

闭合性胫骨骨折兔模型的建立与评估

张伟¹, 梁欢¹, 黄致超², 赵锐锋³, 钟红刚⁴, 陈卫衡¹, 马玉峰¹

(1. 北京中医药大学第三附属医院骨伤科中心, 北京 100029; 2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 3. 北京化工大学材料科学与工程学院先进弹性体材料研究中心, 北京 100029; 4. 中国中医科学院骨伤研究所, 北京 100700)

【摘要】 目的: 探讨改良设计的三点弯曲骨折装置用于建立闭合性胫骨骨折兔模型的效果。方法: 选取 6 月龄 SPF 级健康雄性新西兰兔 40 只, 体质量 2.5~3.0 kg, 制备闭合性胫骨骨折兔模型, 并于术后 6 周进行模型验证。预造模组 5 只, 造模前未行临时外固定, 后以改良设计三点弯曲骨折装置进行骨折; 正式造模组 35 只, 造模前行穿针及夹板外固定, 后以改良设计三点弯曲骨折装置进行骨折。于术后 2 h 及 4、6 周行影像学、组织病理学评估骨折模型情况及愈合进程。结果: 造模后 2 h, 预造模组呈不同程度的斜行骨折且断端明显移位; 正式造模组除 1 只粉碎性骨折, 2 只弯曲蝶形骨折, 2 只未显示明显骨折线外, 其余均呈简单横行及斜行骨折, 断端无明显移位。根据判定标准, 模型成功率为 85.71%。造模后 4 周, 实验兔固定针及夹板位置良好, 骨折对位对线良好, 骨折线已模糊不清, 骨折端周围可见大量连续骨痂生长, 骨痂密度较高。造模后 6 周, 镜下见骨折处大量粗大的新生骨小梁, 边缘成骨细胞附着并见少量巨噬细胞, 膜内成骨区域为编织骨阶段, 骨折处髓腔已部分再通, 骨痂处于吸收塑形阶段, 可见大量破骨细胞。X 线显示骨折线几乎消失, 髓腔部分已通, 周围见外骨痂减少, 骨痂处于塑形期, 骨皮质连续。提示骨折模型呈二期愈合。结论: 改良三点弯曲骨折装置可建立稳定的闭合性胫骨骨折兔模型, 且操作简便, 符合骨折愈合相关基础研究对闭合性骨折模型的要求。

【关键词】 闭合骨折; 胫骨骨折; 改良设计的三点弯曲骨折装置; 外固定; 兔

中图分类号: R332

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2023.07.013

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Establishment and evaluation of rabbit model of closed tibial fracture

ZHANG Wei¹, LIANG Huan¹, HUANG Zhi-chao², ZHAO Rui-feng³, ZHONG Hong-gang⁴, CHEN Wei-heng¹, MA Yu-feng¹
(1. Osteopathology Center, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Graduate School of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Advanced Elastomer Materials Research Center, School of Materials Science and Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China; 4. Institute of Orthopaedic and Traumatology, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

ABSTRACT Objective To explore the effect of a modified three-point bending fracture device for establishing a rabbit model of closed tibial fracture. **Methods** The model of closed tibial fracture was established in 40 6-month-old male New Zealand white rabbits with a body weight of 2.5 to 3.0 kg, and the model was verified at 6 weeks after operation. Five rabbits underwent pre modeling without temporary external fixation before modeling, and then were fractured with a modified three-point bending fracture device; 35 rabbits underwent formal modeling. Before modeling, needles were inserted, and splints were fixed externally, and then the fracture was performed with a modified three-point bending fracture device. The fracture model and healing process were evaluated by imaging and histopathology at 2 hours, 4 weeks, and 6 weeks after operation. **Results** Two hours after modeling, the prefabricated module showed oblique fracture in varying degrees and the broken end shifted significantly; Except for 1 comminuted fracture, 2 curved butterfly fractures and 2 without obvious fracture line, the rest were simple transverse and oblique fractures without obvious displacement in formal modeling group. According to the judgment criteria, the success rate of the model was 85.71%. Four weeks after modeling, the fixed needle and splint of the experimental rabbits were in good position, the fracture alignment was good, the fracture line was blurred, many continuous callus growths could be seen around the fracture end, and the callus density was high. Six weeks after modeling, many thick new bone trabeculae at the fracture, marginal osteoblasts attached, and a small number of macrophages were seen under the microscope. The intramembrane osteo-

基金项目: 北京中医药大学新教师启动项目(编号: 2020-JYB-XJSJJ-058); 首都卫生发展科研专项项目(编号: 首发 2020-2-7036)

Fund program: Found of New teacher start-up project of Beijing University of Chinese Medicine(No. 2020-JYB-XJSJJ-058)

通讯作者: 马玉峰 E-mail: mayufeng6708@163.com

Corresponding author: MA Yu-feng E-mail: mayufeng6708@163.com

genesis area was in the preparation bone stage, the medullary cavity at the fracture had been partially reopened, the callus was in the absorption plastic stage, and many osteoclasts were visible. The X-ray showed that the fracture line almost disappeared, part of the medullary cavity had been opened, the external callus was reduced around, the callus was in the plastic stage, and the bone cortex was continuous. It suggests that the fracture model showed secondary healing. **Conclusion** The improved three-point bending fracture device can establish a stable rabbit model of closed tibial fracture, and the operation is simple, which meets the requirements of closed fracture model in basic research related to fracture healing.

KEYWORDS Closed fracture; Tibial fracture; Improved three-point bending fracture device; External fixation; Rabbit

骨折的位置、损伤机制和相关的软组织创伤各不相同。在设计用于研究骨折愈合的实验时,必须仔细控制这些变量,显然需要标准的实验性骨折模型。目前开放性截骨术造模法可以控制骨折的角度及位置,制备的动物模型比较统一^[1],但由于骨膜、软组织及骨髓腔被破坏,骨折愈合缓慢甚至不愈合^[2-3]。此外,因骨面被光整地切割,骨折断端易产生微动,增加了骨折愈合的不稳定,继而出现不同的愈合反应^[4]。因此,开放性骨折模型模拟接近临床环境的骨折过程较困难,在基础研究中选用较少^[5]。相比之下,闭合性骨折造模法更接近临床。早期的闭合性骨折模型是通过手动加载产生;后期多在 Hiltunen 标准闭合性小鼠胫骨骨折模型^[6]和 MARTURANO 等^[7]的改良小鼠股骨骨折模型基础上改进和简化^[8]。但因实验动物个体间体形及质量差异,砝码下落形成的冲量造成的骨折因位置和构造而异^[9],几乎不可能精确控制所施加的力^[10]。三点抗弯试验是经典的骨伤生物力学测试方法^[11]。在工程材料学上三点弯曲试验主要用于获得材料的力学常数,如弹性模量、破坏应力或破坏应变等。其在骨科实验中主要用于评价骨的整体功能^[12]。2021 年 1 月至 2021 年 4 月,本实验选取雄性新西兰兔为模型动物根据经典三点抗弯试验中万能试验机动能产生原理,在标准闭合性胫骨骨折模型基础上改进,将砝码自由落体形成的冲量^[6]设计为匀速直线运动的动能,并将髓内针内固定改为夹板临时外固定,通过影像学、组织病理学评估骨折模型情况及愈合进程。以期建立一种可再现骨折 II 期愈合、符合骨折外固定相关基础研究要求的闭合性骨折模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级健康雄性新西兰兔 40 只,6 月龄,体质量 2.5~3.0 kg,由北京昌扬西山养殖中心提供(行政许可证:SCXK 京 2016-0007,质量合格证号:No. 110329210100000664)。饲养于中国中医科学院中药研究所 SPF 级的大动物实验室,单笼饲养,温度 20~22℃,湿度 40%~60%,12 h 光照,清洁级饲料,自由摄食饮水。依照中华人民共和国科学技术部 2006 年

颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》处置实验动物,严格遵循中国中医科学院中药研究所动物实验福利伦理审查要求(伦理审查编号:AN-1001-2021C001)。

1.2 理论基础

基于物理学基础、断裂力学和骨生物力学,考虑了冲击质量、冲击速度、两个骨折砧之间的距离和允许穿过股骨皮肤表面的深度四个参数^[7]。碰撞质量和速度的关系式为动能方程 $E_k = \frac{1}{2}mv^2$ (1)。在以往

研究中,动能负荷对皮质骨的影响与骨折类型直接相关^[13]。MOTT^[14]提出动能负荷与应变能释放和应力波传播相关,通过对 Mott 应变能关系中被积函数的重新排列和求解,得到以下方程: $V = \sqrt{\frac{(2K)EkE^2}{\rho\alpha^2\sigma^2}}$ (2),

其中, V 是应力波的速度, k 是几何材料常数, E_k 是动能, E 是材料的弹性模量, ρ 是材料的密度, α 是裂纹长度, σ 是应力波的振幅。材料的临界应力波速水平高于该水平时,由于材料移动时间不足,可能会发生粉碎性或斜向断裂^[15]。在骨折实验中 2 个重要的几何参数是三点弯曲铁砧之间的“距离”和撞针穿透的“深度”。铁砧间距是断裂所需动能的主要决定因素,增加砧分离距离会降低骨折所需的能量。此外,深度是必要动能水平的第 2 个决定因素^[16],非常低的深度值需要较高的动能。

1.3 设备结构

参照 Ari Hiltunen、Marturan、Joseph E 的鼠骨折装置结构和三点弯曲测试中万能试验机的动能产生原理,加以改进及简化。改良装置主要由力学传导、动物支持、装置连接三部分构成(图 1a)。装置的改进包括:(1)动能载荷:将一定高度自由落体动能^[7,16]改为万能试验机型的匀速下降动能^[12]。(2)深度控制:将不控制深度的自由落体改为手动控制加载点位移。(3)固定形式:将穿髓腔的髓内针临时内固定改为夹板临时外固定。装置起始参数设置参照家兔胫骨的三点弯测试(表 1)^[12]。

1.4 兔骨折模型制作

一位术者右手抓颈部毛皮提起兔、左手托其臀

表 1 改良三点弯曲骨折装置起始参数^[6]

Tab.1 The starting parameters of the modified three-point bending fracture device^[6]

骨折参数	测试值
加载力量/kg	48
加载速度/(mm·min ⁻¹)	5
砧间距离/mm	30
有效穿透深度/mm	2.74

部,将左胫骨固定于闭合骨折固定器卡槽内,设定两调节铁砧的距离为 30 mm,目标加载点位于两铁砧的中点。另一位术者以 48 kg 的旋转力加载于转盘,通过运动传导芯使刀头自接触皮肤表面无形变点开始以 5 mm/min 的速度缓慢下降,继续旋转待听到接触点“咔”响后,停止下降并逆时针旋转转盘、升起刀头,取出术侧下肢(图 1)。

1.5 X 线及组织学观察

于造模后即刻进行 X 线检测评估造模情况。对造模成功的 30 只兔模型,于固定后 2 h 及 4、6 周 X 线检测,观察固定后骨折断端愈合情况。实验兔仰卧固定拍摄正位 X 线片,双侧下肢中立位,双膝关节屈曲 45°;侧卧固定拍摄侧位 X 线片,健侧屈髋屈膝 135°,患侧下肢伸直。X 线参数(照射电压:60 kVp;照射电流:250 mA;照射量:32 mAs;照射时间:128 ms)。3 名观察者进行骨折愈合状况半定量评定;如有异议,通过讨论最终达成一致意见为准(图 2)。于固定后 6 周,将胫骨标本于骨折部上下方各 1 cm 处锯断,10%福尔马林固定备用。石蜡切片脱蜡至水,苏木素染色,伊红染色,脱水封片后显微镜镜检并对图像采集分析。

2 结果

2.1 X 线观察结果

2.1.1 X 线观察及造模成功率 40 只实验兔中 5 只预造模(骨折造模前未行穿针及夹板临时外固定);35 只正式造模(骨折造模前进行穿针及夹板外固定)。造模拍摄完毕后即可于笼内自由活动。术后 2 周,进食良好、伤口愈合可,无红肿、渗血等感染征象,无死亡。预造模 5 只 X 线呈不同程度的斜行骨折且断端明显移位(图 3a-3d);正式造模的 35 只中有 1 只呈粉碎性骨折,2 只呈弯曲蝶形骨折,2 只在正

侧位片上均未显示明显骨折线;其余均呈简单横行及斜行骨折,断端无明显移位(图 3e-3h)。以术后即刻的正侧位 X 线均呈简单横行或斜行骨折,断端无明显移位,且术后 3 d 内一般情况可,表明造模成功。根据判定标准,本实验采用改良骨折装置正式造模,制备胫骨闭合稳定型骨折兔模型的成功率:(35-5)/35×100%=85.71%。

2.1.2 骨折愈合的 X 线观察 术后 2 h 及 4、6 周对实验小鼠进行 X 线拍摄观察。术后 2 h,实验兔正侧位 X 线均无骨痂生成(图 4a-4d)。术后 4 周,实验兔固定针及夹板位置良好,骨折对位对线良好,骨折线已模糊不清,骨折端周围可见大量连续骨痂生长,骨痂密度较高(图 4e-4h)。术后 6 周,实验兔骨折线

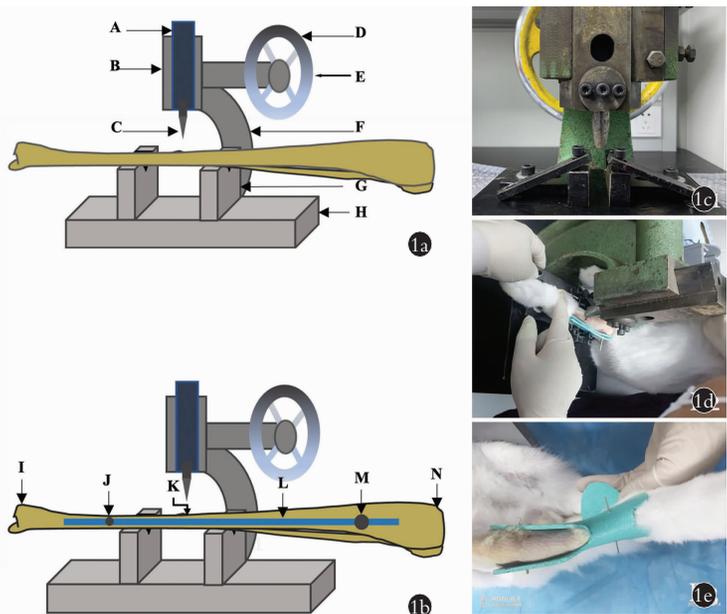


图 1 闭合骨折造模过程 **1a**. 闭合骨折造模装置:A,系统升降芯;B,升降外轨;C,钝刀头;D,载荷转盘;E,运动传导芯;F,支持臂;G,截矩调节铁砧;H,底座 **1b**. 骨折造模示意图:自由落体改为匀速下降动能,并于骨折前进行穿针及夹板临时外固定。N,胫骨近端前侧;I,胫骨远端前侧;M,克氏钉固定点;J,针刀固定点;L,临时外固定夹板;K,目标骨折点 **1c**. 改良骨折装置实物图 **1d**. 进行穿针及夹板临时外固定后,采用骨折装置进行骨折造模 **1e**. 骨折造模后采用外固定法正式固定(以杜仲胶夹板外固定为例)

Fig.1 Closed fracture modeling process **1a**. Modeling device of closed fracture. A was system lifting core;B was lifting outer rail;C was blunt cutter head;D was load turntable;E was motion conduction core;F was support arm;G was adjusting anvil of cutting moment,H was lampstand **1b**. Schematic diagram of fracture modeling;the pulse source was changed from the kinetic energy of free-falling motion into that of uniform lifting motion. The needle and splint were used for temporary external fixation before fracture. N was proximal anterior tibia; I was distal anterior tibia; M was Kirschner wire fixation point; J was acupotomy fixation point; L was temporary external fixation splint; K was target fracture point **1c**. Physical drawing of improved fracture modeling **1d**. After the needle insertion and splint temporary external fixation, the fracture model was made with the fracture device **1e**. After fracture modeling, the splint external fixation was used for formal fixation (Taking Gutta-percha splint external fixation as an example)

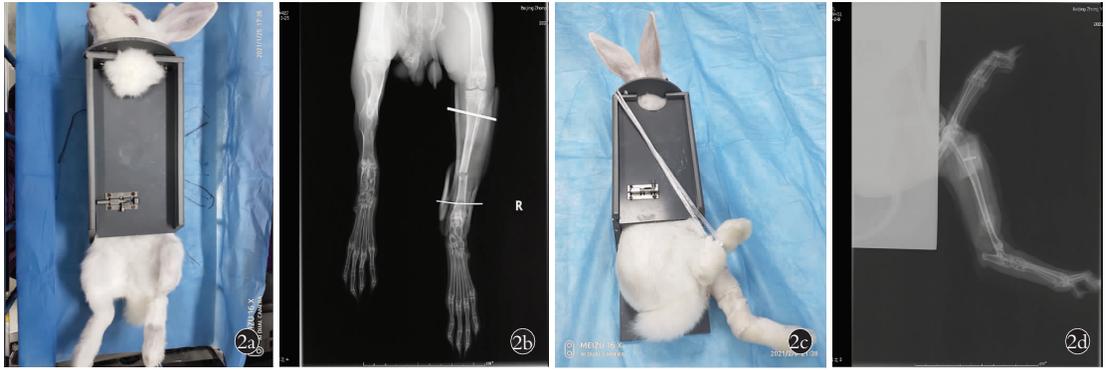


图 2 拍摄体位及图像 2a. 正位 X 线拍摄体位(仰卧位固定) 2b. 正位 X 线图像 2c. 侧位 X 线拍摄体位(侧卧位固定) 2d. 侧位 X 线图像
 Fig.2 Body position and image during shooting 2a. AP X-ray shooting position (supine fixed) 2b. X-ray image of anteroposterior position 2c. Lateral X-ray shooting position (lateral lying position fixed) 2d. X-ray image of lateral position



图 3 兔胫骨骨折类型的 X 线判断 3a,3b,3c,3d. 预造模的侧位 X 线可见不同程度的斜行骨折且断端移位 (3a、3d 呈斜行伴轻微螺旋形骨折) 3e,3f,3g,3h. 正式造模成功的侧位 X 线可见兔骨骼形态清晰可见,骨折肢体局部结构明了、骨折线清晰,呈简单横行及斜行骨折,断端无明显移位

Fig.3 X-ray evaluation of tibial fracture types in rabbits 3a,3b,3c,3d. Lateral X-rays of pre modeling showed different degrees of oblique fracture and displacement of broken ends could be seen (3a and 3d were oblique with slight spiral fracture) 3e,3f,3g,3h. Lateral X-rays of formal modeling showed the shape of the rabbit bone was clear, the local structure of the fracture limb was clear, the fracture line was clear, it was a simple transverse and oblique fracture, and the broken end had no obvious displacement

几乎消失,髓腔部分已通,周围见外骨痂减少,骨痂处于塑形期,骨皮质连续(图 4i-4l)。

2.2 骨折愈合的组织学观察

术后 6 周,膜内成骨区域为编制骨阶段,骨折处见粗大的新生骨小梁,其边缘可见大量立柱状成骨细胞附着(深蓝箭头),并见少量巨噬细胞(黄色箭头),小梁间隙缩小、逐步融合形成板层骨,骨板陷窝内充盈大量骨细胞(蓝色箭头),骨折处髓腔已部分再通,骨痂处于吸收塑性阶段,可见大量破骨细胞(白色箭头)(图 5)。

3 讨论

骨折模型对研究骨折愈合过程,优化骨折治疗方案至关重要^[17-18]。研究接近闭合性骨折发病过程的骨折模型,对于优化中医骨伤技术的治疗方案、揭示中医骨伤方案的起效机制,提高其临床疗效和安全性至关重要。目前,国际上用于闭合型骨折模型的动物主要为大鼠^[19]、小鼠^[20]、兔^[21]等;早期的造模装置为 Einhorn 自由落体打击器^[4],即应用砝码自由落体,利用锤击装置造成固定部位骨折。该法操作便捷,对周围软组织及血运状况影响较小,能够真实地



图 4 术后不同时期骨折愈合的代表性影像图像 4a,4b,4c,4d. 固定 2 h 后的正侧位 X 线(矩形框示) 4e,4f,4g,4h. 模型固定 4 周后的正侧位 X 线(多边形框示) 4i,4j,4k,4l. 模型固定 6 周后的正侧位 X 线(椭圆框示)

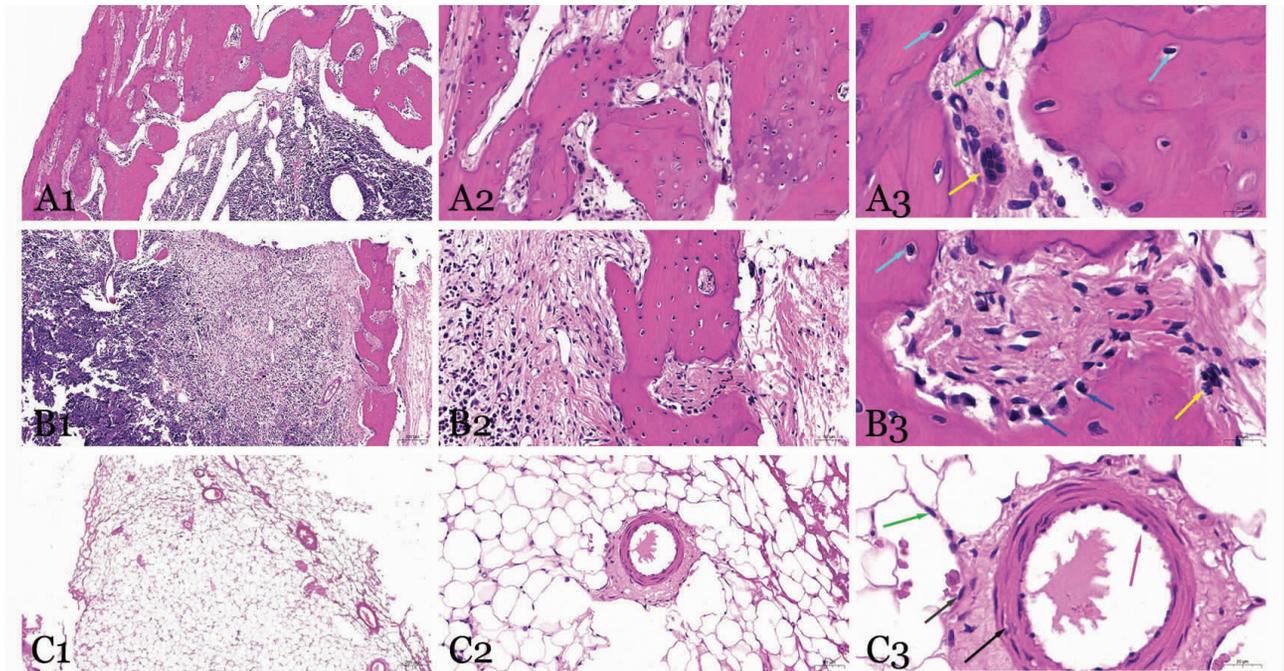
Fig.4 Representative images of fracture healing at different stages after operation 4a,4b,4c,4d. AP and lateral X-rays at 2 hours after fixation(rectangular frame) 4e,4f,4g,4h. AP and lateral X-rays at 4 weeks after fixation(polygon frame) 4i,4j,4k,4l. AP and lateral X-rays at 6 weeks after fixation(oval frame)

反映骨组织修复过程。此后,各学者在此基础上不断改进。如通过在上下钢板间加入弹簧,有效减少钝骨刀下落对周围软组织的损伤^[22-23];改变组合砝码质量或下落高度来适应不同大小的动物;调整植入髓内针直径大小,尽可能充满髓腔,降低旋转不稳定的发生率;控制骨刀的下落运动距离不超过造模骨直径的 1/2^[24]。

改进后的自由落体打击器虽然在骨折的动能、位置、距离等有所控制,但仍存在局限:(1)自由落体造模装置主要适用动物对象为鼠类,而因鼠的体型限制,在研究骨折固定或外治法愈合的实验中较局限;并且对髓内针固定,不同学者存在极大争议。(2)有研究认为髓内植入物可能破坏骨髓组织并且影响髓内血液循环,但不影响骨折修复过程;也有研究表明植入物对骨折局部和全身产生的效应也许有助于骨形成^[25]。但髓内针的植入会部分影响整体骨的力学性质,正如 BONNARENS 等^[9]的研究认为应用髓内针固定模型在评估骨折愈合状况时,实验设

计需增加单纯植入髓内针组,无疑增加实验动物的数量及成本。鉴于上述局限,本实验根据物理学基础、断裂力学和骨生物力学原理,针对冲击质量、冲击速度、三点弯曲“距离”和撞击“深度”4 个参数,在落体打击装置和三点弯曲装置基础上进行了进一步改进:(1)动能载荷:将砝码一定高处的自由落体运动改良为万能试验的重物匀速下降。根据动能方程 $EK = \frac{1}{2}mv^2$,通过控制下降速度,提供给骨折造模所需的恒定冲量。(2)深度控制:深度是必要动能水平上,决定骨折类型的重要因素^[16],非常低的深度值需要较高的动能。本实验将不控制深度的自由下降改为控制位移。自重物接触皮肤无形变点开始匀速下降,当听到“咔”的骨裂声即手动终止重物运动。(3)固定形式:将穿髓腔的髓内针临时内固定改为夹板临时外固定。

实验选用 40 只雄性新西兰兔,对改良装置制备闭合性骨折模型的造模效果进行了测试。5 只预造



注:A为新生板层骨区($\times 50$),B为骨髓腔区纵切面($\times 200$),C为骨髓腔区横切面($\times 400$)。A3、B3亮蓝色箭头为骨细胞;B3黄色箭头为巨噬细胞,深蓝箭头为成骨细胞;C3绿色箭头为脂肪细胞,灰色箭头为成纤维细胞,黑色箭头为平滑肌细胞,红色箭头为血管内皮细胞

图5 术后6周骨折端骨组织HE染色代表性图像

Fig.5 Representative images of HE staining of bone tissue at fracture end 6 weeks after operation

模,即在骨折前未行临时外固定;35只正式造模,即骨折前进行临时外固定。造模2h后X线片发现预造模组呈不同程度的斜行骨折,且骨折断端多发生移位(见图3a-3d);正式造模组中除1只呈粉碎性骨折,2只呈弯曲蝶形骨折,2只在正侧位X线片上均未显示明显骨折线外,其余均呈现简单横行及斜行骨折,断端无明显移位(图3e-3h),表明采用夹板临时外固定显著降低了骨折断端移位的概率。且根据闭合骨折模型判定标准,本方法的成功率达85.71%。前期学者^[26-27]小鼠闭合性股骨骨折模型的建立与评估中造模成功率91.67%。宋扬等^[23]的新型大鼠闭合骨折模型的建立及研究中造模成功率为86.1%。本实验闭合性胫骨骨折模型的造模成功率85.71%,与前实验成功率相当。提示改良三点弯曲骨折装置及临时夹板外固定可制备类似经典闭合骨折的兔模型。但仍存在部分模型不成功,如未骨折或骨折过度呈现移位甚至粉碎性骨折。因此,预将本装置应用于骨折的基础研究,仍存在较大完善空间。

分析部分造模失败的原因可能包括但不限于以下几个方面:(1)只出现粉碎性骨折,回顾数据发现该只动物体重低于平均值;实验改良装置虽可根据动能公式,调整加载力量和速度,但因精度与万能试验机相比较为局限;对于骨密度较低的个体,相同的动能可能会出现应力波相对较大,材料移动时间不

足,而发生粉碎性骨折。(2)只出现螺旋蝶形骨折,考虑与兔摆放体位不规范有关。(3)只在正侧位X线片上均未显示明显骨折线,实验的终止下降点是以骨裂声为标准。而在实际中,不同的骨形变可能会发出不同程度的声音。因此,后期实验的目标为采用三点弯曲受力实验原理上,通过反复实验并与传统闭合骨折模型对照,建立骨折类型与加载力量,加载速度,砧间距离及下降深度等参数的回归方程,进一步提高装置测试精度;以建立精度高、稳定性高的闭合骨折动物模型,以此推动骨折中医外固定、中药外治及其他中医技术的发展创新。

综上所述,这种改良的三点弯曲骨折造模装置使兔骨折部位和类型都具有较好的控制性和重复性,并且对周围软组织的损伤极小,且操作简便、无需单设髓内针对照,能够较好地模拟闭合骨折的损伤特征。改良的三点弯曲骨折造模装置通过不断精进,有望成为闭合骨折相关研究优化选择。

参考文献

- [1] PARK S H, O'CONNOR K, SUNG R, et al. Comparison of healing process in open osteotomy model and closed fracture model[J]. J Orthop Trauma, 1999, 13(2): 114-120.
- [2] RHINELANDER F W. Tibial blood supply in relation to fracture healing[J]. Clin Orthop Relat Res, 1974(105): 34-81.
- [3] BRADY J, HARDY B M, YOSHINO O, et al. The effect of haemorrhagic shock and resuscitation on fracture healing in a rabbit model: an animal study[J]. Bone Joint J, 2018, 100B(9): 1234-1240.

- [4] EINHORN T A. The science of fracture healing[J]. *J Orthop Trauma*, 2005, 19(Supplement):S4-S6.
- [5] MANIGRASSO M B, O'CONNOR J P. Characterization of a closed femur fracture model in mice[J]. *J Orthop Trauma*, 2004, 18(10): 687-695.
- [6] SCHWEITZER M E. Magnetic resonance imaging of the foot and ankle[J]. *Magn Reson Q*, 1993, 9(4): 214-234.
- [7] MARTURANO J E, CLEVELAND B C, BYRNE M A, et al. An improved murine femur fracture device for bone healing studies[J]. *J Biomech*, 2008, 41(6): 1222-1228.
- [8] KOBATA S I, TEIXEIRA L E M, FERNANDES S O A, et al. Prevention of bone infection after open fracture using a chitosan with ciprofloxacin implant in animal model[J]. *Acta Cir Bras*, 2020, 35(8): e202000803.
- [9] BONNARENS F, EINHORN T A. Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone[J]. *J Orthop Res*, 1984, 2(1): 97-101.
- [10] HERBSMAN H, ASRANI U F, SHAFTAN G W. An improved method for the evaluation of experimental fracture healing[J]. *Surg Forum*, 1966, 17: 447-449.
- [11] 傅宏, 石仕元, 孙观荣. 三点加压式外固定架治疗四肢长骨干骨折[J]. *中国骨伤*, 1997, 10(3): 36-37.
FU H, SHI S Y, SUN GR. Treatment of long bone fracture of limbs with three-point compression external fixator[J]. *China J Orthop Traumatol*, 1997, 10(3): 36-37. Chinese.
- [12] 钟红刚, 刘卫华, 卜海滨, 等. 家兔胫骨的三点弯测试[J]. *中国骨伤*, 2008, 21(2): 103-105.
ZHONG H G, LIU W H, BU H B, et al. Revealing mechanical property of intract rabbit tibia in three-point bending test[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2008, 21(2): 103-105. Chinese.
- [13] MCGEE A M, QURESHI A A, PORTER K M. Review of the biomechanics and patterns of limb fractures[J]. *Trauma*, 2004, 6(1): 29-40.
- [14] MOTT N. Fracture of Metals Theoretical Considerations [M]. *Engineering*, 1948, 165: 16-18.
- [15] 袁术鹏, 张兴平, 孙研, 等. 外固定架与切开复位内固定治疗桡骨远端骨折 Meta 分析[J]. *中国骨伤*, 2021, 34(5): 429-437.
YUAN S P, ZHANG X P, SUN Y, et al. Meta-analysis of external fixator and open reduction and internal fixation for the treatment of distal radius fracture[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2021, 34(5): 429-437. Chinese.
- [16] JACKSON R, REED C, ISRAEL J, et al. Production of a standard experimental fracture[J]. *Can J Surg*, 1970, 13(4): 415-420.
- [17] MONZEM S, GOHIN S, YAGÜE BALLESTER R, et al. An examination of two different approaches for the study of femoral neck fracture: towards a more relevant rodent model[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2022, 236(2): 199-207.
- [18] LEDET E H, CAPARASO S M, STOUT M, et al. Smart fracture plate for quantifying fracture healing: preliminary efficacy in a biomechanical model[J]. *J Orthop Res*, 2022, 40(10): 2414-2420.
- [19] 郇义超, 赵佳, 魏迎亮. 益气健骨补肾法对股骨骨折模型大鼠的作用及机制研究[J]. *中医学报*, 2021, 36(11): 2381-2387.
HUAN Y C, ZHAO J, WEI Y L. Therapeutic effect and mechanism of Yiqi jiangbu Bushen method on femoral fracture model rats[J]. *Acta Chin Med*, 2021, 36(11): 2381-2387. Chinese.
- [20] 张玲莉, 赵一龙, 吴伟. 实验鼠骨折模型研究进展[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(1): 76-81.
ZHANG L L, ZHAO Y L, WU W. Femur fracture model of rats/mice[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2019, 12(1): 76-81. Chinese.
- [21] 黄孝斌, 黄河, 杨宏泉. 骨伤康颗粒对兔桡骨骨折模型 VEGF、NO 及 ALP 表达的影响[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(3): 423-425, 429.
HUANG X B, HUANG H, YANG H Q. Effect of gushangkang granules on the expression of VEGF, NO and ALP in rabbits & #39; tibial fracture model[J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2020, 29(3): 423-425, 429. Chinese.
- [22] 任军, 赵岩, 肖彬, 等. 富血小板血浆促进胫骨骨折模型兔的骨愈合[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(35): 5595-5599.
REN J, ZHAO Y, XIAO B, et al. Platelet-rich plasma promotes the healing of tibial fracture in rabbits[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2020, 24(35): 5595-5599. Chinese.
- [23] 宋扬, 韩一生, 毕龙, 等. 新型大鼠闭合骨折模型的建立及研究[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(18): 3429-3431.
SONG Y, HAN Y S, BI L, et al. Establishment and study of a new type of closed fracture model in rats[J]. *Prog Mod Biomed*, 2009, 9(18): 3429-3431. Chinese.
- [24] 王峰, 罗婷婷, 李宪起. 夹板外固定大鼠胫骨闭合性骨折模型的建立[J]. *实验动物科学*, 2015, 32(5): 7-10.
WANG F, LUO T T, LI X Q. Development of splints closed fracture model in rats Tibia[J]. *Lab Animal Sci*, 2015, 32(5): 7-10. Chinese.
- [25] LOWE J, BAB I, STEIN H, et al. Primary calcification in remodeling haversian systems following tibial fracture in rats[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1983, 176: 291-297.
- [26] HILTUNEN A, VUORIO E, ARO H T. A standardized experimental fracture in the mouse tibia[J]. *J Orthop Res*, 1993, 11(2): 305-312.
- [27] 张连方, 齐进, 王晋申, 等. 小鼠闭合性股骨骨折模型的建立与评估[J]. *中国矫形外科杂志*, 2010, 18(2): 143-146.
ZHANG L F, QI J, WANG J S, et al. Establishing and evaluating of mouse closed femur fracture[J]. *Orthop J China*, 2010, 18(2): 143-146. Chinese.

(收稿日期: 2022-02-20 本文编辑: 王玉蔓)