

文章编号: 1004-7220(2023)03-0528-07

微动刺激幅值对骨组织与钛珠涂层界面的骨生长与微损伤的影响

闫东, 张德坤, 冯存傲, 陈凯, 赵玉洁
(中国矿业大学 材料与物理学院, 江苏 徐州 221116)

摘要:目的 通过微动力学刺激改善人工关节生物固定界面的性能。方法 以活性大鼠骨组织与非活性钛珠涂层的结合试样作为研究对象,利用自制的微动力学刺激试验装置,探究不同切向微动幅值的力学刺激对固定界面骨组织生长促进作用及骨组织微损伤的影响,揭示微动刺激下骨组织在钛珠涂层表面的促进生长与微损伤机制。结果 微动幅值为 40 μm 力学刺激组骨组织与钛珠涂层间的界面结合力最大,切向摩擦力-位移曲线由椭圆形转变为直线形,结合界面处于黏着区,不易产生松动,骨组织结构最完整,钛珠涂层表面黏附生长的组织细胞数量最多,分布范围最广。随着微动幅值的增加,微动刺激对骨生长的促进作用减弱,骨组织与钛珠涂层界面间结合强度逐渐降低,内部空腔区域增多,组织细胞的数量及增殖活性也有不同程度的降低。结论 不同幅值微动刺激对于骨组织的生长促进与微损伤同时存在,最优的微动幅值为 40 μm 。

关键词: 微动刺激; 钛珠涂层; 微动幅值; 生物固定界面; 骨生长; 微损伤

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.03.015

Effects of Fretting Stimulation Amplitude on Bone Growth and Micro-Injury at the Interface Between Bone Tissues and Titanium Bead Coating

YAN Dong, ZHANG Dekun, FENG Cunao, CHEN Kai, ZHAO Yujie

(School of Materials Science and Physics, China University of Mining and Technology, Xuzhou 221116, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To improve the performance of artificial joint at biological fixed interface by fretting mechanical stimulation. **Methods** Taking the bonding sample of active rat bone tissues and inactive titanium bead coating as the research object, by using the self-developed fretting mechanical stimulation test device, the effects of mechanical stimulation with different tangential fretting amplitudes on growth promotion and micro-injury of bone tissues at fixed interface were explored, and the mechanism of growth promotion and micro-injury of bone tissues on the surface of titanium bead coating under fretting stimulation was revealed. **Results** The mechanical stimulation group with 40 μm fretting amplitude showed the maximum interface bonding force between bone tissues and titanium bead coating. The tangential fraction force-displacement curves changed from elliptic shape to linear shape, and the bonding interface was in adhesion area, which was difficult to become loose. The bone tissues had the most complete structure, and the number of tissue cells adhering and growing on the surface of titanium bead coating was the largest, as well as the distribution range was the widest. With the increase of fretting amplitude, the promoting effect of fretting stimulation on bone growth weakened, the bonding strength

收稿日期: 2022-05-12; 修回日期: 2022-06-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(51875564)

通信作者: 张德坤, 教授, E-mail: dkzhang@cumt.edu.cn

between bone tissues and titanium bead coating interface gradually decreased, the internal cavity area increased, the number and proliferation activity of tissue cells decreased to varying degrees as well. **Conclusions** Fretting stimulation with different amplitudes can promote the growth of bone tissue and cause micro-injury at the same time, and the optimal fretting amplitude is 40 μm .

Key words: fretting stimulation; titanium bead coating; fretting amplitude; biological fixed interface; bone growth; micro-injury

人工关节置换术是解决患者运动障碍和疼痛的最有效手段,常用的固定方式有骨水泥和生物固定型假体^[1]。然而骨水泥植入人体后可能会引发骨水泥反应综合征,并伴有一定的猝死发生率^[2-3]。生物固定型假体不仅可以避免此问题的出现,而且手术创伤小,易翻修,逐渐取代骨水泥固定,成为当下人工关节置换术的首选固定方式^[4-5]。但生物固定型假体的术后短期结合质量较差,且康复时间长达6~8周,极大限制了该技术的发展。为改善生物固定型假体的界面结合性能,学者们在假体材料表面处理及结构设计方面开展了大量研究。Tsuboi等^[6]利用离子束喷溅沉积技术在钛基复合材料上制备HA涂层植入兔胫骨,12周后发现在皮质骨区域的骨接触率明显高于纯钛组;刘路坦等^[7]通过3D打印技术制造不同微孔孔径和孔隙率的钛合金假体植入兔股骨髓腔,微孔孔径226~295 μm 、孔隙率68.1%时,促进骨整合的效果最佳;郭敏等^[8]利用化学气相沉积法制备多孔钽一体化髌臼,植入542例患者体内,术后24~58个月随访发现,新生骨组织填充了假体与骨性髌臼间的间隙,翻修0例。上述研究更多从材料涂层类型及微孔结构设计等方面改善生物固定界面的稳定性,但未考虑骨骼内的组织细胞对骨组织在固定界面的生长促进作用。研究表明,在人工关节置换术后,人为地在骨组织和人工关节假体生物固定界面间施加微动刺激,具有促进骨组织生长和提高固定界面结合质量的作用^[9]。为探究微动力学刺激与骨生长的关系,本课题组通过前期大量实验优化获得了最佳微动频率4 Hz及间歇微动加载周期8 h。在此基础上,以活性大鼠骨组织与非活性钛珠涂层的结合试样作为研究对象,探究不同切向微动幅值的力学刺激对固定界面骨组织生长促进作用及微损伤的影响。研究结果对人工关节生物固定性能的改善有一定指导意义。

1 实验

1.1 实验材料及制备

实验动物选取4只2~3月龄SD雌性大鼠,体质量250~300 g,由徐州医科大学实验动物中心提供,普通级饲养,实验方案经徐州医科大学实验动物伦理委员会批准。非活性人工关节假体材料以Ti6Al4V为金属基体(20 mm×15 mm×6 mm),在表面高温烧结3层钛珠结构。其中,钛珠直径0.25~0.45 mm,钛珠涂层的孔隙截距0.2~0.3 mm,孔隙率35%~46%,表面粗糙度110~165 μm ,涂层厚度0.76 mm。韩磊等^[10]将多孔钛珠涂层材料植入兔胫骨内,结果表明其具有良好的生物相容性及骨整合能力。

在超净工作台内,取出大鼠股骨下端与胫骨上端作为活性骨组织试样,利用打磨器在骨组织的膨大端打磨出上下两个平面,增大其与钛珠涂层的接触面积。如图1所示,利用无菌手术线将骨组织与高温高压灭菌后的钛珠涂层试样固定为1个整体,置于装有DMEM培养基的六孔培养板中(试验所用DMEM培养基是在原始DMEM培养液内加入一定比例的地塞米松、抗坏血酸、青霉素-链霉素、胎牛血清和 β -甘油磷酸钠溶液经过优化配制所得),在37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱内静置培养^[9]。

1.2 实验方法

在自制微动力学刺激试验机上开展不同微动幅值(40、80、100、120 μm)的间歇性微动力学刺激骨生长实验。将骨组织与钛珠涂层的结合



图1 骨组织-钛珠涂层材料结合试样

Fig. 1 Bone tissue-titanium bead coating bonding sample

试样浸没于 DMEM 培养液内,在上夹具顶部平台利用砝码施加法向载荷,步进电机驱动下夹具在导轨上往复微动,实现骨组织与钛珠涂层材料界面间切向微动刺激,三维力传感器实时测量法向载荷和摩擦力的变化[见图 2(a)]。骨组织体外培养和微动刺激实验均在 37 ℃、5% CO₂ 恒温培养箱中进行,对照组静置培养。40、80、100、120 μm 微动组试样在 5 N 法向载荷下每天共微动加载刺激 2 次,每次 10 min,频率 4 Hz,两次加载刺激间隔 8 h,共培养 15 d。为探究骨组织与钛珠涂层在固定界面间切向微动过程中的结合状态,对骨组织在钛珠表面切向微动过程中的摩擦力 F_t 及相对位移 D 进行实时测量,并绘制出 F_t - D 曲线进行分析。

第 15 天微动刺激加载结束后,剪断结合试样表面的无菌手术线,固定在自制的结合力动态检测装置上,步进电动机驱动丝杠转动,结合试样匀速往力传感器一侧移动,力传感器一端将骨组织从钛珠涂层表面平稳推开的最大推力,记为界面结合力[见图 2(b)]。

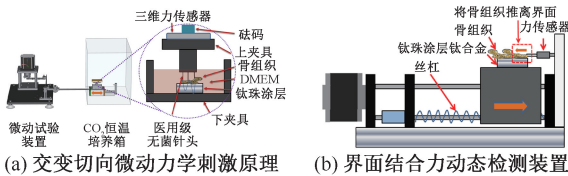


图 2 试验装置示意图

Fig. 2 Schematic diagram of test devices (a) Principle of alternating tangential fretting mechanical stimulation, (b) Dynamic detection device for interface bonding force

表 1 不同幅值交变切向微动力学刺激下界面结合力的统计学差异

Tab. 1 Statistical differences of interfacial adhesion under alternating tangential fretting mechanical stimulation with different amplitudes

分组	对照组	40 μm 微动组	80 μm 微动组	100 μm 微动组
对照组	0.080±0.008	—	—	—
40 μm 微动组	0.360±0.03***	0.360±0.03	—	—
80 μm 微动组	0.235±0.018***	0.235±0.018 ^a	0.235±0.018	—
100 μm 微动组	0.137±0.012***	0.137±0.012 ^a	0.137±0.012 ^b	0.137±0.012
120 μm 微动组	0.083±0.009	0.083±0.009 ^a	0.083±0.009 ^b	0.083±0.009 ^c

注:用 t 检验法进行分析。同一列中微动组与对照组相比,*** 表示差异极显著($P<0.005$),同一列中与 40 μm 微动组相比,^a 表示差异极显著($P<0.005$),同一列中与 80 μm 微动组相比,^b 表示差异极显著($P<0.005$),同一列中与 100 μm 微动组相比,^c 表示差异极显著($P<0.005$)。

2.2 F_t - D 曲线

图 3 为第 1、7 和 15 天切向微动加载过程中测得的骨组织与钛珠涂层界面间的 F_t - D 曲线。结果

对钛珠涂层试样表面进行扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 观察和扫描电子显微镜能谱仪 (energy dispersive spectrometer, EDS) 元素分析,探究钛珠涂层表面结晶状黏附物的元素组成。分别选取骨组织与钛珠涂层接触中心与接触边缘区域进行 DAPI 染色观察分析,探究微动刺激下骨组织内细胞在钛珠涂层表面黏附生长的状况。对骨组织进行 HE 和 Masson 切片染色,观察其组织形态,分析微动刺激下骨组织的生长状况。

1.3 统计学分析

每组样本数为 3,试验结果表示为平均值±标准差,采用 t 检验进行统计学分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨组织-钛珠涂层的界面结合力

对照组和 40 μm、80 μm、100 μm、120 μm 微动组界面结合力分别为 (0.080±0.008) N、(0.360±0.030) N、(0.235±0.018) N、(0.137±0.012) N、(0.083±0.009) N。微动组界面结合力均明显高于静置培养的对照组,其中,40 μm 微动组的界面结合力达到最大(0.360 N),远高于对照组(80 mN),且界面结合力均随着微动幅值的增加呈现逐渐减小的趋势(见表 1)。上述结果表明,微动力学刺激有利于提高骨组织在固定界面的结合强度。当切向微动幅值增加时,骨组织在钛珠涂层表面受到的剪切力增大,破骨细胞活性增强,导致骨基质矿化量明显减少,则骨组织在钛珠涂层表面的新生骨量随之降低,界面间的结合力也相应减小^[11]。

显示:① 体外培养第 1 天,40 μm 微动组的 F_t - D 曲线基本呈现椭圆形,骨组织与钛珠涂层间的界面处于部分滑移区,80 μm、120 μm 微动组的 F_t - D 曲线

基本呈现平行四边形,界面处于完全滑移区,骨组织与钛珠涂层的结合界面间易产生松动;② 体外培养第7天,随着微动加载刺激周次的增加,40 μm 微动组的 F_t - D 曲线基本呈现闭合的直线形,界面处于不易滑移的黏着区,骨组织与钛珠涂层间产生了黏着结合。而80 μm 、120 μm 微动组的 F_t - D 曲线均处于平行四边形向椭圆形转变的阶段,界面处于完全滑移区向部分滑移区转变的混合区,且微动幅值越大,转变趋势越不明显;③ 体外培养第15天,40 μm 微动组的 F_t - D 曲线呈现完全闭合的直线形,界面处于黏着区,克服切向微动的摩擦阻力也随之增大。随着微动加载刺激周次的增加,80 μm 微动

组的 F_t - D 曲线处于椭圆形向直线形转变的阶段,界面由部分滑移区向不易滑移的黏着区转变。而100 μm 、120 μm 微动组的 F_t - D 曲线较培养第7天无明显变化,骨组织与钛珠涂层的界面间易产生松动。上述结果表明,随着微动幅值的增加,骨组织在钛珠涂层表面受到的剪切力增加,导致界面间的能量耗散相应增大,界面从完全滑移向部分滑移状态转变。

在交变切向微动刺激过程中,骨组织与钛珠涂层界面间进行往复切向微动需要克服的阻力能反映骨组织与钛珠涂层之间的结合紧密程度。40 μm 、80 μm 、100 μm 、120 μm 微动组的界面摩擦力在第1天时分别为 (1.07 ± 0.09) N、 $(0.72 \pm$

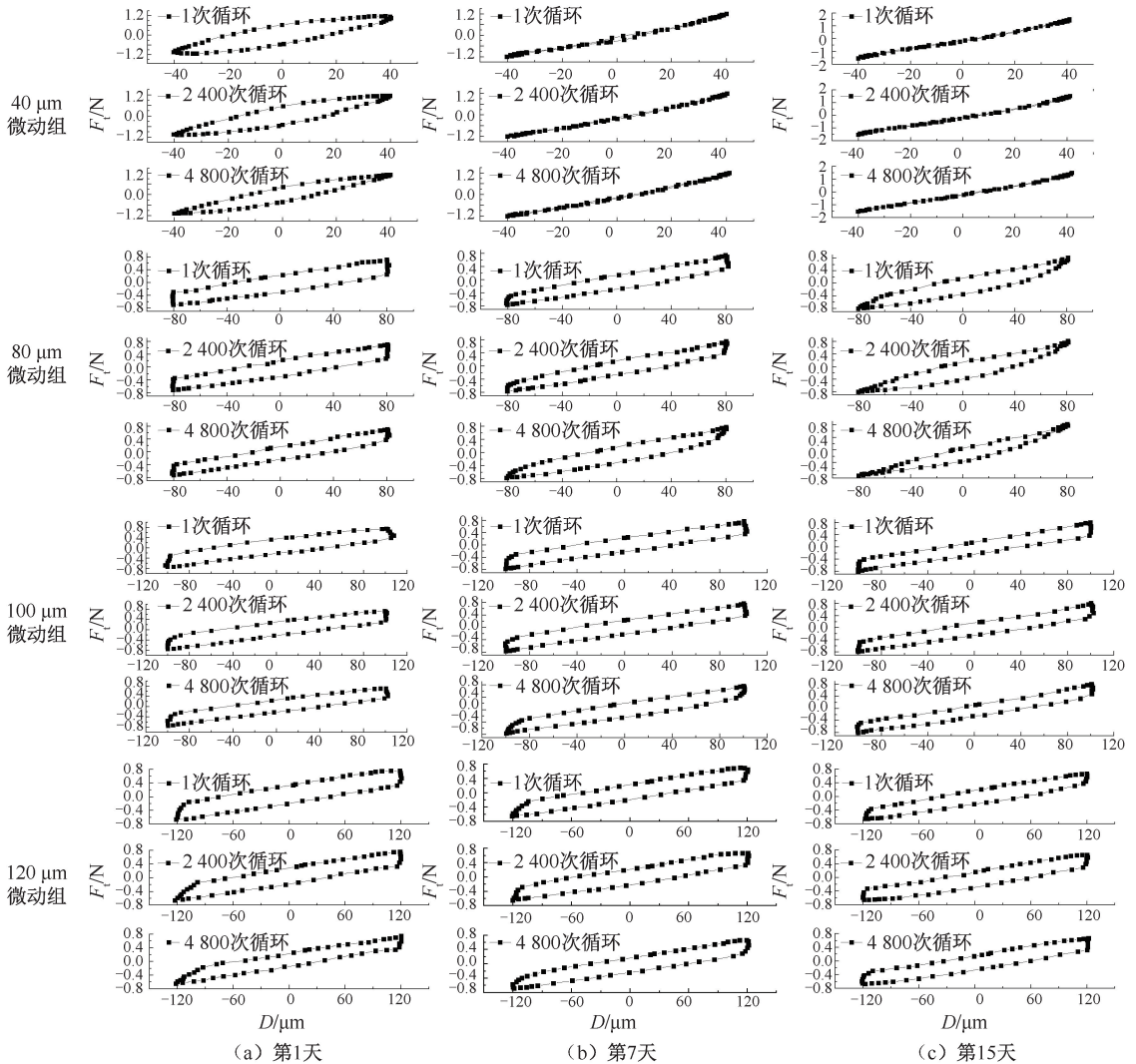


图3 不同幅值交变切向微动力学刺激下骨组织与钛珠涂层界面间 F_t - D 曲线

Fig. 3 F_t - D curves of the interface between bone tissue and titanium bead coating under alternating tangential fretting stimulation with different amplitudes (a) The 1st day, (b) The 7th day, (c) The 15th day

0.068) N、(0.75±0.071) N、(0.65±0.062) N,第15天时分别为(1.54±0.12) N、(0.82±0.083) N、(0.80±0.079) N、(0.67±0.065) N(见表2)。这些结果表明,所有微动组的界面间摩擦力经过15 d体外培养和微动刺激后,较第1天均有所提升,表明不同幅值的交变切向微动力学刺激使骨组织与钛珠涂层界面间产生了不同程度的结合。

表2 不同幅值交变切向微动刺激下结合试样体外培养15 d界面摩擦力变化的统计学差异

Tab.2 Statistical differences in the change of interfacial friction force of combined samples cultured *in vitro* for 15 days under alternating tangential fretting stimulation of different amplitudes

分组	1 d	15 d
40 μm 微动组	1.07±0.090**	1.54±0.120**
80 μm 微动组	0.72±0.068 ^a	0.82±0.083 ^b
100 μm 微动组	0.75±0.071 ^a	0.80±0.079 ^b
120 μm 微动组	0.65±0.062 ^{aa}	0.67±0.065 ^b

注:用 *t* 检验法进行分析。15 d 各组与 1 d 各组相比,**表示差异极显著($P<0.01$),同一列中 1 d 各组与 40 μm 微动组相比,^a表示差异极显著($P<0.01$),^{aa}表示差异极显著($P<0.005$),同一列中 15 d 各组与 40 μm 微动组相比,^b表示差异极显著($P<0.005$)。

2.3 钛珠涂层表面 SEM 与 EDS 分析

微动组的钛珠涂层表面黏附生长的不规则块状结晶物体积均明显大于对照组(见图4),钛珠涂层表面黏附的块状结晶物主要含有丰富的Ca元素和P元素,表明骨组织在钛珠涂层表面受到微动力学刺激后,成骨细胞将力学信号转化为生化信号,分泌骨胶原纤维和有机骨基质,与组织内部的钙盐颗粒进行矿化沉积,黏附于钛珠颗粒的表面或相邻钛珠间隙区域,形成新生骨,与钛珠涂层紧密结合^[12-13]。40 μm 微动组的钛珠颗粒表面均匀黏附着一层结晶状薄膜,且有不规则的块状结晶物嵌合于相邻钛珠的间隙区域,Ca和P元素含量最高,分布范围最广且最均匀。随着微动幅值的增加,钛珠涂层表面黏附的含Ca、P元素的不规则状结晶物体积及分布范围均呈现逐渐减小的趋势,其黏附位置也逐渐由相邻钛珠的间隙区域向钛珠颗粒表面转变,骨组织无法长入多孔钛珠的间隙区域,与钛珠涂层材料间的结合强度也随之降低。

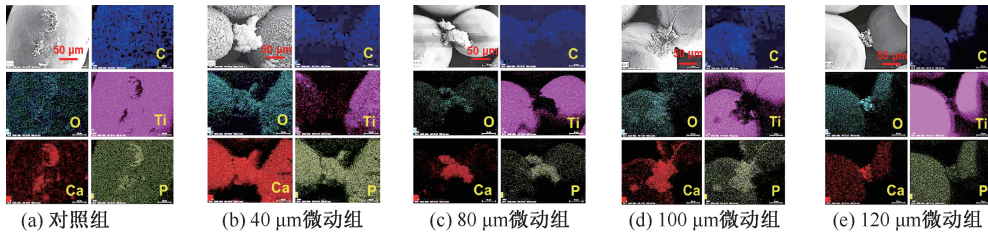


图4 不同幅值交变切向微动力学刺激下钛珠涂层表面 SEM 与 EDS 图片(×400)

Fig.4 SEM and EDS images of titanium bead coating surface under alternating tangential fretting stimulation with different amplitudes (a) Control group, (b) 40 μm fretting group, (c) 80 μm fretting group, (d) 100 μm fretting group, (e) 120 μm fretting group

2.4 骨组织染色分析

骨组织染色图表明,从接触边缘和接触中心区域来看,均为40 μm 微动组的钛珠涂层表面黏附生长的细胞核数目最多,分布最广,且大多分布于相邻钛珠的间隙区域(见图5)。随着微动幅值的增加,钛珠涂层表面黏附的细胞核数目明显减少,排列稀疏,与对照组表面的细胞核数目及分布状况已无明显差异。由切片染色结果可知,微动组的骨小梁结构完整度、排列紧密程度及分布均匀性均明显优于对照组。在微动组中,两种染色均体现出40 μm 组的骨组织骨小梁排列紧密,分

布均匀,整体结构较完整,Masson 染色中还可观察到大量呈红染的成熟骨质沉积。随着微动幅值的增加,组织内产生的微损伤逐渐加重,对骨生长重建的促进作用减弱,骨小梁结构完整度、排列紧密程度及软骨细胞的数量均有不同程度的下降,且与钛珠涂层接触一侧边缘区域的骨组织缺损程度明显加重。微动幅值的增加,不利于骨组织内的骨细胞、成骨细胞等在钛珠涂层表面的黏附生长,相应的矿化成骨进程也会减缓,从而使组织细胞的结构完整度及增殖分化活性都有所降低。

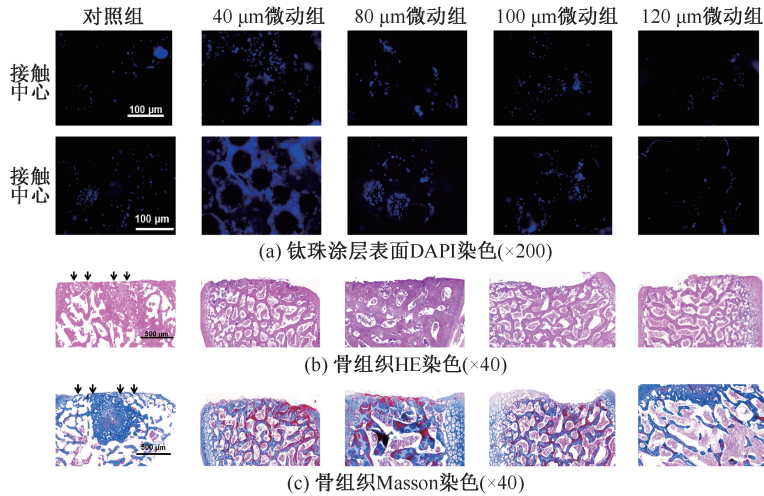


图5 不同幅值微动刺激下的骨组织染色图

Fig.5 Bone tissue staining images under fretting stimulation with different amplitudes (a) DAPI staining of titanium bead coating surface, (b) HE staining of bone tissues, (c) Masson staining of bone tissues

注:黑色箭头所指处为骨组织与钛珠涂层的接触边。

3 讨论

力学环境是骨组织所处的重要微环境之一。Tatsumi 等^[14]发现力学刺激在骨组织生长重建过程中具有重要作用,骨组织的结构与所承受的负荷有关,适度力学刺激能够促进松质骨的骨小梁长入多孔结构中形成内锁定,提高界面结合强度^[15-17]。胡新永等^[18]发现,低幅的牵张应力可以促进骨细胞骨钙素基因的表达,高幅应力起抑制作用。马宗民等^[19]发现,较高强度的力学刺激能够促进大鼠颌骨的生长,调节成骨基因的表达水平。本文证明了微动力学刺激能够促进骨组织的生长重建,发现随着微动幅值增加,促进效果减弱,表明在微动刺激下,骨生长重建与微损伤同时存在。本文结果表明,当微动幅值较小时,微动刺激对骨生长的促进作用占主导地位,骨细胞、成骨细胞等受体接收到外界微动力学刺激后,将力学信号传输给骨组织内部的信号通路,同时细胞外基质的形态适应性改变,从而促进核内成骨基因与骨形态发生蛋白的表达与调控,启动骨重建^[20]。成骨细胞合成分泌有机骨基质和骨胶原纤维,先生成了类骨质,包埋人类骨质中的成骨细胞会转变为骨细胞。随后钙盐颗粒沉积于类骨质中,与成熟的骨胶原纤维发生矿化,生成新生骨,与钛珠涂层形成紧密的机械锁合^[11]。

本文发现,切向微动幅值增大后,骨组织受到的剪切力相应增大,破骨细胞活性增强,引发的微损伤大于对骨生长重建的促进作用,骨吸收与骨形成的动态平衡受到影响,在组织内部形成吸收腔,影响骨基质的形成与骨中矿物质的沉积^[21]。此外,应变引起胞内液体流动,形成流动电势,使成骨细胞释放游离态钙离子,从而控制骨重建的钙盐沉积;骨髓中的骨髓间充质干细胞诱导成骨分化的潜能受持续增加的剪切力刺激影响,出现不同程度的损伤,限制其向骨细胞和骨形成发生蛋白的分化,减缓骨重建进程^[22]。骨内血管生长的支撑作用逐渐削弱,血管内的物质交换和代谢过程受限,影响血管为骨骼提供氧气或营养成分,骨小梁结构完整性下降,骨组织内形成微损伤,引起骨的机械和材料特性的改变^[23-24]。

4 结论

随着微动幅值的增加,骨组织与钛珠涂层间界面结合强度和微动刺激对于骨生长的促进作用均逐渐减弱。当微动刺激幅值为 40 μm 时,界面结合力最大,为 $(0.36 \pm 0.03) \text{ N}$,其 F_t-D 曲线在培养结束后达到直线形,界面处于黏着区,不易产生松动。钛珠涂层表面黏附有数量最多、分布最广的细胞核,以及含 Ca 和 P 元素的结晶物,骨组织的结构最

完整,内部基本无空腔区域,组织细胞的数量及增殖分化活性也最高。本文优化出最佳微动幅值,分析了微动刺激参数和骨组织与钛珠涂层界面间结合状态的关系,并解释了其生长结合与微损伤的作用机制。本研究结果对于通过力学刺激促进人工关节生物固定提供一定的理论及试验依据。

参考文献:

- [1] MARADIT KREMERS H, LARSON DR, CROWSON CS, *et al.* Prevalence of total hip and knee replacement in the United States [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2015, 97: 1386-1397.
- [2] 安明,董川,陈佳,等. 骨水泥与非骨水泥固定在初次全膝关节置换术中的应用:系统评价和 meta 分析[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2020, 13(1): 28-34.
- [3] YANG TH, YANG RS, LIN CP, *et al.* Bone cement implantation syndrome in bone tumor surgeries: incidence, risk factors, and clinical experience [J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(1): 109-115.
- [4] 李万林,郭宏君,惠毅博. 人工髋关节置换与内固定术治疗髋关节骨折的临床效果比较[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(24): 55-56.
- [5] 陈能,何其泉,栗志辉,等. 初次非骨水泥全髋关节置换术中髓臼杯行压配与螺钉固定对术后康复的影响[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(21): 24-25.
- [6] TSUBOI Y, SENNERBY L, JOHANSSON C, *et al.* Bone healing along HAP implants prepared by ion-beam-assisted sputter deposition method [J]. *J Dent Res*, 1997, 76: 282.
- [7] 刘路坦,牛国旗,周乾坤,等. 3D 打印多孔钛金属植入物不同孔隙率对骨长入影响的实验研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(9): 1153-1157.
- [8] 郭敏,郑玉峰. 多孔钽材料制备及其骨科植入物临床应用现状[J]. *中国骨科临床与基础研究杂志*, 2013, 5(1): 47-55.
- [9] GOLRIZ S, HEBERT JJ, BO FOREMAN K, *et al.* The effect of shoulder strap width and load placement on shoulder-backpack interface pressure [J]. *Work*, 2017, 58(4): 455-461.
- [10] 韩磊,朱杨,张宁,等. 真空烧结多孔钛基体表面微弧氧化制备 TiO₂ 涂层的骨结合能力评价[J]. *中国电视学与图像分析*, 2013, 18(2): 159-165.
- [11] MA QY, LIANG MM, WU YT, *et al.* Osteoclast-derived apoptotic bodies couple bone resorption and formation in bone remodeling [J]. *Bone Res*, 2021, 9(1): 63-74.
- [12] 杨焕,韩标,郭勇. 载荷作用下骨细胞分泌因子对成骨细胞和破骨细胞的调节[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(5): 824-828.
- [13] 徐弘远,张鹏,江凌勇. 微环境通过细胞骨架张力对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(6): 668-672.
- [14] TATSUMI S, ISHLL K, AM N, *et al.* Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction [J]. *Cell Metabolism*, 2007, 5(6): 464-475.
- [15] 季侨丹,何成奇. 不同机械力学刺激对骨成骨作用的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2016, 29(4): 386-390.
- [16] 万宗明. 力学环境下天然骨组织体外三维培养的研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院, 2013.
- [17] SCHIAVI J, REPPPEL L, CHARIF N, *et al.* Mechanical stimulations on human bone marrow mesenchymal stem cells enhance cells differentiation in a three-dimensional layered scaffold [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(2): 360-369.
- [18] 胡新永,殷力,陈建文,等. 牵张应力对成骨细胞骨钙素基因表达和增殖的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(6): 1163-1166.
- [19] 马宗民,李淑娟,孙雨辰,等. 不同强度力学刺激对大鼠上颌骨 MGF、OPG、RANKL 影响[J]. *生物医学工程与临床*, 2018, 22(5): 565-571.
- [20] KANG F, YI Q, GU P, *et al.* Controlled growth factor delivery system with osteogenic-angiogenic coupling effect for bone regeneration [J]. *J Orthop Transl*, 2021, 31: 110-125.
- [21] 刘应芬,李良,吴江,等. 流体剪应力对大鼠破骨细胞骨吸收活性的影响[J]. *生物医学工程学杂志*, 2007, 24(3): 544-548.
- [22] CATER A, POPOWSKI K, CHENG K, *et al.* Enhancement of bone regeneration through the converse piezoelectric effect, a novel approach for applying mechanical stimulation [J]. *Bioelectricity*, 2021, 3(4): 255-271.
- [23] HASHIMI SM. Exogenous noggin binds the BMP-2 receptor and induces alkaline phosphatase activity in osteoblasts [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13237-13242.
- [24] 崔怡雯,王紫璐,李蔚琦,等. 信号转导与转录活化因子 3 在骨稳态和机械力介导骨重建中的作用机制[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(5): 818-823.
- CUI YW, WANG ZL, LI WQ, *et al.* The role of signal transducer and activator of transcription 3 in bone homeostasis and load-driven bone remodeling [J]. *J Med Biomech*, 2021, 36(5): 818-823.