

[2007 年]



骨 科 学

Orthopaedics

杨庆铭 主编

中国协和医科大学出版社
中华医学电子音像出版社



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

骨 科 学

Orthopaedics

[2007 年]

主 编

杨庆铭

副 主 编

徐建光 王满宜 袁 文

冯建民 张伟滨 邓廉夫 陈博昌

编 委

(按姓氏笔画排序)

王 友	王 超	王 毅	王 蕾	王 臻	王正义
王亚梓	王学峰	王秋根	王继芳	王德春	毛宾尧
邓廉夫	冯国璋	田 伟	刘志宏	刘忠军	孙月华
吴新宝	张 洪	张 菁	张伟滨	李军民	李建民
杨建平	杨迪生	沈靖南	苏炳华	陈其昕	陈博昌
陈德松	林 华	罗从风	罗卓荆	洪光祥	徐向阳
袁 文	顾湘杰	崔国庆	梁 裕		

中国协和医科大学出版社

中华医学电子音像出版社

图书在版编目(CIP)数据

骨科学/杨庆铭编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2007. 5

国家级继续医学教育项目教材

ISBN 978-7-81072-914-7

I. 骨… II. 杨… III. 骨科学—终身教育: 医学教育—教材 IV. R68

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 060375 号

国家级继续医学教育项目教材

骨 科 学

主 编: 杨庆铭

责任编辑: 马兆毅 吴 超 李春风

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京科信印刷厂

开 本: 889×1194 毫米 1/16 开

印 张: 20.25

字 数: 600 千字

版 次: 2007 年 5 月第一版 2007 年 5 月第一次印刷

印 数: 1—2000

定 价: 80.00 元

ISBN 978-7-81072-914-7/R·907

序

随着医学科技的飞速发展，相关领域的新理论、新知识、新技术、新方法不断涌现。如何将临床工作中发现的问题，用科学的方法研究和总结，如何将基础研究的新成果尽快应用于临床，使广大终日忙于临床工作的医务人员尤其是偏远地区的医务工作者及时共享医学科学进步的成果，已成为必须面临的现实问题。继续医学教育不失为解决这一问题的有效对策。

近年来，全国继续医学教育委员会和各省市相关部门，卓有成效地开展了一系列继续医学教育工作，每年组织和审批一大批国家和地方的继续医学教育项目，一些相应的配套政策、管理细则和实施办法也正在逐步健全和完善。国家级继续医学教育项目代表和体现了我国现代医学发展的最高学术水平，得到了广大医务工作者的认可和好评。然而，相对于我国600多万医务人员的庞大数量，现有的国家级继续医学教育项目无论如何也难以满足广大医务人员的需求。因此，如何使国家级继续医学教育项目充分发挥作用，让更多的医师有机会和条件接受国家级继续医学教育项目的培训已成为我们迫切需要解决的问题。

为此，卫生部科教司、全国继续医学教育委员会和中华医学会，共同组织全国医学界各个学科的知名专家、学者，以多媒体光盘配文字资料的形式编辑、出版了《国家级继续医学教育项目教材》，这是一种很好的继续教育模式的探索。希望这套新教材以其应有的权威性、先进性、指导性和实用性得到我国广大医务工作人员的认可和欢迎。



前言

医学科技的发展日新月异，今日先进的诊疗手段明日可能就会因为一项研究成果的发布而落后。系统、有效地开展继续医学教育对保证临床诊疗措施的先进性和科学性极为重要，而临床诊疗措施是否得当和患者的生命健康密切相关。

《国家级继续医学教育项目教材》及时反映了年度医学各学科最新学术成果和研究进展，以文字资料和形象生动的多媒体光盘进行展示，是我国医学领域专家学者的智慧结晶。《国家级继续医学教育项目教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多的在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，代表了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性，有很强的指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是强调全面性，文章以综述为主，代表了学术界在某一学科方面的共识，而并非某个专家的个人观点；五是运用现代传媒出版技术。

限于编写加工制作时间紧迫，本套系列教材会有很多不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在今后的出版工作中加以改正。

本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会、中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，相信本教材出版后也同样会受到广大临床医务工作者的关注和欢迎。在此一并表示感谢。

国家级继续医学教育项目教材编委会

全国继续医学教育委员会文件

全继委办发 [2006]06 号

关于推荐学习 《国家级继续医学教育项目教材》的通知

各省、自治区、直辖市继续医学教育委员会：

为适应我国卫生事业发展和“十一五”期间继续医学教育工作需要，开展内容丰富、形式多样、高质量的继续医学教育活动，全国继续医学教育委员会同意中华医学会编写《国家级继续医学教育项目教材》。《国家级继续医学教育项目教材》是从每年的国家级继续医学教育项目中遴选，经近千名医学专家重新组织编写而成。《国家级继续医学教育项目教材》按学科编辑成册，共 32 分册，于 2006 年 4 月陆续与读者见面。

《国家级继续医学教育项目教材》主要是提供通过自学进行医学知识更新的系列学习教材，该教材包括文字教材和光盘，主要反映本年度医学各学科最新学术成果和研究进展。教材侧重最新研究成果，对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考性。它的出版为广大卫生技术人员特别是边远地区的卫生技术人员提供了共享医学科技进展的平台。

请各省、区、市继续医学教育委员会根据实际情况协助做好教材的宣传、组织征订和相关培训工作。

全国继续医学教育委员会办公室(代章)

二〇〇六年七月十八日

抄送：各省、自治区、直辖市卫生厅局科教处，新疆生产建设兵团卫生局科教处

中华医学会函(笺)

医会音像函[2006]80号

中华医学会关于转发全国继续医学教育委员会“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”的函

现将卫生部全国继续医学教育委员会办公室“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”转发给你们。

《国家级继续医学教育项目教材》系中华医学会接受全国继续医学教育委员会委托,与全国继续医学教育委员会联合编辑出版,是由各学科知名专家在国家级继续医学教育项目基础上按学科系统重新编撰的,反映医学各学科最新学术成果和研究进展的,集权威性、先进性、实用性为一体的继续医学教育教材,对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考价值。该出版物已被新闻出版总署列入“十一五”国家重点出版物出版规划(新出音[2006]817号)。

请各地方医学会和各专科分会根据实际情况协助做好教材的组织征订和相关培训工作。

特此函告。



二〇〇六年八月二十九日



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

| 国家级继续医学教育项目教材

编委会

顾问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟群

副主任委员

刘玉清 赵继宗 谌贻璞 罗玲 解江林 杨民 张辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 冯秋阳

专家委员会委员(按姓氏笔画排序)

于富华	王辰	王宁利	王拥军	丛玉隆	刘玉清
刘国仗	刘国华	孙燕	朱新安	江观玉	何晓琥
李大魁	李春盛	李树人	杨庆铭	陆道培	陈秋立
陈洪铎	林三仁	郎景和	周东丰	胡大一	赵玉沛
赵继宗	项坤三	栾文民	贾继东	郭应禄	钱家鸣
高兴华	高润霖	曹谊林	梁万年	谌贻璞	彭名炜
曾正陪	董德刚	韩德民	魏世成		

组织策划

全国继续医学教育委员会

中华医学会

主编按语

在中华医学会的大力支持和全力组织下,汇集全国一批骨科专家撰写的国家级继续医学教育项目教育教材《骨科学》第一辑于去年底正式问世了。作为全国惟一本国家级继续教育教材,由于在选题方面密切围绕骨科领域的基础问题,同时又紧密结合相关领域国内外最新进展,受到了广大骨科医师的好评。在此基础上,作为这套继续教育教材的一部分,我在这里向各位推出《骨科学》第二辑。

第二辑和第一辑的主题内容和编写风格基本一致,即仍分成基础理论、创伤、脊柱外科、关节外科、骨病和骨肿瘤、手足纤维外科、小儿骨科七大篇,每篇有2~7个题目不等。针对越来越多的骨科中青年医师由于科研工作的需要,迫切要求了解和掌握模式生物学的有关知识,本辑在基础理论篇中特意安排了“骨科学研究常用的动物模型”一讲,以期满足大家的需求。同时,针对我国老龄化问题日显突出,骨科医师必须诊治越来越多的骨质疏松骨折的患者这一现状,专门请林华医师撰写了“骨质疏松骨组织病理变化特征及其临床诊治”,希望对大家的临床工作有所帮助。创伤是骨科的基础,但要成为一个优秀的骨创伤医师并不容易。本辑组织了北京、上海两地几位在创伤骨科领域颇有建树的中青年专家就严重开放性骨折、肘关节不稳定和肱骨近端、桡骨远段等复杂骨折的诊断和处理作了详细的介绍。此外,随着导航技术在骨科手术中的发展,本辑请孙月华医生就导航技术如何在骨折损伤方面的应用作了初步的阐述。脊柱外科是我国近二十年中发展最快的学科,在我国也有着大量的脊柱退行性改变患者。本辑重点讲述了后纵韧带骨化、颈椎病、腰突症、腰椎管狭窄、腰椎滑脱等一些脊柱常见疾病的诊断和处理新概念,同时,也介绍了在适应症和疗效上尚有争议的颈椎人工椎间盘置换术,以供进一步关注。关节外科仍以

人工关节的一些知识为主,在第一辑的基础上重点介绍了髋关节返修技术和一些人工关节并发症的处理。这辑中对一些常见骨肿瘤的组织起源、病理、影像和临床特点、治疗原则与手段都作了较详细的阐述,也对骨科手术后 DVT 的预防以专门的篇幅作了叙述。足踝外科是近年来发展较为迅速的一门亚学科,很多知识和概念为我们所不熟。此辑专门化较多篇幅介绍了踝关节不稳定、成人扁平足等疾病的诊治,相信会令大家有所收获。

本教材的阅读对象以骨科主治医师为主,但对各级骨科医师都是一本不错的继续教育参考书籍。明年,本教材的最后一辑也将面世,希望各位读者在阅读了前两辑后提出宝贵意见,以利第三辑的内容更符合广大骨科医师的实际需求,成为一本真正意义上的国家级继续教育教材。

上海交通大学医学院附属瑞金医院
上海市伤骨科研究所

杨庆铭

二〇〇七年五月

主编简介

杨庆铭 男,1939年2月出生,主任医师、教授、博士生导师、国务院特殊津贴享受者。

杨庆铭教授1963年毕业于上海第二医科大学医疗系。而后至上海第二医科大学附属瑞金医院骨科和上海市伤骨科研究所工作。1982年8月~1985年2月先后赴美国旧金山加州大学附属医院、纽约关节病医院、波士顿麻省总医院骨科任访问学者。杨庆铭教授长期从事骨科临床和研究工作,擅长于关节外科。主要从事关节外科临床与基础理论研究。尤其在髋关节、膝关节疾病以及功能重建修复工作、关节镜手术、运动康复工作中积累了大量宝贵经验。他擅长的全髋、全膝关节置换、关节假体失败翻修重建手术已达到国内领先、国际先进水平。他在关节外科的基础理论研究中,能遵循当今发展总趋势,结合自身特点,积极开展人工关节生物材料、假体设计工艺、假体松动等基础研究和临床应用。使关节外科成为第二批上海市高教局重点学科、211工程国家重点建设学科。近年来又获得上海市资助成立中西医结合治疗骨、关节病损重点实验室,上海市科委重点实验室。由他负责的市科委攻关课题“人工关节”的研究工作中,由于较多髋关节翻修患者面临骨缺损难题,“人工骨的研究”为临床骨科病人大块植骨问题找到了解决方法,解除了病人取植骨块所带来的痛苦,填补了国内空白。1989年因“人工关节金属材料工艺设计综合研究和应用”获中科院上海分院科技进步一等奖。2001年因参与“血友病的基础与临床研究”项目获上海市科技进步二等奖,并多次获得上海市、上海第二医科大学及瑞金医院的临床医疗成果奖。曾先后承担卫生部、上海市科委教委多项课题项目,其中包括:“关节软骨细胞的冷冻保存及其细胞生物学研究”、“早期股骨头缺血性坏死的核素动态显象研究”、“丹参对成纤维细胞

成骨表型表达的研究”、“生物梯度材料对植入细胞生物学影响的实验研究”、“骨质疏松症成骨细胞和破骨细胞生物学特征变化的体外研究”、“同位素辅助下股骨头缺血性坏死的早期诊断”、“冷冻软骨细胞保存高温后生物学行为研究”。近 10 年累计承担和主要指导已完成的科研课题有：国家自然科学基金 2 项，市重点发展基金课题 6 项，市卫生局课题 1 项，市教委课题 1 项，市人才培养计划、“曙光计划”各 1 项，共计 12 项。近年来由他主编、编译与参编著作 11 部，先后在国内外核心期刊上发表论文约 20 余篇，参与指导发表文章达 100 余篇，培养硕士生 15 名、博士生 10 名。现任：上海第二医科大学骨科学教授、上海市伤骨科研究所所长、博士生导师。

当前的社会兼职：中华医学会骨科学会副主任委员、中华医学会骨科学会关节外科学组副组长、上海市骨科学会主任委员、上海市骨科临床质量控制中心主任、《中华骨科杂志》副主编、《中华外科杂志》编委、《中国人工关节外科杂志》副主编、《国外医学创伤与外科基本问题》分册副主编。

杨庆铭教授在本科生及研究生的教学工作中，为人师表，严谨求实、培养了一批优秀的医学人才，多次荣获上海第二医科大学先进工作者称号。为表彰杨庆铭教授历年来为国家领导人的保健工作而作出的杰出贡献，而荣获中央保健委员会颁发的荣誉奖状。

骨 科 学 目 录

第一篇 基础理论

1. 骨科学研究常用的动物模型 邓廉夫 (1)
2. 骨质疏松骨组织病理变化特征及其临床诊治 林 华 (11)

第二篇 创伤

3. 下肢严重开放性骨折伴软组织缺失的处理原则 罗从风 (22)
4. 多发伤的围手术期处理原则 吴新宝 (28)
5. 肱骨近端骨折 王 蕾 庄澄宇 (31)
6. 肘关节创伤性不稳定的诊断与处理 王亚梓 (39)
7. 桡骨远端骨折的手术治疗 王秋根 张秋林 (47)
8. 膝前、后交叉韧带损伤处理现状 崔国庆 马 勇 敖英芳 (54)
9. 导航系统在骨折损伤方面的应用 孙月华 (59)

第三篇 脊柱外科

10. 颈椎后纵韧带骨化 刘忠军 (64)
11. 脊髓型颈椎病的手术治疗 袁 文 (69)
12. 腰椎间盘突出症 王德春 (78)
13. 腰椎管狭窄症 陈其昕 (88)
14. 腰椎椎弓崩裂和腰椎滑脱症 张兴凯 梁 裕 (99)
15. 腰椎退变性侧凸畸形 罗卓荆 (106)
16. 颈椎人工椎间盘置换术 田 伟 (113)
17. 上颈椎不稳定的手术重建 王 超 (121)

第四篇 关节外科

18. 人工髋关节松动及其形成机制 王 友 朱振安 毛远青 戴尅戎 (131)
19. 髋臼侧假体翻修重建术 杨庆铭 (142)
20. 髋关节假体周围骨折的评估和治疗 王 毅 (150)
21. 人工全膝置换术的围手术期镇痛方案 张 洪 杨庆国 李 静 (157)

22. 人工关节置换术后感染的诊断和治疗	刘志宏(164)
----------------------------	----------

第五篇 骨病、骨肿瘤

23. 类风湿关节炎患者骨科大手术围手术期处理	冯国璋 肖涟波 戴 号 何 勇(169)
24. 骨科大手术后深静脉血栓栓塞形成的预防	王学峰(176)
25. 骨肉瘤	李建民 谢飞彬(180)
26. 骨巨细胞瘤治疗策略及原则	杨迪生 叶招明(183)
27. 恶性纤维组织细胞瘤	沈靖南(189)
28. 造血组织肿瘤	李军民(193)
29. 尤因肉瘤	王 臻 芦 斌(202)

第六篇 手足显微外科

30. 上肢周围神经卡压	陈德松(208)
31. 手部肌腱损伤治疗的进展	洪光祥(235)
32. 踝关节不稳定	徐向阳(243)
33. 足踝部骨关节炎	王正义(254)
34. 成人获得性扁平足	王 旭 顾湘杰(261)
35. 人工踝关节置换	毛宾尧(267)

第七篇 小儿骨科

36. 儿童骨骼损伤	张 菁(277)
37. 儿童下肢成角畸形的矫正原则与技术	任秀智 杨建平(283)
38. 儿童骨与关节感染	陈博昌(288)
39. 股骨头骨骺滑脱	陈博昌(294)

骨科学研究常用的动物模型

Animal Models in Common Use for Orthopaedic Research

邓廉夫 上海交通大学医学院附属瑞金医院 上海市伤骨科研究所

动物模型是骨科研究常用的工具。在已报道的大量文献的基础上,本文针对骨科研究常用的骨折愈合、骨质疏松、骨坏死、骨关节炎和关节软骨修复等动物模型的制作过程中,动物的选择及其特点,模型的制作方法和应用等进行总结,以便为研究中对动物模型的公认性、规范性、重复性和可比性提供参考依据。

研究在骨科学领域的作用与其在所有医学领域一样,具有促进学科发展的重要地位,而实验则是达到研究目的必需的手段和途径。针对研究目的所采用的实验有多种方法,包括体外实验(如细胞培养、尸体标本、计算机模型和临床资料统计分析等)和体内实验。动物实验是研究过程中尤其在骨科研究中常用的体内实验方法,借助动物模型可了解人类相关疾病的自然进程或病理生理状况,建立新的或改进手术技能,评价与预测治疗措施的效果,具有体外实验与临床试验的桥梁作用。

骨科研究中的常用动物及其应用范围

1992~1996年间在J Orthop Res发表的所有171个骨科模型中,动物的选用率依次为兔(26.3%)、大鼠(24.9%)、狗(24.6%)、山羊(8.2%)、小鼠(4.1%)、猴(2.3%)、绵羊(1.8%)、鸡(1.8%)、猪(1.8%),还有少量其他动物。

1. 兔 是骨科研究常用的动物之一。生命期为7~8年,平均体重3~5 kg,常用于关节软骨修复、关节韧带重建、骨折或截骨术、骨再生、骨缺损修复、激素诱导性骨坏死、骨关节炎等模型的制作。由于组织工程学技术的兴起,应用兔股骨关节软骨缺损模型评价组织工程化材料的研究,在近几年越来越多。兔骨缺损模型如桡骨、颅盖骨缺损,已成功建立。

2. 大鼠 属啮齿类动物,生命期为2~3年,健康期平均21~24个月。相对于兔、狗和山羊,大鼠价格低廉,易于操控和饲养,因此常用于骨科研究,尤其在骨折、骨缺损修复、骨再生、骨或关节感染、骨质疏松、血管或周围神经替代性修复、骨植入体、骨肿瘤、肌腱和

韧带修复重建等方面。由于大鼠可用于骨科研究的各个方面,有理由认为大鼠应作为骨科研究的首选动物。

3. 犬 更接近于人的生理、解剖特征,生命周期一般为10~12年,平均体重10~25 kg。在骨折愈合、骨缺损修复、骨再生、假体感染、假体松动、骨坏死、骨质疏松、骨关节炎、半月板修复重建、韧带重建、软骨修复、脊髓损伤、骨的血管化或血管再通等研究方面,具有优势作用。

4. 山羊 生命周期一般为10~15年,平均体重50~70 kg。近年来,应用山羊进行的骨科研究越来越普遍,尤其是在前交叉韧带、骨内生方面,也可应用于骨替代材料的生物相容性、关节置换、骨折愈合、肢体延长、半月板和软骨修复等方面。相对于狗,其基础背景资料欠缺。鉴于山羊的较高等脊椎动物的属性和较温顺的特点,山羊在将来有其应用的特殊意义,但不足在于不易控制,需较大的饲养空间。

5. 绵羊 绵羊是类似于山羊的大动物,平均体重50~70 kg,生命周期一般为10~15年,分骨骼生长期和成年期,但峰值骨量的年龄不详。相对于狗和山羊,在骨科研究中的应用资料较少,但近年来有增加的趋势。在文献报道中,绵羊常用于骨缺损修复、骨质疏松、半月板修复、软骨缺损修复、骨关节炎、前交叉韧带重建、血管移植、周围神经修复和肢体延长等模型的制作。

6. 小鼠 属一种小的啮齿类动物,因其基因的可控制性,在骨骼研究方面的用途越来越多,可广泛应用于骨发育和软骨生成、骨质疏松、炎性关节炎、骨肿瘤和周围神经修复的研究。最常用于骨生成和软骨生成潜能的材料筛选。

7. 灵长类 非人类灵长类动物具有骨骼生长期和成年期的特征,峰值骨量发生在10~11岁。从科学的

角度来讲,灵长类动物是最理想的生物医学研究对象,因为灵长类最接近于人类。已用于骨质疏松、骨内生、骨或软骨修复或骨关节炎的研究。由于缺乏有用的背景材料和高昂的价格,限制了应用,仅用于一些必需的研究课题,如新的治疗骨质疏松的药物评价。

8. 猪 猪具有骨骼生长期和成年期的特征,有报道已被用于骨质疏松、股骨头创伤性骨坏死、骨和软骨骨折和干骺端填充性骨内生模型。

9. 马 由于具有较丰富的关节软骨组织,因此主要用于软骨或关节的研究,如软骨缺损修复、实验性滑膜炎和化脓性关节炎。

10. 其他 豚鼠在骨关节炎的应用很普遍,也用于创伤性骨坏死。其他动物也有时被应用,如猫用于关节骨软骨移植,仓鼠用于与植入体感染相关的研究,鸡用于脊柱侧弯或肌腱修复,或火鸡用于骨塑形等。

实验中动物的选择是说起来容易做起来难。在做决定前有许多因素要考虑,包括动物模型要趋近于人的情况,动物有益的背景资料、实效、饲养需求、价格和易操作性等。

由于动物实验是建立在以牺牲动物为基础的,因此,在建立动物模型前,应首先明确使用动物是否为必需或不可替代的;在使用动物的过程中,应以伦理标准框架为指导原则。动物在研究中的应用与伦理学家的争论可追溯到2个世纪前,这种争论一直持续并影响到现在。鉴于伦理的考量,所遵循的一般原则为“3R”原则:尽量采用体外研究的方法或低等动物替代(replacement);降低动物的使用量(reduction);精细实验操作技术和过程,以减轻对动物所造成的痛苦和非必需(refinement)。

骨折和骨缺损动物模型

尽管有关正常或异常的骨折愈合过程及其影响因素的研究已积累了诸多资料,但随技术的进步和对解决骨修复相关问题的渴望,这一领域仍吸引着众多的研究者。建立一种重复性好、可允许多中心进行结果比对的标准骨折模型及其制作方法,是骨折愈合或骨折固定研究中的首要方面。

现在,主要有四种骨折模型制作方法:手工折骨法、三点弯曲法、铡刀折骨法、骨锯或骨钳造成截骨。常用的有可自然愈合的骨折模型和骨不连模型(在一定范围意义上可视为骨缺损模型)两种。

一、用于制备骨折模型的动物

许多哺乳动物如小鼠、大鼠、兔、猫、犬、羊、猪、灵

长类和鸟类如鸡、鸽等,都可作为制作骨折愈合模型的候选动物。基于动物来源、价格和饲养条件等综合分析,大鼠、兔、羊、犬是骨折愈合研究中最常选用的动物,其股骨、胫骨、桡骨、尺骨和颅骨等是被用来造模的常选部位。

虽然鼠和兔是应用最多的动物,但在进化上与人类相差较远。在骨的构成、密度和性质等方面,犬和猪与人类较为接近,鼠则差别很大。因此建议,对一些新的药物、细胞因子或治疗方法,可先用价格低廉低等动物做初步筛选,然后再用与人类较为接近的动物做进一步的证实。另外,骨折愈合与年龄关系密切,生长期动物的骨折愈合时间比成年动物明显缩短。为减少这种误差,最好选用骨发育成熟的动物。

二、自然愈合骨折模型的制作

正常骨折自然愈合过程,据其组织学优势表现,基本可分为炎性渗出期、纤维骨痂期、软骨骨痂期和骨替代及其改建期。骨折愈合的机制因固定方式的不同而有所差异,主要包括早期直接成骨的(I期)骨愈合和间接成骨的(II期)骨愈合。对这些实验资料的认识,已成为骨折愈合模型制作目的之基础。自然愈合骨折模型的制作,主要包括闭合造模和开放造模两种方式。

1. 骨折的闭合造模方法 一般选用啮齿类小动物。现介绍一种较常用的大鼠标准骨折模型的制作方法(Bonnarens等,1984)。骨折器具由四部分组成:①框架;②动物支撑台;③撞击截断系统;④500 g的砝码。操作过程:取膝关节完全屈曲位,髌内侧切口,纵行分离股四头肌肌纤维,暴露股骨髓,髌间打孔,将一0.45 mm的内固定针由孔逆行插入股骨干并于股骨大转子处穿出;在股骨大转子处切口,分离软组织至内固定针的近端,将针屈曲90°,留3 mm的针尾,截断,埋入肌肉内,缝合切口;置动物于动物支撑台中央,使其股骨处于外展、外旋位,支撑点位于大转子和股骨髓部位;500 g的砝码由35 cm的高度下落,下降的力量通过撞击截断系统造成大鼠股骨干骨折。经X线片证实,所有的大鼠均在股骨中1/3处产生横断或短斜形骨折,无移位或移位小于1 mm。这一装置设计简单,使用方便,骨折的部位和形态可重复性好,软组织损伤小,可以使动物术后自由活动并能保持骨折的轴向稳定;骨痂标本在进行组织学和力学检查时,容易拔除内固定,是一种建立标准骨折模型的良好方法。

若以小鼠为造模对象,可先经皮胫骨内穿针,再用骨钳或手工折骨法致胫骨骨折,其骨折模型的制作更为方便,但存在骨折部位不恒定、骨折类型不统一的可能,而容易使结论出现误差。

2. 骨折的开放造模方法 在直视下将骨切开或切除大小不等的骨组织。Fars 等(1992)设计的兔桡骨骨折模型:皮肤切开暴露桡骨,在尺骨和桡骨之间放置一金属板以保护尺骨。用牙科锯在桡骨中部切除 10 mm 骨组织,保留缺损两端的骨膜,逐层缝合。

柴本甫(1962)用咬骨钳或线锯直接造成兔桡骨旋前圆肌止点远端处 3 mm 骨缺损的骨折,其骨折造模成功率 100%。骨折部位基本一致,愈合过程中所形成的骨痂多处于骨缺损的间隙,不仅骨痂大小相近,且骨痂组织易于与骨折端正常骨组织辨认,为推荐的常规骨折自然愈合模型。

除长骨骨干外,非支撑骨如颅盖骨、下颌骨和髌骨也常用来作为骨折开放造模的候选部位。在骨折开放造模以应用于骨折自然愈合研究时,造成骨缺损的大小应限制在一定限度内,否则将会发生骨不连。难以自然愈合的骨缺损的最小值,称为临界缺损值(CSD)。临界骨缺损值因不同动物、不同部位而异。长骨骨干的临界骨缺损值,当骨缺损达到自身骨干直径的 2 倍时,将会发生骨不连;颅骨和颌面骨的临界骨缺损值(CSD)见表 1。

表 1 不同动物颅骨和颌面骨的临界骨缺损值

动物	缺损部位	CSD(直径,mm)	观察时间
大鼠	下颌骨	4	10 周
大鼠	颅盖骨	8	4 周
兔	顶骨	15	24 周
兔	肩胛骨	10	10 周
猫	顶骨	25	6 月
犬	顶骨	20	6 月
小型猪	顶骨	14	16 周
羊	顶骨	18~20	12 周
恒河猴	顶骨	15	6 月
狒狒	颅盖骨	25	9 月

骨折的开放造模,可保证骨折类型均一、骨折部位一致,但需破坏骨折周围软组织和血液供应,与临床实际有所偏差。

三、骨不连模型的制作

骨折愈合是一复杂的过程,影响骨折愈合的因素众多,任何一种骨不连模型都难以也不可能全面模拟人骨不连的真实状况。针对因骨局部因素影响而引起的骨不连,现有几种动物模型较为常用。

1. 大于临界骨缺损的骨不连模型

2. 骨折不牢固内固定的大鼠骨不连模型 横行截断股骨中部,从股骨大转子后钻孔入髓腔,扩髓孔至 11 mm;7 mm 钢丝作为髓内针不牢固固定骨折;烧灼骨折处近端和远端各 2 mm 的骨膜。术后即进行无保护性承重,术后所有的大鼠均发生骨不连。

3. 限制或去除参与骨折修复因素的兔胫骨骨不连模型 在胫骨中、下 1/3 交界处横行截骨,同时切除骨折近、远断端的骨膜,扩髓后逆行插入髓内针;用纵行剖开的硅胶管包绕骨折部位,钢丝环扎固定硅胶管。所有的动物经检测均形成了萎缩性骨不连。这一模型容易制作,髓内针固定可以使实验动物完全承重并可限制骨折移位。

4. 骨折端间软组织嵌入的大鼠胫骨骨不连模型 三点屈曲法致胫骨骨折,用手术方法将胫前肌嵌至骨折断端之间,术后 6 周组织学检查发现,两骨折端处有较多的骨痂形成,但缺乏桥接性骨痂。这一骨不连模型操作简单,可重复性强,不需要剥离骨膜和手术截骨。

多数骨折模型可采用内固定,但鉴于动物四肢支撑体重的特性,尤其单一桡骨、尺骨或腓骨、胫骨的骨折模型,因有对称骨的支撑,小动物的造模骨一般不需特殊固定。外固定支架仅常用于大动物如犬、羊等。

四、骨折模型在研究中的选择

动物模型被广泛用于骨折愈合的各个方面,从治疗骨折的药物到组织工程材料。理想的动物模型应能够完全和真实地模拟人类的发病机制,但这种理想化的模型是不存在的,每一种(个)模型都有它的优点和缺点。因此,动物骨折模型的选择没有固定的模式,可根据研究的目的、客观条件等方面,尽可能做出最佳选择。

一个动物模型是否有用,主要取决于研究目标。如以某种药物或细胞因子等对骨折愈合的影响为目的,可选用闭合性骨折造模的方式,因为这种造模方式软组织损伤小,又可以保留骨折局部的血肿,与临床实际更为接近;如果以内固定对骨折的影响或植入假体等为研究目的,则只能选择开放性造模。从模型的制作上,小的啮齿类动物做截骨术比较困难,而制作闭合性骨折模型则相对容易,大型动物恰恰相反。

五、骨折模型的评价方法

1. X 线 X 线是评价骨折愈合最基本的方法。对于长骨骨折愈合参数如骨膜反应(骨痂形成)、断端连接质量、骨塑形等,可依据 X 线评分予以定量(表 2)。