

# 一种建立股骨骨折镁合金髓内针固定模型的方法研究

张彦歌 肖向宇 王景帅 曹海营 金宇\*

承德医学院附属医院创伤骨科 河北 承德 067000

**摘要:**目的 探讨将镁合金髓内针打入髓腔制作股骨骨折内固定模型方法的可行性。方法 在SD大鼠右侧股骨中段制作1/2的骨折线,剩余部分人为离断,然后,由股骨远端髁间窝将镁合金髓内针(以下简称:镁针)从远端打入到股骨近端,制成骨折内固定模型。模型制备后,观察大鼠肢体活动状况、X线以确定骨折线及髓内针的位置,8周后处死所有大鼠,行大体解剖肝、肾组织行HE染色后观察其镜下表现。结果 8周后30只SD大鼠均存活,患肢未发生畸形、感染现象,X线下均显示骨折固定良好,植入一侧的股骨相较未植入一侧明显增粗,骨量增多。肝肾重要脏器组织形态结构未见异常。结论 利用镁合金髓内针固定股骨骨折是一种稳定可靠、可以在基础研究中推广使用的建模方法。

**关键词:** 镁合金; 骨折内固定; 动物模型; 病理

由于交通和建筑工业的进步以及老龄化人口的增加<sup>[1]</sup>,骨折的发生率急剧增加,给家庭和社会造成了沉重的经济负担。在美国,每年有30多万老年人因股骨骨折而住院治疗<sup>[2]</sup>。而股骨作为下肢最主要的承重骨之一<sup>[3]</sup>,其骨折的治疗方式通常需采取手术,以外固定和内固定为主,在内固定中,当以骨板和髓内钉的使用为最多,而髓内钉的使用又可以保护骨折端血液供应,因此在临床上得到广泛应用<sup>[4]</sup>。

镁基材料作为新一代骨植入材料,因其优异的生物相容性、可降解性和成骨活性而受到广泛关注。在过去的30年里,中、德、韩三国也对镁金属的骨科器械或植入物进行了测试,以固定骨折或骨瓣。这些基于镁的骨植入物已被这三个国家的食品药品监督管理局批准用于临床<sup>[5]-[7]</sup>。虽然镁基植入物在治疗肌肉骨骼系统疾病中显示出了巨大的潜力,但仍存在一些问题。植入后,由于镁基植入物在生理环境中存在的应力和大量的氯离子,表现出较高的腐蚀敏感性和不均匀的腐蚀行为。材料的过快降解还会释放出过多的离子和过量的氢气,从而影响植入物的局部微环境。因此,有必要研究这些植入物在动物模型中的安全性和有效性。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

本实验采用的实验动物为6-8周龄、体重250~300g的雄性SD大鼠,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,实验动物许可证编号:SCXK(京)2019-0008。

### 1.2 实验仪器

如下表。

### 1.3 材料的制备

在SPF级清洁屏障环境中,将一只大鼠麻醉之后右后

仪器名称	供应商
手术器械	晓雅居家生活馆
髓内针	燕山大学亚稳材料国家重点实验室
充电式电钻	SIEPEM官方旗舰店
动物剃毛器	爱之美电器旗舰店

肢大腿备皮消毒,术野铺洞巾,切开皮肤、皮下组织,钝性分离股骨周围肌群,以暴露股骨干,在股骨干最窄周径处以圆锯横断,随之测量并记录股骨干髓腔横径,以及整段股骨的长径,以此作为植入物的规格尺寸;获得植入材料的数据之后,委托燕山大学亚稳材料国家重点实验室彭秋明教授课题组制备出成品并进行性能表征,根据化工材料属性初步筛选出表征良好的合金配比进行试验。最后得到MgCaMn合金进行模型制作试验。

### 1.4 SD大鼠股骨骨折内固定模型的制备

造模流程:30只SPF级SD大鼠,术前4h禁食水,

1.4.1 用3%的异氟烷对大鼠进行诱导麻醉,之后给与维持麻醉,麻醉过程时刻关注大鼠状态并注意保暖;

1.4.2 将大鼠左侧卧位固定于实验操作台上,右后肢备皮,备皮范围延至膝关节周围,碘伏消毒术野周围5-8cm,消毒3遍后铺无菌洞巾。确定大鼠股骨中段位置,于此处行2cm的横行切口,逐层切开皮肤、皮下组织及筋膜,钝性分离肌群,暴露股骨中段,不去除骨膜;

1.4.3 选取右侧膝关节外侧髌韧带旁皮肤做一长1cm切口,纵行推开髌韧带,显露股骨髁间窝,在髁间窝面中点处

用 1.0 医用克氏针沿股骨长轴平行钻孔，进针时确保准确进入髓腔，插入股骨近端停止进针，而后，退出克氏针；

1.4.4 用圆锯锯开股骨横径 1/2，边锯边用生理盐水冲洗，剩余部分人为离断，制作一个近似自然骨折的骨折线；

1.4.5 然后，进行股骨骨折内固定，将髓内针沿钻孔打入髓腔以固定远折端与近折端，越过骨折线，使两端进针长度一致，剪除股骨远端克氏针外露部分，确保断面不影响膝关节活动，将髌韧带复位，完成骨折内固定；

1.4.6 使用医用生理盐水冲洗骨折面、骨孔周围组织 3 遍，用纱布擦干，髌韧带缝合复位后，逐层缝合切口，造模完成；

1.4.7 术后连续 3 天内注射青链霉素混悬液预防感染。以上操作于中心实验室动物房完成。

### 1.5 骨折内固定模型验证

建模完成后，术后一天对骨折部位的股骨行 X 线检查，确保植入物在髓腔合适位置，选取植入成功的 SD 大鼠继续动态观察，并记录患肢活动情况、局部气肿形成以及禁食水情况。8 周后全部实验动物行 X 线检查，由临床高年资骨科医师对影像学资料进行评估。然后将实验大鼠 3% 异氟烷气麻后脱颈法处死，解剖获取肝、肾组织病理标本行 HE 染色，于显微镜下观察肝、肾组织形态学病理改变。

## 2 结果

### 2.1 实验动物一般状况

术后 3 天大鼠患肢活动无明显异常，伤口清洁干燥无感染现象。实验期间，从一般生理状态、影像学评估，全部实验动物均显示建模成功。

### 2.2 X 线检查

术后 8 周，所有 SD 大鼠股骨 X 线检查均显示骨折部位骨折线模糊，骨折局部骨痂生长，皮质骨量增多、股骨周径见增粗，髓腔内植入物轮廓可见，位置良好，几乎所有实验大鼠骨折部位周围软组织肌肉间隙内有积气现象，但不影响动物的生存。（见图 C）

### 2.3 组织学检查

术后 8 周时，组织学 HE 染色显示：肝、肾重要脏器未发现坏死或变形等明显形态学改变，提示无明显毒性。（见图 D、E）可见大量的软骨向新生骨转化，连接骨缺损区，与自身骨组织有很好的融合。这些结果表明，在试验期应用镁合金髓内针固定骨折是安全的。

## 3 讨论

一直以来，人们都在期待一种既可促使骨折愈合，又对机体没有损害、不需要二次手术取出的骨修复材料，而这样一种材料在进入临床之前，势必要在一个能够模拟人体骨折愈合的实验动物模型之上建立研究<sup>[8]</sup>。目前，有许多动

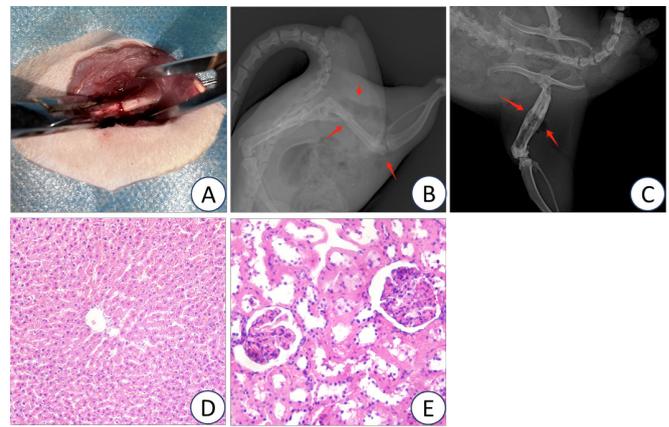


图 1 股骨骨折内固定模型的制作和检测

A. 经股骨髁间窝髓内固定骨折；

B. 术后 1 天 X 线示镁合金髓内针在髓腔内合适位置；

C. 第 8 周 X 线示髓内针轮廓依旧可见；

D. 8 周时肝脏组织中肝小叶形态结构；(HE, ×40)

E. 8 周时，肾脏组织中肾单位的组织学表现；(HE, ×40)。

物模型用于评价骨植入物，然而，我们在动物模型的选取中，首先必须考虑生理和病理上与人类的相似性、造模的可操作性及在相对短的周期内能观察到造模后实验动物的差异性<sup>[9]</sup>。理论上选择犬、猪、羊等大中体型动物往往更接近人的骨代谢机制，更能模仿人骨愈合微环境，制作模型后 X 线下骨折线更清楚，故大中动物模型是评估骨重建方法非常有用的临床前模型<sup>[10], [11]</sup>。然而大中型动物存在成本过高、购买及饲养均需投入大量人力和物力等问题，故较难以进行大批量造模。况且实验动物体型越大，自我恢复速度越慢，实验周期越长，不利于研究者在短周期内对骨折断端骨痂生长情况的观察，所以在模型动物的选择大中型动物并不常见。而小动物模型如大鼠、兔等因获取容易、成本低、伦理接受程度高，经常被用于各种在体骨再生研究的评估。

所以本研究选取 SD 大鼠进行造模，一是由于大鼠饲养周期短，可操作性和重复性强，可在短期内获取到镁合金在体生物安全性的观察指标；二是植入大鼠股骨内的镁针也相应的比较细，可短时间内了解到镁金属的腐蚀降解情况以及机械支撑强度。过去 30 年中，国内外报道了诸多实验动物骨缺损模型，其中颅骨缺损、长骨缺损、部分皮质缺损和松质缺损是最常用的，长骨骨折模型可以用来评估生理负荷下的材料性能，这更接近临床条件，股骨干骨折对镁及其合金材料的临床应用是一个巨大的挑战，因为在承重部位对机械支撑的要求很高；由于镁或其合金的机械强度远低于钛或不锈钢，故将其用于承重骨折部位的研究还是相对较少，但也有研究者用一种含 2% 银的镁合金 (Mg2Ag) 组成的髓内钉来固定小鼠的股骨干骨折，结果显示出该髓内钉有利于

骨痂的形成,并提供了足够的机械支撑,以促进骨折愈合,而无需二次手术取出<sup>[12]</sup>。虽然镁基骨科植入物已显示出其支撑重型承重部位骨折的潜力,但在完全愈合前的降解时间内,其机械完整性无法得到保证。因此,国内外研究学者已经发展了各种策略来改善镁基植入物的降解和力学性能,包括合金化和表面改性;这些方法可能会扩大镁基材料的使用。

在造模的方法上,有研究学者使用标准化的重物下坠式铡刀,通过动能传递造成股骨中轴闭合性骨折和相关软组织损伤。铡刀的钝刃与右股骨外侧中点的肢体纵轴正交。然后将铡刀从标准高度落下,诱发骨折<sup>[13]</sup>。此种方法虽然可以做到近似自然骨折,但这种下坠所产生的力度可能会将骨质破坏、髓腔压瘪,导致造模失败,另外对周围软组织的损伤以及骨膜的破坏很可能会影响骨愈合。而用圆锯锯1/2的骨折线,剩余部分人为离断,再通过髓腔内固定的方式制作骨折内固定模型,对骨折部位周围血供及软组织损伤影响较小,可以很好的排除其他因素的干扰,只研究镁合金植入物对骨愈合的作用,并且只要牢固固定,骨折断端很少发生旋转,手术切口也可以做到很小,对实验动物伤害降到最低,因此,是基础研究中一种值得推广造模方式。

本实验以SD大鼠股骨干制造骨折模型,将镁合金髓内钉经股骨髁间窝穿入髓腔内,以固定骨折断端;8周后X线观察到骨折线模糊,骨折局部有骨痂生长,骨折局部虽有少量气肿形成,但不影响骨形成以及实验大鼠的存活;病理可见软骨细胞向成骨细胞转化,为骨折的二期愈合状态,证明该造模方法可行,同时为骨折愈合研究提供有效的观察指标。

#### 参考文献:

[1] Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, et al. Excess Mortality Following Hip Fracture: A Systematic Epidemiological Review. *Osteoporos Int* 2009, 20(10), 1633 - 1650.

[2] Steiner C, Elixhauser A, Schnaier J. The Healthcare Cost and Utilization Project: An Overview. *Eff Clin Pract* 2002, 5(3), 143 - 151.

[3] Huang S, Wang B, Zhang X, et al. High-Purity Weight-Bearing Magnesium Screw: Translational Application in the Healing of Femoral Neck Fracture. *Biomaterials* 2020, 238, 119829.

[4] Aneja A, Teasdall RJ, Graves ML. Biomechanics of Osteoporotic Fracture Care: Advances in Locking Plate and Intramedullary Nail Technology. *Journal of Orthopaedic Trauma* 2021, 35(5), S1 - S5.

[5] Chaya A, Yoshizawa S, Verdelis K, et al. In Vivo Study of Magnesium Plate and Screw Degradation and Bone Fracture Healing. *Acta Biomaterialia* 2015, 18, 262 - 269.

[6] Lee J-W, Han H-S, Han K-J, et al. Long-Term Clinical Study and Multiscale Analysis of in Vivo Biodegradation Mechanism of Mg Alloy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016, 113(3), 716 - 721.

[7] Zhao D, Huang S, Lu F, et al. Vascularized Bone Grafting Fixed by Biodegradable Magnesium Screw for Treating Osteonecrosis of the Femoral Head. *Biomaterials* 2016, 81, 84 - 92.

[8] Taguchi T, Lopez MJ. An Overview of de Novo Bone Generation in Animal Models. *Journal Orthopaedic Research* 2021, 39(1), 7 - 21.

[9] Ma Z, Liu B, Li S, et al. A Novel Biomimetic Trabecular Bone Metal Plate for Bone Repair and Osseointegration. *Regenerative Biomaterials* 2023, 10, rbad003.

[10] Rössig C, Angrisani N, Helmecke P, et al. In Vivo Evaluation of a Magnesium-Based Degradable Intramedullary Nailing System in a Sheep Model. *Acta Biomaterialia* 2015, 25, 369 - 383.

[11] Jing X, Ding Q, Wu Q, et al. Magnesium-Based Materials in Orthopaedics: Material Properties and Animal Models.

[12] Jähn K, Saito H, Taipaleenmäki H, et al. Intramedullary Mg2Ag Nails Augment Callus Formation during Fracture Healing in Mice. *Acta Biomaterialia* 2016, 36, 350 - 360.

[13] Schlundt C, El Khassawna T, Serra A, et al. Macrophages in Bone Fracture Healing: Their Essential Role in Endochondral Ossification. *Bone* 2018, 106, 78 - 89.

基金项目: 2020年承德市科学技术研究与发展计划项目(202006A163)。

#### 作者简介:

张彦歌(1994.02-),男,山西省吕梁市,汉族,硕士研究生,研究方向:新型可降解医用金属。

\*通讯作者:金宇,男,河北省承德市,满族,硕士研究生,主任医师,行政主任,研究方向:复杂骨折的诊治以及骨科疑难症的处理。