

# 自体骨移植与骨替代物手术治疗胫骨平台骨折的 Meta 分析

郭华<sup>1,2</sup>, 黄凌岸<sup>1,2,3</sup>, 李皓乾<sup>1,2</sup>, 郭丽<sup>1,2</sup>, 李鹏翠<sup>1,2</sup>, 卫小春<sup>1,2</sup>

(1. 山西医科大学第二医院骨科, 山西 太原 030001; 2. 山西省骨与软组织损伤修复重点实验室, 山西 太原 030001; 3. 海南医学院三亚中心医院疼痛医学科, 海南 三亚 572000)

**【摘要】** 目的: 通过 Meta 分析系统评价自体骨移植和骨替代物治疗胫骨平台骨折的临床疗效。方法: 计算机检索 2005 年 1 月至 2022 年 8 月 PubMed、Web of Science、中国知网、万方等数据库已发表的关于自体骨移植和骨替代物治疗胫骨平台骨折的病例对照研究文献。根据纳排标准进行文献筛选及数据提取, 对入选的随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 采用 Cochrane 手册中的干预性 Meta 分析标准进行质量评价。采用 RevMan 5.3 软件对两种方法的关节凹陷、关节面二次塌陷率、失血量、手术时间和感染率进行 Meta 分析。结果: 共纳入 7 项 RCT 研究, 424 例患者, 其中骨替代物组 296 例, 自体骨移植组 128 例。两组手术时间 [ $MD=-16.79, 95\%CI(-25.72, -7.85), P=0.000 2$ ], 出血量 [ $MD=-70.49, 95\%CI(-79.34, -61.65), P<0.000 01$ ] 比较, 差异有统计学意义。而关节凹陷 [ $MD=-0.17, 95\%CI(-0.91, 0.58), P=0.66$ ], 关节面二次塌陷率 [ $RR=-0.74, 95\%CI(0.35, 1.57), P=0.43$ ], 感染率 [ $RR=1.21, 95\%CI(0.31, 4.70), P=0.78$ ] 比较, 差异无统计学意义。结论: 骨替代物与自体骨移植治疗胫骨平台骨折在关节凹陷、关节面二次塌陷率和感染率方面疗效相近。但骨替代物较自体骨移植, 能减少失血量, 缩短手术时间。

**【关键词】** 胫骨平台骨折; 自体骨移植; 骨替代物; Meta 分析

中图分类号: R683.4

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20220937

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Meta-analysis of autologous bone grafts and bone substitute for the treatment of tibial plateau fractures

GUO Hua<sup>1,2</sup>, HUANG Ling-an<sup>1,2,3</sup>, LI Hao-qian<sup>1,2</sup>, GUO Li<sup>1,2</sup>, LI Peng-cui<sup>1,2</sup>, WEI Xiao-chun<sup>1,2</sup> (1. Department of Orthopaedics, second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Shanxi Key Laboratory of Bone and Soft Tissue Injury Repair, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 3. Department of Pain Medicine, Sanya Central Hospital of Hainan Medical College, Sanya 572000, Hainan, China)

**ABSTRACT Objective** To explore clinical efficacy of autologous bone grafts and bone substitute for the treatment of tibial plateau fractures by Meta analysis. **Methods** Controlled clinical studies on autogenous bone transplantation and bone substitutes in treating tibial plateau fractures published on PubMed, Web of Science, CNKI, Wanfang and other databases from January 2005 to August 2022 were searched by computer. Literature screening and data extraction were performed according to randomized controlled trial (RCT), and the quality of RCT were evaluated by using intervention meta-analysis criteria in Cochrane manual. Meta-analysis of joint depression, secondary collapse rate of articular surface, blood loss, operative time and infection rate between two methods were performed by Rev Man 5.3 software. **Results** Seven RCT studies (424 patients) were included, 296 patients in bone replacement group and 128 patients in autograft group. Operative time [ $MD=-16.79, 95\%CI(-25.72, -7.85), P=0.000 2$ ] and blood loss [ $MD=-70.49, 95\%CI(-79.34, -61.65), P<0.000 01$ ] between two groups had statistically differences, while joint depression [ $MD=-0.17, 95\%CI(-0.91, 0.58), P=0.66$ ], secondary collapse rate of joint surface [ $RR=-0.74, 95\%CI(0.35, 1.57), P=0.43$ ], infection rate [ $RR=1.21, 95\%CI(0.31, 4.70), P=0.78$ ] between two groups had no differences. **Conclusion** The effects of bone substitute and autograft for the treatment of tibial plateau fracture have similar effects in terms of joint depression, secondary articular surface collapse rate and infection rate. However, compared with autologous bone transplantation, bone replacement could reduce blood loss and shorten operation time.

**KEYWORDS** Tibial plateau fracture; Autologous bone graft; Bone substitute; Meta-analysis

基金项目: 国家自然科学基金区域联合重点资助项目(编号: U21A20353); 山西省基础研究计划自然科学研究面上项目(编号: 20210302123285)

Fund program: Supported by National Natural Science Foundation of China Regional Joint Key Funding Project (No. U21A20353)

通讯作者: 卫小春 E-mail: sdeygsys@163.com

Corresponding author: WEI Xiao-chun E-mail: sdeygsys@163.com

胫骨平台骨折属于膝关节内骨折,通常由高能量或者低能量所致。根据 KFURI 等<sup>[1]</sup>的 Schatzker 分型,可以分为 I-VI 型。对于 II 型以上的骨折通常需要手术治疗,由于 II 型以上的骨折涉及关节面凹陷和骨质压缩,所以手术的目的在于恢复关节面的解剖复位和坚强固定<sup>[2]</sup>。当关节面被抬高时,会出现不同程度的骨缺损,需要骨材料或骨替代物来填充,有利于缺损处骨的生长<sup>[3]</sup>,目前髂骨的骨移植是首要选择<sup>[2]</sup>,随着技术的发展,合成骨移植替代物已被应用于治疗胫骨平台骨折。目前合成骨移植替代物主要包括羟基磷灰石、磷酸三钙衍生物和同种异体骨等<sup>[4]</sup>。然而,在治疗胫骨平台骨折时,自体骨移植的疗效是否优于合成骨移植,尚存在争议。本研究采用 Meta 分析从关节凹陷、关节面二次塌陷率、失血量、手术时间和感染率方面比较,自体骨移植和骨替代物治疗胫骨平台骨折的临床疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

纳入标准:(1)研究类型。国内外公开发表的关于自体骨移植与合成骨移植手术治疗胫骨平台骨折的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。(2)研究对象。确诊为胫骨平台骨折且需手术治疗的患者。(3)干预措施。进行自体骨移植手术、骨替代物手术。(4)结局指标。关节凹陷、关节面二次塌陷率、失血量、手术时间和感染率。

排除标准:(1)非 RCT。(2)体外或者尸体试验。(3)未成年患者。(4)良恶性肿瘤和骨折不愈合者。(5)实验型软骨缺损修复研究。

### 1.2 检索策略

计算机检索 2005 年 1 月至 2022 年 8 月 PubMed、Web of Science、中国知网、万方等数据库已发表的关于自体骨移植与合成骨移植手术治疗胫骨平台骨折的 RCT 文献。中文检索关键词包括胫骨平台骨折,骨替代物,骨移植。英文检索关键词包括“tibia platefau fracture”“bone substitute”“bone graft”。以 PubMed 为例,英文检索策略:tibia plateau fracture AND (bone substitute OR bioactive glass OR porous titanium granules OR calcium phosphate cement OR biphasic hydroxyapatite OR allogeneic bone OR autologous bone grafts)。

### 1.3 文献筛选和数据提取

由 2 名医师对文献进行评估、筛选和数据提取,如出现争议或者不确定的文献,由第 3 名医师进行判断。数据提取内容包括文献题目、国籍、出版年月、患者年龄、性别、指标、随访时间等。对文中的二分类变量(关节面二次塌陷率、感染率)和连续性变量(关

节凹陷、失血量、手术时间)等数据进行分析。

### 1.4 文献质量评估

由 2 名医师独立按照 Cochrane 手册中干预性 Meta 分析标准<sup>[5]</sup>对 RCT 文献进行质量评价,将文献质量评为 A、B、C 级,分别对应高、中和低质量。A 级,所有偏倚评价指标均为低、中风险,其不存在偏倚或偏倚对结果质量影响小;B 级,只要有 1 项偏倚评价指标为高风险,对结果质量影响有潜在风险;C 级,有 1 项以上偏倚评价指标为高风险,发生多项相应偏倚并存在高度可能性对最终结果质量产生影响。如质量评估结果存在争议,与第 3 名医师进行协商。

### 1.5 统计学处理

采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。连续性变量的统计分析结果通过平均差(mean difference, MD)和 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示;二分类变量的统计分析结果通过相对危险度(relative risk, RR)和 95% CI 表示。计算  $I^2$  统计量以判断研究间异质性大小,当  $I^2 < 50\%$  且  $P > 0.1$  时,表明异质性较小,采用固定效应模型计算效应量;反之, $I^2 > 50\%$  且  $P < 0.1$  时则采用随机效应模型计算效应量,以抵消较大异质性可能导致的潜在偏倚风险。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

共检索相关文献 1 004 篇,人工去除重复文献 56 篇,进一步阅读文献标题与摘要,排除主题、内容及文章类型不符合者 918 篇,余下 30 篇 RCT 及非 RCT 文献。下载全文并仔细阅读 30 篇文献,根据纳排标准,最终纳入 7 篇 RCT 文献<sup>[6-12]</sup>,中文 2 篇,英文 5 篇。文献检索流程图见图 1。

### 2.2 文献基本特征及质量评价

共纳入 7 篇 RCT 文献<sup>[6-12]</sup>,424 例患者。其中骨替代物组 296 例,自体骨移植组 128 例,纳入文献基本特征及文献质量见表 1。根据 Cochrane 手册对 7 项 RCT 文献进行偏倚风险评估,4 篇<sup>[8,10-12]</sup>为 A 级,3 篇<sup>[6-7,9]</sup>因存在部分患者失访或数据丢失,在失访偏倚一项被评估为高风险,被评为 B 级。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 关节凹陷** 3 篇文献<sup>[6-8]</sup>对自体骨移植组和骨替代物组的关节凹陷进行比较,各研究结果间异质性小( $I^2=0\%$ , $P=0.99$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组关节面凹陷比较,差异无统计学意义 [ $MD=-0.17, 95\% CI (-0.91, 0.58), P=0.66$ ]。见图 2。

**2.3.2 关节面二次塌陷率** 4 篇文献<sup>[9-12]</sup>对自体骨移植组和骨替代物组的关节面二次塌陷率进行比

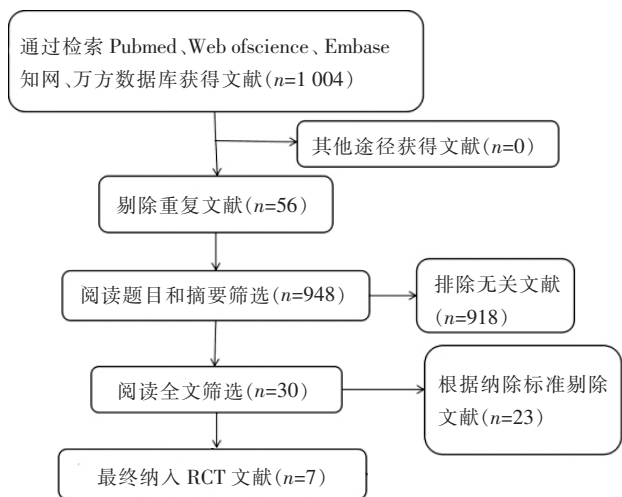


图 1 文献检索流程图  
Fig.1 Flow chart of literature search

较,各研究结果间异质性大( $I^2=66\%$ ,  $P=0.03$ ),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组关节面二次塌陷率比较,差异无统计学意义 [ $RR=0.74, 95\%CI(0.35, 1.57), P=0.43$ ]。见图 3。

**2.3.3 手术时间** 4 篇文献<sup>[7,10-12]</sup>对自体骨移植组和骨替代物组的手术时间进行比较,各研究结果间异质性大( $I^2=63\%$ ,  $P=0.05$ ),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,自体骨移植组较骨替代物组手术时间长 [ $MD=-16.79, 95\%CI(-25.72, -7.85), P=0.000 2$ ]。见图 4。

**2.3.4 出血量** 3 篇文献<sup>[8,10,12]</sup>对自体骨移植组和骨替代物组的出血量进行比较,各研究结果间异质性小( $I^2=0\%$ ,  $P=0.54$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,自体骨移植组较骨替代物组出血量大 [ $MD=-70.49, 95\%CI(-79.34, -61.65), P<0.000 01$ ]。见图 5。

**2.3.5 感染率** 4 篇文献<sup>[8-10,12]</sup>对自体骨移植组和骨替代物组的感染率进行比较,各研究结果间异质性小( $I^2=0\%$ ,  $P=0.75$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组感染率比较,差异无统计学意义 [ $RR=1.21, 95\%CI(0.31, 4.70), P=0.78$ ]。见图 6。

### 3 讨论

#### 3.1 本研究的发现

骨移植可产生稳固和支撑作用,是目前治疗胫骨平台骨折所致骨缺损的有效方法<sup>[9]</sup>。骨移植材料包括自体骨移植和骨替代物两种,其中自体骨移植有优越的成骨、骨诱导、骨传导特性,可提高骨组织的机械强度,有利于骨缺损的修复,一直被认为是首选的骨缺损填充物<sup>[13]</sup>。但自体骨移植也存在对取骨部位造成创伤,可能导致取骨部位相关并发症的缺点,如造成取骨处疼痛、感染、皮肤感觉异常、疝气、局部神经损伤和腹部穿孔等<sup>[14]</sup>。骨替代物虽然存在血管生成潜力差、生物安全性差和成本高等缺点,但具备较长的保质期、无限的可用性和较好的填充灵活性等优点。国外研究<sup>[15]</sup>已证实骨移植治疗胫骨平

表 1 纳入文献的基本特征和质量评价结果  
Tab.1 Basic information table of the literature

| 纳入研究                           | 研究类型 | 国家 | 例数  |      | 年龄/岁        |             | 性别/例 |    | 骨折类型                  | 致伤原因              | 结局指标 | 文献质量 |
|--------------------------------|------|----|-----|------|-------------|-------------|------|----|-----------------------|-------------------|------|------|
|                                |      |    | 自体骨 | 骨替代物 | 自体骨         | 骨替代物        | 男    | 女  |                       |                   |      |      |
| PERNAA 等 <sup>[6]</sup> 2011   | RCT  | 芬兰 | 10  | 5    | 58          | 52          | 7    | 8  | 未提                    | 交通事故、跌倒           | ①    | B    |
| JÓNSSON 等 <sup>[7]</sup> 2015  | RCT  | 瑞典 | 9   | 11   | 49.4±15.5   | 48.7±19.3   | 9    | 11 | Schatzker 分型(II-III型) | 未提                | ①②   | B    |
| HEIKKILÄ 等 <sup>[8]</sup> 2011 | RCT  | 芬兰 | 11  | 14   | 50          | 57          | 12   | 13 | AO 分型 41-B2、41-B3     | 未提                | ①③⑤  | A    |
| RUSSELL 等 <sup>[9]</sup> 2008  | RCT  | 美国 | 38  | 82   | 43          | 43          | 73   | 46 | Schatzker 分型(I-VI型)   | 坠落、机动车撞车、机动车行人事故等 | ③④   | B    |
| HOFMANN 等 <sup>[10]</sup> 2020 | RCT  | 德国 | 68  | 65   | 46.3±11.2   | 47.0±12.4   | 58   | 75 | AO 分型 41-B2、41-B3、其他  | 未提                | ②③④⑤ | A    |
| 安如磐 等 <sup>[11]</sup> 2021     | RCT  | 中国 | 37  | 37   | 48.02±12.14 | 46.18±13.02 | 53   | 21 | Schatzker 分型(II-VI型)  | 未提                | ②④   | A    |
| 陈安富 等 <sup>[12]</sup> 2020     | RCT  | 中国 | 18  | 20   | 44.2±9.5    | 40.3±8.6    | 18   | 20 | 未提                    | 交通伤、高坠伤、摔伤        | ②③④⑤ | A    |

注:年龄数据为 M(中位数)或(x±s);RCT 为随机对照试验;①为关节凹陷;②为手术时间;③为感染率;④为关节面二次塌陷率;⑤为出血量

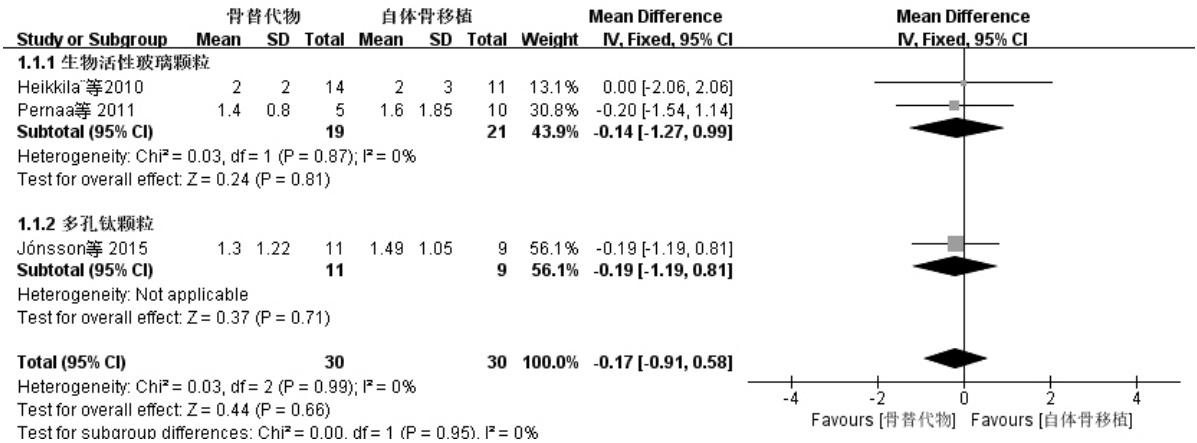


图 2 自体骨移植组和骨替代物组关节凹陷比较的森林图

Fig.2 Forest plot of articular depression between autologous bone grafts and bone grafts group

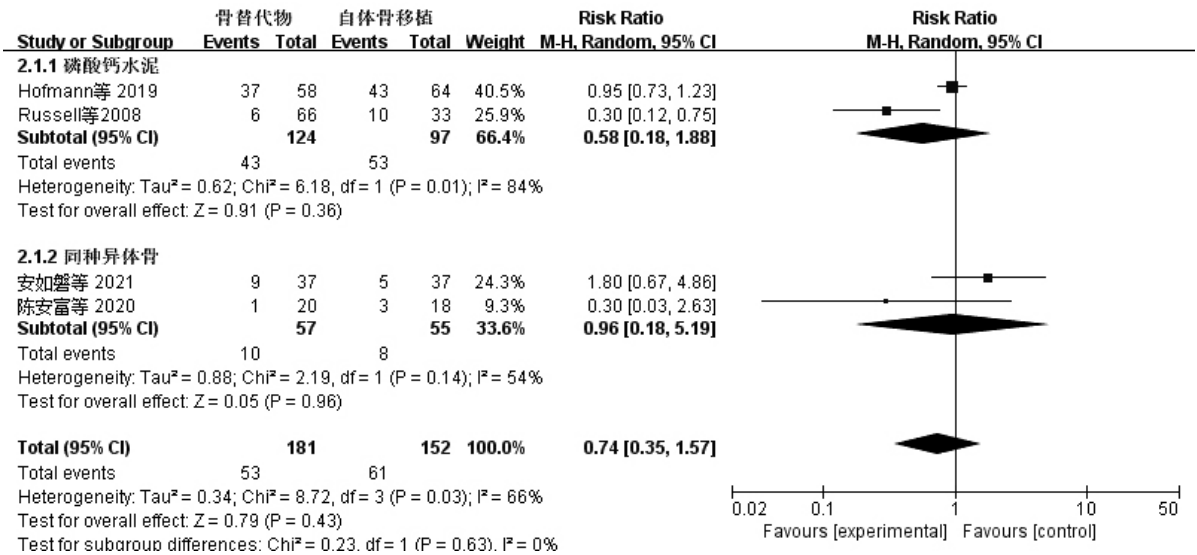


图 3 自体骨移植组和骨替代物组关节面二次塌陷率比较的森林图

Fig.3 Forest plot of incidence of secondary collapse of joint surface between autologous bone grafts and bone grafts group

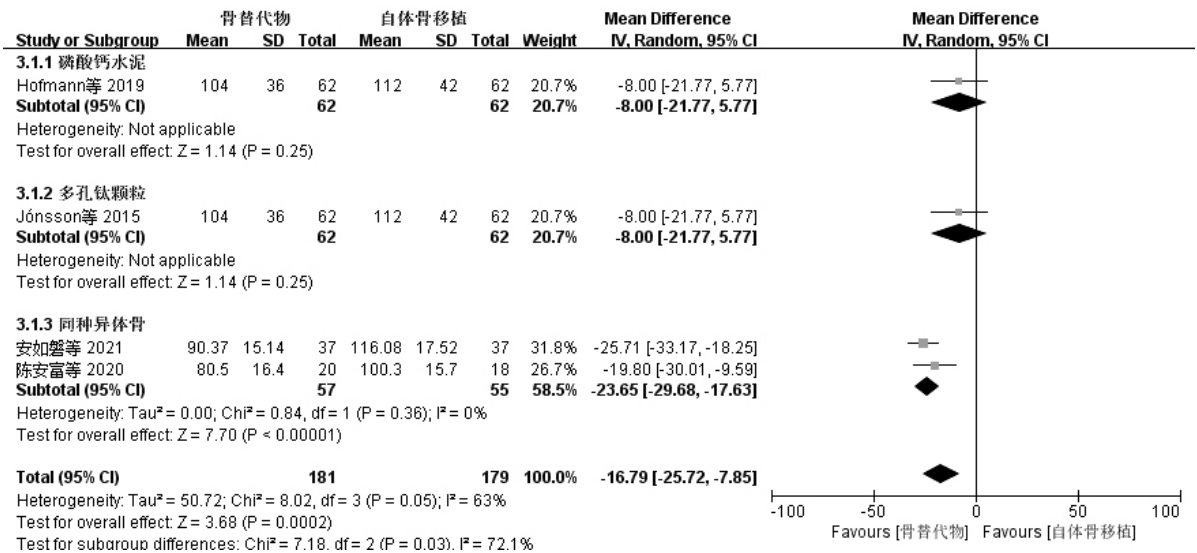


图 4 自体骨移植组和骨替代物组手术时间比较的森林图

Fig.4 Forest plot of operation time between autologous bone grafts and bone grafts group



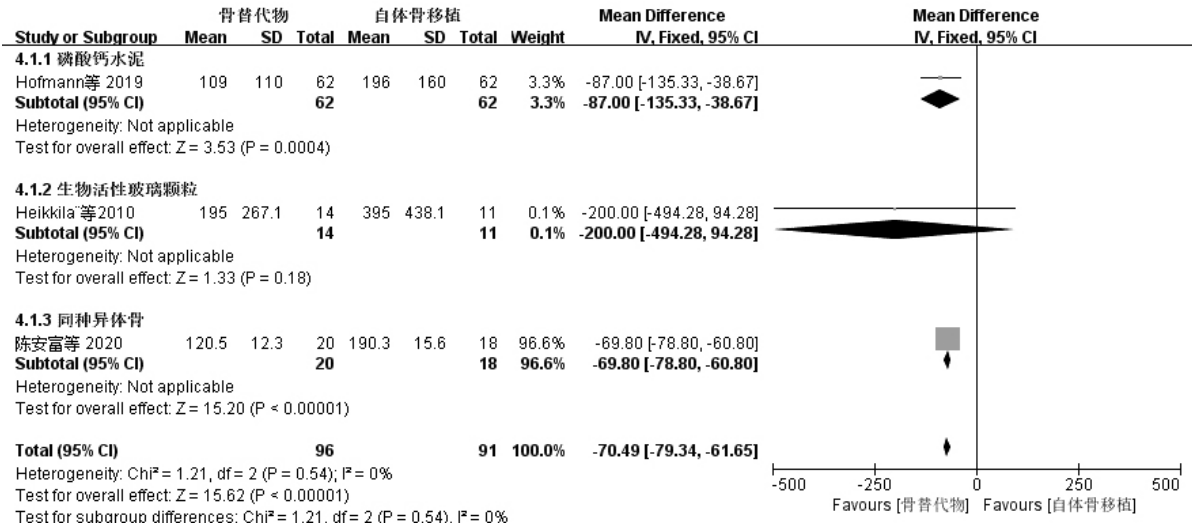


图 5 自体骨移植组和骨替代物组出血量比较的森林图

Fig.5 Forest plot of blood loss between autologous bone grafts and bone grafts group

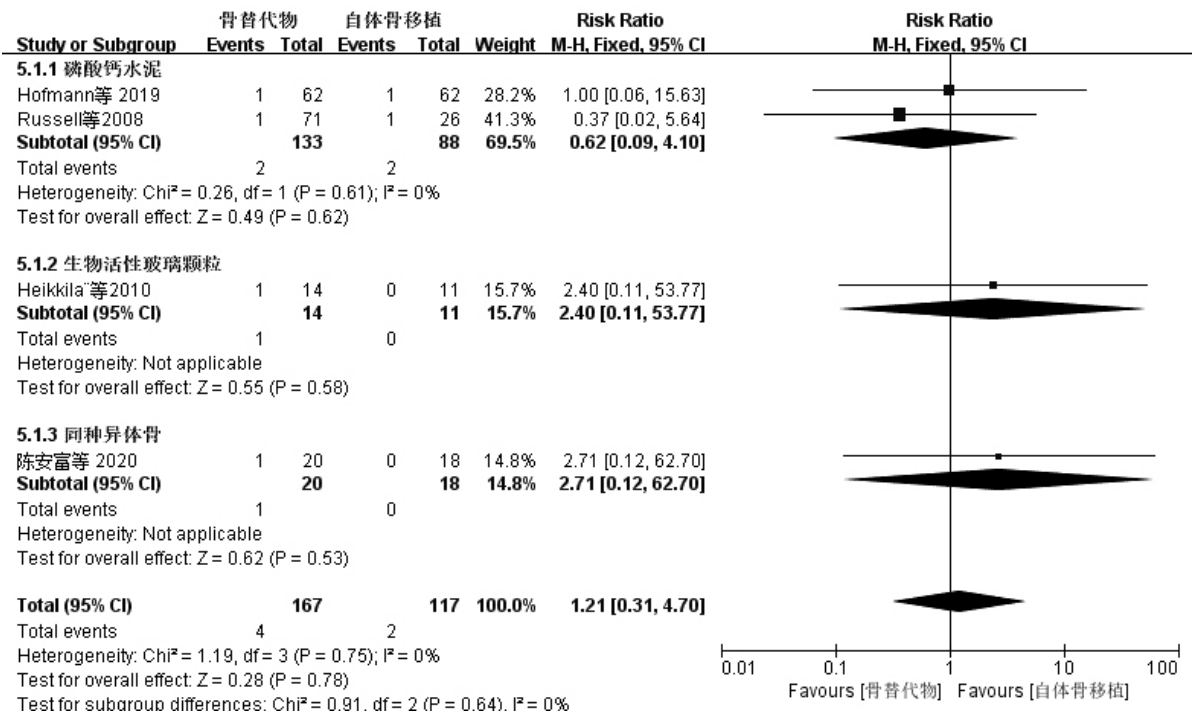


图 6 自体骨移植组和骨替代物组感染率比较的森林图

Fig.6 Forest plot of incidence of post-operative infections between autologous bone grafts and bone grafts group

台骨缺损时疗效良好，但对优先选择骨替代物移植抑或自体骨移植仍存在争议。

本研究 Meta 分析比较了自体骨移植和骨替代物治疗胫骨平台骨折的 RCT 结果发现，骨替代物能有效缩短手术时间，减少术中出血量，并取得与自体骨移植相似的远期疗效。骨替代物组手术时间短是由于少了自体取骨的手术步骤，也减少了一个手术切口及自体骨本身造成的术中出血。同时，骨替代物的远期疗效较自体骨移植并无明显差异，如两组术后关节凹陷及关节面二次塌陷率比较，差异无统计

学意义 ( $P>0.05$ )，表明自体骨与骨替代物对关节面的支撑效果相似，均具备了良好的生物力学特性。ZIMMERER 等<sup>[16]</sup>通过压缩力学试验对绵羊的松质骨和骨替代物进行测试，也证实了骨替代物和松质骨具有相似的力学特性。此外，骨替代物并不会增加伤口的术后感染率，具备可靠的安全性，在胫骨平台骨折所致骨缺损的治疗中更具优势。

### 3.2 证据质量的评估

虽然纳入回顾性研究或队列研究可以提高样本量，但因其非随机性，可能对最终的结论有潜在的偏

倚,降低可信度。因此,为提高本研究的证据质量及结果的可靠性,本研究纳入的 7 篇文献均为 RCT,且质量评估均为 B 级以上,以保证本研究 Meta 分析的高研究质量。

### 3.3 本研究的偏倚风险和局限性

关节面二次塌陷率及手术时间的异质性较高,为降低偏倚风险,笔者对这两项指标进行了敏感性分析,在去除任意 1 篇文献后,二者的结果并未发生改变,结论具有稳健性。本研究局限性在于,纳入文献对患者膝关节功能的评价方式不一致,本研究未对膝功能进行比较。且由于文献数量有限,也并未对骨折进行进一步分型,这些因素可能会导致关节面二次塌陷率和手术时间的结果有潜在的偏倚风险。因此,未来还需要更多的大样本、多中心随机对照研究来进一步验证。

### 3.4 本研究证据的外部真实性和适用性

本研究纳入多项高质量 RCT 文献,以保证各项结果的可靠性及真实性。同时,按照纳排标准严格进行文献筛选,并参照偏倚风险评估流程对文献质量做了客观评价,保证了数据的真实性。本研究以临床常见的胫骨平台骨折为研究对象,对其骨缺损时的两种骨填充方案进行比较,具有良好的适用性,为临床一线骨移植材料的选择提供参考依据。

### 3.5 临床实践意义和研究意义

本研究结果发现自体骨移植与骨替代物手术治疗胫骨平台骨折、关节凹陷、关节面二次塌陷率和感染率方面的治疗效果相近。而结果表明失血量、手术时间少于自体骨移植组,骨替代物的优势较自体骨明显,这与临床中骨替代物越来越多的应用趋势一致,但其高成本可能会影响患者及医师对骨替代物应用的选择<sup>[17]</sup>。

综上所述,自体骨移植与骨替代物手术治疗胫骨平台骨折的疗效相似,但骨替代物具有手术时间、术中出血少的优势,故临床治疗胫骨平台骨折时,除经济成本因素,更推荐骨替代物作为治疗方案。

#### 参考文献

- [1] KFURI M, SCHATZKER J. Revisiting the Schatzker classification of tibial plateau fractures[J]. *Injury*, 2018, 49(12): 2252–2263.
- [2] RUDRAN B, LITTLE C, WIJK A, et al. Tibial plateau fracture: anatomy, diagnosis and management[J]. *Br J Hosp Med*, 2020, 81(10): 1–9.
- [3] AZI M L, APRATO A, SANTI I, et al. Autologous bone graft in the treatment of post-traumatic bone defects: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 465.
- [4] HANKE A, BÄUMLEIN M, LANG S, et al. Long-term radiographic appearance of calcium-phosphate synthetic bone grafts after surgical treatment of tibial plateau fractures[J]. *Injury*, 2017, 48(12): 2807–2813.
- [5] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [6] PERNA K, KOSKI I, MATTILA K, et al. Bioactive glass S53P4 and autograft bone in treatment of depressed tibial plateau fractures—a prospective randomized 11-year follow-up[J]. *J Long Term Eff Med Implants*, 2011, 21(2): 139–148.
- [7] JÓNSSON B Y, MJÖBERG B. Porous titanium granules are better than autograft bone as a bone void filler in lateral tibial plateau fractures: a randomised trial[J]. *Bone Joint J*, 2015, 97–B(6): 836–841.
- [8] HEIKKILÄ J T, KUKKONEN J, AHO A J, et al. Bioactive glass granules: a suitable bone substitute material in the operative treatment of depressed lateral tibial plateau fractures: a prospective, randomized 1 year follow-up study[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2011, 22(4): 1073–1080.
- [9] RUSSELL T A, LEIGHTON R K, ALPHA–BSM TIBIAL PLATEAU FRACTURE STUDY GROUP. Comparison of autogenous bone graft and endothermic calcium phosphate cement for defect augmentation in tibial plateau fractures. A multicenter, prospective, randomized study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90(10): 2057–2061.
- [10] HOFMANN A, GORBULEV S, GUEHRING T, et al. Autologous iliac bone graft compared with biphasic hydroxyapatite and calcium sulfate cement for the treatment of bone defects in tibial plateau fractures: a prospective, randomized, open-label, multicenter study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(3): 179–193.
- [11] 安如磐, 李红星, 王云浩, 等. 同种异体骨移植与自体骨移植治疗胫骨平台骨折的对照研究[J]. *疾病监测与控制*, 2021, 15(1): 35–36, 39.
- [12] AN R P, LI H X, WANG Y H, et al. Comparative study of allogeneic bone transplantation and autogenous bone transplantation in the treatment of tibial plateau fracture[J]. *J Dis Monit Contr*, 2021, 15(1): 35–36, 39. Chinese.
- [13] 陈安富, 黄凯, 段延辑. 自体骨移植与同种异体骨治疗胫骨平台塌陷骨折的效果比较[J]. *医药前沿*, 2020, 10(5): 42–43.
- [14] CHEN A F, HUANG K, DUAN Y J. Autogenous bone graft versus allograft treatment for depressed tibial plateau fractures[J]. *J Front Med*, 2020, 10(5): 42–43. Chinese.
- [15] SCHMIDT A H. Autologous bone graft: is it still the gold standard [J]. *Injury*, 2021, 52(Suppl 2): S18–S22.
- [16] BHATT R A, ROZENTAL T D. Bone graft substitutes[J]. *Hand Clin*, 2012, 28(4): 457–468.
- [17] BAGHERIFARD A, GHANDHARI H, JABALAMELI M, et al. Autograft versus allograft reconstruction of acute tibial plateau fractures: a comparative study of complications and outcome[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2017, 27(5): 665–671.
- [18] ZIMMERER R M, JEHN P, KOKEMÜLLER H, et al. In vivo tissue engineered bone versus autologous bone: stability and structure[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 46(3): 385–393.
- [19] WANG W H, YEUNG K W K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review[J]. *Bioact Mater*, 2017, 2(4): 224–247.