

文章编号: 1004-7220(2020)02-0208-08

受载骨内液流刺激信号的跨尺度传导行为

于纬伦, 武晓刚*, 李朝鑫, 孙玉琴, 陈维毅*

(太原理工大学 生物医学工程学院, 太原 030024)

摘要:目的 探索在生理载荷诱导下骨内液流刺激信号在不同尺度上的传导行为。方法 利用 COMSOL Multiphysics 软件建立多尺度三维有限元模型, 从宏观-细观-微观不同尺度分析孔隙压力和流速在不同尺度上的变化规律。结果 在宏观尺度上, 靠近骨外膜和骨内膜处骨单元内的压力和流速分布与其他部位的骨单元有明显不同; 在细观尺度上, 由于不同尺度的结构和材料参数差别较大, 载荷和流体压力在由宏观传递到微观的过程中会引起不同的生物力学响应。结论 对骨组织进行骨结构-骨单元-骨陷窝-骨小管的多尺度分层建模, 为更深层次理解骨内液流信号传递和力传导提供理论参考。

关键词: 多尺度; 骨单元; 流体流动; 骨陷窝-骨小管系统; 力传导

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2020.02.013

The Trans-Scale Conduction Behavior of Fluid Stimulation in Loaded Bone

YU Weilun, WU Xiaogang*, LI Chaoxin, SUN Yuqin, CHEN Weiyi*

(College of Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China)

Abstract: Objective To investigate the conduction behavior of fluid flow induced by physiological loads at different scales of bone. **Methods** The multiscale bone models were established by using the COMSOL Multiphysics software, and the fluid behaviors were investigated at macro-, meso- and micro-scale. **Results** At macro-meso scale, the distribution of pore pressure and fluid velocity of osteon near the periosteum and endosteum were different from that in other parts. Due to the different structure and material parameters at different layers, the loading and fluid pressure caused different biomechanical responses in the process of transferring from macro-scale to micro-scale. **Conclusions** The multi-scale layered modeling of bone structure-osteon-lacunae-bone canaliculi was established, which provided the theoretical reference for deeper understanding of fluid stimulation and mechanotransduction.

Key words: multi-scale; osteon; fluid flow; lacunar-canalicular system; mechanotransduction

骨组织是一种具有复杂层级结构的生物复合材料, 能够为细胞提供生长附着以及实现各种复杂运动^[1]。当生理载荷由宏观传递到微观的过程当

中, 不同尺度之间的功能单元会表现出不同的性质, 但相互之间又有着紧密的联系, 使得骨组织可以执行统一的力学、生物和化学功能, 如支撑、保

收稿日期: 2019-07-11; 修回日期: 2019-09-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(11632013, 11702183, 11572213, 11972242), 山西省高校科技创新项目(2017135)

通信作者: 武晓刚, 教授, E-mail: wuxiaogangtyut@163.com; 陈维毅, 教授, E-mail: chenweiyi211@163.com

* 为共同通信作者

护、运动、骨重建和化学离子平衡等^[2-3]。在实现这些功能的过程中,骨内液体流动扮演着重要角色。骨内液体流动是骨细胞生存的必要条件,它会产生压力梯度、流速、溶质运输、流体切应力及流动电位等效应,这些效应会作为信号被骨细胞感受并发出骨形成和骨吸收指令,从而影响骨的宏观和细观力学性能^[4-7]。流体与骨细胞膜或细胞骨架相互作用产生的流体切应力是诱导骨生长和骨重建过程中生化反应被激活的主要原因^[8]。为了阐明骨重建或骨病理的细胞和分子机制,描述骨细胞所在的力学环境十分必要。

骨液流动由骨骼变形诱导,可应用多孔弹性理论来模拟骨骼行为^[9-11]。在这一理论中,渗透率被用来描述骨传递液体的能力。整体的骨结构可看成宏观尺度,骨单元-骨间质群可看成宏观尺度,骨单元-骨陷窝-骨小管可看成细微观尺度。在细微观结构中,骨陷窝和骨小管具有独特的结构生物功能单元,骨陷窝孔隙要比骨小管孔隙大1个数量级左右^[12],这种结构的不同可能会导致骨陷窝内骨细胞体和骨小管内骨细胞突触产生不同的生物力学响应。许多学者将骨各个功能单元在各自的尺度上单独研究,并施加边界条件^[13-14],从而导致其微观、细观和宏观骨组织性能变化的关系产生脱节,不能反映各个生物单元的真实生理环境。当骨组织受生理载荷作用引起骨基质变形进而诱导骨液流动时,位于宏观尺度不同位置的细微观结构可能会产生不同程度的变形,进而会使得细观和微观尺度不同位置的骨单元、骨陷窝和骨小管结构处于不

同的力学环境中。

为了更精确地将不同尺度骨的属性变化结合起来,本文开发一种基于骨组织微观结构的多尺度多孔弹性有限元模型,在宏观结构上考虑骨内膜、骨单元、间隙组织和骨外膜等结构,在微观结构上考虑骨小管和骨陷窝等结构,得到截取的骨组织在外部轴向载荷作用下,不同尺度生物功能单元孔隙压力、液体流速和流体剪切力的分布情况和变化规律。

1 材料和方法

1.1 建立宏观模型

本模型在宏观尺度上假设截取的整体骨组织不包括骨髓腔和松质骨的中空圆柱体,并且考虑骨内膜、骨间质、骨单元群和骨外膜等生物功能单元。建立如图1所示的几何模型,其中, R_1 、 r_1 和 h 分别为骨组织的内、外半径和高($R_1 = 2 \text{ mm}$, $r_1 = 5 \text{ mm}$, $h = 1 \text{ mm}$)。骨单元可以看成中空的圆柱体,外半径 $R_2 = 150 \text{ }\mu\text{m}$,哈弗氏管半径 $r_2 = 50 \text{ }\mu\text{m}$ ^[15-16]。骨外膜是骨表面除关节外所被覆的坚固的结缔组织包膜,与骨组织外壁紧密的结合在一起,其厚度设为 $150 \text{ }\mu\text{m}$ ^[17]。骨内膜是覆盖在骨髓腔和骨小梁外的一层薄薄的结缔组织膜,其厚度设为 $50 \text{ }\mu\text{m}$ 。由于模型的几何对称性,为了简化计算,取1/8模型计算。

1.2 宏观模型的边界条件与网格划分

如图2所示,骨外膜表面设置不可流动,骨内膜表面和骨单元内壁设置应力自由和压力为0^[6,15,18-19]。在截取的1/8模型两侧和下表面切

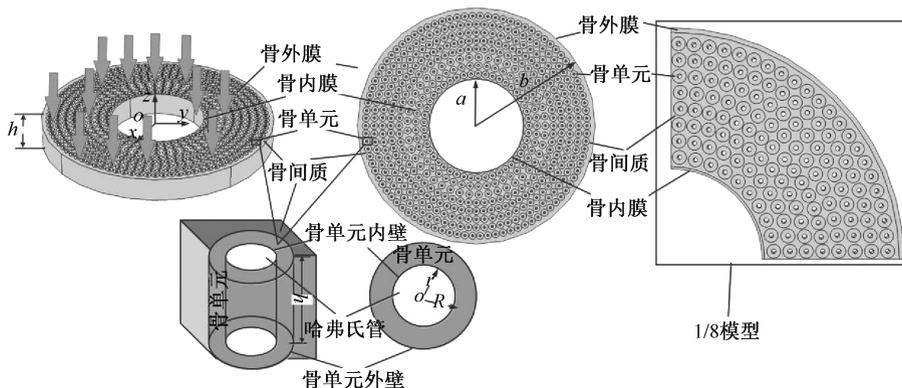


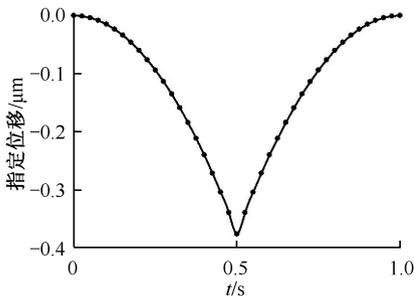
图1 宏观模型

Fig.1 Macro-meso scale model

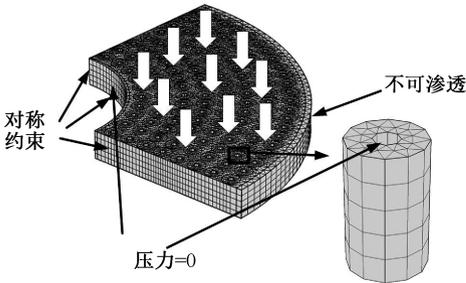
面施加对称约束,以防止刚体位移。由于骨膜、骨单元和间质骨都紧密地结合在一起,故在 COMSOL Multiphysics软件中对所有几何对象形成1个联合体,使其几何和网格都连续、绑定在一起。骨组织上、下表面施加位移载荷,代表纵向压缩的生理运动,使得液体在径向扩散。位移载荷的计算公式如下:

$$w = \pm 0.00025 [\cos(2\pi ft) - 1] [\text{mm}] \quad (1)$$

式中: w 为谐波幅值, $w = 1 \mu\text{m}$; f 为频率, $f = 1 \text{ Hz}$; t 为时间。在1个周期内的最大轴向应变(ε)发生在0.5 s时,其幅度为0.001^[16]。本文所建宏微观模型(不包括骨陷窝和骨小管材料)上的网格共计48 770个单元。



(a) 模型所受指定位移曲线



(b) 整个宏观模型网格划分 (c) 单个骨单元网格划分
图2 载荷和边界条件

Fig.2 Load and boundary conditions (a) Curve of prescribed displacement, (b) Meshing of the whole model, (c) Meshing of a single osteon

1.3 宏微观模型的材料参数

为了保证宏微观尺度和微观尺度材料参数的连续性,在两个尺度上的骨陷窝与骨陷窝距离、骨小管尺寸和骨小管密度等微观结构尺寸都保持一致。其中孔隙度 $\varphi = 0.044$ 是忽略了骨细胞体和突触后的总的骨陷窝-小管的孔隙度^[20]。骨间质的弹性模量要比骨单元大10%,而泊松比要小10%^[21]。假设骨细胞排列规则且小管分布均匀,根

据骨陷窝-小管的微观结构得出其渗透率^[22]:

$$k_{\text{lep}} = 2\pi n a^4 q^3 / \gamma^3 L^2 \{ A_1 [I_1(\gamma/q) - qI_1(\gamma)] + B_1 [qK_1(\gamma) - K_1(\gamma/q)] + \gamma(q^2 - 1)/2q \} \quad (2)$$

式中: q 为骨小管半径 b ($0.23 \mu\text{m}$)和骨细胞突触 a ($0.1 \mu\text{m}$)之间的无量纲比($q = b/a$); L 为两个骨陷窝之间的距离, $L = 30 \mu\text{m}$; n 为1个骨陷窝周围的骨小管总数, $n = 24$; γ 为骨小管半径 b 与纤维基质填充的单个骨小管的渗透性(k_p)平方根的无量纲比 $\gamma = b/\sqrt{k_p}$,其中 $k_p = 0.057 2a_0^2 (\Delta/a_0)^{2.377}$; a_0 为细胞周围基质纤维的半径, $a_0 = 5 \text{ nm}$; Δ 为细胞周围纤维与纤维的间距, $\Delta = 38 \text{ nm}$ ^[23]。 A_1 和 B_1 由以下方程得出:

$$A_1 = \frac{K_0(\gamma) - K_0(\gamma/q)}{I_0(\gamma/q) K_0(\gamma) - I_0(\gamma) K_0(\gamma/q)}$$

$$B_1 = \frac{I_0(\gamma) - I_0(\gamma/q)}{I_0(\gamma/q) K_0(\gamma) - I_0(\gamma) K_0(\gamma/q)} \quad (3)$$

式中: I_0 、 K_0 、 I_1 和 K_1 是第1类和第2类的修正贝塞尔函数。最终由方程(2)得出的骨陷窝-小管的渗透率 $k_{\text{lep}} = 1.9 \times 10^{-19} \text{ m}^2$ 。

利用复合材料理论,根据固相材料的多孔性和弹性性质,确定宏微观模型上多孔弹性常数^[24]。脱水的体积模量(K_d)和剪切模量(G_d)与固相体积模量(K_s)和剪切模量(G_s)之间的关系可用于确定脱水的泊松比(v_d)、弹性模量(E_d)和Biot有效系数(α):

$$K_d = K_s \left(1 - \frac{\varphi}{1 - K_s/K_s + (4/3) G_s} \right) \quad (4)$$

$$G_d = G_s \left(1 - \frac{15(1 - v_s) \varphi}{7 - 5v_s} \right) \quad (5)$$

$$v_d = \frac{3K_d - 2G_d}{2(3K_d + G_d)} \quad (6)$$

$$\alpha = 1 - K_d/K_s \quad (7)$$

式中: $K_s = 17.66 \text{ GPa}$, $G_s = 6.56 \text{ GPa}$, $v_s = 0.335$ ^[24]。得到 $K_d = 16.498 \text{ GPa}$, $G_d = 6.019 \text{ GPa}$, $v_d = 0.337$, $E_d = 16.098 \text{ GPa}$, $\alpha = 0.066$ 。实验测得骨膜的轴向弹性模量为 $18.8 \sim 32.5 \text{ MPa}$ ^[25],在本模型中取其平均值 25.65 MPa ,泊松比为 0.49 ^[26]。骨膜与其包裹骨组织的渗透率和骨膜与外面肌肉的渗透率有很大区别,本文只考虑骨膜与骨组织之间的渗透率为 $2.7 \times 10^{-16} \text{ m}^2$ ^[27]。其他多孔弹性材料参数的设置

与骨单元相同^[13,15-16],其中固体基质的密度 $\rho_s = 2\ 000\ \text{kg/m}^3$,液体密度 $\rho_f = 1\ 000\ \text{kg/m}^3$,动力黏度 $\mu = 1\ \text{mPa} \cdot \text{s}$,液体的可压缩性 $\chi = 4 \times 10^{-10}/\text{Pa}$ (见表1)。

表1 细微观模型的材料参数

Tab.1 Material parameters used in meso-micro scale model

参数	骨陷窝材料	骨小管材料
E_d/GPa	8.78	17.2
ν_d	0.206	0.333
k_{lep}/m^2	1.054×10^{-19}	7.17×10^{-17}
φ	0.119	0.0074
$\rho_s/(\text{kg} \cdot \text{m}^{-3})$	2 000	2 000
$\rho_f/(\text{kg} \cdot \text{m}^{-3})$	1 000	1 000
$\mu/(\text{mPa} \cdot \text{s})$	1	1
α	0.719	0.0277
$\chi/(\text{Pa}^{-1})$	4×10^{-10}	4×10^{-10}

1.4 建立细微观模型

微观尺度上考虑骨陷窝和骨小管两种功能单元,其微观结构由连续多孔弹性模型表示。沿着骨

组织半径方向取8个区域,每个区域包含1个骨单元,分别称为骨单元1~8[见图3(a)]。在每个骨单元中哈弗氏管和粘合线之间取 $100\ \mu\text{m} \times 21\ \mu\text{m} \times 21\ \mu\text{m}$ 区域,在哈弗氏管和粘合线之间串联3个骨陷窝和从骨陷窝向周围延伸出的骨小管,相邻的骨小管彼此相通,且与哈弗氏管和粘合线连通[见图3(c)]。将骨陷窝-小管系统分割开来,设置独属于骨陷窝和骨小管的两种材料^[20]。骨陷窝-小管系统的复杂微观结构被两种截然不同的连续材料所取代:骨小管和骨基质均化为1种多孔材料,称为骨小管材料;骨陷窝-骨细胞复合体和周围少量骨小管材料均化为第2种多孔材料,称为骨陷窝材料。每个骨陷窝被放置在 $15\ \mu\text{m} \times 15\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$ 的小管材料体积内。骨细胞和骨陷窝分别被定义成半径为 $r_o = 4\ \mu\text{m}$ 和 $r_L = 5\ \mu\text{m}$ 的球体。骨陷窝尺寸、相邻骨陷窝的距离、骨小管尺寸和骨细胞突触周围环形流动空间内的纤维基质等参数都与宏微观模型一致。

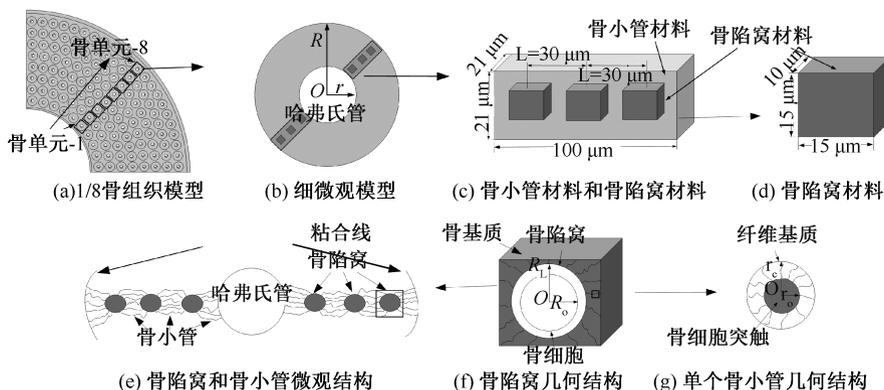


图3 细微观模型

Fig.3 Meso-micro scale model (a) 1/8 bone model, (b) Meso-micro model, (c) Canalicular material and lacuna material, (d) Lacuna material, (e) Cross-sectional schematic of lacunar and canaliculi geometry microstructure, (f) Schematic of lacunar material geometry, (g) Cross-sectional schematic of single canaliculi geometry

1.5 细微观模型的边界条件和网格划分

由于骨组织的多尺度性,微观结构与整个宏观和宏微观结构相比,其尺寸要小几个数量级,有时无法使网格在捕获宏微观模型整体特性的同时以高精度解析微观结构。如果整体细化网格,则会显著增加求解难度。因此,在本文中引进多尺度方法。首先,求解不包括微观结构的宏微观模型,利用粗网格(网格足以捕获结构刚度)对整个模型进行分析,以获取总体趋势并识别模型的关键部分。在第2个分析中,在所选择的微观结构(包含1个

骨单元和其周围骨间质)周围区域创建1个细微观模型($340\ \mu\text{m}$ 正方体),使用细化网格并使用宏微观模型中的位移和压力作为边界条件,将宏微观模型的全局效应转移到细微观模型中进行求解。具体来说,把宏微观模型在细微观模型[见图3(b)]表面产生的位移和压力分别以插值函数的形式施加在细微观模型四周及上下表面,保证细微观模型四周及上下表面施加的位移载荷和压力边界条件均来源于宏微观模型的计算结果,实现宏微观模型到细微观模型的载荷和压力传递。利用 COMSOL

Multiphysics对模型进行网格划分,具有微观结构的宏观模型包含 79 702 个单元,从宏观模型切出来的细微观模型包含 37 670 个单元。

2 结果

2.1 宏观模型孔隙压力和流速

如图4所示,沿着整体模型半径方向,靠近骨内膜部位的孔隙压力和流速要明显小于其他部位,靠近骨外膜部位的压力和流速要明显大于其他部位,而位于骨组织中间部位的压力和流速峰值压力和流速幅值基本相同。

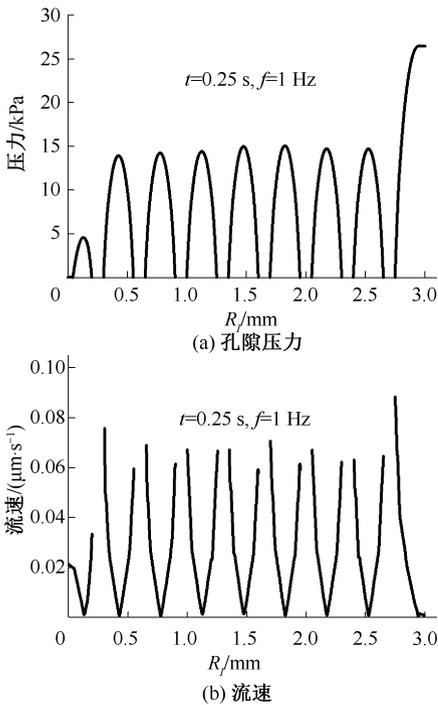


图4 宏观模型沿着整体模型半径方向孔隙压力和流速

Fig.4 The maximum pore pressure and fluid velocity along radius direction of the macro-meso model

(a) Pore pressure, (b) Fluid velocity

2.2 宏观模型与细微观模型对比验证

为进行验证,比较包含微观结构的宏观模型和细微观模型横切面 von Mises 应力和孔隙压力的状态,细微观模型使用宏观模型结果指定的位移和孔隙压力。结果表明,宏观、细微观模型应力和压力几何完美匹配,证明了细微观模型设置的正确性(见图5)。

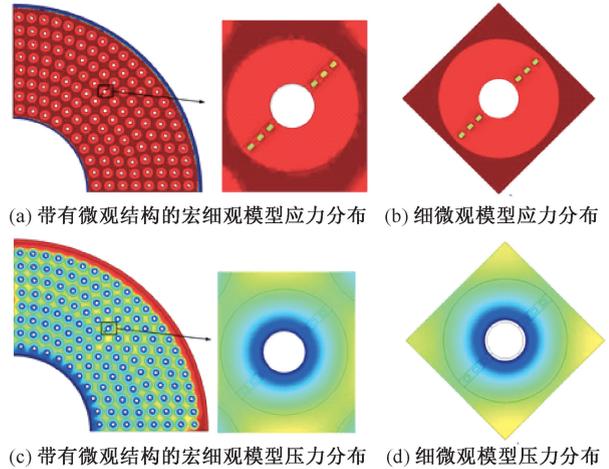


图5 宏观模型和细微观模型横截面应力和孔隙压力对比

Fig.5 Comparisons of stress and pore pressure at section between the macro-meso model and the meso-micro model

(a) Stress distribution of the macro-meso model with microstructure, (b) Stress distribution of the meso-micro model, (c) Fluid pressure distribution of the macro-meso model with microstructures, (d) Fluid pressure distribution of the meso-micro model

2.3 细微观模型孔隙压力、流速和流体切应力

骨单元2~7内的骨陷窝和骨小管的峰值孔隙压力,流速和流体切应力的变化大致相同。骨单元1内靠近骨内膜一侧的骨陷窝和骨小管压力,流速和切应力都要明显小于其他部位,骨单元8内靠近骨外膜附近的压力,流速和切应力都要明显大于其他部位。在1个骨单元内骨陷窝处的压力有明显的缓冲,出现恒压区。最大压力梯度都发生在与哈弗氏管靠近的第1个骨陷窝和骨小管之间,然后越靠近骨单元外壁压力梯度越小[见图6(a)]。最大流速都发生哈弗氏管壁和临近的第1个骨陷窝处,且越靠近骨单元,外壁流速越小。骨陷窝处的流速明显大于骨小管[见图6(b)]。发生在骨陷窝和骨小管部位的切应力有明显不同,骨小管处的切应力要明显大于骨陷窝,且骨小管与骨陷窝的接口部位的切应力要明显大于同一区域内的骨小管和骨陷窝的切应力[见图6(c)]。在1个骨单元内最大切应力发生哈弗氏管壁和临近的第1个骨陷窝和骨小管之间的接口部位,且越靠近骨单元外壁切应力有一个减小的趋势。

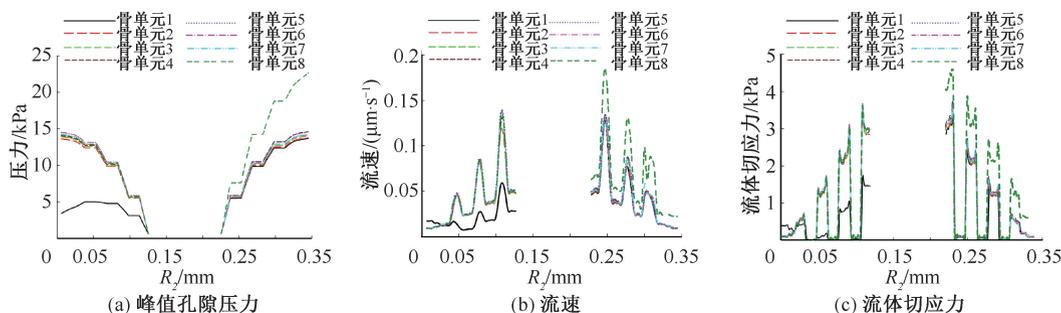


图6 沿着骨单元半径方向8个骨单元内骨陷窝和骨小管的峰值孔隙压力、流速和流体切应力

Fig.6 Peak pore pressure, fluid velocity and fluid shear stress of lacunae and canaliculi along the radius direction of the 8 osteons (a) Peak pore pressure, (b) Fluid velocity, (c) Fluid shear stress

3 讨论与结论

骨组织是一种具有复杂层级结构的生物复合材料。本文建立了一种骨组织的多尺度多孔弹性有限元模型,并用来描述其内部液体在不同尺度上的流体流动行为。该模型模拟骨在正常生理活动的载荷条件下,由骨基质的变形和压力梯度引起的骨内流体流动,预测骨在不同尺度不同部位的孔隙压力、液体流速和流体切应力。

为了验证多尺度模型的正确性,本文比较带有微观结构的宏观模型和切出来单独计算的细微观模型切面处的应力和压力状态。由图5比较可知,结果几乎完美匹配,表明细微观模型上的设置是正确的。宏观模型中结果与微观模型有差异,这是因为宏观模型中骨陷窝和骨小管位置网格要比单独求解的微观模型要粗。然而,在骨的解剖结构中,骨组织还有更细化的结构。如果要在整个宏观模型的所有骨单元中创建微观结构,计算将需要大量的计算资源。在目前的例子中,带有微观结构的整体模型求解的自由度数大约为 8.9×10^5 个,而切出来的细微观模型求解的自由度数大约为 1.8×10^5 个。

如图4所示,靠近骨外膜附近的骨单元内的孔隙压力和流速大,说明骨细胞感应到的流体刺激可能越强,这可能会导致骨组织外层区域的骨重建等生理活动要比内侧活跃。事实上,外骨膜的成骨作用要比骨髓和骨内膜更重要,并且是骨修复、骨愈合过程中关键的细胞贡献者,其内有丰富的多功能干细胞以及调控细胞行为的分子因子^[28]。

在1个骨单元内,压力梯度在哈弗氏管和靠近哈

弗氏管的第1个骨陷窝之间有最大值,而在第1个骨陷窝后压力梯度逐渐下降[见图6(a)]。因此,与靠近哈弗氏管的骨细胞相比,位于哈弗氏管较远处骨细胞的剪切应力水平显著降低[见图6(c)]。而骨细胞与骨细胞之间又通过骨小管网络相互链接,故感受到剪切应力不足的骨细胞可通过细胞间信号分子从处于高剪切应力位置的细胞获得信号并做出响应。从图6(b)中可以看出,骨陷窝处出现恒压区,几乎没有压力梯度,这是因为骨陷窝的尺寸要比骨小管大,有更大的渗透性使得孔隙压力传到骨陷窝中并得以释放。在1个骨单元内,流体速度在第1个骨陷窝处有最大值,而后流速逐渐减小。骨陷窝处的流体速度要明显大于与其相邻的骨小管的流体速度[见图6(b)],而骨陷窝材料中的剪切应力要明显小于骨小管[见图6(c)],这可能与骨陷窝结构相关的大孔隙性、大渗透性有关。在单个骨单元内,最大流体剪切力出现在骨小管与骨陷窝相邻的位置,这与以前的研究结论一致^[20,29]。本文预测的最大孔隙压力、流速和流体切应力分别为 2.3 kPa、 2.4×10^{-7} m/s 和 4.9 Pa。总体上来看,靠近骨内膜和骨外膜部位骨单元内的骨陷窝和骨小管压力、流速和切应力有明显不同,这可能是由于骨外膜、骨内膜与骨组织需进行重要的物质交换、信号传递等有关活动。在1个骨单元内,孔隙压力、流速和流体切应力沿着骨单元半径由哈弗氏管到粘合线方向有一个减小的趋势。

骨组织是一个完整的分层结构系统,而骨内液体流动大多涉及骨陷窝和骨小管尺度。以往研究多是把骨陷窝和骨小管单独拿出来施加不同的边

界条件,可能会导致骨陷窝和骨小管处在不同力学环境,而本文提出的多尺度方法能更加准确地反映骨陷窝和骨小管所处的生理环境。

参考文献:

- [1] 许灿, 李明清, 王成功, 等. 皮质骨的多级结构与钝化机制研究进展 [J]. 医用生物力学, 2018, 33(3): 273-279.
XU C, LI MQ, WANG CG, *et al.* Research progress on hierarchical structure of cortical bone and its toughening mechanisms [J]. J Med Biomech, 2018, 33(3): 273-279.
- [2] RHO JY, KUHN-SPEARING L, ZIOUPOS P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone [J]. Med Eng Phys, 1998, 20(2): 92-102.
- [3] ASCENZI MG, KAWAS NP, LUTZA, *et al.* Individual-specific multi-scale finite element simulation of cortical bone of human proximal femur [J]. J Comput Phys, 2013, 244 (244): 298-311.
- [4] MIDDLETON K, KONDIBOYINA A, BORRETT M, *et al.* A microfluidics approach to investigate the role of dynamic similitude in osteocyte mechanobiology [J]. J Orthop Res, 2017, 36(2): 663-671.
- [5] MIN S, LEE T, LEE SH, *et al.* Theoretical study of the effect of piezoelectric bone matrix on transient fluid flow in the osteonal lacunocanalicular [J]. J Orthop Res, 2018, 36(8): 2239-2249.
- [6] 王玉琨, 樊黎霞. 载荷强度对受载胫骨中骨陷窝-骨小管系统内溶质输运速率影响 [J]. 医用生物力学, 2015, 30(6): 515-520.
WANG YK, FAN LX. The influence from load strength on solute transport rate of lacunar-canalicular system in loaded tibia [J]. J Med Biomech, 2015, 30(6): 515-520.
- [7] 陈岱琳, 吴建华, 方颖. 流体剪应力作用下趋化因子CXCL12诱导的白细胞整合素 LFA-1 的激活 [J]. 医用生物力学, 2017, 32(6): 548-554.
CHEN DL, WU JH, FANG Y. Shear force-induced activation of integrin LFA-1 by chemokine CXCL12 under flows [J]. J Med Biomech, 2017, 32(6): 548-554.
- [8] 孙晓江, 戴尅戎, 汤亭亭. 流体剪应力对骨细胞分子活动的影响 [J]. 医用生物力学, 2007, 22(1): 109-114.
SUN XJ, DAI KR, TANG TT. Flow shear stress induced molecular events of bone cells [J]. J Med Biomech, 2007, 22(1): 109-114.
- [9] ALI D, SEN S. Computational fluid dynamics study of the effects of surface roughness on permeability and fluid flow-induced wall shear stress in scaffolds [J]. Ann Biomed Eng, 2018, 46: 2023-2035.
- [10] COWIN SC. Bone poroelasticity [J]. J Biomech, 1999, 32 (3): 217-238.
- [11] STENDER ME, REGUEIRO RA, FERGUSON VL. A poroelastic finite element model of the bone-cartilage unit to determine the effects of changes in permeability with osteoarthritis [J]. Comput Methods Biomech Biomed Eng, 2017, 20(3): 1-13.
- [12] JOUKAR A, NIROOMAND-OSCUH H, GHALICHI F. Numerical simulation of osteocyte cell in response to directional mechanical loadings and mechanotransduction analysis: Considering lacunar-canalicular interstitial fluid flow [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2016, 133: 133-141.
- [13] 武晓刚, 于纬伦, 王兆伟, 等. 一种骨小管中液体流动产生的流量及切应力模型 [J]. 力学学报, 2016, 48(5): 1208-1216.
- [14] 李昊, 李瑞欣, 冷雪, 等. 皮质骨中骨单元应力集中效应的有限元分析 [J]. 医用生物力学, 2017, 32(6): 500-505.
LI H, LI XR, LENG X, *et al.* Finite element analysis on the stress concentration effect of osteons in cortical bone [J]. J Med Biomech, 2017, 32(6): 500-505.
- [15] WU XG, YU WL, CENHP, *et al.* Hierarchical model for strain generalized streaming potential induced by the canalicular fluid flow of an osteon [J]. Acta Mechanica Sinica, 2015, 31(1): 112-121.
- [16] WU X, CHEN W. Poroelastic behaviors of the osteon: A comparison of two theoretical osteon models [J]. Acta Mechanica Sinica, 2013, 29(4): 612-621.
- [17] O'DRISCOLL S, SARIS DY, FITZIMMONS J. The chondrogenic potential of periosteum decreases with age [J]. J Orthop Res, 2010, 19(1): 95-103.
- [18] FAN L, PEI S, LU XL, *et al.* A multiscale 3D finite element analysis of fluid/solute transport in mechanically loaded bone [J]. Bone, 2016, 4(3): 154-163.
- [19] METZGER TA, NIEBUR GL. Comparison of solid and fluid constitutive models of bone marrow during trabecular bone compression [J]. J Biomech, 2016, 49(14): 3596-3601.
- [20] GOULET GC, COOMBE D, MARTINUZZI RJ, *et al.* Poroelastic evaluation of fluid movement through the lacunocanalicular system [J]. Ann Biomed Eng, 2009, 37(7): 1390-1402.
- [21] BUDYN É, HOC T. Multiple scale modeling for cortical bone fracture in tension using X-FEM [J]. Eur J Mech, 2007, 16(2): 213-236.
- [22] CARDOSO L, FRITTON SP, GAILANIG G, *et al.* Advances in assessment of bone porosity, permeability and interstitial fluid flow [J]. J Biomech, 2013, 46(2): 253-265.
- [23] YOU LD, WEINBAUM S, COWIN SC, *et al.* Ultrastructure of the osteocyte process and its pericellular matrix [J]. Anat Rec, 2004, 278(2): 505-513.

- [24] SMIT TH, HUYGHE JM, COWIN SC. Estimation of the poroelastic parameters of cortical bone [J]. *J Biomech*, 2002, 35(6): 829-835.
- [25] MCBRIDE SH, EVANS SF, TATE MLK. Anisotropic mechanical properties of ovine femoral periosteum and the effects of cryopreservation [J]. *J Biomech*, 2011, 44(10): 1954-1959.
- [26] CARPENTER RD, CARTER DR. Computational simulation of spontaneous bone straightening in growing children [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2010, 9(3): 317-328.
- [27] EVANS SF, PARENT JB, LASKO CE, *et al.* Periosteum, bone's "smart" bounding membrane, exhibits direction-dependent permeability [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(3): 608-617.
- [28] COLNOT C, ZHANG X, KNOTHE TATE ML. Current insights on the regenerative potential of the periosteum: Molecular, cellular, and endogenous engineering approaches [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(12): 1869-1878.
- [29] VERBRUGGEN SW, VAUGHAN TJ, MCNAMARALM. Fluid flow in the osteocyte mechanical environment: A fluid-structure interaction approach [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2014, 13(1): 85-97.

(上接第 201 页)

- [15] ZHAO YM, JIANG M, JI SD, *et al.* Anti-human vWF monoclonal antibody SZ-123 prevents arterial thrombus formation by inhibiting vWF-collagen and vWF-platelet interactions in rhesus monkeys [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(7): 945-953.
- [16] BUTERA D, PASSAM F, JU L, *et al.* Autoregulation of von Willebrand factor function by a disulfide bond switch [J]. *Sci Adv*, 2018, doi: 10.1126/sciadv.aag1477.
- [17] APONTE-SANTAMARIA C, HUCK V, POSCH S, *et al.* Force-sensitive autoinhibition of the von Willebrand factor is mediated by interdomain interactions [J]. *Biophys J*, 2015, 108(9): 2312-2321.
- [18] MARTIN C, MORALES LD, CRUZ MA. Purified A2 domain of von Willebrand factor binds to the active conformation of von Willebrand factor and blocks the interaction with platelet glycoprotein Ibalpha [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(7): 1363-1370.
- [19] POSCH S, APONTE-SANTAMARIA C, SCHWARZL R, *et al.* Mutual A domain interactions in the force sensing protein von Willebrand factor [J]. *J Struct Biol*, 2017, 197(1): 57-64.
- [20] MOAL IH, BATES PA. SwarmDock and the use of normal modes in protein-protein docking [J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(10): 3623-3648.
- [21] 谢旭斌, 刘文平, 吴建华. 采用分子动力学模拟方法探究 Ca²⁺对 vWF-A2 结构域稳定性的影响 [J]. *医用生物力学*, 2018, 33(3): 248-254.
- XIE XB, LIU WP, WU JH. Effects of calcium on the stability of vWF-A2 domain by molecular dynamics simulation [J]. *J Med Biomech*, 2018, 33(3): 248-254.
- [22] BRONDIJK TH, BIHAN D, FARNDAL RW, *et al.* Implications for collagen I chain registry from the structure of the collagen von Willebrand factor A3 domain complex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(14): 5253-5258.
- [23] MIHEL J, SIKIC M, TOMIC S, *et al.* PSAIA-protein structure and interaction analyzer [J]. *BMC Struct Biol*, 2008, doi: 10.1186/1472-6807-8-21.
- [24] MATSUSHITA T, MEYER D, SADLER JE. Localization of von willebrand factor-binding sites for platelet glycoprotein Ib and botrocetin by charged-to-alanine scanning mutagenesis [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(15): 11044-11049.
- [25] CRUZ MA, DIACOVO TG, EMSLEY J, *et al.* Mapping the glycoprotein Ib-binding site in the von Willebrand factor A1 domain [J]. *J Bio Chem*, 2000, 275(25): 19098-19105.
- [26] SOUTH K, LUKEN BM, CRAWLEY JTB, *et al.* Conformational activation of ADAMTS13 [J]. *Pro Natl Acad Sci*, 2014, 111(52): 18578-18583.
- [27] FANG X, FANG Y, LIU L, *et al.* Mapping paratope on antithrombotic antibody 6B4 to epitope on platelet glycoprotein Ibalpha via molecular dynamic simulations [J]. *PLoS One*, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0042263.
- [28] FANG X, LIN J, FANG Y, *et al.* Prediction of spacer-alpha6 complex: A novel insight into binding of ADAMTS13 with A2 domain of von Willebrand factor under forces [J]. *Sci Rep*, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-24212-6.