~70%。常规饲料喂养, 自由饮水。本实验科研项目伦理审查编号: TCMF1-2018002, 实验中对动物处置符合科技部颁行的《关于善待实验动物的指导性意见》, 满足动物保护、动物福利以及伦理原则的相关要求, 严格遵守动物使用的 3R 原则。

1.1.2 主要试剂与仪器

自主设计并取得专利的大鼠胫骨牵张外固定装置 (专利号: ZL201520667-424.3), 定制 6 孔不锈钢钢板, 1.5 mm 螺钉, 直径 1 mm 医用不锈钢克氏针, 4% 多聚甲醛固定液 (北京 Biosharp 公司, 批号 1704464), 注射用青霉素钠 (华北制药股份有限

公司,160 万单位/瓶,国药准字 H13020655),DR 拍片机(广州中医药大学第一附属医院影像科,柯达 DR7500,管电压 50 kV,电流 4 mA)等。

1.2 方法

1.2.1 实验分组

按照随机数字表法随机分为内固定钢板组(internal fixation plate, IFP)、髓内针组(intramedullary pin, IMP)和环形外固定架组(circular external fixator, CEF)3 个组,每组 20 只。

1.2.2 MTBD 模型的建立

所有大鼠术前禁食禁饮 12 h, 3% 戊巴比妥钠(1.5 mL/kg)腹腔注射麻醉,右后肢剃毛备皮,麻醉起效、消毒、铺单后,分别选用六孔不锈钢钢板、直径 1 mm 克氏针和自制外固定架进行模型构建(见图 1),具体如下:

(1) 内固定钢板组(IFP)

沿小腿前外侧依次切开皮肤、浅筋膜、深筋膜,钝性分离胫骨前肌等肌肉组织,显露胫骨中上段骨骼;于胫骨干中部外侧置入一枚 6 孔、1.5 mm 不锈钢微型接骨板,于接骨板远近两端各拧入 2 枚 1.5 mm 皮质骨螺钉,将接骨板固定于胫骨干外侧。采用微型电动摆锯于胫骨干中部截骨,截取 4 mm 长骨缺损区;将聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate, PMMA)骨水泥塑形后置入骨缺损区(见图 2 A-C)。

(2) 髓内针组(IMP)

于右胫骨结节以下约 2 cm 处行 1 cm 纵行手术切口,逐层分离浅筋膜、深筋膜,钝性分离胫骨前肌等肌肉组织,显露胫骨中上段骨骼;用摆锯截断胫骨截取 4 mm 长骨缺损区,将事先准备好的带有骨水泥的长约 2 cm 克氏针插入髓腔行髓内固定(见图 2D-F)。

(3) 环形外固定架(CEF)

助手双手轻柔固定大鼠右侧膝关节及踝关节,轻轻牵拉皮肤,在胫骨弧度顶点行 1 cm 纵行手术切口,钝性分离皮下组织,暴露胫骨;然后首先置第 1 枚环形压片,电钻装 0.5 mm 克氏针,胫骨上段前内侧 45° 垂直于胫骨轴线进针,穿透双侧皮质,对侧出针;同法用第 2 根克氏针与第 1 根冠状面成角 30°~45°,靠近第 1 根进针点穿入;置第 2 枚环形压片,调整位置,尽量使大鼠小腿中轴与环形压片中轴重合;置第 3 枚环形压片,同法在胫骨中段穿入克氏针 2 枚后置第 4 枚压片,用 3 根长 2.5 cm 螺杆将两端压片连接,并拧紧

螺丝;用摆锯截取 4 mm 长骨缺损区;将 PMMA 骨水泥塑形后置入骨缺损区(见图 2G-I)。

此外,上述 3 种固定方式在胫骨干中部截 4 mm 骨缺损区,置入 PMMA 骨水泥塑形后,用生理盐水冲洗术区,4~0 可吸收缝线依次缝合深筋膜、浅筋膜,1~0 丝线缝合皮肤。术后连续 3 d 肌注射青霉素 5 万 U 预防感染,术后完全负重活动,单笼饲养至皮肤切口愈合。

1.2.3 观察指标

(1) 造模过程前后一般情况观察

观察并记录 3 种方式造模用时、术中出血量、术后肿胀持续时间以及骨水泥、固定装置松动率、感染率和模型成功率等指标。

(2) X 线影像学观察

于术后第 1 天,第 2 周,第 4 周行 X 线检查,观察骨水泥、固定装置是否有断钉、松动、滑脱、移位等情况以评价固定方式的稳定性。

(3) 诱导膜组织形态观察

于造模术后第 4 周,大鼠麻醉后采用颈椎脱臼法将其处死,收集各组诱导膜组织,肉眼直观下观察诱导膜颜色、质地、厚度等特征,之后立即用 4% 多聚甲醛固定,石蜡包埋切片等操作后行 HE 染色,光镜下观察诱导膜组织形态结构。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 进行统计学分析,计量资料以均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

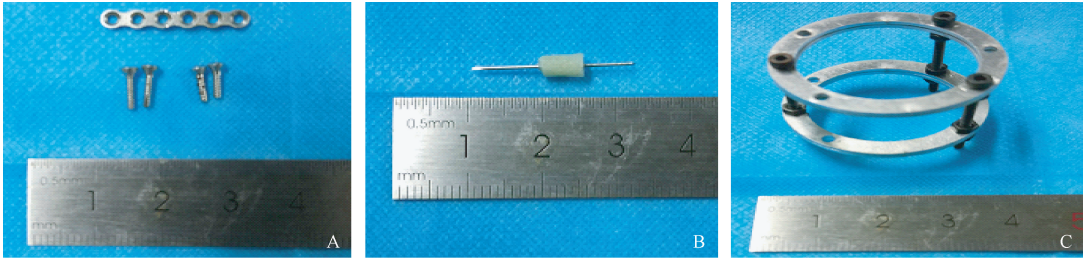
2.1 造模前后一般情况观察

IFP 组在造模用时及出血量方面明显大于 IMP 和 CEF 两组($P < 0.05$),且 IMP 组造模用时最短,而 CEF 组出血量最少(完全浸湿 1.0 cm × 1.0 cm 的纱块约是 0.1 mL 血,见图 3A);而在术后肢体肿胀持续时间方面,CEF 组肿胀时间最短,但三组之间差异无显著性($P > 0.05$)(见表 1)。此外,与 IFP 组相比,IMP 和 CEF 两组的松动率偏低($P < 0.05$),但模型成功率偏高($P < 0.05$),而在感染率方面,CEF 组无感染发生,明显低于 IFP 和 IMP 两组($P < 0.05$),而 IFP 组出现皮肤坏死感染、钢板外露情况,IMP 组有脓性包块形成(见表 2,图 3B-C)。

2.2 X 线影像学观察

术后第 1 天 X 线检查结果显示内固定钢板、髓内针、外固定架 3 种固定方式构建的 MTBD 模型质量可靠。其中,钢板、螺钉,克氏针及外固定架固定

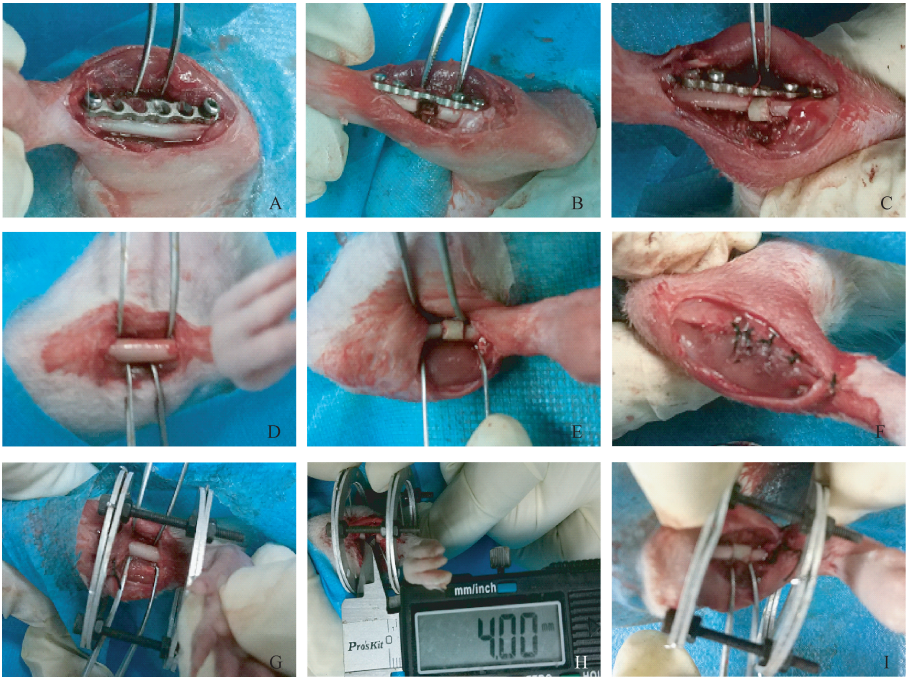
在位,骨水泥位置良好,未见松动、移位迹象(见图 4 A-C)。但在术后第 2 周、第 4 周,IFP 组出现螺钉松动、骨水泥移位等情况(见图 4D),CEF 组出现骨水泥移位表现(见图 4E),而 IMP 组无异常表现。



注:A. IFP 组;B. IMP 组;C. CEF 组。
图 1 各固定方式所需的材料装置

Note. A. IFP group. B. IMP group. C. CEF group.

Figure 1 Material devices required for each fixation method



注: A-C. IFP 组:显露胫骨及安装钢板,截骨,置放骨水泥;D-F. IMP 组:显露胫骨,截骨并置放骨水泥,缝合皮肤;G-I. CEF 组:显露胫骨并安装外固定架,截骨,置放骨水泥。

图 2 各固定方式简要步骤造模流程图

Note. A-C. IFP group, tibia exposure, steel plate installation, osteotomy, and placing the PMMA. D-F. IMP group, tibia exposure, osteotomy, and placing the PMMA. G-I. CEF group, tibia exposure, external fixator installation, osteotomy, and placing the PMMA.

Figure 2 Brief steps of the modeling flow chart in each fixation method

表 1 三种固定方式造模用时、出血量及肿胀时间比较($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别 Groups	造模用时(min) Modeling time (min)	出血量 (mL) Blood loss (mL)	肿胀时间(d) Duration of edema(d)
钢板组 IFP group	45.70 ± 3.33	2.04 ± 0.16	7.90 ± 0.88
髓内针组 IMP group	30.10 ± 2.13 *	1.05 ± 1.04 *	7.80 ± 0.79
外固定架组 CEF group	32.80 ± 2.30 *	0.92 ± 0.10 *	7.60 ± 0.84

注:与 IFP 组比较, * $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the IFP group, * $P < 0.05$.

表 2 三种固定方式松动率、感染率及成功率比较(%, n = 20)

Table 2 Comparison of loosening rate, infection rate, and success rate in the three groups (% , n = 20)

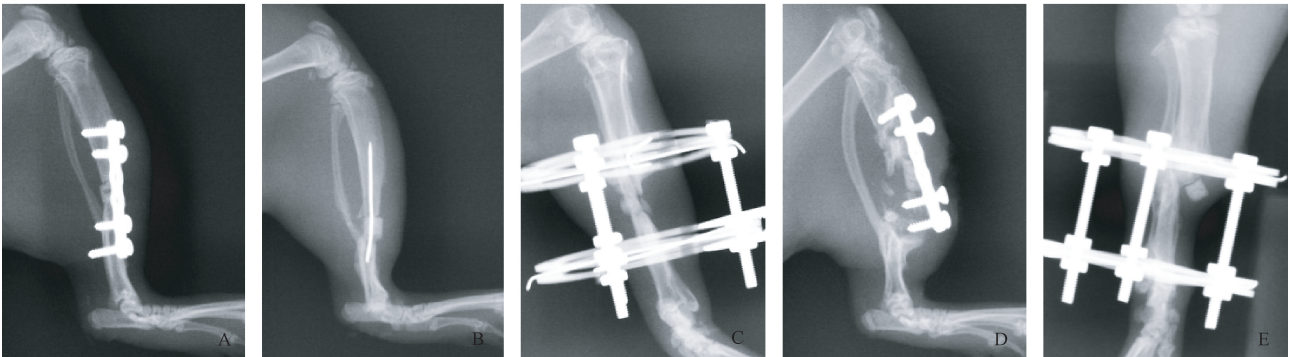
组别 Groups	松动率 Loosening rate	感染率 Infection rate	成功率 Success rate
钢板组 IFP group	20	15	80
髓内针组 IMP group	0 *	10	95 *
外固定架组 CEF group	5 *	0 * #	95 *

注:与 IFP 组比较, * $P < 0.05$;与 IMP 组比较, # $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the IFP group, * $P < 0.05$. Compared with the IMP group, # $P < 0.05$.



注: A. 改制小型血垫;B. 钢板外露;C. 脓性包块。
图 3 造模前后一般情况观察
Note. A. Small modified gauze. B. Plate exposure. C. Purulent mass.

Figure 3 General observation during the perioperative period

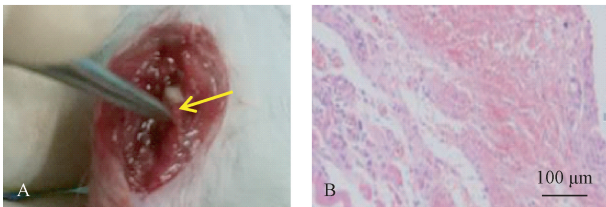


注: A. 内固定钢板固定术后第 1 天;B. 髓内针固定术后第 1 天;C. 环形外固定架固定术后第 1 天;D. 螺钉松动、骨水泥移位;E. 骨水泥移位。
图 4 造模术后固定装置及骨水泥稳定情况
Note. A. IFP at day 1 postoperatively. B. IMP at day 1 postoperatively. C. CEF at day 1 postoperatively. D. Loose screws and displaced PMMA. E. Displaced PMMA.

Figure 4 Fixation devices and PMMA stability after the modeling operation

2.3 诱导膜组织形态观察

肉眼直观下诱导膜组织均颜色红润鲜活,质地柔软,膜表面四周存在少许网状结构微小血管(见图 5A);光镜下 HE 染色结果显示各组诱导膜厚度在 460 ~ 520 μm ,差异无显著性($P > 0.05$),结构也基本一致,呈现明显的分层结构,其中内层主要由滑膜样上皮细胞构成,外层则富含成纤维细胞和胶原纤维,此外诱导膜中含有丰富的血管系统(见图 5B)。



注: A. 诱导膜肉眼直观大体形态观察,黄色箭头所指即诱导膜;B. 诱导膜 HE 染色病理形态观察(HE, $\times 100$)。
图 5 诱导膜组织形态观察
Note. A. Macroscopic histomorphology of the induced membrane. B. Microscopic histomorphology of the induced membrane by H&E staining (HE, $\times 100$).

Figure 5 Histomorphological observation of the induced membrane

3 讨论

MBD 是骨科医生在临床中常见的但又极其难以处理的一类病症,缺损的部位、周围软组织情况以及患者的全身状况等都会影响骨缺损的愈合。正是由于其发病机理及影响因素多样性,导致 MBD 的治疗也十分复杂^[17]。而 Masquelet 诱导膜技术是治疗 MBD 的一种有效方法,自 1986 年由法国医生 Masquelet^[18]报道以来,就得到了广泛的关注和应用,国内外诸多学者对其进行不断深入的研究,在临床中也取得不错的治疗效果。据报道^[19],Masquelet 技术成功治愈了缺损长度为 25 cm 的患者,而且重建后平均 8.5 个月就可以正常行走并完全负重。更为重要的是,Masquelet 技术不仅可以避免在可能存在感染的情况下行带血管蒂骨移植术产生的潜在风险,而且在整个治疗过程中可以有效地控制感染^[19-20]。在 2010 年,Masquelet 等^[21]再次报道了运用该治疗手腕部骨缺损,扩大了该技术的应用范围,随后该技术广泛用于无菌性骨不连、感染性及肿瘤切除后骨缺损的治疗,并取得良好临床疗效^[22-28]。然而,当前对于 MBD 以及 Masquelet 技术促进骨缺损修复的认识尚不够全面,甚至无论在临床上还是动物实验中对于 MBD 始终没有统一、准确的定义^[29],这也说明当前对于 MBD 的研究还有诸多不足或是亟待阐明的内容,而 Masquelet 技术等诸多治疗方式以及相应的作用机制都还需更深入、更全面的研究。

在本实验中,我们选择了国内常用的实验动物 SD 大鼠,选择临床中骨缺损最多见的胫骨部位构建模型^[14-16],并比较钢板、髓内针、外固定架三种最常见的固定方式的特点。本研究发现,与 IMP 和 CEF 两组相比,采用 IFP 固定方式术中所需时间较长,出血量较大,考虑到在安装钢板之前需要广泛分离周围软组织,还需植入 4 枚螺钉,这在一定程度上增加了操作难度,一方面考验着术者所具备的外科手术基础,稍有不慎就可能伤及周围的血管、神经,另一方面无疑增加了操作时间和出血概率。此外,结果表明手术时间与术中出血量之间存在正相关关系这也符合临床中的一般规律^[30]。而相比之下,IMP 和 CEF 两种固定方式对周围软组织损伤较小,在造模用时及出血量方面优于 IFP。由于三种方式截骨部分相同,截骨方式相同,且截取长度均为 4 mm,术后给予的护理措施也大体一致,这或许是三者之间

肿胀持续时间无明显差异的原因,但考虑到 CEF 除了上述相同操作之外,主要步骤均在肢体外操作,对肢体损伤程度最小,故而肿胀持续时间最短。在感染方面,胫骨部皮下软组织组织较少,置放钢板使局部组织间隙狭窄,压力增大,在皮肤缝合后局部张力也会明显增大,则缝合后皮肤坏死几率较大,一旦出现坏死就会导致局部皮肤缺损,继而出现钢板外露,而 IMP 出现的脓包是在深肌层之下、骨干附近,可能是由于在置放髓内针时出现髓内感染所致。与此同时,感染问题会引起持续疼痛^[31],也会一定程度上延长肿胀时间,这或许是解释 IFP 组肿胀时间最长的原因之一。此外,感染会导致固定装置松动以致固定失败^[32],这与本研究结果相一致,在 IFP 组其感染率最高,对应松动率也最高,出现了多次螺钉松动、滑脱、骨水泥移位现象,继而模型成功率最低。而 CEF 组出现的 1 例骨水泥松动现象或许可以用无菌性松动的知识加以解释,由于骨-针界面力学及生物学条件相对较差,长期的应力刺激反而导致骨质磨损和骨吸收现象,继而出现克氏针松动,固定不良的情况^[33],但有别于 IFP 出现的感染性松动。虽然 IMP 暂未发现有松动迹象,但早有文献报道在骨修复动物模型中与外固定架相比,克氏针髓内固定方式固定强度不够,易发生旋转,支撑作用有限^[34],而当取掉骨水泥植入颗粒状松质骨时,由于缺少骨水泥的“占位”支撑,对于 IMP 而言植入骨只能松散的包裹在细小克氏针周围,在颗粒状松质骨尚未完全皮质化之前植骨区缺乏牢靠的支撑和固定,不利于植骨重建。在诱导膜结构形态方面,本研究发现三组收集的膜组织无论是肉眼直观下的大体形态还是光镜下 HE 染色结果均显示无明显差别,而且与之前研究报道的诱导膜形态结构相一致^[35],这说明 3 种固定方式均可成功复制 Masquelet 技术产生诱导膜组织,且在组织形态方面无明显差异。

综上,IFP、IMP 和 CEF 三种固定方式均可成功构建 MTBD 诱导膜模型,而 CEF 为模拟 Masquelet 技术构建大鼠 MTBD 模型较优的方式。

参 考 文 献 (References)

- [1] 金志超,蔡群斌,曾志奎,等. 诱导膜技术治疗大段骨缺损研究进展[J]. 中国骨伤,2018,31(05):488-492.
Jin ZC, Cai QB, Zeng ZK, et al. Research progress on induced membrane technique for the treatment of segmental bone defect [J]. Chin J Orthop Trauma, 2018, 31(05):488-492.
- [2] 马云飞. 医用硫酸钙介导的 Masquelet 技术修复 SD 大鼠大段

- 骨缺损的实验研究[D]. 广州:南方医科大学,2017.
- Ma YF. Experimental study on repairing large segmental bone defects of SD rats by medical calcium sulfate mediated Masquelet technique[D]. Guangzhou: Southern Medical University,2017.
- [3] Schmidmaier G, Moghaddam A. Long bone nonunion[J]. Z Orthop Unfall,2015,153(6):659-676.
- [4] 赵文博,刘雷. 长骨大段骨缺损治疗方式的研究进展[J]. 现代临床医学,2014,40(03):230-232+237.
- Zhao WB, Liu L. Research progress in the treatment of large segmental bone defects of long bones[J]. J Mord Clin Med, 2014,40(03):230-232+237.
- [5] 臧志海. Masquelet 技术临床应用进展[J]. 继续医学教育, 2018,32(06):78-80.
- Zang ZH. Progress in clinical application of Masquelet technology [J]. Contin Med Educ,2018,32(06):78-80.
- [6] 刘兵,周大鹏,刘欣伟,等. Masquelet 技术治疗胫骨中段开放骨折合并骨缺损 24 例临床研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2017,5(05):262-266.
- Liu B, Zhou DP, Liu XW, et al. Masquelet technique for treatment of complex open fracture of tibial shaft with bone defects in 24 cases [J]. Trauma Critl Care Med, 2017, 5 (05): 262-266.
- [7] Morelli I, Drago L, George DA, et al. Masquelet technique: myth or reality? a systematic review and meta-analysis [J]. Injury, 2016,47(Suppl6):S68-S76.
- [8] Wang XH, Wei FD, Luo F, et al. Induction of granulation tissue for the secretion of growth factors and the promotion of bone defect repair[J]. J Orthop Surg Res,2015,10:147.
- [9] 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]. J Tissue Eng Regen Med,2016,10(10):E382-E396.
- [10] 吴琳,王禄增,哈斯达来,等. 应力对大段骨缺损修复影响的实验兔模型探讨[J]. 中国实验动物学报,2011,19(01):26-28+99.
- Wu L, Wang LZ, Hasi DL, et al. Effect of stress on reconstruction of a large bone defect: establishment of an experimental rabbit model[J]. Acta Lab Anim Sci Sin,2011,19(01):26-28+99.
- [11] 王文凯,曾听,左睿,等. 小鼠股骨骨缺损诱导膜模型的构建与评估[J]. 第三军医大学学报,2018,40(09):805-809.
- Wang WK, Zeng X, Zuo R, et al. Establishment and evaluation of mouse model of induced membrane by femur bone defect[J]. Acta Acad Med Mil Tert,2018,40(09):805-809.
- [12] 王雷,王孝辉,张海龙,等. 不同剂量骨碎补总黄酮对大鼠 Masquelet 技术诱导膜中 BMP-2 和 VEGF 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科志,2018,26(04):1-4.
- Wang L, Wang XH, Zhang HL, et al. Effects of different dose of rhizoma drynariae on expression of BMP-2 and VEGF in membrane of the rats induced by Masquelet technology [J]. Chin J Trad Med Traum Orthop,2018,26(04):1-4.
- [13] 刘钟阳,陈新,苏佳灿. 骨折实验动物模型研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2010,16(10):791-793+780.
- Liu ZY, Chen X, Sun JC. Research progress in animal models of bone fracture[J]. Chin J Osteoporos,2010,16(10):791-793+780.
- [14] Haines NM, Lack WD, Seymour RB, et al. Defining the lower limit of a “critical bone defect” in open diaphyseal tibial fractures[J]. J Orthop Trauma,2016,30(5):e158-63
- [15] DeCoster TA, Gehlert RJ, Mikola EA, et al. Management of posttraumatic segmental bone defects [J]. J Am Acad Orthop Surg,2004,12(1):28-38.
- [16] Clements JR, Carpenter BB, Pourciau JK. Treating segmental bone defects: a new technique[J]. J Foot Ankle Surg,2008,47(4):350-356.
- [17] 关德强,于波. 大段骨缺损修复的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(52):70-71+76.
- Guan DQ, Yue B. Research progress on repair of large segmental bone defects [J]. World Latest Med Inf,2017,17(52):70-71+76.
- [18] Masquelet AC, Fitoussi F, Begue T, et al. Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft[J]. Ann Chir Plast Esthet,2000,45(3):346-353.
- [19] Masquelet AC. Muscle reconstruction in reconstructive surgery: soft tissue repair and long bone reconstruction[J]. Langenbecks Arch Surg,2003,388(5):344-346.
- [20] Masquelet AC, Begue T. The concept of induced membrane for reconstruction of long bone defects[J]. Orthop Clin North Am, 2010,41(1):27-37.
- [21] Masquelet AC, Obert L. Induced membrane technique for bone defects in the hand and wrist[J]. Chir Main,2010,29 Suppl 1: S221-224.
- [22] Seholz AO, Gehrmann S, Glombitza M, et al. Reconstruction of septic diaphyseal bone defects with the induced membrane technique[J]. Injury,2015,46(Suppl 4):S121-S124.
- [23] Azi ML, Teixeira AA, Cotias RB, et al. Membrane induced osteogenesis in the management of posttraumatic bone defects [J]. J Orthop Trauma,2016,30(10):545-550.
- [24] 邱旭升,陈一心,戚晓阳,等. 诱导膜技术治疗感染性骨缺损的疗效分析[J]. 中国修复重建外科杂志,2017,31(09):1064-1068.
- Qiu XS, Chen YX, Qi XY, et al. Effectiveness analysis of induced membrane technique in the treatment of infectious bone defect [J]. Chin J Repair Reconst Surg,2017,31(09):1064-1068.
- [25] 范少地,刘志恒,胡万华,等. 病变切除外固定支架固定及膜诱导技术治疗胫骨骨折术后骨髓炎[J]. 中国骨伤,2017,30(4):372-376.
- Fan SD, Liu ZH, Hu WH, et al. Excision of necrotic and infected tissues combined with induced membrane and external fixator technique for the treatment of chronic osteomyelitis in tibia after fracture operation [J]. Chin J Orthop Trauma,2017,30(4):372-376.
- [26] Wang X, Luo F, Huang K, et al. Induced membrane technique for the treatment of bone defects due to post-traumatic osteomyelitis [J]. Bone Joint Res,2016,5(3):101-105.

- [27] Chotel F, Nguiaabanda L, Braillon P, et al. Induced membrane technique for reconstruction after bone tumor resection in children: a preliminary study[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2012, 98(3):301–308.
- [28] Accadbled F, Mazeau P, Chotel F, et al. Induced-membrane femur reconstruction after resection of bone malignancies: three cases of massive graft resorption in children [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2013, 99(4):479–483.
- [29] 戚晓阳, 邱旭升, 施鸿飞, 等. 大段骨缺损的治疗进展[J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(08):715–719.
Qi XY, Qiu XS, Shi HF, et al. Progress in the treatment of large segmental bone defects[J]. J Pract Orthop, 2017, 23(08):715–719.
- [30] 李顺东, 许超, 童培建. 外固定支架结合损伤控制理念治疗四肢开放性骨病病例对照研究[J]. 中国骨伤, 2015, 28(02):130–135.
Li SD, Xu C, Dong PJ. Application of external fixator combined with damage control treatment for open fracture of the extremities [J]. Chin J Orthop Trauma, 2015, 28(02):130–135.
- [31] 计忠伟, 包倪荣, 赵建宁, 等. 人工全膝关节置换术后疼痛原因分析[J]. 中国骨伤, 2014, 27(11):970–974.
Ji ZW, Bao NR, Zhao JN, et al. Cause analysis of postoperative pain after total knee arthroplasty [J]. Chin J Orthop Trauma, 2014, 27(11):970–974.
- [32] 朱晨, 孔荣, 方诗元, 等. 人工关节假体周围感染与无菌性松动界膜组织中 β -防御素 3 的表达差异分析[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2016, 13(02):12–16+82.
Zhu C, Kong R, Fang SY, et al. Analysis the expression of human β -defensin – 3 in human interfacial membranes around periprosthetic joint infection compared with aseptic loosening[J]. Orthop Biomed Mater Clin Study, 2016, 13(02):12–16+82.
- [33] 王坤正. 锥部磨损与全髋关节置换术后无菌性松动的关系[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(04):344–349.
Wang KZ. Corrosion at the head-neck taper as a cause for aseptic loosening after total arthroplasty [J]. J Med Postgra, 2018, 31(04):344–349.
- [34] 赵震宇, 邵林, 刘建宇, 等. 外固定方法制作的大鼠股骨骨折模型[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(24):4387–4390.
Zhao ZY, Shao L, Liu JY, et al. Preparation of rat femoral fracture model with an external fixator[J]. J Clin Rehabil Tis Eng Res, 2011, 15(24):4387–4390.
- [35] Pélissier P, Lefevre Y, Delmond S, et al. Influences of induced membranes on heterotopic bone formation within an osteo-inductive complex experimental study in rabbits [J]. Ann Chir Plast Esthet, 2009, 54(1):16–20.

[收稿日期] 2018–08–03