

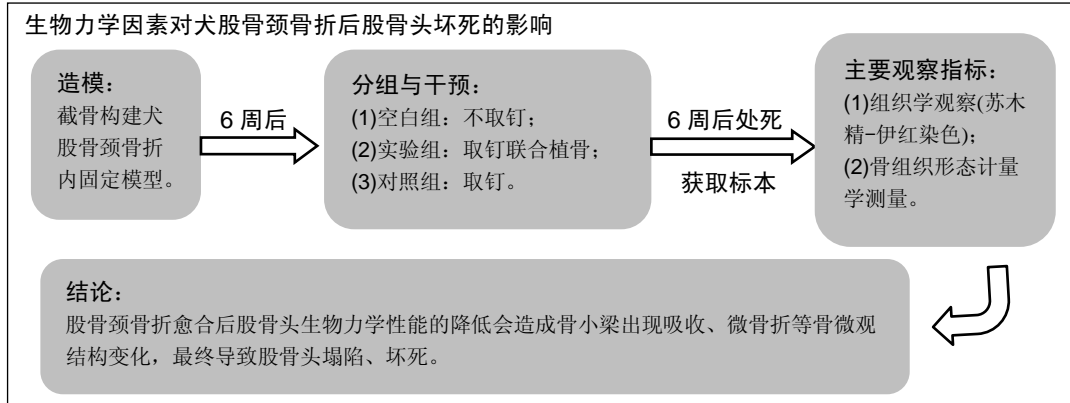
生物力学因素诱导股骨颈骨折后股骨头坏死：单侧股骨颈骨折内固定犬模型验证

王海洋, 林焱斌, 余光书(厦门大学附属福州第二医院骨科, 福建省福州市 350007)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0354

ORCID: 0000-0002-7329-1342(王海洋)

文章快速阅读:



王海洋, 男, 1991 年生, 山东省济南市人, 汉族, 厦门大学在读硕士, 主要从事关节外科的研究。

通讯作者: 林焱斌, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 厦门大学附属福州第二医院骨科, 福建省福州市 350007

中图分类号:R318

文献标识码:A

稿件接受: 2018-07-10



文题释义:

股骨头坏死: 其病因大致分为创伤性和非创伤性两类, 但其具体发病机制仍不清楚。股骨头血运障碍学说难以解释部分股骨颈骨折患者骨折 1-5 年(甚至更长时间)才发生股骨头坏死的临床现象。近来生物力学因素在股骨颈骨折后股骨头坏死发生发展过程中的作用越来越受到重视。

骨生物学: 骨组织在塑形和重建过程中受生物力学因素的影响和制约。当骨所承受的力学负荷发生变化时, 其结构也可以随之变化、调整, 以重新适应变化的负荷环境。负荷也会使骨发生微损伤, 但骨重建过程可以修复有限数量的微损伤。然而当骨所承受的负荷超出阈值时, 将会产生过多的微损伤, 并超出骨自身的修复能力。随着微损伤的累积将会使得骨的脆性增加甚至发生骨折。

摘要

背景: 生物力学因素在股骨颈骨折术后股骨头坏死的发生和病理演变过程中起着重要作用, 但是目前尚缺乏与之相关的实验证据。

目的: 探讨生物力学因素在股骨颈骨折后股骨头坏死发生发展过程中的作用。

方法: 12 只健康成年田园犬均行股骨颈中部垂直截骨和螺钉内固定, 制作单侧股骨颈骨折内固定模型。造模后 6 周照射 X 射线片, 确认所有动物模型骨折愈合, 将其随机分为空白组、取钉联合植骨组和取钉组, 每组 4 只。取钉联合植骨组取出螺钉联合植骨, 取钉组进行取出螺钉处理, 空白组不做处理。6 周后一次性处死所有田园犬, 对各组田园犬股骨颈 Ward 三角区骨组织进行组织学观察和骨组织形态计量学评估。

结果与结论: ①组织学观察示, 空白组的骨小梁较为宽大, 分布较为密集, 结构连续; 取钉联合植骨组的骨小梁宽大, 呈板状, 分布密集, 结构连续; 取钉组的骨小梁纤细, 分布稀疏, 结构紊乱, 部分骨小梁断裂; ②骨组织形态计量学参数示, 取钉联合植骨组和空白组的骨小梁面积百分数、骨小梁厚度显著高于取钉组($P < 0.05$), 而骨小梁分离度显著低于取钉组($P < 0.05$); 取钉联合植骨组的骨小梁面积百分数、骨小梁厚度显著高于空白组($P < 0.05$); 取钉联合植骨组的骨小梁分离度显著低于空白组($P < 0.05$); 取钉联合植骨组的骨小梁数量显著高于取钉组($P < 0.05$); 空白组的骨小梁数量与取钉组比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$); 取钉联合植骨组的骨小梁数量与空白组比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$); ③结果提示, 股骨颈骨折愈合后股骨头生物力学性能的降低会造成骨小梁出现吸收、微骨折等骨微观结构变化, 最终导致股骨头塌陷、坏死。

关键词:

股骨颈骨折; 股骨头坏死; 生物力学; 骨小梁微骨折; 骨微观结构; 组织学; 田园犬; 骨组织形态计量学

主题词:

股骨颈骨折; 股骨头坏死; 生物力学; 组织工程

基金资助:

福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目(2014-ZQN-JC-34)

Wang Hai-yang, Master candidate, Department of Orthopedics, Fuzhou Second Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350007, Fujian Province, China

Corresponding author: Lin Yan-bin, Chief physician, Professor, Master's supervisor, Department of Orthopedics, Fuzhou Second Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350007, Fujian Province, China

Osteonecrosis of the femoral head after femoral neck fractures induced by biomechanical factors: testified by dog models of internal fixation for unilateral femoral neck fracture

Wang Hai-yang, Lin Yan-bin, Yu Guang-shu (Department of Orthopedics, Fuzhou Second Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350007, Fujian Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Biomechanical factors play an important role in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head (ONFH) after femoral neck fracture, but there is a lack of experimental evidence.

OBJECTIVE: To explore the roles of biomechanical factors in the development of ONFH following femoral neck fracture.

METHODS: Twelve healthy adult rural dogs received the vertical osteotomy at the middle femoral neck and screw fixation to establish the internal fixation model of unilateral femoral neck fracture. At 6 weeks after modeling, X-ray was performed to confirm the fracture healing of all animal models. The model dogs were randomized into blank control, combination (screw removal and bone grafting) and experimental (screw removal) groups ($n=4$ per group). Six weeks later, all dogs were executed, and the histological observation and the evaluation of bone histomorphometry were performed on the osseous tissue of the femoral neck Ward triangle.

RESULT AND CONCLUSION: (1) Histological observation showed that the bone trabecula in the blank control group was large and dense with continuous structure. In the combination group, the trabeculae were tremendous and tabular with dense distribution and continuous structure. In the experimental group, the bone trabecula was thin, sparse, disorganized and partially fractured. (2) The percent trabecular area and trabecular thickness were highest in the combination group, followed by blank control group, and lowest in the experimental group ($P < 0.05$). The order of trabecular separation was as follows: combination group $<$ blank control group $<$ experimental group ($P < 0.05$). The trabecular number in the combination group was significantly more than that in the experimental group ($P < 0.05$). Compared with the blank control group, the trabecular number in the combination and experimental groups showed no significant difference (both $P > 0.05$). (3) These results indicate that the decrease in biomechanical properties of femoral head after the femoral neck fracture healing can result in the changes of absorption and microfracture of the bone trabeculae, further induces collapse and necrosis of the femoral head.

Subject headings: Femoral Neck Fractures; Femoral Head Necrosis; Biomechanics; Tissue Engineering

Funding: the Young Talents Training Project of Health System of Fujian Province, No. 2014-ZQN-JC-34

0 引言 Introduction

随着国内经济的快速发展和人口老龄化问题的日益突出, 股骨颈骨折的发生率在逐年增加。然而, 股骨颈骨折在治疗方面仍存在许多尚未解决的问题, 骨折不愈合和股骨头坏死就是其中2个最为棘手的问题^[1-2]。近年来随着治疗技术的发展, 股骨颈骨折的愈合率已达到90%以上, 然而股骨头坏死率迄今仍无明显的下降趋势^[3]。最近, 有关文献报道股骨颈骨折后出现股骨头坏死的发生率为10%~30%, 然而青壮年患者股骨颈骨折后出现股骨头坏死的发生率竟高达50%^[4-5]。同时, 由于股骨头坏死塌陷所造成的髋关节病残严重, 治疗较为困难, 因此, 该疾病成为骨科医生关注的焦点。

目前, 大多数学者普遍认为股骨头血液循环障碍是股骨颈骨折后出现股骨头坏死的主要原因^[6-10]。然而, 随访临床资料后发现股骨颈骨折患者出现股骨头坏死的时间往往是发生在股骨颈骨折后的1~5年, 此时骨折多数早已愈合。如果说单纯是股骨头血液循环障碍导致了股骨头坏死, 这似乎难以解释这种临床现象, 因此, 可能还存在其他的影响因素。作者通过查阅相关文献资料后发现生物力学因素在股骨颈骨折后股骨头坏死的发展过程中发挥着一定作用^[11-12]。然而, 目前与之相关的实验证据不足。鉴于此, 实验首先建立了田园犬股骨颈骨折模型, 待骨折愈合后随机分组, 然后取出相应组的螺钉或者再联合植骨, 目的是为股骨头提供不同的力学支撑, 最后通过骨组织形态计量学和组织学来评估生物力学因素在股骨颈骨折后股骨头坏死发生发展过程中的作用。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 前瞻性随机对照动物实验。

1.2 时间及地点 于2016年3至9月在福建中医药大学实验动物中心完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 健康成年田园犬12只, 雌雄不限, 体重16~21 kg, 由福建中医药大学实验动物中心提供。田园犬适应性喂养1周后进行实验, 实验过程动物处置符合伦理学要求。

1.3.2 实验药品和器材 40 g/L多聚甲醛(北京索莱宝生物科技有限公司); 8%EDTA-2Na(上海康朗生物科技有限公司); LEICA2155 硬组织切片机(LEICA 公司, 德国); 光学显微镜(Olympus 公司, 日本); Image-Pro Plus 6.0 软件(Media Cybernetics 公司, 美国)。

1.4 实验方法

1.4.1 动物模型建立 术前4 h实验犬禁食、禁水, 应用多咪静(0.03 mL/kg)静脉推注诱导麻醉, 通过麻醉呼吸机麻醉及辅助通气, 术前半小时内皮下注射头孢噻唑钠(2.2 mg/kg)。麻醉成功后将实验犬常规备皮, 并侧卧位固定于手术台上。用记号笔进行标记(长度约为6 cm), 使用碘伏常规消毒后铺巾。按照术前切口标记切开皮肤, 逐层分离软组织, 外旋后肢后离断外旋肌群, 保护坐骨神经, 暴露并“T”型切开关节囊, 显露股骨颈, 使用摆锯于股骨颈中部垂直股骨颈长轴方向截断, 直视及X射线透视确认股骨颈完全骨折^[13]。直视下复位股骨颈骨折并使用2枚克氏针临时固定, X射线透视下确认克氏针位置良好, 活动髋关节见固定牢固。沿股骨颈长轴钻孔, 测量深度后旋入合适长度的螺钉。双氧水和碘伏冲洗切口后使用含有甲硝唑的生理盐水再次冲洗切口。修复关节囊, 依次缝合外旋肌群、筋膜及皮肤, 完成造模。术毕待实验犬从麻醉中苏醒后即可允许自由活动, 自由饮食。术后第3天皮下注射头孢噻唑钠

(2.2 mg/kg), 防止细菌感染。术后每隔1 d观察伤口并常规消毒, 术后2周拆除伤口缝线。

1.4.2 分组干预 动物模型制作后6周照射X射线片确认所有动物模型骨折愈合后, 将其随机分为空白组、取钉联合植骨组和取钉组, 每组4只。随后将对各组动物模型进行实验干预, 重复以上动物模型制作过程中所述的术前准备、麻醉等操作后, 沿原切口切开皮肤, 逐层分离软组织, 暴露髋部螺钉。空白组(不取钉组): 无需再做任何处理, 常规冲洗伤口, 依次缝合筋膜及皮肤; 取钉联合植骨组: 将所有螺钉依次取出, 之后于股骨近端大转子顶点处取适量骨组织植入钉道内并压紧, 然后常规冲洗伤口, 依次缝合筋膜及皮肤; 取钉组(取钉组): 将所有螺钉依次取出, 钉道无需再做任何处理, 然后常规冲洗伤口, 依次缝合筋膜及皮肤。术后处理同造模。

1.5 主要观察指标

1.5.1 大体观察 观察所有田园犬股骨颈骨折造模成功后及分组干预后的存活情况, 切口愈合情况, 观察田园犬股骨标本形态。

1.5.2 X射线片观察 在田园犬股骨颈骨折造模成功当日和6周后, 各照射1次X射线片, 分别观察骨折对位和愈合情况。

1.5.3 获取标本及组织学观察 实验干预后6周, 通过空气栓塞法处死各组田园犬, 将股骨完整取出, 然后沿股骨颈轴线冠状面纵行剖开股骨颈, 分离股骨颈Ward三角区骨组织标本, 置于40 g/L多聚甲醛固定后使用8%EDTA-2Na脱钙液、蒸馏水冲洗, 纵向剖开标本, 系列乙醇脱水, 石蜡包埋, 取5 μm厚度切片行苏木精-伊红染色, 光学显微镜下观察骨小梁变化情况。于100倍镜下随机取5个视野, 用Image-Pro Plus 6.0软件测量测算骨组织形态计量学参数^[14], 包括骨小梁面积百分比、骨小梁厚度、骨小梁数量和骨小梁分离度。以上参数是反映骨量和骨结构变化的重要指标, 其中骨小梁面积百分数能够反映骨量的多少, 是评价骨量变化最重要的指标; 骨小梁厚度能够反映骨小梁形态结构, 有助于评价骨量的变化(在骨小梁数量不变的情况下, 其厚度越大, 说明骨量越多); 骨小梁数量能够反映骨小梁形态结构, 有助于评价骨量的变化(在骨小梁厚度不变的情况下, 其数量越多, 说明骨量越多); 骨小梁分离度指的是骨小梁之间的平均距离, 也能够反映骨小梁形态结构(一般分离度越大, 骨小梁之间的距离也就越大, 说明骨质也就越疏松)^[15]。

1.6 统计学分析 数据采用SPSS 19.0统计软件进行分析。实验数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 不同组间差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 组间两两比较用LSD检验法。 $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 纳入健康成年田园犬12只, 随机分为空白组、取钉联合植骨组和取钉组, 每组4只。全部进入结果分析, 无脱失。

2.2 大体观察结果 所有田园犬股骨颈骨折造模成功及

实验干预后的切口愈合情况良好, 未见明显炎症渗出和切口裂开, 均于术后2周拆线。

所有田园犬股骨颈骨折造模成功后第3天均能够站立并缓慢行走, 2周后能正常行走, 活动自如。手术侧髋关节被动屈伸、外展活动正常或近似正常。实验干预6周后各组田园犬股骨颈均骨性连接, 未见明显成角及移位, 股骨头均未见明显塌陷、坏死(图1)。

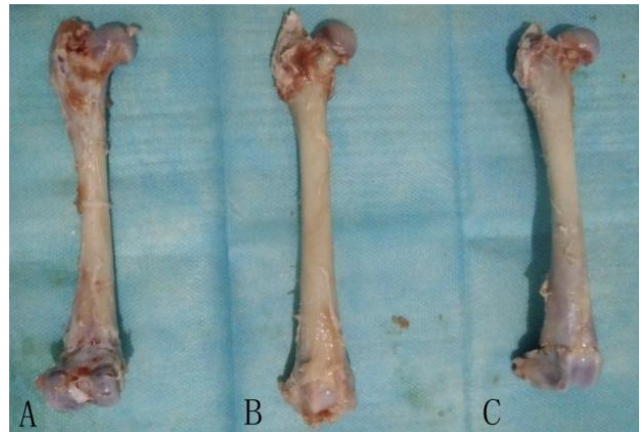


图1 分组干预6周后的股骨标本

Figure 1 Femur specimen at 6 weeks after intervention

图注: 图A为空白组标本; 图B为取钉联合植骨组标本; 图C为取钉组标本。

2.3 X射线片观察结果 所有田园犬股骨颈骨折造模成功当日, X射线片显示螺钉位置固定正确, 骨折对位对线良好(图2A); 6周后X射线片显示, 有连续骨痂通过骨折线, 骨折线变模糊(图2B)。

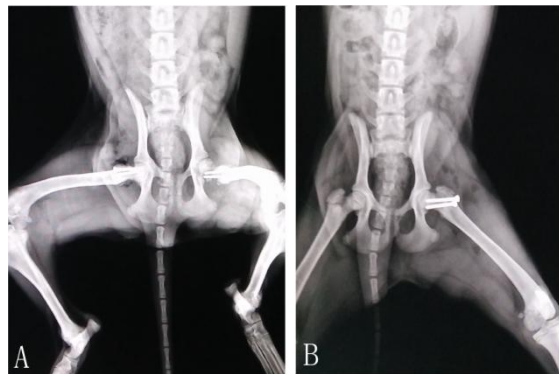


图2 田园犬股骨颈骨折模型X射线片

Figure 2 X-ray images of the rural dog model of femoral head fracture

图注: 图A为造模当日X射线片; B为造模6周后X射线片。

2.4 组织学观察结果 镜下组织观察见图3。生物力学因素对田园犬股骨颈Ward三角区骨组织形态计量学参数的影响见表1。取钉联合植骨组和空白组的骨小梁面积百分比、骨小梁厚度显著高于取钉组($P < 0.05$); 取钉联合植骨组和空白组的骨小梁分离度显著低于取钉组($P < 0.05$); 取钉联合植骨组的骨小梁面积百分数、骨小梁厚度显著高于空白组($P < 0.05$); 取钉联合植骨组的骨小梁分离度显著低于空白组($P < 0.05$); 取钉联合植骨组的骨小梁数量显著高

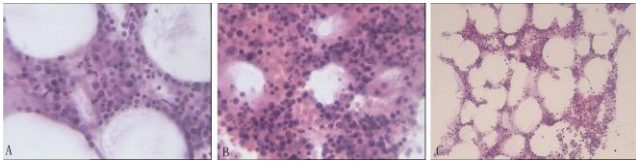


图3 田园犬股骨颈Ward三角区骨组织微观结构(苏木精-伊红染色, ×100)

Figure 3 Microstructure of the rural dog femoral neck Ward triangle (hematoxylin-eosin staining, ×100)

图注: 图A为空白组: 骨小梁较为宽大, 分布较为密集, 结构连续; B为取钉联合植骨组: 骨小梁宽大, 呈板状, 分布密集, 结构连续; C为取钉组: 骨小梁纤细, 分布稀疏, 结构紊乱, 部分骨小梁断裂。

于取钉组($P < 0.05$); 空白组的骨小梁数量与取钉组比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$); 取钉联合植骨组的骨小梁数量与空白组比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$)。

3 讨论 Discussion

股骨头坏死是股骨颈骨折的并发症之一, 既往人们普遍认为其发病机制主要是由股骨头血液循环障碍造成了股骨头坏死。然而, 近来部分学者却认为生物力学因素可能在某种程度上影响了股骨颈骨折后股骨头坏死的发生和发展。Wang等^[16-18]对股骨颈骨折后股骨头坏死的危险因素进行分析, 结果发现骨折的复位质量和内固定的取出与股骨颈骨折后股骨头坏死的发生显著相关。Ma等^[11, 17, 19]认为骨折复位不佳可能会导致股骨近端的骨小梁排列结构与其承受的应力环境不协调, 引起股骨头表面应力过于集中, 造成骨小梁微骨折; 应力持续作用, 骨小梁将进一步断裂, 最终导致股骨头坍塌、坏死。Wang等^[20-21]认为股骨颈骨折愈合后将内固定取出也会造成股骨头的应力集中, 骨小梁发生微骨折, 最终导致股骨头坍塌、坏死。虽然人们已经认识到生物力学因素可能会在股骨颈骨折后股骨头坏死的发生发展过程中发挥一定作用。但是, 目前尚缺乏与之相关的实验证据。

根据Wolff定律, 当骨所承受的力学负荷发生变化时, 其结构也可以随之变化、调整, 以重新适应变化的负荷环境^[22]。换言之, 骨的结构决定其功能, 而一定的功能又需要相应的结构去维持。然而, 当骨所承受的负荷超出阈值时, 将会产生过多的微损伤, 并超出骨自身的修复能力。骨小梁微骨折就是由于骨骼超负荷或骨质破坏引起骨的结构与功能不协调所造成^[21, 23]。随着骨微损伤的累积将会使骨的脆性增加甚至发生骨折^[24]。Ward三角是股骨近端的压力骨小梁及张力骨小梁在股骨颈交叉的中心区形成的一个三角形脆弱区, 该区域骨小梁最为薄弱, 且为髋部骨密度变化最为敏感的区域^[25]。因此, 此次实验主要通过该敏感区域的骨微观结构变化探讨生物力学因素在股骨颈骨折后股骨头坏死发生发展过程中的作用。实验结果显示, 不取钉组和取钉联合植骨组骨小梁的面积百分数及宽度显著高于取钉组, 取钉联合植骨组骨小梁的数量也显著高于取钉组, 不取钉组和取钉联合植骨组骨小梁的分离度显著低于取钉组。此外, 镜

表1 生物力学因素对田园犬股骨颈Ward三角区骨组织形态计量学参数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 1 Effects of biomechanical factors on bone histomorphometry parameters of rural dog's the femoral neck Ward triangle

组别	骨小梁面积百分比(%)	骨小梁厚度(μm)	骨小梁数量(n/mm)	骨小梁分离度(μm)
空白组	36.48±1.57 ^a	128.17±8.24 ^a	2.85±0.08	222.46±5.69 ^a
取钉联合植骨组	44.68±1.10 ^{ab}	149.17±9.33 ^{ab}	3.00±0.14 ^a	184.65±7.46 ^{ab}
取钉组	27.04±1.01	102.83±9.41	2.65±0.28	279.08±30.08
F值	495.401	66.35	9.007	68.255
P值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

表注: 与取钉组比较, ^a $P < 0.05$; 与空白组比较, ^b $P < 0.05$ 。

下组织学观察也发现, 不取钉组和取钉联合植骨组的骨小梁相对取钉组的骨小梁更宽大, 分布更密集, 结构连续; 而取钉组的骨小梁非常纤细, 分布稀疏, 结构紊乱, 部分骨小梁出现了断裂。作者分析主要原因是螺钉本身会对整个股骨头及颈起到一个机械支撑作用, 然而将其取出后, 这种作用将不复存在。螺钉取出后将会造成股骨头内部生物力学环境发生改变, 力学性能减退, 使得外界应力与股骨头内部结构不协调, 股骨头应力过于集中, 在应力持续作用下骨微观结构发生改变, 部分骨小梁可发生微骨折^[26-29]。植骨本身会对股骨头起到一个支撑作用^[29], 能够增强股骨头内部的力学性能, 避免骨微观结构发生上述改变^[21, 30-33]。此外, 实验结果还显示, 取钉联合植骨组田园犬的骨小梁的面积百分数及宽度要高于不取钉组; 镜下组织学观察也发现, 取钉联合植骨组田园犬的骨小梁相对不取钉组田园犬的骨小梁更宽大, 分布更密集。作者分析主要原因有2点: 一方面, 取钉后植入钉道的骨组织能够给予股骨头及颈一定的机械支撑, 增强股骨头内部的力学性能, 防止骨小梁吸收、微骨折等骨微观结构改变; 另一方面, 取钉联合植骨的过程就类似于股骨头髓心减压植骨的过程, 螺钉的取出使得封闭的骨髓腔被打开, 因缺血造成的股骨头内高压可得到一定缓解, 这有利于股骨头内静脉回流, 也能够刺激毛细血管再生重建股骨头血供。此外, 植入的骨组织具有诱导成骨的作用, 在股骨头血供得到重建的基础上, 将更有利于周围宿主骨细胞生成新骨, 修复坏死骨组织^[34-35]。近年来随着股骨头坏死机制研究的深入, 有学者也同意生物学和生物力学因素共同作用导致股骨头坏死的观点。尽管作者观察到在生物力学因素的作用下Ward三角区的骨组织微观结构发生一系列的改变, 但对股骨头标本观察后并未发现其有明显塌陷及坏死的征象, 这可能是由于过早处死动物模型导致实验观察时间过短所造成的, 因此今后需要优化实验方案对其进行进一步研究。此外, 作者并未对股骨颈骨折愈合后股骨头生物力学性能的具体变化进行测量, 因此这也有待进一步研究阐明。

综上所述, 初步认为股骨颈骨折愈合后股骨头生物力学性能降低将会引起骨小梁出现吸收、微骨折等骨微观结构改变, 随着这些微损伤的累积, 股骨头最终会出现塌

陷、坏死。

作者贡献: 文章全部作者均参与了实验设计、实施及评估, 均对文章内容负责。

经费支持: 该文章接受了“福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目(2014-ZQN-JC-34)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程, 不存在利益冲突。

机构伦理问题: 实验方案经福建中医药大学实验动物中心伦理委员会批准。实验动物在麻醉下进行所有手术, 并尽一切努力最大限度地减少其疼痛、痛苦和死亡。

写作指南: 该研究遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 文章统计学方法已经厦门大学附属福州第二医院生物统计学专家审核。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- Purcell RL, Cody JP, Gordon W, et al. Outcomes of war related femoral neck fractures. *Injury*. 2015;46(12):2399-2403.
- Della RG. Gaps and opportunities in the management of the young femoral neck fracture. *Injury*. 2015;46(3):515-518.
- Slobogean GP, Sprague SA, Scott T, et al. Complications following young femoral neck fractures. *Injury*. 2015;46(3):484-491.
- Zeng X, Zhan K, Zhang L, et al. The impact of high total cholesterol and high low-density lipoprotein on avascular necrosis of the femoral head in low-energy femoral neck fractures. *J Orthop Surg Res*. 2017; 12(1):30.
- Takigawa N, Yasui K, Eshiro H, et al. Clinical results of surgical treatment for femoral neck fractures with the Targon((R)) FN. *Injury*. 2016;47 Suppl 7:S44-S48.
- Boss JH, Misselevich I. Osteonecrosis of the femoral head of laboratory animals: the lessons learned from a comparative study of osteonecrosis in man and experimental animals. *Vet Pathol*. 2003; 40(4):345-354.
- Kregor PJ. The effect of femoral neck fractures on femoral head blood flow. *Orthopedics*. 1996;19(12):1031-1036, 1037-1038.
- Ehlinger M, Moser T, Adam P, et al. Early prediction of femoral head avascular necrosis following neck fracture. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2011;97(1):79-88.
- Bonnaire F, Schaefer DJ, Kuner E H. Hemarthrosis and hip joint pressure in femoral neck fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;(353): 148-155.
- Han S, Oh M, Yoon S, et al. Risk stratification for avascular necrosis of the femoral head after internal fixation of femoral neck fractures by Post-Operative Bone SPECT/CT. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51(1): 49-57.
- Ma JX, He WW, Zhao J, et al. Bone microarchitecture and biomechanics of the necrotic femoral head. *Sci Rep*. 2017;7(1):13345.
- Ueo T, Tsutsumi S, Yamamuro T, et al. Biomechanical aspects of the development of aseptic necrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1985;104(3):145-149.
- 懋王, 张长青. 股骨头坏死实验动物模型: 分类与实验应用[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(36):5879-5884.
- Jee WS. D.Sc. (hon) -- one man's association. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6(2):113-121.
- 陈珺, 张豪, 杨国柱, 等. 骨形态计量学目前应用专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9):1031-1038.
- Min BW, Kim SJ. Avascular necrosis of the femoral head after osteosynthesis of femoral neck fracture. *Orthopedics*. 2011;34(5):349.
- Wang T, Sun JY, Zha GC, et al. Analysis of risk factors for femoral head necrosis after internal fixation in femoral neck fractures. *Orthopedics*. 2014;37(12):e1117-e1123.
- Ai ZS, Gao YS, Sun Y, et al. Logistic regression analysis of factors associated with avascular necrosis of the femoral head following femoral neck fractures in middle-aged and elderly patients. *J Orthop Sci*. 2013;18(2):271-276.
- Zhang YL, Chen S, Ai ZS, et al. Osteonecrosis of the femoral head, nonunion and potential risk factors in Pauwels grade-3 femoral neck fractures: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(24):e3706.
- Wang C, Xu GJ, Han Z, et al. Correlation between residual displacement and osteonecrosis of the femoral head following cannulated screw fixation of femoral neck fractures. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2139.
- Lambers FM, Bouman AR, Rinnac CM, et al. Microdamage caused by fatigue loading in human cancellous bone: relationship to reductions in bone biomechanical performance. *PLoS One*. 2013;8(12):e83662.
- Ahn AC, Grodzinsky AJ. Relevance of collagen piezoelectricity to "Wolff's Law": a critical review. *Med Eng Phys*. 2009;31(7):733-741.
- Gou WL, Lu Q, Wang X, et al. Key pathway to prevent the collapse of femoral head in osteonecrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(15):2766-2774.
- Wang C, Wang Y, Meng H, et al. Microstructure and nanomechanical properties of singletrabecular bone in different Regions of osteonecrosis of the femoral head. *J Nanosci Nanotechnol*. 2016; 16(3):2264-2269.
- 孙蕴, 贺丽英, 马兆坤, 等. Ward三角区再研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(6):706-710.
- Xiao D, Ye M, Li X, et al. Development of femoral head interior supporting device and 3D finite element analysis of its application in the treatment of femoral head avascular necrosis. *Med Sci Monit*. 2015;21:1520-1526.
- Chen Z, Xu Y, Qi Z, et al. The formation and function of the sclerosis rim in the femoral head: A biomechanical point of view. *Med Eng Phys*. 2015;37(12):1125-1132.
- Kim JW, Ryu JS, Baek S, et al. The timing of bone SPECT to predict osteonecrosis after internal fixation of femur neck fractures. *J Orthop Sci*. 2017;22(3):457-462.
- 张洋, 王楠, 杨立枫, 等. 骨髓间充质干细胞移植联合髓芯减压植骨修复股骨头坏死(英文)[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(6):883-890.
- Yu T, Xie L, Chu F. A sclerotic rim provides mechanical support for the femoral head in osteonecrosis. *Orthopedics*. 2015;38(5):e374-e379.
- Escudier JC, Ollivier M, Donnez M, et al. Superimposition of maximal stress and necrosis areas at the top of the femoral head in hip aseptic osteonecrosis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018.
- Yi W, Tian Q, Dai Z, et al. Mechanical behaviour of umbrella-shaped, Ni-Ti memory alloy femoral head support device during implant operation: a finite element analysis study. *PLoS One*. 2014;9(6):e100765.
- Ma J, Sun W, Gao F, et al. Porous tantalum implant in treating osteonecrosis of the femoral head: still a viable option? *Sci Rep*. 2016; 6:28227.
- Zeng YR, He S, Feng WJ, et al. Vascularised greater trochanter bone graft, combined free iliac flap and impaction bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2013;37(3):391-398.
- Yao C, Yi N, Shen J, et al. Clinical reports of surgical dislocation of the hip with sequestrum clearance and impacting bone graft for grade IIIA-III B aseptic necrosis of femoral head (ANFH) patients. *Oncotarget*. 2017;8(30):50084-50090.