

文章编号: 1004-7220(2021)03-0472-07

关节软骨力学特性间接预测方法的研究进展

李中杰, 万超

(北京理工大学 宇航学院 力学系, 北京 100081)

摘要: 关节软骨具有非常优异的力学特性, 是影响人体运动、载荷传递的关键因素之一。随着人们参与体育运动的增多以及老龄化程度的加剧, 出现关节软骨损伤及其相关病症的人数显著增多。实现关节软骨力学特性的有效表征, 是对关节软骨进行损伤评估和功能评价的核心环节。总结当前国内外关于关节软骨力学特性间接测量方法的研究进展, 并对关节软骨力学特性表征技术的未来发展方向进行展望。

关键词: 关节软骨; 力学特性; 间接预测方法; 骨关节炎

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.03.028

Progress of Indirect Estimation Methods for Mechanical Property of Articular Cartilage

LI Zhongjie, WAN Chao

(Department of Mechanics, School of Aerospace Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract: With extraordinary mechanical properties, articular cartilage is one of the most critical factors in human movement and load transmission. With the increase of sports participation and population aging, more and more patients suffer from cartilage injury and related diseases. Accurate acquisition of mechanical properties for articular cartilage is the key process of cartilage injury and functional evaluation. In this paper, the research progress of indirect estimation for mechanical properties of articular cartilage was summarized. Furthermore, some new perspectives were prospected on mechanical characterization of articular cartilage.

Key words: articular cartilage; mechanical property; indirect estimation method; osteoarthritis

关节软骨包裹在人体滑膜关节内的骨表面上, 主要由液体相(包括水、离子和营养物质等)和呈多孔状的固体相(包括不同取向分布的胶原纤维、蛋白多糖和稀疏分布的软骨细胞)组成, 起到传递载荷和润滑减摩的重要作用。尽管液体中含有营养物质, 但由于软骨内无血管分布, 软骨出现损伤和变性后仍然难以自愈^[1]。临床上, 造成软骨损伤和

变性的原因有很多, 如体育运动造成的急性暴力损伤、骨关节炎(osteoarthritis, OA)引起的慢性变化等。以OA为例, 根据世界卫生组织的统计, 全球60岁以上人群中约有10%~15%出现了不同程度的OA病症; 在中国, 截至2017年共有约6100万人表现出不同程度的OA病症^[2]。

软骨损伤和变性对载荷传递和润滑减摩功能

收稿日期: 2020-08-07; 修回日期: 2020-10-29

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFF0304703), 北京理工大学青年教师学术启动计划(3052019066)

通信作者: 万超, 助理教授, 副研究员, E-mail: chaowan@bit.edu.cn

的影响主要源于力学特性的改变。一方面,软骨损伤和变性会改变力学性能,造成载荷传递异常,影响人体关节的稳定性和运动学特性,使人体动作无法有效完成;另一方面,关节稳定性和运动特性的改变又会进一步恶化软骨所处的力学环境,加速其损伤扩展和退化变性过程。对关节软骨力学性能的有效表征,可实现对软骨损伤、退化、变性等多种过程的监测和评估,为软骨疾病的发生机制、预防诊断和治疗康复提供有力的技术手段和判断依据。本文综述了当前国内外关于关节软骨力学特性间接预测方法的研究进展,进而对关节软骨力学特性表征技术的未来发展方向进行展望。

1 软骨力学性能表征方法

目前针对关节软骨力学性能表征方法可分为直接测量和间接预测两类,直接测量包括传统压缩实验、压痕实验等,间接预测包括基于波动特征、成分、微结构、数值仿真 4 种方式。由于传统压缩实验和压痕实验方法在软骨性能研究中开展较早且已广泛应用,本文不再赘述,主要聚焦在几种表征关节软骨力学特性的间接预测方法上。

1.1 基于波动特征的性能预测

基于波的传播特征对软骨力学特性进行预测,主要有 3 种方式:

(1) 使用声波的传播时长确定软骨变形情况。Niu 等^[3]使用 50 MHz 超声探头测量软骨样本随液体浓度变化的溶胀变形,发现 OA 程度不同的软骨具有差异显著的力学特性。Schöne 等^[4]和 Arabshahi 等^[5]则将超声探头与压痕实验压头进行装配组合,使用压头加卸载得到软骨应力,同时使用超声探头测量软骨变形,从而获得关节软骨的力学行为(应力-应变曲线)。在该类方法中,只有明确关节软骨中的超声传播速度,才能将超声时序信息转换为软骨的变形量。然而,研究表明,软骨不同方向上的超声波速差异显著,在无侧限压缩和压痕测试时的波速也会出现明显改变^[6-7]。不同样本中的波速差异直接影响了形变测量的精度,使该方法无法进行力学特性的准确表征。

(2) 使用声波的传播特征预测软骨力学特性。一般来说,材料力学特性会显著影响声波在其中的传播行为。基于此,研究者们提出使用超声的反射

和背散射参数表征关节软骨的力学特性,包括时域反射系数(reflection coefficient)、频域综合反射系数(integrated reflection coefficient)、背散射表观综合系数(apparent integrated backscattering coefficient)和背散射表观依赖频率(apparent frequency dependence of backscatter)等^[8-10]。然而,上述声学参数仍然存在一些缺点,如测量及计算过程复杂、需要标定信号、仅能反映样本表面层特性等。Zhang 等^[11]提出超声信号的平均振幅比(averaged magnitude ratio)参数,可分辨关节软骨的退化程度,从而预测其力学特性的变化(见图 1)。

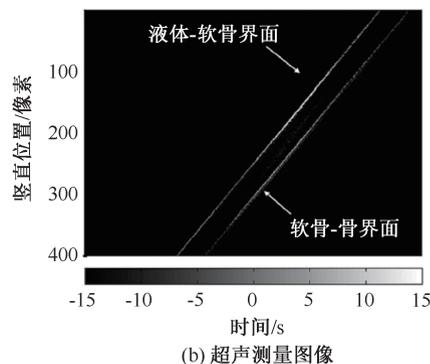
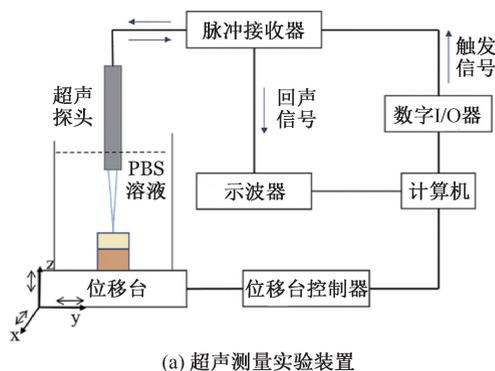


图 1 关节软骨的超声信号平均振幅比^[11]

Fig.1 Averaged magnitude ratio of ultrasonic measurements for cartilage^[11] (a) Ultrasonic experiment device, (b) Ultrasonic measurement image

(3) 近些年来,基于激光 Brillouin 散射原理的评估方法开始用于预测关节软骨的力学特性。Palombo 等^[12]使用该方法测量干燥及含水状态下的 I、II 型胶原以及弹性蛋白等单纤维的横观各向同性力学特性,验证了 Brillouin 散射方法预测生物纤维力学特性的有效性。然而,对固液双相多孔生物材料(如水凝胶、关节软骨等)的最新研究发现,

影响 Brillouin 散射特征的主要因素并非材料宏观尺度的弹性模量,而是材料内的含水量^[13]。尽管并非直接反映弹性模量,但由于关节软骨在实际变化过程(如退化、损伤)中多伴有孔隙率增大、含水量增多等现象, Brillouin 散射方法仍然可用于对软骨力学特性的预测。

1.2 基于成分的性能预测

材料的组成成分与其力学特性密切相关。通过测量软骨中的成分变化,可间接推测出力学特性的变化情况,常用方法有傅里叶变换红外光谱学测量(Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)和拉曼光谱学测量(Raman spectroscopy)两类。

在红外光谱学方面, West 等^[14]研究不同退化程度的胫骨关节软骨,提出表征软骨变性程度的红外光谱指标(峰值高度和面积),发现Ⅱ型胶原的降解程度会引起红外吸收带出现不同变化,进而影响软骨的力学特性。Bi 等^[15]使用傅里叶远红外光谱成像技术分析 OA 软骨的胶原和蛋白多糖变化,发现软骨在 OA 早期会出现深层区域的基质分解,软骨细胞周围的蛋白多糖含量会上升,胶原纤维完整性会下降(但胶原含量保持不变)。翟明阳等^[16]将 FTIR 与支持向量机(support vector machine, SVM)等化学计量学方法相结合,实现对软骨组织表面主要成分含量和分布的定量检测。在 FTIR 技术获得成分含量及其分布特征的基础上, Julkunen 等^[17]提出基于成分参数的纤维增强多孔黏弹性溶胀力学模型,对软骨无侧限压缩下的力学行为进行准确预测。

在拉曼光谱学方面, Bonifacio 等^[18]使用拉曼光谱特征对猪关节软骨的胶原蛋白、非胶原蛋白、蛋白多糖、核酸等成分进行半定量检测,其分辨率可达到细胞级别。Lim 等^[19]使用偏振拉曼光谱研究关节软骨在冲击载荷下的成分和纤维方向变化,发现尽管冲击后的软骨在共聚焦显微镜观察、改良马丁评分等评估方法下无显著性差异,但在偏振拉曼光谱下显示出明显的蛋白多糖流失。与之不同的是, Takahashi 等^[20]对比人膝关节软骨在正常负载下的拉曼光谱变化情况,发现不同退化程度的软骨在拉曼光谱 1241~1269 cm^{-1} 区间差异显著,可能与其中Ⅱ型胶原的承载特性变化有关。Tong 等^[21]使用拉曼光谱技术测量猪关节软骨在磨损过程中沿

深度方向的细胞质基质(见图2),发现距离软骨表面 20%~30% 相对深度的胶原蛋白最先受损,而蛋白多糖等成分并未在磨损前后有明显不同,这一结果与扫描电镜观察和组织学染色结果一致。上述研究均表明,拉曼光谱可对关节软骨中的多种成分进行检测,进而基于成分预测出软骨的力学特性及其 OA 状态。

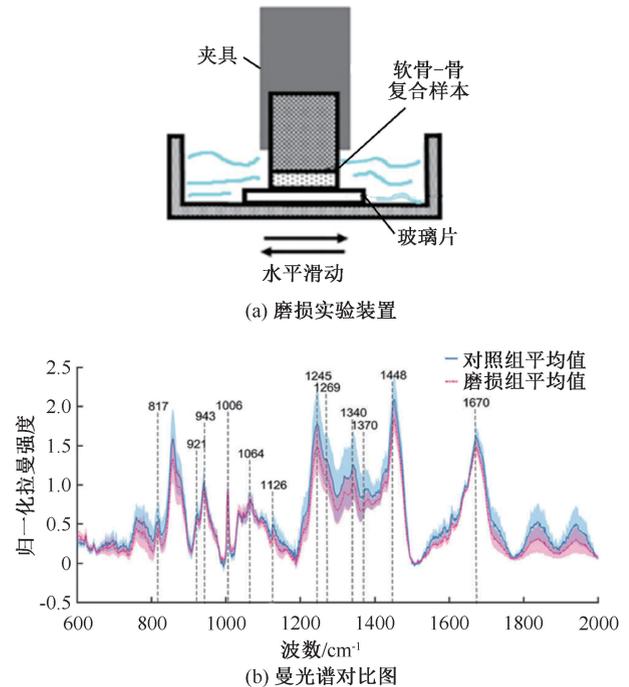


图2 关节软骨磨损组与健康组的拉曼光谱对比^[21]

Fig.2 Comparison of Raman spectra of articular cartilages from wear and healthy groups^[21] (a) Wear test apparatus, (b) Comparison of Raman spectra between two cartilage groups

1.3 基于微结构的性能预测

除成分之外,还可通过测量关节软骨微结构预测软骨的力学特性,常用方法有定量核磁成像(quantitative magnetic resonance imaging, qMRI)、双光子荧光显微成像(two-photon fluorescence microscopy)等。

在定量核磁成像方面,用于表征软骨微结构的 qMRI 信号主要有 T1、T2 及 T1rho 信号。早期研究表明,动物及人体关节软骨的弹性模量与 T1、T2 和 T1rho 3 种 qMRI 信号均显著相关^[22-23]。然而,对非正常软骨的进一步研究发现,软骨 T2 信号变化与弹性模量的关系并不一致。一些研究发现,弹性模

量减小的软骨样本表现出升高的 T2 值;而另外一些研究则发现,该类样本的 T2 值并未升高(甚至有些降低)^[22, 24-26]。这可能是由于 T2 信号不仅反映了软骨中水分和胶原含量的变化,也反映了胶原纤维结构和排列方式的改变,故不适合对弹性模量进行表征^[27]。然而,通过调节微核磁共振成像扫描中的外加磁场与软骨样本间夹角,可观测到软骨不同位置的 T2 值出现明显变化,进而获得软骨深度方向上不同分区以及胶原纤维排列方向等信息^[28]。

此外,qMRI 的 T1rho 信号来自软骨多孔结构内的水分子运动。因此,可借助 T1rho 值来表征细胞外基质的孔隙率,进而实现对软骨力学特性的无损预测^[27]。对 OA 软骨的测量实验得到了明显增大的 T1rho 值,反映其细胞外基质出现退化(即力学性能变弱)^[22, 25, 29]。Tang 等^[30]同时使用 qMRI 和纳米压痕仪分析不同 OA 程度的关节软骨,发现软骨的 T1rho 值与其描述黏性的相位差显著强相关。Wan 等^[31]提出基于 T1rho 的关节软骨纤维增强弹性本构关系,通过对比压痕实验数据和有限元逆仿真结果,确定本构相关参数并验证了本构模型的有效性(见图 3)。该研究使得由定量核磁 T1rho 信号来预测关节软骨的复杂力学特性成为可能。除了对单一 qMRI 信号的研究外,也有研究将多种 qMRI 信号结合起来,实现对软骨弹性模量的预测,如 T1rho/

T2 比值^[24, 32]。然而,受设备扫描精度的限制,qMRI 还无法表征微结构在小于单个像素尺度上的细节信息,只能反映微结构在单个像素区域内的平均情况。

由于双光子荧光显微成像可无损探测生物组织的内部微结构,一些研究使用该技术来研究关节软骨的微结构改变。Mansfield 等^[33]利用二次谐波下的双光子荧光显微镜对比马关节软骨在正常和退变状态下的细胞外基质,通过二次谐波的偏振性来确定软骨表层区内的胶原纤维取向,结合修正的双光子荧光变化规律可得到胶原纤维在软骨深度方向上的取向特征。该研究发现,软骨退变后的胶原纤维取向会出现破坏,普通光学显微镜下表现正常的组织也会出现细胞外基质的改变。Cai 等^[34]使用多光子激光共聚焦系统分析大鼠膝关节体外摩擦实验前后的软骨微结构,分别通过二次谐波和双光子荧光信号判断关节软骨中的胶原纤维和细胞-弹性纤维,发现胫骨软骨在循环载荷下会首先出现中层胶原微结构的损伤。今后,将双光子荧光显微成像技术与内窥镜相结合,可实现对人体关节软骨微结构变化的在体测量和性能评估,有利于临床医生对软骨 OA 程度进行准确诊断^[35]。然而,对于厚度较大的人类关节软骨,双光子荧光技术的可探测深度较小(约 500 μm),还无法实现对较深区域信息的观测。

1.4 基于数值仿真的性能预测

鉴于关节软骨组成成分及微观结构的分布特征,目前通常将软骨描述成含纤维增强相的多孔弹性/黏弹性材料。通过建立相应的数值仿真模型,可预测不同参数变化对软骨力学特性的影响,主要有力学模型和几何模型两种方法。在力学模型方法中,使用 Helmholtz 应变能密度函数来描述关节软骨的应力-应变关系,代表模型如 Wilson 等^[36]提出的纤维增强多孔黏弹性本构(fibril-reinforced poroviscoelastic, FRPE)。该力学本构分为液体相、非纤维基质相和胶原纤维相 3 个部分。液体相包含孔隙率、渗透率以及化学势等描述多孔特性和溶胀特性的变量;非纤维基质相为各向同性线弹性或超弹性;胶原纤维相包含设置为弹簧阻尼组合的主纤维和次纤维,主纤维取向沿软骨深度呈门拱状分布,次纤维取向呈随机分布。基于该力学模型,

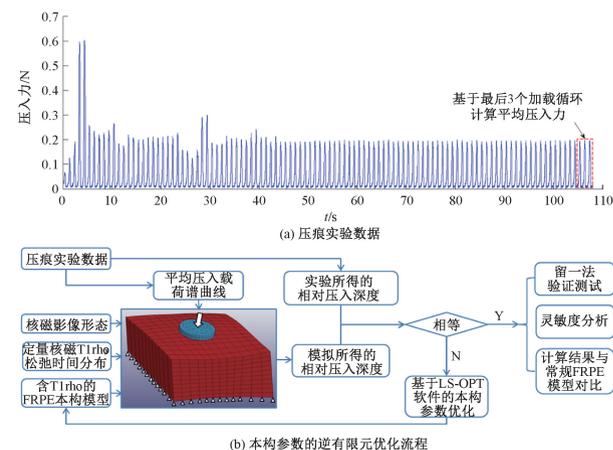


图 3 含 T1rho 的关节软骨纤维增强多孔弹性本构^[31]

Fig. 3 T1rho-based fiber reinforced porelastic (FRPE) constitutive model of articular cartilage^[31]

(a) Indentation experiment data, (b) Inverse finite element optimization process of constitutive parameters

Gupta 等^[37] 仿真分析各参数变化对软骨力学性能的影响,发现软骨基质渗透率对软骨长期承载能力无显著影响,长期载荷下的软骨力学特性与其胶原体积比成显著正相关。Rasanen 等^[38] 则构建包含软骨不同分区的有限元模型,定量对比分区占比变化对软骨承载特性的影响(见图4)。研究发现,表面纤维层的缺失会使软骨表层的最大主应力和纤维应变降低 69%,而最大主应变和孔隙压增大 13%~35%;表面层和中间层的增厚会使软骨中间层的应力和纤维应变增大 73%~143%,而应变和孔隙压减小 23%~26%。

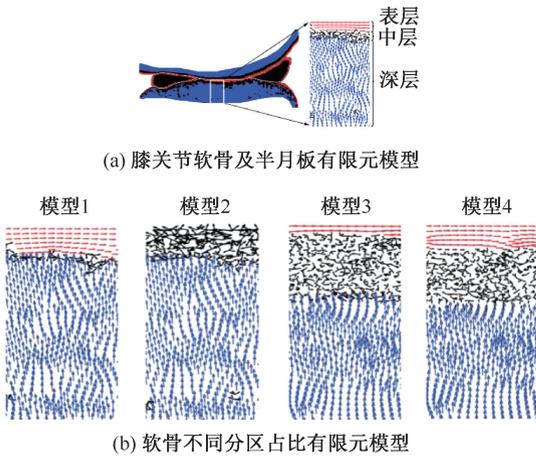


图4 软骨不同分区占比对软骨承载特性的影响^[38]
Fig.4 The influence of different proportions of cartilage region on the load-bearing properties^[38] (a) Finite element model of knee cartilage and meniscus, (b) Finite element models of cartilages with different proportions

在几何模型方法中,对软骨中的各相进行几何重建,并使用特定单元类型进行划分,最后将各单元集合装配成结构复杂的关节软骨模型,代表模型

如 Shirazi 等^[39] 的软骨损伤模型。其中,软骨基质设置为体单元,主纤维设置为膜单元,次纤维设置为随机纤维单元,各部分的力学特性进行单独赋值(见图5)。在该模型基础上,对比软骨下骨损伤、软骨钙化、软骨-骨连接脱离等几种常见的软骨变化,发现下骨损伤会减弱关节的稳定性,进而改变关节软骨上的接触压力和应变。当其同时伴随有软骨-骨连接脱离或软骨深层纤维缺失时,产生的消极影响会进一步加重。

2 总结与展望

关节软骨是人体关节实现润滑减摩、载荷传递的关键组织,在保证人体运动功能的正常实现中发挥重要作用。随着体育运动增多及老龄化程度加剧,人们出现关节软骨损伤及其相关病症的比例越来越高。实现软骨损伤评估和功能评价的核心前提,是建立表征软骨生物力学特性的相关方法和技术。本文介绍了当前国内外软骨力学特性表征方法的研究现状,主要为基于波动特征、成分、微结构、数值仿真的间接预测方法。作为一种直接测量技术,压痕实验可以获得关节软骨准确的力学性能及其分布特征。然而,由于该技术的测量要求复杂,且测量过程具有损伤性,无法用于对人体关节软骨力学特性的在体表征中,进而限制了该技术在软骨损伤评估和功能评价中的应用。与之相比,间接预测方法虽然无法实现高精度的力学特性表征,但具有测量环境简单、测量结果无损性或微创性等优势,使得该类方法具有非常广阔的应用前景。在今后可开展深入研究和推广应用;① 提出能更准确反映软骨力学性能的超声传播特征变量,基于医用超声设备研发专用测量方法和技术,减小人为操作

软骨组分	基质	表层主纤维	竖直主纤维	随机次纤维
模拟单元	固体	膜	膜	固体

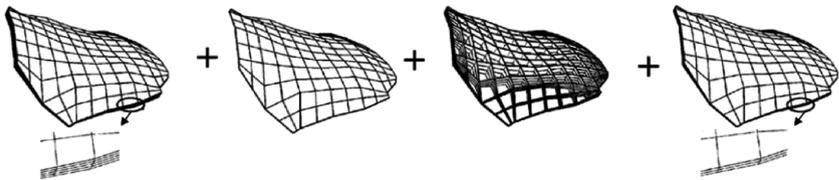


图5 关节软骨微结构的几何模型仿真方法^[39]

Fig.5 Geometric model simulation method of articular cartilage microstructure^[39]

对超声结果的影响;② 将红外光谱、拉曼光谱、Brillouin 散射光谱、双光子荧光光谱等成分/微结构测量手段与关节镜相结合,对病患关节开展在体测量和功能评价,实现关节软骨疾病的早期诊断和积极预防;③ 研究反映单一软骨特征的定量核磁表征参量,进一步提升定量核磁技术的空间分辨率、信噪比和扫描速度,建立鲁棒性强、重复性好的图像采集流程和后处理技术;④ 将多种表征方法技术进行有机结合,建立基于多模态信息的软骨力学特性人工智能评估系统,进一步提升表征结果的准确性。随着关节软骨力学特性表征方法和技术的深入研究和推广应用,将有助于提升人们对关节软骨力学性能及其损伤萌生、重建修复、老化变性等过程的科学认知,在临床相关疾病的诊断和治疗、个体病例的精准医疗中将发挥重大作用。

参考文献:

- [1] 曹红,李婷婷,邹军,等.关节软骨力学特征研究进展[J].医用生物力学, 2020, 35(4): 383-388.
CAO H, LI TT, ZOU J, et al. Research progress on mechanical characteristics of articular cartilage [J]. J Med Biomech, 2020, 35(4): 383-388.
- [2] LONG H, ZENG X, LIU Q, et al. Burden of osteoarthritis in China, 1990-2017: Findings from the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet Rheum, 2020, 2(3): e164-e172.
- [3] NIU H, LIU C, LI A, et al. Relationship between triphasic mechanical properties of articular cartilage and osteoarthritic grade [J]. Sci China-Life Sci, 2012, 55(5): 444-451.
- [4] SCHÖNE M, SCHULZ RM, TZSCHÄTZSCH H, et al. Ultrasound palpation for fast in-situ quantification of articular cartilage stiffness, thickness and relaxation capacity [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2017, 16(4): 1171-1185.
- [5] ARABSHAHI Z, AFARA IO, MOODY HR, et al. A new mechanical indentation framework for functional assessment of articular cartilage [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2018, 81: 83-94.
- [6] LÖTJÖNEN P, JULKUNEN P, TIITU V, et al. Ultrasound speed varies in articular cartilage under indentation loading [J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2011, 58(12): 2772-2780.
- [7] MOTAVALLI M, JONES C, BERILLA JA, et al. Apparatus and method for rapid detection of acoustic anisotropy in cartilage [J]. J Med Biol Eng, 2020: 1-9.
- [8] AULA AS, TÖYRÄS J, TIITU V, et al. Simultaneous ultrasound measurement of articular cartilage and subchondral bone [J]. Osteoarthr Cartilage, 2010, 18(12): 1570-1576.
- [9] INKINEN SI, LIUKKONEN J, TIITU V, et al. Ultrasound backscattering is anisotropic in bovine articular cartilage [J]. Ultrasound Med Biol, 2015, 41(7): 1958-1966.
- [10] MÄNNICKE N, SCHÖNE M, GOTTWALD M, et al. 3-D high-frequency ultrasound backscatter analysis of human articular cartilage [J]. Ultrasound Med Biol, 2014, 40(1): 244-257.
- [11] ZHANG J, XIAO L, TONG L, et al. Quantitative evaluation of enzyme-induced porcine articular cartilage degeneration based on observation of entire cartilage layer using ultrasound [J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(4): 861-871.
- [12] PALOMBO F, WINLOVE CP, EDGINTON RS, et al. Biomechanics of fibrous proteins of the extracellular matrix studied by Brillouin scattering [J]. J R Soc Interface, 2014, 11(101): 20140739.
- [13] WU P, KABAKOVA IV, RUBERTI JW, et al. Water content, not stiffness, dominates Brillouin spectroscopy measurements in hydrated materials [J]. Nat Methods, 2018, 15(8): 561-562.
- [14] WEST PA, BOSTROM M, TORZILLI PA, et al. Fourier transform infrared spectral analysis of degenerative cartilage: An infrared fiber optic probe and imaging study [J]. Appl Spectrosc, 2004, 58(4): 376-381.
- [15] BI X, YANG X, BOSTROM MP, et al. Fourier transform infrared imaging spectroscopy investigations in the pathogenesis and repair of cartilage [J]. BBA-Biomembranes, 2006, 1758(7): 934-941.
- [16] 翟明阳,赵远,高浩,等.关节软骨的红外光谱成像及支持向量机定量研究[J].分析化学, 2018, 46(6): 896-901.
- [17] JULKUNEN P, WILSON W, JURVELIN JS, et al. Stress-relaxation of human patellar articular cartilage in unconfined compression: Prediction of mechanical response by tissue composition and structure [J]. J Biomech, 2008, 41(9): 1978-1986.
- [18] BONIFACIO A, BELEITES C, VITTUR F, et al. Chemical imaging of articular cartilage sections with Raman mapping, employing uni- and multi-variate methods for data analysis [J]. Analyst, 2010, 135(12): 3193-3204.
- [19] LIM NSJ, HAMED Z, YEOW CH, et al. Early detection of biomolecular changes in disrupted porcine cartilage using polarized Raman spectroscopy [J]. J Biomed Opt, 2011, 16(1): 017003.
- [20] TAKAHASHI Y, SUGANO N, TAKAO M, et al. Raman

- spectroscopy investigation of load-assisted microstructural alterations in human knee cartilage: Preliminary study into diagnostic potential for osteoarthritis [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2014, 31: 77-85.
- [21] TONG L, HAO Z, WAN C, *et al.* Detection of depth-depend changes in porcine cartilage after wear test using Raman spectroscopy [J]. *J Biophotonics*, 2018, 11(4): e201700217.
- [22] HATCHER CC, COLLINS AT, KIM SY, *et al.* Relationship between T1rho magnetic resonance imaging, synovial fluid biomarkers, and the biochemical and biomechanical properties of cartilage [J]. *J Biomech*, 2017, 55: 18-26.
- [23] NISSI MJ, RIEPPO J, TÖYRÄS J, *et al.* Estimation of mechanical properties of articular cartilage with MRI-dGEMRIC, T2 and T1 imaging in different species with variable stages of maturation [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2007, 15(10): 1141-1148.
- [24] KEENAN KE, BESIER TF, PAULY JM, *et al.* T1ρ dispersion in articular cartilage: Relationship to material properties and macromolecular content [J]. *Cartilage*, 2015, 6(2): 113-122.
- [25] LI X, MA CB, LINK TM, *et al.* *In vivo* T1ρ and T2 mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3T MRI [J]. *Osteoarthr. Cartilage*, 2007, 15(7): 789-797.
- [26] PAN J, PIALAT J, JOSEPH T, *et al.* Knee cartilage T2 characteristics and evolution in relation to morphologic abnormalities detected at 3-T MR imaging: A longitudinal study of the normal control cohort from the osteoarthritis initiative [J]. *Radiology*, 2011, 261(2): 507-515.
- [27] LI X, MAJUMDAR S. Quantitative MRI of articular cartilage and its clinical applications [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 38(5): 991-1008.
- [28] XIA Y. Relaxation anisotropy in cartilage by NMR microscopy (μ MRI) at 14 μ m resolution [J]. *Magn Reson Med*, 1998, 39(6): 941-949.
- [29] SU F, HILTON JF, NARDO L, *et al.* Cartilage morphology and T1ρ and T2 quantification in ACL-reconstructed knees: A 2-year follow-up [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2013, 21(8): 1058-1067.
- [30] TANG SY, SOUZA RB, RIES M, *et al.* Local tissue properties of human osteoarthritic cartilage correlate with magnetic resonance T1rho relaxation times [J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(9): 1312-1319.
- [31] WAN C, GE L, SOUZA RB, *et al.* T1ρ-based fibril-reinforced poroviscoelastic constitutive relation of human articular cartilage using inverse finite element technology [J]. *Quant Imag Med Surg*, 2019, 9(3): 359-370.
- [32] NIEMINEN MT, TÖYRÄS J, LAASANEN MS, *et al.* Prediction of biomechanical properties of articular cartilage with quantitative magnetic resonance imaging [J]. *J Biomech*, 2004, 37(3): 321-328.
- [33] MANSFIELD JC, WINLOVE CP, MOGER JJ, *et al.* Collagen fiber arrangement in normal and diseased cartilage studied by polarization sensitive nonlinear microscopy [J]. *J Biomed Opt*, 2008, 13(4): 044020.
- [34] CAI H, HAO Z, XIAO L, *et al.* The collagen microstructural changes of rat menisci and tibiofemoral cartilages under the influence of mechanical loading: An *in vitro* wear test of whole joints [J]. *Technol Health Care*, 2017, 25(S1): 207-217.
- [35] BERGMANN T, MAEDER U, FIEBICH M, *et al.* Categorization of two-photon microscopy images of human cartilage into states of osteoarthritis [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2013, 21(8): 1074-1082.
- [36] WILSON W, DONKELAAR CC, RIETBERGEN B, *et al.* Stresses in the local collagen network of articular cartilage: A poroviscoelastic fibril-reinforced finite element study [J]. *J Biomech*, 2004, 37(3): 357-366.
- [37] GUPTA S, LIN J, ASHBY P, *et al.* A fiber reinforced poroelastic model of nanoindentation of porcine costal cartilage: A combined experimental and finite element approach [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2009, 2(4): 326-338.
- [38] RÄSÄNEN LP, MONONEN ME, NIEMINEN MT, *et al.* Implementation of subject-specific collagen architecture of cartilage into a 2D computational model of a knee joint: Data from the osteoarthritis initiative (OAI) [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(1): 10-22.
- [39] SHIRAZI R, SHIRAZI-ADL A. Computational biomechanics of articular cartilage of human knee joint: Effect of osteochondral defects [J]. *J Biomech*, 2009, 42(15): 2458-2465.