

文章编号: 1004-7220(2023)02-0331-07

# 不同降解周期下 II 型胶原-丝素蛋白复合软骨 支架的应力松弛行为

宋智云<sup>1,2</sup>, 高丽兰<sup>1,2,3</sup>, 魏莹<sup>1,2</sup>, 谭沿松<sup>1,2</sup>, 李瑞欣<sup>4</sup>, 张春秋<sup>1,2</sup>

(1. 天津理工大学 天津市先进机电系统设计与智能控制重点实验室, 天津 300384;

2. 机电工程国家级实验教学示范中心(天津理工大学), 天津 300384;

3. 天津市透明质酸应用研究企业重点实验室, 天津 300457; 4. 天津市口腔医院 中心实验室, 天津 300041)

**摘要:**目的 利用有限元分析与理论模型相结合的方法, 研究软骨支架在不同降解周期下的应力松弛行为。方法 基于已建立的降解本构模型计算不同降解周期下支架弹性模量; 建立软骨支架有限元模型, 并进行应力松弛仿真, 分析支架松弛应力随时间的变化。建立应力松弛本构模型, 对支架力学性能进行预测。结果 软骨支架降解 14、28、42、56 d 时, 弹性模量分别为 32.35、31.12、29.91、28.74 kPa。软骨支架各层的应力分布表现为上层受力最大; 支架整体松弛应力随着时间增加先快速下降, 然后趋于平稳; 降解 56 d 时, 支架能承受的应力仍在软骨的生理载荷范围内。应力松弛本构模型预测结果与有限元模拟结果吻合较好。结论 随降解时间的增加, 支架弹性模量逐渐减小。降解时间越长, 支架能承受的应力越小。相同降解时间下, 施加的压缩应变越大, 支架受力越大。有限元仿真和应力松弛本构模型可以有效预测支架降解时的应力变化。

**关键词:** 软骨支架; 体外降解; 应力松弛; 本构模型; 有限元分析

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.02.019

## Stress Relaxation Behavior of Collagen Type II-Silk Fibroin Composite Cartilage Scaffold under Different Degradation Cycles

SONG Zhiyun<sup>1,2</sup>, GAO Lilan<sup>1,2,3</sup>, WEI Ying<sup>1,2</sup>, TAN Yansong<sup>1,2</sup>, LI Ruixin<sup>4</sup>, ZHANG Chunqiu<sup>1,2</sup>

(1. Tianjin Key Laboratory for Advanced Mechatronic System Design and Intelligent Control, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China; 2. National Demonstration Center for Experimental Mechanical and Electrical Engineering Education (Tianjin University of Technology), Tianjin 300384, China; 3. Tianjin Enterprise Key Laboratory on Hyaluronic Acid Application Research, Tianjin 300457, China; 4. Central Laboratory, Tianjin Stomatological Hospital, Tianjin 300041, China)

**Abstract: Objective** To study stress relaxation behaviors of cartilage scaffolds under different degradation cycles by using finite element analysis combined with theoretical models. **Methods** Based on the established degradation theoretical model, the elastic modulus of the scaffold was calculated under different degradation cycles. The finite element model of cartilage scaffolds was established and stress relaxation simulation was performed to analyze the variation of scaffold relaxation stress with time. The stress relaxation constitutive model was established to predict mechanical properties of the scaffold. **Results** The elastic modulus of cartilage

收稿日期: 2022-04-14; 修回日期: 2022-04-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(32271371, 12072235, 11972198), 天津市自然科学多元投入基金项目(21JCZDJC00920, 21JCYBJC00940)

通信作者: 高丽兰, 教授, E-mail: gaolilan780921@163.com

scaffolds at 14<sup>th</sup>, 28<sup>th</sup>, 42<sup>nd</sup>, 56<sup>th</sup> day after degradation was 32.35, 31.12, 29.91, 28.74 kPa, respectively. The upper layer for cartilage scaffolds was the largest. The overall relaxation stress of the scaffold decreased rapidly with time and then tended to be stable. At 8<sup>th</sup> week after degradation, the stress which the scaffold could withstand was still within the physiological load range of the cartilage. The predicted results of the stress relaxation constitutive model were in good agreement with the finite element simulation results. **Conclusions** The elastic modulus of the scaffold gradually decreases with the increase of degradation time. The longer the degradation period is, the less stress the scaffold can withstand. At the same degradation period, the larger the applied compressive strain, the larger the stress on the scaffold. Both the finite element simulation and stress relaxation constitutive model can effectively predict stress variations of cartilage scaffolds under degradation.

**Key words:** cartilage scaffold; *in vitro* degradation; stress relaxation; constitutive model; finite element analysis

由于关节软骨缺乏血管、淋巴和神经,营养物质需依靠关节腔内滑液扩散到软骨,使得软骨自愈受到限制。关节软骨损伤会引发骨关节炎,导致关节活动受限,影响患者正常生活<sup>[1-2]</sup>。组织工程技术的发展为软骨修复提供新思路<sup>[3]</sup>。支架为细胞的生长提供生理环境,植入软骨缺损处可促进组织再生<sup>[4]</sup>。II型胶原作为天然支架材料,具有良好的生物相容性,但其降解速度较快。丝素具有良好的生物相容性、优异的力学性能,且降解速度较慢,被用于骨骼、软骨、皮肤的研究,丝素蛋白可支持干细胞的黏附、增殖和分化,促进组织修复<sup>[5]</sup>。采用3D打印技术和冷冻干燥技术制作的II型胶原和丝素蛋白复合支架,孔径形状规则,力学性能较好,且无明显细胞毒性,利于组织修复<sup>[6]</sup>。力学刺激有利于细胞的活化,对II型胶原-丝素蛋白复合支架施加10%压缩应变可显著促进细胞增殖<sup>[7]</sup>。

为了模拟天然软骨的性能,人工生物支架还应具备良好的降解性能,并且降解速度应与组织生长速度相一致。在降解过程中,支架应保持良好的力学性能,可以保证人体日常活动的需求,并且不会对人体造成二次伤害<sup>[8-11]</sup>。李志宏等<sup>[12]</sup>研究发现,聚羟基丁酸酯(polyhydroxybutyrate, PHB)/透明质酸(hyaluronic acid, HA)复合支架与PHB支架相比,力学性能有所增强,降解速率加快,但并未研究支架在降解过程中力学性能的变化。李涵勤等<sup>[13]</sup>研究发现,牵张应力和压应力都会加速聚丙三醇-十二烷二酸酯(polypropanetriol-dodecanedioate, PGD)材料的降解,且随着应力的增大,PGD降解速率加快,但并未研究降解周期对支架降解性能的影响。汪洋等<sup>[14]</sup>研究发现,在大鼠腹主动脉中植入可降解

聚乳酸支架,植入时间为3月、6月、1年,降解时间增加使得支架的力学载荷逐渐下降,但并未定量描述应力的下降水平。支架体内、体外降解实验可以获得宏观的支架降解性能,但降解对于支架内部微观结构及力学性能的影响更为重要。因此,通过有限元技术模拟分析不同降解周期内支架的微观结构及力学性能的变化是有必要的。

本文以II型胶原-丝素蛋白复合软骨支架为对象,通过降解本构模型计算不同降解周期的弹性模量并赋予软骨支架有限元模型中,对灌流降解过程中软骨支架的应力松弛行为进行模拟仿真;同时,建立松弛模型进行预测,并与模拟结果进行比较。研究结果可以为组织工程中支架材料的选取与临床软骨损伤修复应用提供指导。

## 1 理论模型和有限元模型建立

### 1.1 建立降解过程中支架的弹性模量表达式

本课题组前期建立了II型胶原-丝素蛋白复合支架的随机降解本构模型,并验证该本构模型可以较好预测支架的降解规律<sup>[15]</sup>。支架降解过程中的机械性能与其分子量有关,支架完全降解前,其弹性模量 $E_s(t)$ 与支架剩余的数均分子量 $\beta(t)$ 的关系可以表示为<sup>[16]</sup>:

$$E_s(t) = (E_s(0) - E_{\text{solu}}) \frac{e}{e-1} (1 - e^{-\beta(t)}) + E_{\text{solu}} \quad (1)$$

式中: $E_s(0)$ 为软骨支架初始的弹性模量; $E_{\text{solu}}$ 为液体环境的弹性模量,在降解过程中不发生变化<sup>[16]</sup>。软骨支架剩余的数均分子量的表达式为:

$$\beta(t) = e^{-\lambda t} \quad (2)$$

式中:  $\lambda$  为支架在应力刺激下的降解率;  $t$  为支架降解时间。

在理想状态下, 软骨支架的降解未开始, 降解时间  $t=0$ ,  $\beta(0) = 1$ , 得到  $E_s(t) = E_s(0)$ 。软骨支架降解完全时,  $\beta(t)$  无限接近于 0, 软骨支架的空间被液体环境代替, 此时  $E_s(t) = E_{\text{solu}}$  成立。显然, 两种条件下式(1)都成立。

### 1.2 建立软骨支架有限元模型

参照 3D 打印技术和冷冻干燥技术制备出仿软骨层的 II 型胶原-丝素蛋白复合支架实体模型<sup>[17]</sup>, 利用 UG NX 10.0 软件建立软骨支架的三维模型。支架整体尺寸为 10 mm×10 mm×2.4 mm, 包含 6 层, 每层层厚为 0.4 mm。其中, 支架表层为第 1 层, 沿着厚度方向层数依次增加, 支架底面为第 6 层(见图 1)。采用实验室自制的降解灌流系统进行支架的体外降解实验, 软骨支架放置在含有 II 型胶原酶的降解液中, 灌流速度设置为 15.79 mL/min<sup>[17]</sup>。在 ABAQUS 中对不同降解时间下软骨支架的应力松弛行为进行有限元模拟。设置支架为各向同性、黏弹性材料, 支架降解过程中的弹性模量采用不同降解时间下弹性模量的表达式[见式(1)]计算得到, 泊松比为 0.3。对支架底面进行固定约束, 表面施加不同应变(5%、10%、20%)的压缩载荷。其中, 压缩应变为 5% 和 10% 时, 模型网格划分采用 C3D8R 线性减缩积分单元; 压缩应变为 20% 时, 为防止应变量大出现计算不收敛问题, 网格划分采用 C3D10 二次四面体单元<sup>[18]</sup>。对于分析步的设置, 首先在短时间内达到所设置的加载应变值, 然后保持应变值不变开始应力松弛, 松弛时间为 7 200 s。为了分析支架内部各层之间的应力变化, 软骨支架每层设置参考点, 并且设置历史场输出变量。

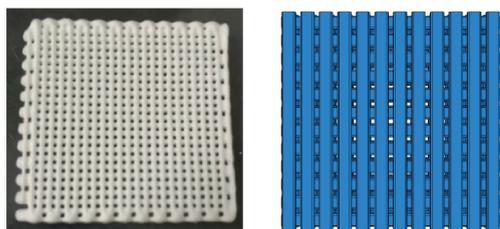


图 1 软骨支架模型  
 Fig. 1 Cartilage scaffold model (a) Solid model,  
 (b) Three-dimensional (3D) model

### 1.3 建立软骨支架应力松弛模型

仿软骨层 II 型胶原-丝素蛋白复合支架为非线性黏弹性混合材料。在降解过程中, 复合支架可以看作是\*\*不可压缩的固体相, 而支架孔隙中的降解液包含水和溶解电解质, 可以看作是\*\*不可压缩的液体相。运用固液两相理论, 软骨支架在单轴压缩载荷下的轴向应力可以表示为:

$$\sigma_t = \sigma_s + \sigma_f \quad (3)$$

式中:  $\sigma_t$  为总应力;  $\sigma_s$  为固相的应力;  $\sigma_f$  为液相的应力。

采用非线性黏弹性本构方程可以描述软骨支架的固相应力<sup>[19]</sup>:

$$\sigma_s(t) = [1 - Q_*(t)]\phi(\varepsilon(t)) + \int_0^t \dot{Q}_*(t-s)\phi(\varepsilon(t) - \varepsilon(s))ds \quad (4)$$

式中:  $Q_*$  为松弛测量;  $\dot{Q}_*$  为对时间  $t$  的导数;  $\varepsilon$  为应变;  $\phi(\varepsilon)$  为表征材料非线性给定的函数。

松弛测量  $Q_*$  由实验结果拟合得到的材料参数  $\mu^{(m)}$ 、 $\gamma^{(m)}$ , 以及材料在变形时链段转变的次数  $M$  共同决定, 其表达式为:

$$Q_*(t, s) = \sum_{m=1}^M \mu^{(m)} [1 - e^{-\gamma^{(m)}(t-s)}] \quad (5)$$

给定函数  $\phi(\varepsilon)$  表示材料的非线性, 一般以幂律形式表示, 其表达式为:

$$\phi(\varepsilon) = A' |\varepsilon|^\xi \text{sign}(\varepsilon) \quad (6)$$

式中:  $A'$ 、 $\xi$  为复合材料的常数。

对于标准松弛方程, 本构方程式[见式(4)]可简化为:

$$\sigma_s(t) = [1 - Q_*(t)]\phi(\varepsilon) \quad (7)$$

时间无限趋近于 0 时, 结合式(5)、(7), 给定函数  $\phi(\varepsilon)$  可表示为:

$$\phi(\varepsilon) = \sigma_s(0) \quad (8)$$

因此, 软骨支架固相应力可以表示为:

$$\sigma_s(t) = [1 - \sum_{m=1}^M \mu^{(m)} (1 - e^{-\gamma^{(m)}t})] \cdot \sigma_s(0) \quad (9)$$

软骨支架采用非围限压缩加载方式进行应力松弛, 支架孔隙间液体流动的力学行为采用 KLM 松弛函数<sup>[20]</sup>进行描述:

$$\sigma_f(t) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n(\nu) e^{-\frac{\eta_n^2 H_a^2 t}{r^2}} = \sum_{n=1}^{\infty} A_n(\nu) e^{-\eta_n^2 Bt} \quad (10)$$

式中： $\eta_n$  为特征方程  $J_1(x) - \frac{x(1-\nu)J_0(x)}{1-2\nu} = 0$  的解， $J_0(x)$ 、 $J_1(x)$  为 Bessel 函数， $t$  为时间。

$$A_n(\nu) = ((1-\nu)(1-2\nu)/(1+\nu))/((1-\nu)^2\eta_n^2 - (1-2\nu)) \quad (11)$$

式中： $\nu$  为泊松比。

$$H_a = E_s(1-\nu)/(1-\nu)(1-2\nu) \quad (12)$$

式中： $E_s$  为材料在完全松弛后的平衡弹性模量。

$$B = H_a k/r^2 \quad (13)$$

式中： $k$  为渗透率。

综上可得，该软骨支架的双相非线性黏弹性松弛模型为：

$$\sigma_i(t) = [1 - \sum_{m=1}^M \mu^{(m)}(1 - e^{-\gamma^{(m)}t})] \cdot \sigma_s(0) + \sum_{n=1}^{\infty} A_n(\nu) e^{-\eta_n^2 B t} \quad (14)$$

## 2 结果

### 2.1 不同降解时间下支架的弹性模量

采用降解本构方程对不同降解时间下支架的弹性模量进行计算。结果发现，随着降解时间的增加，弹性模量逐渐减小，降解时间分别为 0、14、28、42 和 56 d 时，II 型胶原-丝素蛋白复合支架弹性模量分别为 34.9、32.35、31.12、29.91、28.74 kPa (见图 2)。软骨支架降解初期弹性模量减小较迅速，随着降解时间的增加，弹性模量减小的速度逐渐减缓。

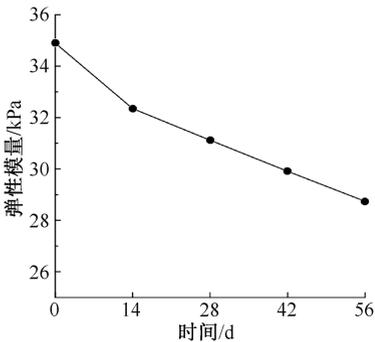


图 2 不同降解时间下弹性模量

Fig. 2 Elastic modulus at different degradation periods

### 2.2 不同降解时间下支架应力松弛行为仿真

#### 2.2.1 支架不同层区及整体的应力松弛仿真结果

利用有限元分析软件模拟降解 0、14、28、42、56 d 后软骨支架整体的应力松弛行为。结果发现，软骨支架施加 5%、10%、20% 压缩应变后，不同降解时间

下应力变化趋势相同，故以 5% 应变下的应力松弛为例进行分析。5% 应变下 von Mises 应力分布可知，降解 14、28、42、56 d 后，软骨支架沿着厚度方向受到的应力逐渐降低，即层数越多所受应力越小；软骨支架第 1 层所受应力最大，不同降解周期下的初始应力分别为 1.44、1.29、1.24、1.18 kPa；软骨支架第 6 层的初始应力分别降低至 0.66、0.64、0.62、0.59 kPa。软骨支架各层应力随着松弛时间先快速减小后逐渐趋于平稳。随着降解时间的增加，支架各层所能承受的应力逐渐减小 (见图 3)。

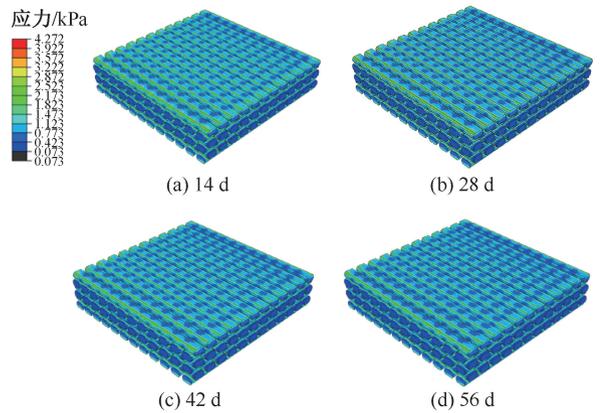


图 3 不同降解时间 5% 压缩应变下应力云图

Fig. 3 Stress nephogram under 5% compressive strain at different degradation periods (a) At 14<sup>th</sup> day, (b) At 28<sup>th</sup> day, (c) At 42<sup>nd</sup> day, (d) At 56<sup>th</sup> day

降解时间增加使得软骨支架材料力学性能逐渐下降，表现为支架整体所能承受的应力在逐渐减小。当降解周期分别为 14、28、42、56 d 时，5% 压缩应变下支架整体所受初始应力分别为 0.56、0.53、0.51、0.48 kPa (见图 4)。

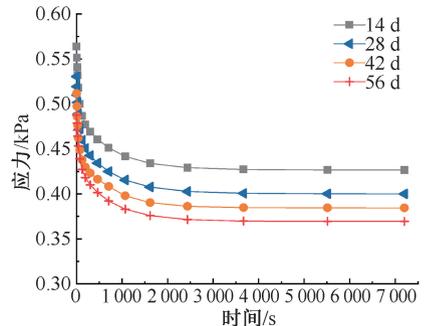


图 4 不同降解时间 5% 压缩应变下支架整体所受应力均值

Fig. 4 Average overall stresses on the bracket under 5% compressive strain at different degradation periods

**2.2.2 不同应变下应力松弛仿真分析结果** 运用有限元分析软件,模拟软骨支架在同一降解时间内,对表面施加不同应变(5%、10%、20%)的压缩载荷,以考察支架整体的应力松弛行为。结果表明,在所有压缩应变下,支架的应力随松弛时间先快速下降到一定值后,逐渐趋向平缓。在同一降解时间内,压缩应变越大,软骨支架受到的初始应力和任

意时刻的松弛应力都较大。支架降解 14 d 时,表面施加 5%、10%、20% 压缩应变,软骨支架初始应力为 0.56、1.63、2.24 kPa,软骨支架在松弛时间为 7 200 s 时的整体应力分别为 0.42、0.87、1.75 kPa。支架降解 56 d 时,支架的初始应力为 0.48、1.00、2.01 kPa,松弛 7 200 s 时的应力分别为 0.36、0.75、1.56 kPa(见图 5)。

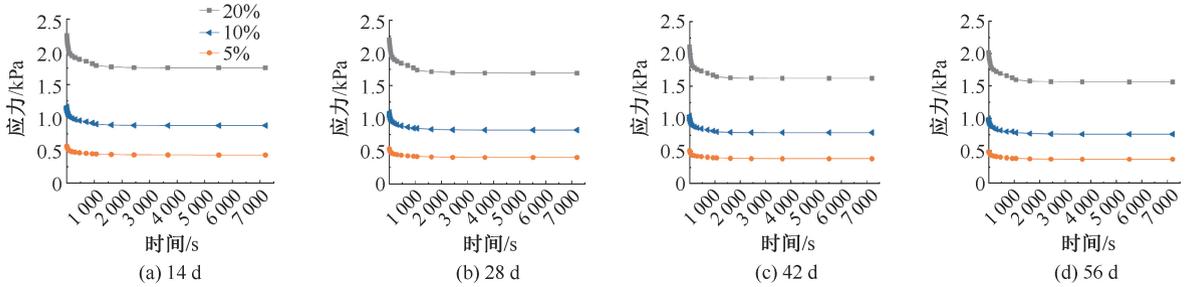


图 5 不同降解时间不同压缩应变下支架应力松弛曲线

Fig. 5 Stress relaxation curves of the scaffold under different compressive strains at different degradation periods (a) At 14<sup>th</sup> day, (b) At 28<sup>th</sup> day, (c) At 42<sup>nd</sup> day, (d) At 56<sup>th</sup> day

**2.3 不同降解时间下支架应力松弛行为的理论预测结果**

采用建立的双相非线性黏弹性松弛模型[见式(14)],对不同降解时间下软骨支架的应力松弛行为进行理论预测,并与有限元模拟结果进行比较。其中,松弛模型中的参数采用课题组前期获得的实验数据<sup>[17]</sup>拟合得到。例如:通过拟合得到松弛模型中的参数  $\mu_1$ 、 $\mu_2$ 、 $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$  分别为 0.123 84、0.143 28、0.001 62、0.035 62;根据实验的应变计算可得,泊松比  $\nu = 0.3$ ;用差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)对胶原进行热通量温度

扫描,确定链段转变次数  $M=2$ 。

图 6 显示了采用应力松弛模型预测和有限元分析得到的不同压缩应变下软骨支架的应力松弛曲线。同一降解时间下,随着压缩应变增加,支架初始应力和任意时刻的松弛应力都有所增加。随着降解时间增加,同一压缩应变下支架的初始应力和任意时刻的松弛应力都有所减小。随着松弛时间增加,有限元分析结果与本构模型预测结果差距逐渐减小;当松弛时间为 3 600~7 200 s 时,两者基本吻合,表明应力松弛模型可以较好预测软骨支架降解后的力学行为。

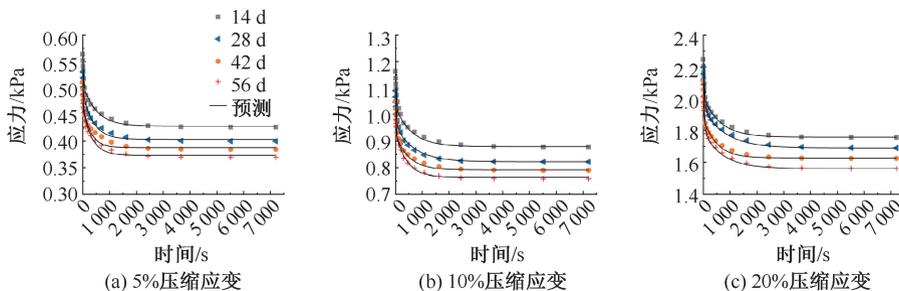


图 6 不同降解时间不同压缩应变下支架整体应力均值预测

Fig. 6 Predicted average overall stress of the scaffold under different strains at different degradation periods (a) 5% compressive strain, (b) 10% compressive strain, (c) 20% compressive strain

**3 讨论**

关节软骨出现损伤,会使得关节和软骨刚度下

降,力学性能受到影响,无法维持日常活动。因此,组织工程支架必须满足天然软骨最基本的机械性能<sup>[21]</sup>。具有良好机械性能的可生物降解材料是软

骨组织工程应用的必要选择<sup>[22]</sup>。本文采用前期建立的降解本构模型,引入弹性模量,预测计算了降解不同周期软骨支架的弹性模量,并将此弹性模量赋予软骨支架有限元模型中,对支架降解过程中的应力松弛行为进行了模拟仿真。支架降解前的弹性模量由其压缩实验(压缩速率为0.05%/s)得到,即取压缩应变在5%以内的应力应变曲线的斜率作为支架的弹性模量( $E_0 = 34.9$  kPa)。由本构方程[见式(1)]计算得到支架降解56 d的弹性模量为28.74 kPa。由此可见,支架在降解56 d后仍拥有一定的力学性能。

细胞切换合成代谢和分解代谢所需的压缩应变阈值为10%~12%<sup>[23-24]</sup>。研究发现,将细胞接种在复合支架上,对其施加10%压缩应变可使得细胞增殖效果明显<sup>[7]</sup>。陈磊等<sup>[25]</sup>对施加10%压缩应变下的支架进行层间力学性能的分析,结果表明,此时的应力范围为0.5~2.6 kPa。肖洪等<sup>[26]</sup>研究表明,施加0~1.33 kPa压应力,对成纤维细胞增殖无明显抑制作用。支架在降解过程中,随着降解时间的增长,支架内部的应力变化是否适合细胞的增殖还需探讨。本文对支架在不同降解时间下软骨支架微观层面的力学性能进行有限元分析,应力随时间的变化趋势与陈磊等<sup>[25]</sup>的结果一致。对于降解14、28、42、56 d的支架,对其施加10%压缩应变,应力在0.75~1.20 kPa之间,仍然适合细胞的增殖。

本文所采用的II型胶原-丝素蛋白复合支架材料经过不同周期的降解后,可以通过力学试验得到宏观力学性能,对于支架内部力学状态无法测量。使用有限元分析的方法可以弥补这一缺陷,提供了研究支架行为的可行性,如支架结构变形、应力分布,以便能够确定支架的机械性能和临床要求<sup>[27-28]</sup>。对不同降解时间下的软骨支架进行应力松弛有限元分析,结果显示,支架内部各层受力不同,其中应力较大的为支架表层;对支架整体应力进行分析可知,降解时间增加使得支架所能承受应力减小。运用双相非线性黏弹性松弛模型来预测软骨支架在不同降解周期下的应力松弛行为,结果表明,有限元分析结果与本构预测结果吻合较好。

## 4 结论

本文以II型胶原-丝素蛋白复合软骨支架为对

象,分析研究体外不同降解周期下支架的应力松弛行为,研究结果可为支架的临床应用提供理论基础。本文所得结论如下:① 软骨支架的弹性模量随着降解时间的增加逐渐降低;② 随着降解时间增加,施加同等的压缩应变,支架所能承受的应力下降。降解时间相同,随着压缩应变的增加,支架受到的应力增大。随着松弛时间的增加,应力先快速下降,然后逐渐趋于平稳;③ 建立的非线性黏弹性松弛模型和有限元模型可以预测不同降解周期下软骨支架的应力松弛行为。

本文的局限性如下:① 在应力松弛仿真中主要应用本构模型验证结果的可靠性,可考虑适当增加具体实验,且对于支架整体的材料属性应考虑更加细化;② 本文所用的力学加载并未考虑支架垮塌的阈值,后期可考虑过载情况下对支架的寿命的影响;③ 还需验证软骨支架降解速度是否与软骨组织再生速度相一致。

## 参考文献:

- [1] ARMIENTO AR, STODDART MJ, ALINI M, *et al.* Biomaterials for articular cartilage tissue engineering: Learning from biology [J]. *Acta Biomater*, 2018, 65: 1-20.
- [2] KWON H, BROWN WE, LEE CA, *et al.* Surgical and tissue engineering strategies for articular cartilage and meniscus repair [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(9): 550-570.
- [3] JIANG S, GUO W, TIAN G, *et al.* Clinical application status of articular cartilage regeneration techniques: Tissue-engineered cartilage brings new hope [J]. *Stem Cells Int*, 2020, doi: 10.1155/2020/5690252.
- [4] LUTOLF MP, HUBBELL JA. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering [J]. *Nat Biotechnol*, 2005, 23(1): 47-55.
- [5] WANG Y, KIM HJ, VUNJAK-NOVAKOVIC G, *et al.* Stem cell-based tissue engineering with silk biomaterials [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(36): 6064-6082.
- [6] 袁清献,高丽兰,李瑞欣,等. 3D打印丝素蛋白-II型胶原软骨支架[J]. *山东大学学报(理学版)*, 2018, 53(3): 82-87.
- [7] 林祥龙,高丽兰,李瑞欣,等. 压缩载荷下软骨细胞/复合支架的三维培养[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(10): 1483-1488.
- [8] LU HH, SUBRAMONY SD, BOUSHELL MK, *et al.* Tissue engineering strategies for the regeneration of

- orthopedic interfaces [J]. *Ann Biomed Eng*, 2010, 38(6): 2142-2154.
- [9] BHATTACHARJEE M, COBURN J, CENTOLA M, *et al.* Tissue engineering strategies to study cartilage development, degeneration and regeneration [J]. *Adv Drug Deliv*, 2015, 84: 107-122.
- [10] MADEIRA C, SANTHAGUNAM A, SALGUEIRO JB, *et al.* Advanced cell therapies for articular cartilage regeneration [J]. *Trends Biotechnol*, 2015, 33(1): 35-42.
- [11] DALY AC, FREEMAN FE, GONZALEZ-FERNANDEZ T, *et al.* 3D bioprinting for cartilage and osteochondral tissue engineering [J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(22): 1700298.
- [12] 李志宏, 张西正, 郑小龙, 等. HA 共混改性对 PHB 的力学性能及体外降解性能的影响[J]. *医用生物力学*, 2009, 24(S1): 55-55.
- [13] 李涵勤, 靳凯翔, 王丽珍. 应力作用对 PGD 体外降解速率的影响[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 450-450.
- [14] 汪洋, 杜若林, 黄俊琦, 等. 力生长因子响应可降解聚乳酸支架植入后的动态力学变化[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 395-395.
- [15] 魏莹, 谭沿松, 高丽兰, 等. 灌流载荷作用下软骨支架降解仿真研究[J]. *医用生物力学*, 2022, 37(2): 219-224.
- WEI Y, TAN YS, GAO LL, *et al.* Numerical analysis on degradation of cartilage scaffold under perfusion loading [J]. *J Med Biomech*, 2022, 37(2): 219-224.
- [16] SHI Q, QIANG C, PUGNO N, *et al.* Effect of rehabilitation exercise durations on the dynamic bone repair process by coupling polymer scaffold degradation and bone formation [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2017, 17(3): 763-775.
- [17] 司雲朋. 缺损关节软骨的力学性能以及修复前人工软骨支架的降解性能研究[D]. 天津: 天津理工大学, 2020.
- [18] 刘庆. 松质骨的黏弹性力学特性分析[D]. 广州: 暨南大学, 2013.
- [19] 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.
- [20] JUNE RK, NEU CP, BARONE JR, *et al.* Polymer mechanics as a model for short-term and flow-independent cartilage viscoelasticity [J]. *Mater Sci Eng C*, 2011, 31(4): 781-788.
- [21] DIEKMAN BO, GUILAK F. Stem cell-based therapies for osteoarthritis: Challenges and opportunities [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(1): 119-126.
- [22] KOH YG, LEE JA, KIM YS, *et al.* Optimal mechanical properties of a scaffold for cartilage regeneration using finite element analysis [J]. *J Tissue Eng*, 2019, doi: 10.1177/2041731419832133.
- [23] BLEUEL J, ZAUCKE F, BRUGGEMANN GP, *et al.* Effects of cyclic tensile strain on chondrocyte metabolism: A systematic review [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119816.
- [24] LEE D, ERICKSON A, YOU T, *et al.* Pneumatic microfluidic cell compression device for high-throughput study of chondrocyte mechanobiology [J]. *Lab Chip*, 2018, 18(14): 2077-2086.
- [25] 陈磊, 葛为民, 吕林蔚, 等. 人工软骨支架层间的力学性能[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(30): 4763-4768.
- [26] 肖洪, 李建福, 付小兵. 压应力对增生性瘢痕成纤维细胞生长特性的影响[J]. *中国美容医学*, 2007, 16(11): 1545-1550.
- [27] PRENDERGAST PJ, HUISKES R, SOBALLE K. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces [J]. *J Biomech*, 1997, 30(6): 539-548.
- [28] KELLY DJ, PRENDERGAST PJ. Mechano-regulation of stem cell differentiation and tissue regeneration in osteochondral defects [J]. *J Biomech*, 2005, 38(7): 1413-1422.