

· Meta 分析 ·

脱钙骨基质在四肢植骨中应用的有效性 及安全性的系统评价与Meta分析

华堃池¹ 冯江涛¹ 杨雄刚¹ 伦登兴² 王丰¹ 刘永恒¹ 杨立¹ 张浩¹ 胡永成³

【摘要】目的 研究脱钙骨基质(DBM)在四肢植骨手术中的疗效,对所有已获得的数据进行系统综述和Meta分析,评价DBM在四肢植骨手术中作为骨移植替代物的有效性及安全性。**方法** 在PubMed、MEDLINE、EMBASE和Cochrane协作网图书馆中进行文献检索。检索DBM在四肢植骨手术中的应用,根据文献纳入标准进行选择。重点选择数据可以被提取以及能够进行Meta分析的文章。**结果** 44项研究符合纳入标准,其中随机对照试验3篇,病例系列研究27篇,病例-对照研究14篇。所有的研究报告均未报道DBM作为移植骨,融合部位出现破坏或者移位。**结论** 1项病例系列研究认为,使用Allomatrix DBM作为自体骨移植的替代品,其极高的并发症风险是不可接受的。余下43项研究报告得出的结果均为DBM与自体骨和其他骨移植替代材料相比较具有非劣效性,根据患者的随访报告结果可以认为DBM作为骨移植替代材料的融合率和安全性是有保障的,但是这方面证据的数量和质量是非常有限的。

【关键词】 脱钙骨基质; 骨移植; Meta分析

The effectiveness and safety of demineralized bone matrix in limbs bone grafting: a systematic review and meta-analysis Hua Kunchi¹, Feng Jiangtao¹, Yang Xionggang¹, Lun Dengxing², Wang Feng¹, Liu Yongheng¹, Yang Li¹, Zhang Hao¹, Hu Yongcheng³. ¹Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; ²Department of Spine Surgery, Weifang People's Hospital, Weifang 261000, China; ³Department of Bone Oncology, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Hu Yongcheng, Email: yongchenghu@126.com

【Abstract】 Objective To study the efficacy of decalcified bone matrix (DBM) in limb bone grafting surgery. A systematic review and meta-analysis of all available data was conducted to evaluate the effectiveness and safety of DBM as a bone graft substitute in limb bone grafting. **Methods** Literature research was performed in the PubMed, MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library. The application of DBM in bone grafting of limbs was retrieved and selected according to the literature inclusion criteria. Focus on selecting articles that can be extracted and meta-analyzed. **Results** Forty-four studies met the inclusion criteria, including three randomized controlled trials, 27 case series studies, and 14 case-control studies. None of the studies reported the destruction or displacement of DBM as a fusion site of the graft. **Conclusions** A series of case studies suggest that the use of Allomatrix DBM as a surrogate for autologous bone grafts has an unacceptably high risk of complications. The results of the remaining 43 studies reported that DBM was non-inferior compared to autologous bone and other bone graft substitute materials. According to the follow-up report of patients, the fusion rate and safety of DBM as a substitute material for bone graft can be considered. It is guaranteed, but the amount and quality of evidence in this area is very limited.

【Key words】 Demineralized bone matrix; Bone transplantation; Meta-analysis

自体骨移植被认为是所有骨移植手术的金标准,但供体数量的有限性以及供体部位并发症的发生迫使临床医生不得不寻求其他更好的选择,如同

种异体骨等骨移植替代物。脱钙骨基质(demineralized bone matrix, DBM)是一种无供应限制的同种异体移植产品。它是一种集骨诱导性以及骨传导性于

一体的材料,不同产品的功能也不尽相同,取决于供体的特征和产品加工过程的差异。由于人类生命的不断延长,四肢骨疾病的发病率不断升高,加之人们对于生活质量要求的不断提高,骨移植的需求量也随之增加。目前多种骨移植替代材料相继出现,主要包括:自体骨、同种异体骨、人工骨、DBM等^[1]。自体骨是四肢植骨手术中公认的“金标准”,但是其并发症的出现也是科研人员无法回避的问题,如慢性疼痛、血肿、感染等。同种异体骨等可避免自体骨移植导致的供体部位相关并发症,但会出现无菌性松动、新骨生长缓慢等问题,尤其是血供相对薄弱的部位^[2]。人工骨无毒、易于消毒、来源广泛、制作工艺简单、可提供骨传导性,但不具有骨诱导活性,需要额外添加骨诱导生长因子,且体内吸收速度难以控制^[3]。通过大量动物和临床试验的评估,发现DBM是一种有效的骨移植替代物。各部位骨修复的自然过程是不同的,但基本上都依赖于移植物的骨诱导性、骨传导性和几种不同的生长因子,如骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)和转化生长因子 β (TGF- β)^[4]。越来越多的研究人员逐步从认可到推荐使用DBM,同时也有一部分学者认为,以目前的研究水平来看,DBM作为骨移植替代材料的有效性以及安全性仍有待进一步考证。如Ziran等^[5]发表了题为使用钙基DBM/同种异体骨用于四肢骨的骨折不愈合以及创伤后重建的文章,初步结果和并发症的研究中,得到了一个引人深思的结论,该研究认为使用Allomatrix DBM产品作为自体骨移植替代品用于治疗,其较高的并发症发生率是不可接受的。鉴于当前对于DBM在四肢植骨手术中应用的增加,但是并没有文章对其预后效果进行统计与分析的现状,因此,本研究的目的是:(1)评价有关使用DBM在四肢植骨手术中应用的临床证据;(2)提供一篇总结当前DBM在四肢植骨手术中使用有效性与安全性的证据性文章;(3)突出未来的研究领域以促进临床工作。

资料与方法

一、文献检索策略

对以下网络电子平台进行系统检索:PubMed、Embase、The Cochrane Library 数据库,搜集关于DBM在四肢植骨手术中应用的研究,检索时限均为各数据库建库至2018年3月30日。在阅读文献时

参考被纳入研究的参考文献,如有遗漏以补充。检索策略采用主题词与自由词相结合的方法。中文检索词包括:脱钙骨基质、脱钙骨、骨移植材料、骨移植替代物、四肢、骨肿瘤、骨折、骨缺损等。英文检索词包括 demineralized bone matrix, DBM, GraftonDBM, Bone graft substitutes, extremities, bone tumor, fracture, bone defect等。

二、纳入与排除标准

1.研究类型:国内外已发表与未发表的,研究DBM在四肢植骨手术中的疗效,平均随访时间 ≥ 1 年,患者基本信息记录完整,若存在对照组则要求两组患者基线(包括:年龄、性别、疾病状况、并存病、疾病初始数据等)无明显差异。同时纳入了随机对照实验(random control trial, RCT)、病例系列研究、非随机病例对照研究,语种不限。

2.研究对象:经临床体格检查和影像学诊断患有四肢相关疾病,且需要采取以DBM为骨移植替代物植骨治疗的患者,如:肿瘤、创伤、炎症造成的骨缺损,骨折不愈合、四肢关节融合等。

3.干预措施:均为各种四肢植骨手术研究,患者经过手术治疗,移植DBM促进手术部位的愈合。

4.结局指标:(1)主要指标:手术部位愈合率、疼痛评分改善结果、并发症与二次手术率;(2)次要指标:除疼痛外其他不适症状的改善、手术时间、术中出血量、平均住院天数、手术花费等。

5.排除标准:(1)与DBM不相关的研究;(2)没有提及功能结果的研究;(3)没有分析预后因素的研究;(4)以综述、病例报告、会议文摘、动物研究、致编辑信函、指导意见或评论等方式进行的研究;(5)重复研究;(6)文献质量评分较低。

三、文献筛选

文献的筛选分两步进行,第一步,对所有研究进行查重排除后,阅读检索出的文献资料的标题与摘要,去除明显不符合纳入标准的研究。第二步,对第一步筛选后的研究进行全文阅读,去除综述、动物实验、器械研究、手术技术指南、重复发表、研究对象重复的文献或者同一研究人群不同数据的文献。前三位作者达成一致意见后文献筛选过程结束。具体排除原因均详细记录。

四、数据提取

以下数据是从每个筛选后的研究中提取的:(1)题目、作者姓名、发表年份;(2)研究类型、研究时间、研究目的、研究结果;(3)患者来源、患者基础信息、

患者样本量;(4)疾病类型、移植材料种类;(5)愈合率、并发症。

五、文献质量评价

根据研究类型的不同采用不同的评价标准对纳入文献进行质量评估,其中27篇病例系列研究^[5-31]使用国家临床研究所(national institute for clinical excellence, NICE)病例系列评分标准进行质量评价,NICE量表从病例来源、数据收集及临床结局的描述与分析对病例系列研究进行评分,符合每一项标准的得1分,文章未提及得0分,其中总分在5分以下的研究被排除;14篇病例对照研究^[32-45]使用纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行质量评价,本量表分为“选择”、“可比性”、“暴露”三大部分,包括研究病例的选择、对照病例的可比性、暴露评价或临床结局的评价等8项。满分为9分,符合评分标准的得1分,文献中未提及得0分,其中总分6分以上认为是高质量研究,若研究评分低于6分则排除;3篇随机对照实验^[46-48](random control trail, RCT)使用改良版Jadad量表进行质量评价,改良版Jadad量表相比原量表增加了对随机因素是否隐藏因素的评价,分为四部分,包括随机分组的质量、f分组的隐藏、双盲法及样本结局,完全满足评分标准得2分,研究中提到但未满足评分标准得1分,研究中未提及得0分,满分为7分,其中总分为1~3分的研究被认为低质量,4~7分被认为高质量,所有低质量研究被排除。在对研究进行质量评价时,如有必要进一步了解研究得相关内容,则联系文章的通讯作者,以获取研究设计或数据的额外细节。本文中无需联系相关文章通讯作者。

六、数据分析

两位作者(华莛池,冯江涛)提取原始文献中的样本量与愈合率的数据,计算出相应的标准差(Ser),并以愈合率及标准差作为效应量进行Meta分析,当两位作者意见出现分歧时,与第三位作者(杨雄刚)进行协商,最终达成一致意见。在进行效应量的合并前,通过Q检验或 I^2 对纳入文献进行异质性检验,若 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 则认为不存在异质性,选择固定效应模型进行合并分析;若 $P<0.1$, $I^2>50\%$,则认为存在异质性,选择随机效应模型。若异质性检验发现明显的异质性,则分别去除每一篇文献后进行敏感性分析,以此来判断Meta分析结果的稳定性。另外,通过Egger's和Begg's检验来判断文献的发表偏移,若Egger's检验 $P<0.1$ 或Begg's检验

$P<0.05$ 则说明原始文献有发表偏移,需采用非参数剪补法估计缺失的研究数量,并对合并的效应量进行校正。以上所有过程均使用Stata 13.0完成。

结 果

一、文献筛选流程与结果

通过计算机检索共发现1 357篇,其中PubMed 852篇、Embase 498篇、The Cochrane Library 7篇,另外通过手工检索期刊以及参考文献6篇,共有1 363篇。通过Mendeley软件进行查重处理,发现重复文献368篇,剩余995篇阅读文献标题与摘要删除明显不符合纳入排除标准文献后剩余169篇,为进一步筛查阅读文献全文,最终剩余44篇并进行质量评价,其中RCT 3篇,病例系列研究27篇,病例对照研究14篇。具体筛选流程与结果见流程图1,各研究详细内容详见表1。

二、纳入研究的相关分析

(一)纳入研究质量评价

对RCT研究使用改良版Jadad量表进行质量评价,所纳入的3篇RCT研究中有2篇使用了随机化分组且描述随机分配的方法,其中1篇对患者及手术医生采用了双盲设计;3篇RCT研究的平均得分为4,2篇RCT研究^[46-47]被认为是高质量文献,1篇RCT研究^[48]被认为是中等质量(详见图2)。27篇病例系列研究使用NICE病例系列评分标准进行质量评价,NICE量表从病例来源、数据收集及临床结局的描述与分析对病例系列研究进行评分,27个研究总体评分为

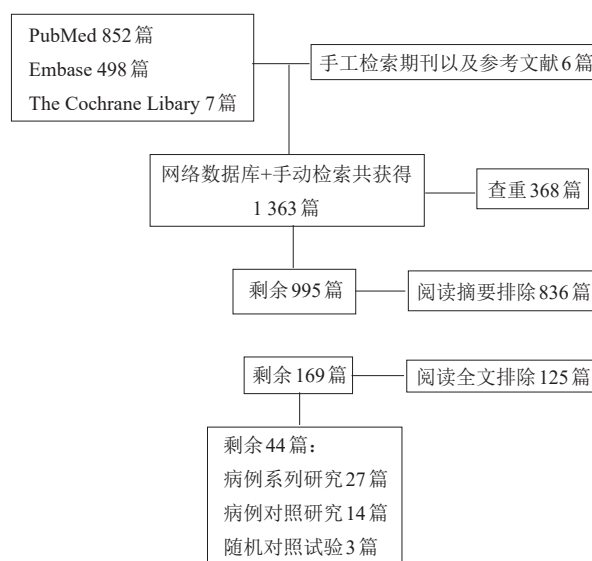


图1 文献检索与筛选流程图

表1 各研究详细内容

作者	年份	类型	人数	病例数	疾病类型	复合物类型	愈合数	愈合率 (愈合数/病例数)	随访 (月)
Bruce H.	2006	系列	41	41	nonunion	AlloMatrix +同种异体松质骨	20	48.8%	12
Pingal D	2015	系列	22	22	nonunion	DBM	19	79.2%	24
Travis M	2016	系列	25	34	股骨头骨骺滑脱	Grafton DBM+自体骨	22	64.7%	48
Jason EH	2011	系列	31	31	股骨头坏死	Grafton DBM	18	58.1%	32.6
Yang SH	2008	系列	31	33	股骨头坏死	DBM+自体骨	31	93.9%	38
Wang BL	2010	系列	110	138	股骨头坏死	DBM+自体骨	94	68.1%	25.37
Nguyen V	2009	系列	7	7	骨缺损	AlloMatrix	5	71.4%	至少3.5
Ryan GM	2009	系列	7	8	骨折	Grafton DBM	8	100%	25.75
Craig RL	2016	系列	25	25	骨折	骨髓+DBM	25	100%	2
Kenneth JH	2011	系列	8	8	骨折	骨髓+DBM	8	100%	29
D.Whiteman PT	1993	系列	20	20	骨缺损	DBM	20	100%	20
Kwok TY	2015	系列	3	3	骨肿瘤	DBM	3	100%	17
Mostafa AA	2014	系列	62	62	骨缺损	DBM+磷酸三钙	58	93.5	18.4
Lynn AC	1996	系列	42	42	踝关节融合	DBM+骨髓	39	64.3%	27
Ross MW	2003	系列	76	76	骨肿瘤; nonunion	Allomatrix	67	88.2%	6.5
Wilkins RM	2003	系列	66	69	nonunion	DBM+骨髓	61	88.4%	21.7
Ji WF	2008	系列	87	103	股骨头坏死	DBM+骨髓	78	75.7%	26
Cynthia MK	2004	系列	15	15	骨肿瘤	Allomatrix	14	93.3%	至少6
M Neel	2003	系列	9	9	骨肿瘤	Allomatrix+骨髓	8	88.9%	至少4
G Etienne	2004	系列	20	20	髌白翻修	DBM+自体骨	18	90.0%	27
Tiedeman JJ	1995	系列	39	39	骨缺损	DBM+骨髓	30	76.9%	NS
Anastasios DK	2007	系列	9	9	骨囊肿	DBM+骨髓	9	100%	77
Kenneth RG	2017	系列	51	51	骨囊肿	DBM+骨髓	35	68.6%	34
Hwan SC	2012	系列	25	25	骨囊肿	DBM	23	92.0%	23.9
Anastasios DK	2005	系列	19	19	骨囊肿	DBM+骨髓	19	100%	28
Bruce TR	2002	系列	23	23	骨囊肿	DBM+骨髓	23	100%	50
Anthony DS	2008	系列	34	34	骨囊肿	DBM+骨髓	17	50.0%	87.6
Agostino PD	2013	RCT	24	24	骨折	AlloMatrix	NS	NS	15
			26	26	骨折	无	NS	NS	14.2
Meir L	2013	RCT	12	12	骨折	DBM+间充质干细胞+富血小板血浆	12	100%	12
			12	12	骨折	无	9	75.0%	12
Dante D	2011	RCT	9	9	胫骨截骨	DBM+镁羟基磷灰石	NS	NS	12
			13	13	胫骨截骨	镁羟基磷灰石	NS	NS	12
			9	9	胫骨截骨	冻干骨片	NS	NS	12
Oliver P	2009	对照	10	10	nonunion	DBM	10	100%	41.2
			10	10	nonunion	自体骨	8	80%	56.6
Yong F	2011	对照	24	24	股骨头坏死	OsteoSet®2 DBM	20	83.3%	26
			24	24	股骨头坏死	自体骨	19	79.2%	26
Noratep K	2016	对照	9	9	骨折	DBM	4	44.4%	18
			9	9	骨折	无	7	77.8%	31.25

表1 各研究详细内容

作者	年份	类型	人数	病例数	疾病类型	复合物类型	愈合数	愈合率 (愈合数/病例数)	随访 (月)
Edgardo RRC	2015	对照	10	10	骨折	DBM+骨髓	8	80.0%	18
			10	10	骨折	无	7	70.0%	18
Christian H	2006	对照	33	33	骨折	DBM	32	97.0%	20.4
			45	45	骨折	自体骨	45	100%	32.8
Christopher B	2006	对照	33	33	骨折	DBM	28	84.8%	22.4
			11	11	骨折	无	11	100%	22.4
June HK	2011	对照	28	27	骨折	DBM	24	88.9%	17.3
			28	28	骨折	注射用硫酸钙	24	85.7%	17.3
Ippokratis H	2011	对照	10	10	骨缺损	DBM	NS	NS	NS
			22	22	骨缺损	自体骨	NS	NS	NS
			11	11	骨缺损	无	NS	NS	NS
S. Cheung	2003	对照	15	15	骨折	Orthoblast DBM	15	100%	12
			13	13	骨折	Grafton DBM	9	69.2%	12
David BT	2003	对照	26	26	踝关节融合	Orthoblast DBM	24	92.3%	至少12
			37	37	踝关节融合	Grafton DBM	32	86.5%	至少12
M. Tricot	2017	对照	30	45	踝关节融合	DBM+自体骨	37	82.2%	17
			52	70	踝关节融合	DBM+同种异体骨	59	84.3%	12.5
Ronald WL	2006	对照	10	10	骨折	DBM+骨髓	10	100%	20.9
			8	8	骨折	自体骨	5	62.5%	19.4
Il-Hyung P	2008	对照	9	10	骨囊肿	DBM+骨髓	8	80.0%	34
			10	13	骨囊肿	无	9	69.2%	62.3
Claudia DB	2010	对照	41	41	骨囊肿	DBM+骨髓	27	65.9%	20
			143	143	骨囊肿	激素	54	37.8%	48

Dante	2	1	1	1	5
Meir	1	1	1	1	4
P.D Agostino	2	2	2	1	7
	随机化	隐藏	盲法	失访	

图2 RCT研究文献质量评价得分

(5.7±0.8),整体为中等质量研究(详见图3)。14篇病例对照研究使用NOS量表进行质量评价,总体评分为(7.6±0.8),整体为高质量研究(详见图4)。

(二)风险偏倚评价

使用Stata 13.0以愈合率(r)、愈合率的标准差(ser)对所有研究进行异质性检验,显示存在异质性($I^2=80.4\%$, $P<0.1$)(详见图5),以愈合率(r)、愈合率的标准差(ser)使用敏感性分析无法筛查出异质性来源;利用愈合率(r)、愈合率的标准差(ser)通过Egger's检验($P<0.1$)和Begg's检验($P<0.05$)结果,

认为所纳入文献发表存在偏移,但采用非参数剪补法估计缺失的研究数量显示补充文献数为0。因存在异质性所以采用随机效应模型进行Meta分析。

(三)纳入研究的基本特征

经过对研究的质量评估,最终纳入44篇研究,其中含有RCT 3篇,14篇病例对照研究,27篇病例系列研究,各研究质量评价见图2、3、4。本研究中共含有1 790名患者,平均年龄约为32.1岁,男性比例约为60.7%,平均随访时间为21.3个月。本文对所有关于脱钙骨基质在四肢手术中临床疗效(愈合率)的文献进行定量合并(meta分析),使用 I^2 进行异质性检验,结果为 $I^2>50\%$,提示各研究结果间的异质性具有统计学意义。因此,本研究采用随机效应模型以术后四肢骨愈合率作为效应指标对原始文献结果进行单个率的meta分析。合并结果为0.91(95% CI: 0.88~0.93),可见在已发表的有关脱钙骨

基质在四肢手术中应用的文献中,术后总体的融合率为91%(详见图5);主要诊断为骨折、不愈合、良性骨肿瘤以及股骨头坏死等。

(四)疾病类型与愈合率

41篇同时记录疾病类型与愈合率。疾病类型最多的是骨肿瘤(13),其次是骨折(11)、股骨头坏死(5)、骨折不愈合(5),具体疾病类型及其愈合率见表2。

(五)移植植物类型与愈合率

在纳入的44篇研究中均记录移植物的具体类型,其中移植植物类型出现最多的是DBM与骨髓的混合物(16个),之后依次是单纯DBM(8个)、AlloMatrix®DBM(7个)、Grafton®DBM(4个)、Orthoblast®DBM(2个),具体移植植物类型及愈合率见表3。

(六)并发症

共33个研究记录了并发症类型及病例数,总体并发症发生率为17.9%,其中出现最多的并发症是术后由于各种原因所致的二次手术(7.8%),之后依次是感染(3.9%)、疼痛(1.8%)、延迟/不愈合(1.8%),具体并发症及例数见表4。

讨 论

尽管本研究组对相关文献进行了很细致的检索,但只找到了44篇符合纳入标准的研究,其中3篇为RCT。所有纳入的各类型研究均进行了完整的偏倚风险评估,除1篇^[5]病例系列研究外,余下研究均报告DBM在四肢植骨手术中取得了令人满意的

Craig RL	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Anastasios DK	0	1	1	1	0	0	1	1	5
Anastasios DK	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Wang BL	0	1	1	1	1	0	1	1	6
Bruce H	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Bruce TR	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Cynthia MK	0	1	0	1	1	1	1	1	6
D Whiteman PT	0	1	1	1	1	0	1	1	6
G Etienne	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Hwan SC	0	1	1	1	1	0	1	1	6
Kenneth J	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Kenneth RG	0	1	0	1	1	1	1	1	6
Kwok TY	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Lynn AC	0	1	0	1	1	1	1	1	6
M Neel	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Mostafa AA	0	1	0	1	1	1	1	1	6
Pingal Desai	0	1	0	1	1	1	1	1	6
Ross MW	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Ryan GM	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Yang SH	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Tiedeman JJ	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Travis M	0	1	0	1	1	1	1	1	6
V Nauyen	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Wilkins RM	0	1	1	1	1	0	1	1	6
Ji WF	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Jason E	0	1	0	1	1	0	1	1	5
Anthony D	0	1	1	1	1	1	1	1	7

多中心病例

研究目的
清晰

具有纳入
排除标准

明确的结
局

前瞻性收
集数据

连续选择
病例

结论描述
清晰

病例分类
讨论

图3 病例系列研究文献质量评价得分

Ippokratish	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
Chritian	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Christopher	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
Claudia	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Edgardo	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
IL-Hyung	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
June Hyuk	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
M Tricot	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Norateo K	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Oliver P	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Ronald WL	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
S Cheung	1	0	1	1	1	0	1	1	1	7
Yong F	1	0	1	1	1	0	1	1	1	7
David B	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6

病例诊断 病例代表性 对照的选择 对照的定义 控制第一因素 控制第二因素 暴露方式 结局评估方式 无应答率

图4 病例对照研究文献质量评价得分

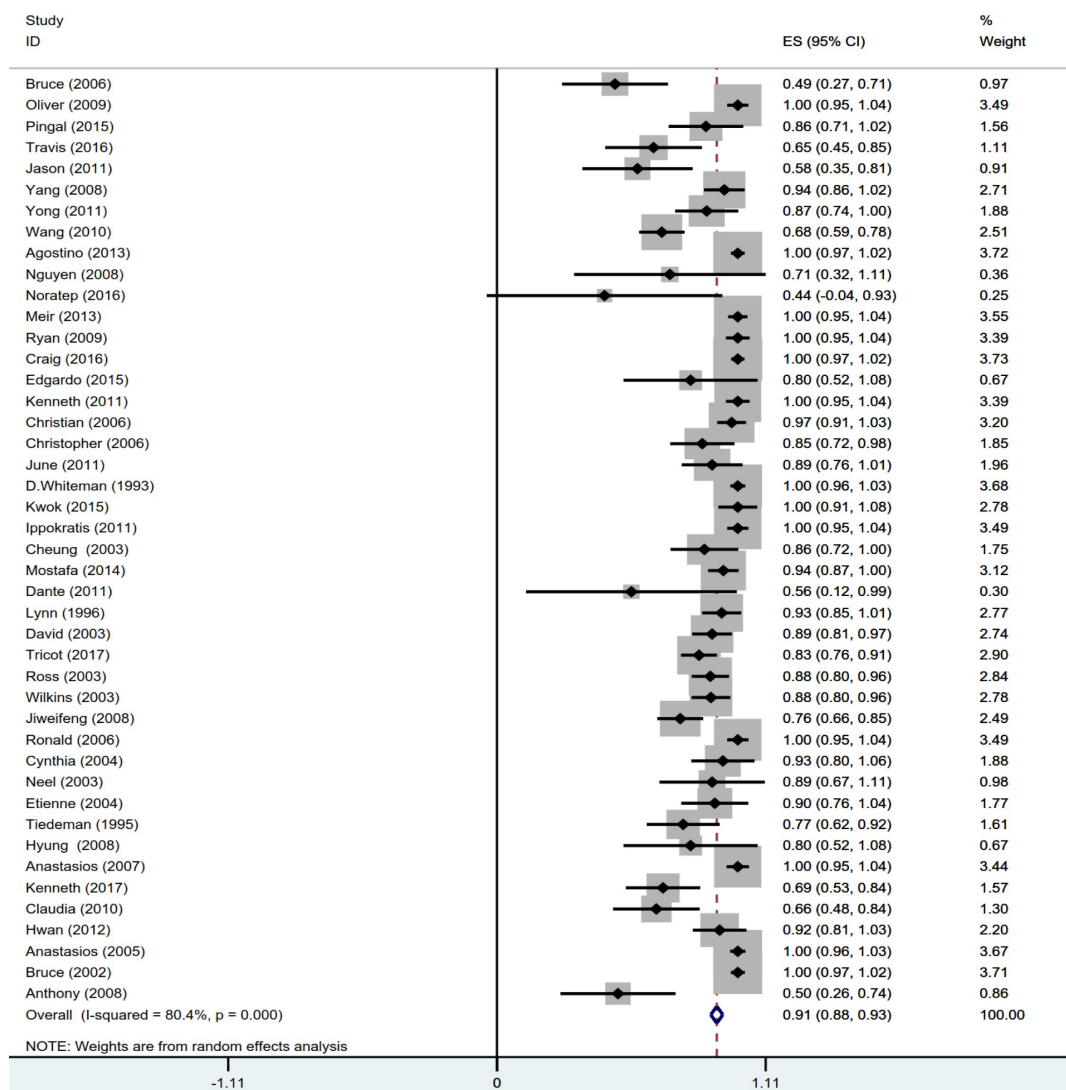


图5 森林图

表2 DBM在不同疾病中的愈合率比较

疾病类型	研究数(个)	患者(例)	愈合率
股骨头坏死	5(11.1%)	335	73.30%
骨肿瘤	13(28.8%)	308	80.50%
不愈合	5(11.1%)	177	78.50%
骨折	11(24.4%)	200	91.50%
踝关节融合	3(6.67%)	220	86.80%

表3 不同移植物的愈合率比较

移植类型	研究数(个)	愈合数	样本量	愈合率
DBM	8(17.0%)	135	149	90.6%
Grafton®DBM	4(8.5%)	67	89	75.2%
Orthoblast®DBM	2(4.3%)	39	41	95.1%
AlloMatrix®DBM	7(14.9%)	166	205	80.9%
DBM+自体骨	5(10.6%)	202	270	74.8%
DBM+骨髓	16(34.0%)	407	503	80.9%
DBM+异体骨	1(2.1%)	59	70	84.3%
OsteoSet®DBM	1(2.1%)	26	30	86.6%
DBM+间充质干细胞+富血小板血浆	1(2.1%)	12	12	100%
DBM+磷酸三钙	1(2.1%)	58	62	93.5%
DBM+镁羟基磷灰石	1(2.1%)	5	9	55.5%

表4 并发症统计

并发症	例数	发生率
感染	55	3.9%
二次手术	112	7.8%
疼痛	24	1.8%
延迟/不愈合	24	1.8%
缺血性坏死	5	0.4%
术后骨折	6	0.5%
异位骨化	7	0.6%
其他	15	1.1%
总计	259	17.9%

结果。本文的目的是提供在四肢植骨手术中使用DBM的临床证据支持。本文的研究显示,在四肢植骨手术中应用DBM,相较于自体骨以及其他骨移植材料而言,可达到满意的愈合率,同时并没有出现过多的并发症,其在有效性与安全性上并不低于自体骨及其他骨移植材料。

本研究中纳入的Ziran等^[9]的研究,使用DBM/同种异体骨用于四肢骨的骨折不愈合以及创伤后重

建,该研究使用Allomatrix(主要成分为硫酸钙与脱钙骨基质)治疗41名骨折不愈合和创伤后骨缺损的患者,结果显示21名患者术后两周伤口需要引流,13名患者的伤口引流需要进行手术治疗,其中11名患者发展为深部感染,19名患者治疗失败,需要二次手术。基于上诉研究结果,该作者认为Allomatrix产品作为自体骨的替代品,其安全性有待进一步考量。尽管样本量较少,其并发症发生率的偏倚会很大,但如此多引流以及感染的出现,值得我们高度重视。在排除了患者原有的感染病史,以及手术过程中无菌操作的失误后,该作者仍然认为应该慎用此款产品作为骨移植替代物。

一、疾病类型与愈合率

(一)DBM用于股骨头治疗

股骨头坏死通常会导致股骨头塌陷并破坏髋关节,早期的股骨头坏死并不需要人工关节置换手术,可以通过对病因的控制以及股骨头的修复来获得满意的结果。5篇研究对DBM应用于股骨头坏死治疗的安全性及有效性进行了分析,共计研究病例335例,总体愈合率为73.3%,略低于自体骨移植的愈合率。季卫锋等^[18]对103髋进行三通道髓芯钻孔减压技术加自体骨髓干细胞、DBM植入治疗早期股骨头坏死,其结果显示,平均Harris评分由术前的47.3分增至术后的74.0分,且无明显手术并发症发生,该作者认为DBM的骨诱导作用和自体骨髓干细胞的多向分化功能,可以恢复股骨头的负重结构,消除疼痛,改善关节功能,是一种十分有效且安全的骨移植材料。Yang等^[19]为了评价通过常规的核心减压程序结合插入空心螺钉同时植入含DBM的自体骨移植对于股骨头坏死的治疗效果,对33髋进行了研究,结果显示,Harris髋关节评分由术前的76分上升至随访结束时的91分;所有患者对治疗结果表示满意,且认为显著减轻了疼痛;根据Harris髋关节评分系统,21髋优秀,8髋良好,2髋合格。没有发现如伤口感染、转子下骨折、神经病变和深静脉血栓形成等并发症。该作者据此认为,从短期观察结果来看,该手术方法以及该移植植物取得了令人满意的效果,但长期效果还有待进一步研究。Wang等^[22]为了研究骨移植治疗股骨头坏死的效果,该骨移植植物由自体髂骨与脱钙骨基质组成,经过对110名患者的138髋进行观察和评价,结果显示Harris髋关节评分由术前的62分提高到随访结束时的79分,尽管术后7髋出现了异位骨化,3髋出现关节感染,6髋股外侧皮

神经损伤,但是对于早期股骨头坏死的治疗而言,骨移植还是要优于人工关节置换手术。Feng等^[41]为了对比带游离血管蒂的腓骨瓣结合DBM或者自体松质骨在治疗股骨头坏死的效果,两组均采用带游离血管蒂的腓骨瓣,分别结合DBM与自体松质骨,结果显示两组最终的治疗效果并无显著的统计学差异,该作者认为DBM可以作为一种安全和有效的移植物补充剂用于吻合游离血管腓骨移植术中。

(二)DBM用于骨肿瘤治疗

四肢骨肿瘤无论良性或恶性,通常最常用的治疗方案为刮除植骨,在去除肿瘤组织的同时,填补遗留下的缺损,恢复四肢骨的坚固稳定与功能,从而提高患者的生活质量。13篇研究对DBM应用于四肢骨肿瘤治疗的安全性与其有效性进行了分析,共计研究病例308例,总体愈合率80.5%,不劣于自体骨移植的愈合率。Kim等^[39]研究了注射用硫酸钙与DBM用于填充骨肿瘤手术所造成骨缺损的临床结果,将56名不同骨肿瘤的患者,随机分为两组,分别使用注射用硫酸钙或DBM,结果显示两组的愈合率无明显的差异,但是DBM显示出更好的吸收率。Kelly等^[13]为了研究Allomatrix DBM产品在良性骨肿瘤中的安全性与有效性,对15名患有不同骨肿瘤的患者进行研究,结果显示该产品在骨肿瘤的治疗中可以达到令人满意的愈合率,该作者认为可以深入研究此产品以便于推广使用。Cho等^[25]为了研究DBM在单纯骨囊肿治疗中的安全性与有效性,对25名单纯骨囊肿的患者使用DBM进行治疗,结果显示23名患者展现出了良好的骨愈合,该作者认为DBM可以应用于单纯骨囊肿的治疗,且效果不劣于自体骨移植。

(三)DBM用于不愈合治疗

不愈合的发生主要有以下原因,如创伤的能量水平、骨折类型、软组织受损情况、治疗的方法以及患者自身因素。根据文献报道,骨折后行保守或手术治疗后不愈合的发生率约为10%。创伤科医师致力于寻找能够替代自体骨的骨移植替代物,促进骨折愈合的同时减少自体骨移植的并发症。5篇研究对DBM应用于不愈合治疗的安全性与其有效性进行了分析,共计研究病例177例,总体愈合率78.5%,与自体骨移植的愈合率无明显统计学差异。Pieske等^[37]评价了DBM与自体骨用于长骨骨折不愈合的安全性与其有效性,将20名患者随机分为两组,分别使用DBM与自体骨,结果显示两组的愈合率无明显差

异,且并发症发生率DBM组明显较低,该作者认为DBM可以作为自体骨的替代选择,尤其是自体骨移植材料的可用性有限或质量差的患者。Desai等^[27]为了寻找自体骨在不愈合治疗中的替代物,对49名患有胫骨不愈合的患者进行了研究,患者均采用骨髓抽吸液与DBM的混合物进行治疗,结果证明该混合物治疗延迟/不愈合是安全和有效的。Wilkins等^[12]研究了DBM治疗“顽固性”长骨不愈合的安全性与其有效性,对69名“顽固性”长骨不愈合的患者使用DBM进行治疗,结果显示61名患者在随访结束后骨愈合良好,该作者认为DBM治疗此类“顽固性”长骨不愈合,在愈合率方面与自体骨无明显差异,且能减少远期并发症、减少花费以及缩短住院时间等。

(四)DBM用于骨折治疗

四肢骨折后,尤其是粉碎性骨折,容易出现骨折部位缺失,骨科医师常采用骨移植的方法来填补这些部位以促进骨折愈合,避免或降低骨折延迟/不愈合的发生。11篇研究对DBM应用于骨折植骨治疗的安全性与其有效性进行了分析,共计研究病例200例,总体愈合率91.5%,优于自体骨移植的愈合率。D'agostino等^[48]为了评价AlloMatrix DBM在桡骨远端骨折治疗中的安全性与其有效性,设计了随机对照试验,按照是否添加DBM分为移植组与对照组,结果显示移植组的骨折愈合与对照组并无明显的统计学差异,该作者认为该产品在桡骨远端骨折的应用仍有待进一步的研究。Liebergall等^[47]使用间充质干细胞+富血小板血浆+DBM预防胫骨骨折延迟愈合,结果显示干预组在影像学和组织学上均取得了令人满意的结果,该作者认为该混合物的应用有助于预防胫骨骨折不愈合的发生。Miyamoto等^[20]对外科手术治疗舞蹈演员难治性胫骨应力性骨折的有效性进行了研究,使用DBM植入相应位置,结果显示7名患者在随访结束后骨愈合良好,且术后平均6.5个月内全部恢复舞蹈工作,该作者认为外科手术以及植入DBM在胫骨应力性骨折的治疗中,不仅能获得良好的预后也降低了并发症的发生。

(五)DBM用于踝关节与后足融合

踝关节与后足融合术是一种复杂且并发症发生率高的手术,不愈合率为15%。因此,实现骨融合是手术中的一个主要问题,可以通过加入骨移植来促进融合。Crosby等^[8]为了研究关节镜下踝关节融合术后的并发症,对42名接受了关节镜下踝关节融合术且使用DBM与骨髓作为移植物的患者进行了

追踪与记录,结果显示总并发症发生率为55%,这其中包括3例不愈合,2例骨折,4例感染,1例深部感染。此次并发症发生率虽高,但症状较轻微易于治疗,因此85%的患者对他们的治疗结果感到满意。Thordarson等^[42]比较了踝关节/后足融合术中应用Grafton DBM与Orthoblast DBM的效果,该作者认为两种DBM产品在该手术中的融合率并没有显著的差别,且两种产品均未能提升相应的融合率。

二、移植植物类型

本研究纳入的44篇研究均记录了移植物的具体类型。其中移植植物类型出现最多的是DBM与骨髓的混合物(16个),之后依次是单纯DBM(8个)、AlloMatrix®DBM(7个)、Grafton®DBM(4个)、Orthoblast®DBM(2个)等。尽管移植物的主要成分为DBM,但是由于增加了不同的复合物,所以最终的结果是否一致值得进一步研究。16篇研究记录了DBM与骨髓混合在四肢植骨手术中的应用,共纳入503例,愈合率80.9%。Hatzokos等^[40]为了进一步阐明DBM与骨髓混合物在牵张成骨中的作用,对单纯手术、使用自体骨移植以及DBM与骨髓移植的患者进行分析,结果显示在愈合时间以及并发症发生率上,DBM与骨髓混合物和自体骨相比,无明显统计学差异,该作者认为DBM和骨髓在牵张成骨中的应用是一种治疗胫骨缺损的有效方法。Wilkins等^[12]为了研究DBM与骨髓在长骨不愈合中的治疗效果,对66名患者的69处不愈合回顾分析,结果发现61处不愈合经过治疗后愈合,该作者认为应用DBM与骨髓达到了与自体骨相同的效果。8篇研究记录了四肢植骨手术中单纯应用DBM,共纳入149例,愈合率90.6%。Cho等^[25]为了研究DBM在单纯骨囊肿中的治疗效果,使用单纯DBM对25名患者进行治疗,结果显示19名患者取得了最终愈合,该作者认为注射DBM技术可以作为一种治疗单纯骨囊肿较好的方法。Allomatrix是一种新的DBM复合材料,其主要成分为DBM和硫酸钙,以羧甲基纤维素载体,7篇研究记录了Allomatrix在四肢植骨手术中的应用,共纳入205例,愈合率80.9%。Nguyen等^[21]为了研究手指枪伤所造成骨缺损的治疗,对7例患者使用Allomatrix,结果显示平均术后13 w最终愈合,该作者认为此产品在手指枪伤中的治疗效果令人满意,可以做进一步研究与推广。D'agostino等^[48]为了研究Allomatrix在桡骨远端骨折中的治疗效果,设计随机对照实验,结果显示使用

Allomatrix的移植组在最终的骨折愈合率上与对照组并无差异,该作者认为Allomatrix在克氏针固定治疗桡骨远端骨折的过程中并不能提高其愈合率。为了观察Grafton和Orthoblast在关节周围骨折中的治疗效果,Cheung等^[32]对两组患者分别使用两种移植植物产品并记录最终结果,Orthoblast组15名患者全部愈合,Grafton组13名患者只有9名愈合,该作者认为使用Orthoblast治疗关节周围骨折比Grafton更有效。同样Thordarson等^[42]在踝关节融合过程中使用了Grafton和Orthoblast,并观察其最终愈合结果,结果显示Grafton组37名患者有32名完成愈合,Orthoblast组26名患者有24名完成愈合,该作者认为两类产品在踝关节融合中无明显差异,且不能提供更高的融合率。Grafton和Orthoblast之间的差异表现,可能是由于两种产品骨传导性与骨诱导性的内在差异,因为他们之间的主要区别在于载体,Grafton是由不溶性胶原蛋白组成的DBM,与甘油载体混合形成凝胶;Orthoblast则是将DBM与反向热泊洛沙姆载体结合,这种差异可能会对其骨诱导性和骨传导性产生影响。

三、并发症

一种新型骨移植材料的推广应用,不仅要具备较高的有效性,同时也应当具备较高的安全性。前文一直在强调DBM在四肢应用过程中的愈合率,这是对其有效性的统计分析,接下来将对其安全性进行分析,重点考量其并发症的发生率以及并发症的类型。在纳入的44篇文献中,共计出现259例并发症,发生率为17.9%,其中出现最多的并发症是术后由于各种原因所致的二次手术(7.8%),之后依次是感染(3.9%)、疼痛(1.8%)、延迟/不愈合(1.8%)、缺血性坏死(0.4%)、术后骨折(0.5%)、异位骨化(0.6%)、其他(1.1%)。并发症多集中在二次手术与感染,主要原因在于移植物的移位、移植手术失败,这与自体骨并发症多集中在取骨部位有着明显区别。

本研究纳入了44篇文献,对疾病类型、移植植物类型以及并发症进行了归纳分析。从疾病类型来看,DBM及其衍生产品在不同四肢疾病中的愈合率与自体骨并无明显差异。不同DBM产品对于四肢疾病的治疗,最终的愈合率之间也无明显差异。DBM及其衍生产品在四肢疾病中的并发症发生率与自体骨并发症发生率无明显差异。综上所述,DBM可以作为四肢植骨手术中一种较好的骨移植替代物。

参 考 文 献

- 张永光, 王志强. 骨移植替代材料研究进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(10): 1264-1268.
- Hsu W, Fuchs D, Anderson P. A Meta-Analysis of fusion rates from bone graft substitutes in a rodent posterolateral spine arthrodesis model [J]. Spine J, 2011, 11(10): 59-60.
- Zou SS, Chen TT, Tian RH. Meta-analysis of complications following autologous iliac crest bone graft from donor site [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2013 (5): 65-66.
- Urist MR. Bone: formation by autoinduction [J]. Science, 1965, 150 (3698): 893-899.
- Ziran BH, Smith WR, Morgan SJ. Use of calcium-based demineralized bone matrix/allograft for nonunions and posttraumatic Reconstruction of the appendicular skeleton: Preliminary results and complications [J]. J Trauma, 2007, 63(6): 1324-1328.
- Whiteman DT, Monk P. Demineralized bone powder clinical applications for bone defects of the hand [J]. J Hand Surg Br, 1993, 18(4): 487-490.
- Tiedeman JJ, Garvin KL, Kile T, et al. The role of a composite demineralized bone matrix and bone marrow in the treatment of osseous defects [J]. Orthopedics, 1995, 18(12): 1153-1158.
- Crosby LA, Yee TC, Formanek TS, et al. Complications following arthroscopic ankle arthrodesis [J]. Foot Ankle Int, 1996, 17(6): 340-342.
- Rougraff BT, Kling TJ. Treatment of active unicameral bone cysts with percutaneous injection of demineralized bone matrix and autogenous bone marrow [J]. J Bone Joint Surg Am, 2002, 84(6): 921-929.
- Neel M. The use of a periosteal replacement membrane for bone graft containment at allograft-host junctions after tumor resection and Reconstruction with bulk allograft [J]. Orthopedics, 2003, 26(5, S): S587-S589.
- Wilkins RM, Kelly CM. The effect of AlloMatrix Injectable Putty on the outcome of long bone applications [J]. Orthopedics, 2003, 26(5, S): S567-S570.
- Wilkins RM, Chimenti BT, Rifkin RM. Percutaneous treatment of long bone nonunions: the use of autologous bone marrow and allograft bone matrix [J]. Orthopedics, 2003, 26(5 Suppl): s549-s554.
- Kelly CM, Wilkins RM. Treatment of benign bone lesions with an injectable Calcium sulfate-based bone graft substitute [J]. Orthopedics, 2004, 27(1, S): S131-S135.
- Etienne G, Ragland PS, Mont MA. Use of cancellous bone chips and demineralized bone matrix in the treatment of acetabular osteolysis: preliminary 2-year follow-up [J]. Orthopedics, 2004, 27(1 Suppl): 123-126.
- Kanellopoulos AD, Yiannakopoulos CK, Soucacos PN. Percutaneous reaming of simple bone cysts in children followed by injection of demineralized bone matrix and autologous bone marrow [J]. J Pediatr Orthop, 2005, 25(5): 671-675.
- Kanellopoulos AD, Mavrogenis AF, Papagelopoulos PJ, et al. Elastic intramedullary nailing and DBM-Bone marrow injection for the treatment of simple bone cysts [J]. World J Surg Oncol, 2007, 5: 111.
- Sung AD, Anderson ME, Zurakowski D, et al. Unicameral bone cyst: a retrospective study of three surgical treatments [J]. Clin Orthop Relat Res, 2008, 466(10): 2519-2526.
- 季卫锋, 丁伟航, 马镇川, 等. 三通道髓芯钻孔减压加 DBM、自体骨髓干细胞治疗早期股骨头坏死 [J]. 中国骨伤, 2008, 21(10): 776-778.
- Yang SH, Fu DH, Yang C, et al. Clinical result of structural augmentation with cannulated bone screws for the treatment of osteonecrosis of the femoral head [J]. Orthop Surg, 2009, 1(1): 42-46.
- Miyamoto RG, Dhotar HS, Rose DJ, et al. Surgical treatment of refractory tibial stress fractures in elite dancers: a case series [J]. Am J Sports Med, 2009, 37(6): 1150-1154.
- Nguyen V, Wollstein R. Civilian gunshot wounds to the fingers treated with primary bone grafting [J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009, 62(12): E551-E555.
- Wang BL, Sun W, Shi ZC, et al. Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head using bone impaction grafting through a femoral neck window [J]. Int Orthop, 2010, 34(5): 635-639.
- Hunt KJ, Anderson RB. Treatment of Jones fracture nonunions and refractures in the elite athlete outcomes of intramedullary screw fixation with bone grafting [J]. Am J Sports Med, 2011, 39(9): 1948-1954.
- Hsu JE, Wihbey T, Shah RP, et al. Prophylactic decompression and bone grafting for small asymptomatic osteonecrotic lesions of the femoral head [J]. Hip Int, 2011, 21(6): 672-677.
- Cho HS, Seo SH, Park SH, et al. Minimal invasive surgery for unicameral bone cyst using demineralized bone matrix: a case series [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2012, 13(2012): 134-140.
- Ayoub MA, El-Rosasy MA. Hybrid grafting of post-traumatic bone defects using β -tricalcium phosphate and demineralized bone matrix [J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2014, 24(5): 663-670.
- Desai P, Hasan SM, Zambrana L, et al. Bone mesenchymal stem cells with growth factors successfully treat nonunions and delayed unions [J]. HSS J, 2015, 11(2): 104-111.
- Murray T, Morscher MA, Krahe AM, et al. Fibular allograft and demineralized bone matrix for the treatment of slipped capital femoral epiphysis [J]. Orthopedics, 2016, 39(3): 519-525.
- Lareau CR, Hsu AR, Anderson RB. Return to play in National football league players after operative Jones fracture treatment [J]. Foot Ankle Int, 2016, 37(1): 8-16.
- Kwok TY, Wong HK. Evolving treatment modality of hand enchondroma in a local hospital: from autograft to artificial bone substitutes [J]. J Orthop Trauma Rehabil, 2016, 20: 19-23.
- Gundle KR, Bhatt EM, Punt SE, et al. Injection of unicameral bone cysts with bone marrow aspirate and demineralized bone matrix avoids open curettage and bone grafting in a retrospective cohort [J]. Open Orthop J, 2017, 11: 486-492.
- Cheung S, Westerheide K, Ziran B. Efficacy of contained metaphyseal and periarticular defects treated with two different demineralized bone matrix allografts [J]. Int Orthop, 2003, 27(1): 56-59.
- Bibbo C, Patel DV. The effect of demineralized bone matrix-calcium sulfate with vancomycin on calcaneal fracture healing and infection rates: A prospective study [J]. Foot Ankle Int, 2006, 27(7): 487-493.
- Hierholzer C, Sama D, Toro JB, et al. Plate fixation of ununited humeral shaft fractures: effect of type of bone graft on healing [J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(7): 1442-1447.
- Lindsey RW, Wood GW, Sadasivian KK, et al. Grafting long bone fractures with demineralized bone matrix putty enriched with bone marrow: Pilot findings [J]. Orthopedics, 2006, 29(10): 939-941.
- Park IH, Micic ID, Jeon IH. A study of 23 unicameral bone cysts of the calcaneus: Open chip allogeneic bone graft versus percutaneous

- injection of bone powder with autogenous bone marrow [J]. Foot Ankle Int, 2008, 29(2): 164-170.
- 37 Pieske O, Wittmann A, Zaspel J, et al. Autologous bone graft versus demineralized bone matrix in internal fixation of ununited long bones [J]. J Trauma Manag Outcomes, 2009, 3(1): 11-18.
- 38 Di Bella C, Dozza B, Frisoni T, et al. Injection of demineralized bone matrix with bone marrow concentrate improves healing in unicameral bone cyst [J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(11): 3047-3055.
- 39 Kim JH, Oh JH, Han I, et al. Grafting using injectable Calcium sulfate in bone tumor surgery: Comparison with demineralized bone matrix-based grafting [J]. Clin Orthop Surg, 2011, 3(3): 191-201.
- 40 Hatzokos I, Stavridis SI, Iosifidou EA, et al. Autologous bone marrow grafting combined with demineralized bone matrix improves consolidation of docking site after distraction osteogenesis [J]. J Bone Joint Surg Am, 2011, 93(7): 671-678.
- 41 Feng Y, Wang SZ, Jin DX, et al. Free vascularised fibular grafting with OsteoSet(A (R))2 demineralised bone matrix versus autograft for large osteonecrotic lesions of the femoral head [J]. Int Orthop, 2011, 35(4): 475-481.
- 42 Thordarson DB, Kuehn S. Use of demineralized bone matrix in Ankle/Hindfoot fusion [J]. Foot Ankle Int, 2003, 24(7): 557-560.
- 43 Rodriguez- Collazo ER, Urso ML. Combined use of the Ilizarov method, concentrated bone marrow aspirate (CBMA), and platelet-rich plasma (PRP) to expedite healing of bimalleolar fractures [J]. Strategies Trauma Limb Reconstr, 2015, 10(3): 161-166.
- 44 Kulachote N, Sa-Ngasoongsong P, Sirisreetreerux N, et al. Demineralized bone matrix Add-On for acceleration of bone healing in atypical subtrochanteric femoral fracture: a consecutive Case- Control study [J]. Biomed Res Int, 2016, 4061539(2016): 1-8.
- 45 Tricot M, Deleu PA, Detrembleur C, et al. Clinical assessment of 115 cases of hindfoot fusion with two different types of graft: Allograft plus DBM plus bone marrow aspirate versus autograft plus DBM [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2017, 103(5): 697-702.
- 46 Dallari D, Savarino L, Albisinni U, et al. A prospective, randomised, controlled trial using a Mg-hydroxyapatite - demineralized bone matrix nanocomposite in tibial osteotomy [J]. Biomaterials, 2012, 33(1): 72-79.
- 47 Liebergall M, Schroeder J, Mosheiff R, et al. Stem cell-based therapy for prevention of delayed fracture union: a randomized and prospective preliminary study [J]. Mol Ther, 2013, 21(8): 1631-1638.
- 48 D'agostino P, Barbier O. An investigation of the effect of AlloMatrix bone graft in distal radial fracture: a prospective randomised controlled clinical trial [J]. Bone Joint J, 2013, 95-B(11): 1514-1520.
- (收稿日期: 2018-04-01)
(本文编辑: 宇文培之)

华堃池, 冯江涛, 杨雄刚, 等. 脱钙骨基质在四肢植骨中应用的有效性及安全性的系统评价与Meta分析 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(4): 235-246.