

文章编号:1004-7220(2015)05-0446-06

基于应力状态的细胞分子水平骨重建力生物学模型

李淑娴, 马宗民

(大连大学 机械工程学院, 大连 116622)

摘要: **目的** 建立基于应力状态的细胞分子水平骨重建力生物学模型。**方法** 从工程角度分析骨重建过程和力学激励,吸纳力学强度设计理论思想,选取相当应力作为力学激励,基于应力状态选取合适的力学激励计算公式,提出基于应力状态的细胞分子水平骨重建力生物学模型;应用模型进行口腔临床正畸牙槽骨的模拟预测。**结果** 张力区孔隙度降低,骨量增加;压力区孔隙度增加,骨量减少,与牙槽骨特性一致。**结论** 基于应力状态的细胞分子水平骨重建力生物学模型考虑应力状态对骨组织失效形式的影响,体现骨重建过程是力学激励下细胞水平的自优化强度设计,有助于在细胞分子水平探讨应力状态对骨重建的影响,是骨重建理论的补充和完善,可为口腔正畸的治疗提供理论指导。

关键词: 骨重建; 力学激励; 应力; 力生物学模型; 细胞分子水平

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2015.05.446

Mechanobiological model of bone remodeling based on stress state at cellular and molecular level

LI Shu-xian, MA Zong-min (*Mechanical Engineering College, Dalian 116622, Liaoning, China*)

Abstract: Objective To develop a mechanobiological model of bone remodeling based on stress state at cellular and molecular level. **Methods** Through analysis of bone remodeling process and mechanical stimulus from an engineering perspective, as well as absorption from the idea of mechanical strength design theory, the equivalent stress as the mechanical stimulus and the appropriate calculation formula of mechanical stimulus based on stress state were selected to propose a mechanobiological model of bone remodeling based on stress state at the cellular and molecular level. The model was then used to simulate bone remodeling of alveolar bone in orthodontics. **Results** The reduction of the vascular porosity and increase of bone mass appeared in tensile stress area, while vascular porosity increased and bone mass reduced in compression stress area, which was consistent with the features of alveolar bone. **Conclusions** The mechanobiological model of bone remodeling based on stress state at cellular and molecular level considered the effect of stress state on failure forms of bone tissues, embodied bone remodeling as a cellular automaton optimization process under mechanical stimulus, which would contribute to investigating effects of stress state on bone remodeling at the cellular and molecular level. The study is a supplement and improvement of bone remodeling theory and will provide theoretical guidance for treatment of orthodontics.

Key words: Bone remodeling; Mechanical stimulus; Stress; Mechanobiological model; Cellular and molecular level

骨作为一种有生命的材料,具有调整骨量适应变化力学环境的能力,称为骨的功能适应性。骨组

织调整骨量的生理机制是骨重建,它是破骨细胞参与的骨吸收和成骨细胞参与的骨形成耦合协调的过

收稿日期:2014-09-05; 修回日期:2014-10-18

基金项目:国家自然科学基金项目(11572066)。

通信作者:马宗民,讲师, E-mail: mzm9909@163.com。

程,受到生物力学、生物化学和几何形态等多种反馈机制的耦合调控^[1]。其中,生物力学调控机制是维持骨量的关键调控机制,又被称为骨的力学调控系统^[2-4]。在骨的力学调控系统中,力学激励是调节因子,通过与平衡稳态值相比,确定骨重建在调控系统中所处的区域(废用或过载),决定骨重建的方向(骨量增加或减少),进而调整骨量。力学激励是骨力学环境的度量以及骨受力和变形程度的衡量,是骨力效应的工程角度表示。

骨功能适应性是力学激励下细胞水平的自优化强度设计^[5-6]。很多学者采用计算模型的方法进行骨重建研究,多种力学量被选作力学激励,如应力、应变及应变能密度等^[7-8],但未考虑应力状态对材料损伤和破坏的影响。根据力学理论,材料的损伤和破坏与应力状态密切相关。在工程上,应取相当应力进行强度设计。基于此,本文选取相当应力作为骨重建的力学激励,基于应力状态选取合适的力学激励计算公式,提出基于应力状态的细胞分子水平骨重建生物学模型,并应用该模型进行口腔临床正畸牙槽骨的模拟预测。基于应力状态的细胞分子水平骨重建生物学模型考虑了应力状态对骨组织损伤和破坏的影响,体现了骨重建过程是力学激励下细胞水平的自优化强度设计,有助于在细胞分子水平探讨应力状态对骨重建的影响,是骨重建理论的补充和完善,可为口腔正畸治疗提供理论指导。

1 方法

1.1 骨结构的变化

骨重建是破骨细胞(osteoclast, OC)参与的骨吸收和成骨细胞(osteoblast, OB)参与的骨形成耦合的协调过程。成骨细胞和破骨细胞的活动将引起骨结构的变化,骨吸收与骨形成不相等必将导致孔隙度 f_{vas} 和骨体积分数 f_{bm} 的变化^[1,9]:

$$\frac{d}{dt}f_{\text{vas}} = -\frac{d}{dt}f_{\text{bm}} = -k_{\text{form}}\text{OBa} + k_{\text{res}}\text{OCa} \quad (1)$$

式中:骨骼细胞的数量采用浓度表示,定义为骨组织单位体积内细胞的摩尔数^[9]。OBa和OCa分别为成熟的成骨细胞和破骨细胞浓度, k_{form} 和 k_{res} 分别为成熟的成骨细胞和成熟的破骨细胞的骨形成率和骨吸收率。

骨组织的表观密度与孔隙度关系为:

$$\rho = (1 - f_{\text{vas}}) \cdot \rho_s \quad (2)$$

式中: ρ 为表观密度,单位 g/cm^3 ; ρ_s 为骨质密度, $\rho_s = 2.0 \text{ g}/\text{cm}^3$ 。

骨组织的弹性模量 E 与表观密度的关系为^[10]:

$$E = 2875\rho^3 \quad (3)$$

1.2 骨骼细胞的数学生物学方程

成骨细胞和破骨细胞是骨重建生理机制的执行细胞。成骨细胞有3个发展阶段:未定向成骨祖细胞(uncommitted osteoblast progenitor, OBU)、成骨前体细胞(pre-osteoblast, OBp)、成熟的成骨细胞(active osteoblast, OBa)。破骨细胞3个发展阶段:未定向破骨祖细胞(uncommitted osteoclast progenitor, OCu)、破骨前体细胞(pre-osteoclast, OCp)、成熟的破骨细胞(active osteoclast, OCa)。它们的浓度由如下方程控制^[1,9]:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\text{OBp} = & \{g_{\text{OBu}}(S_V)D_{\text{OBu}}\pi_{\text{act,OBu}}^{\text{TGF}\beta}\}\text{OBu} + \\ & \{P_{\text{OBp}}\Pi_{\text{act,OBp}}^{\psi_{\text{bm}}}\}\text{OBp} - \\ & \{g_{\text{OBp}}(S_V)D_{\text{OBp}}\pi_{\text{rep,OBp}}^{\text{TGF}\beta}\}\text{OBp} \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\text{OBa} = & \{g_{\text{OBp}}(S_V)D_{\text{OBp}}\pi_{\text{rep,OBp}}^{\text{TGF}\beta}\}\text{OBp} - \\ & A_{\text{OBa}}\text{OBa} \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\text{OCp} = & \{g_{\text{OCu}}(S_V)D_{\text{OCu}}\pi_{\text{act,OCu}}^{\text{MCSF}}\pi_{\text{act,OCu}}^{\text{RANKL}}\}\text{OCu} - \\ & \{g_{\text{OCp}}(S_V)D_{\text{OCp}}\pi_{\text{act,OCp}}^{\text{RANKL}}\}\text{OCp} \end{aligned} \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\text{OCa} = & \{g_{\text{OCp}}(S_V)D_{\text{OCp}}\pi_{\text{act,OCp}}^{\text{RANKL}}\}\text{OCp} - \\ & \{A_{\text{OCa}}\pi_{\text{act,OCa}}^{\text{TGF}\beta}\}\text{OCa} \end{aligned} \quad (7)$$

式中:OBu为未定向成骨祖细胞浓度,设为定值;OBp为成骨前体细胞浓度;OCu为未定向破骨祖细胞浓度;设为定值,OCp为破骨细胞前体细胞浓度; $g_{\text{OBu}}(S_V)$ 为未定向成骨祖细胞的激活概率; $g_{\text{OBp}}(S_V)$ 为成骨前体细胞的激活概率; $g_{\text{OCu}}(S_V)$ 为未定向破骨祖细胞的激活概率; $g_{\text{OCp}}(S_V)$ 为破骨前体细胞的激活概率; k_{res} 为骨特定表面积; D_{OBu} 为未定向成骨祖细胞的分化率; D_{OBp} 为成骨前体细胞的分化率; D_{OCu} 为未定向破骨祖细胞的分化率; D_{OCp} 为破骨前体细胞的分化率; $\Pi_{\text{act,OBp}}^{\psi_{\text{bm}}}$ 为力学激励对成骨前体细胞的促进功能函数; ψ_{bm} 为力学激励; $\pi_{\text{act,OBu}}^{\text{TGF}\beta}$ 为转化生长因子TGF β 对未定向成骨祖细胞促进功能函数; $\pi_{\text{rep,OBp}}^{\text{TGF}\beta}$ 为转化生长因子TGF β 对成骨前体细胞

抑制功能函数; $\pi_{act,OCu}^{MCSF}$ 为巨噬细胞集落刺激因子 MCSF 对未定向破骨祖细胞促进功能函数, 设为定值; $\pi_{act,OCu}^{RANKL}$ 为核因子 kB 受体活化因子配体 RANKL 对未定向破骨祖细胞促进功能函数; $\pi_{act,OCp}^{RANKL}$ 为 RANKL 对破骨前体细胞促进功能函数; $\pi_{act,OCa}^{TGF\beta}$ 为转化生长因子 TGF- β 对成熟破骨细胞促进功能函数; P_{OBp} 为成熟的成骨细胞凋亡率; A_{OCa} 为成熟的破骨细胞凋亡率; A_{OBa} 为成骨前体细胞增殖率。

1.3 生物化学调控机制

骨重建受到多种生物化学调节因子的调控, 其中骨保护素 (OPG)、核因子 kB 受体活化因子 (RANK)、核因子 kB 受体活化因子配体 (RANKL)、巨噬细胞集落刺激因子 (MCSF)、转化生长因子 β (TGF β)、甲状旁腺激素 (PTH) 是主要的生物化学调节因子, 它们调控成骨细胞和破骨细胞的分化、增殖、成熟和凋亡等生理过程。

生物化学调节因子对骨骼细胞行为 (如分化、增殖、成熟、凋亡等) 的调控通过促进功能函数和抑制功能函数来定义^[11]:

$$\pi_{rep,OB}^{PTH} = k_{rep,OB}^{PTH} / (k_{rep,OB}^{PTH} + PTH) \quad (8)$$

$$\pi_{act,OB}^{PTH} = PTH / (k_{act,OB}^{PTH} + PTH) \quad (9)$$

$$\pi_{rep,OBp}^{TGF\beta} = k_{rep,OBp}^{TGF\beta} / (k_{rep,OBp}^{TGF\beta} + TGF\beta) \quad (10)$$

$$\pi_{act,OBu}^{TGF\beta} = TGF\beta / (k_{act,OBu}^{TGF\beta} + TGF\beta) \quad (11)$$

$$\pi_{act,OCa}^{TGF\beta} = TGF\beta / (k_{act,OCa}^{TGF\beta} + TGF\beta) \quad (12)$$

$$\pi_{act,OCu}^{RANKL} = \pi_{act,OCp}^{RANKL} = \frac{RANKL}{RANKL + k_{OC}^{RANKL}} \quad (13)$$

式中: $\pi_{rep,OB}^{PTH}$ 为 PTH 对 OPG 生产的抑制函数; $k_{rep,OB}^{PTH}$ 为 OB 上 PTH 结合的解离结合常数; $\pi_{act,OB}^{PTH}$ 为 PTH 对 RANKL 有效携带能力的促进功能作用函数; $k_{act,OB}^{PTH}$ 为 OB 上 PTH 结合的解离结合常数; $k_{rep,OBp}^{TGF\beta}$ 为 TGF β 结合的解离常数 ($\pi_{rep,OBp}^{TGF\beta}$); $k_{act,OBu}^{TGF\beta}$ 为 TGF β 结合的解离常数 ($\pi_{act,OBu}^{TGF\beta}$); $k_{act,OCa}^{TGF\beta}$ 为 TGF β 结合的解离常数 ($\pi_{act,OCa}^{TGF\beta}$); k_{OC}^{RANKL} 为 OCu 和 OCp 上 RANKL 结合的解离结合常数。

生物化学调节因子的浓度由基于质量作用定律动力学的速率方程控制^[1,9,12-14]:

$$TGF\beta(t) = n_{TGF\beta}^{bone} k_{res} OCa(t) / \tilde{D}_{TGF\beta} \quad (14)$$

$$RANK(t) = N_{OCp}^{RANK} OCp(t) \quad (15)$$

$$OPG(t) = \frac{\beta_{OBa}^{OPG} OBa(t) \pi_{rep,OB}^{PTH}}{\beta_{OBa}^{OPG} OBa(t) \pi_{rep,OB}^{PTH} / OPG_{max} + \tilde{D}_{OPG}} \quad (16)$$

$$RANKL(t) =$$

$$\frac{RANKL_{eff} \left(\frac{\beta_{RANKL} + P_{RANKL}^{\psi_{bm}}}{\beta_{RANKL} + \tilde{D}_{RANKL} RANKL_{eff}} \right)}{1 + K_{[RANKL-OPG]} OPG + K_{[RANKL-RANK]} RANK} \quad (17)$$

$$PTH(t) = [P_{PTH}(t) + \beta_{PTH}] / \tilde{D}_{PTH} \quad (18)$$

$$RANKL_{eff} = (N_{OBp}^{RANKL} OBp + N_{OBa}^{RANKL} OBa) \pi_{act,OB}^{PTH} \quad (19)$$

式中: $n_{TGF\beta}^{bone}$ 为储存在骨基质中的 TGF β 浓度; $\tilde{D}_{TGF\beta}$ 为 TGF β 的降解率; N_{OCp}^{RANK} 为单个 OCp 细胞 RANK 受体的数量; β_{OBa}^{OPG} 为单个 OBa 细胞 OPG 的生成率; OPG_{max} 为内源性生产停止时的 OPG 浓度; \tilde{D}_{OPG} 为 OPG 的降解率; $RANKL_{eff}$ 为 RANKL 的最大浓度; β_{RANKL} 为内源性 RANKL 的生成率; $P_{RANKL}^{\psi_{bm}}$ 为力学负载引起的外部 RANKL 的生产率; \tilde{D}_{RANKL} 为 RANKL 的降解率; $K_{[RANKL-OPG]}$ 为 RANKL 和 OPG 的解离结合常数; $K_{[RANKL-RANK]}$ 为 RANKL 和 RANK 的解离结合常数; P_{PTH} 为骨质疏松模型 PTH 的连续给药率; β_{PTH} 为内源性 PTH 的生成率; \tilde{D}_{PTH} 为 PTH 的降解率; N_{OBp}^{RANKL} 为单个 OBp 细胞 RANKL 的最大数量; N_{OBa}^{RANKL} 为单个 OBa 细胞 RANKL 的最大数量。

1.4 生物力学调控机制

骨重建中的生物力学调控是维持骨量的关键调控机制, 具有力感受功能的骨骼细胞感受力学微环境的变化, 并将局部力学信号转化为生物化学响应, 生物化学响应调节骨重建过程的开始、调节骨吸收和骨形成的耦合。骨重建的生物力学调控对于骨吸收和骨生成是通过不同途径实现的。

骨吸收的生物力学调控通过调节 RANK-RANKL-OPG 信号通道实现, 设定废用状态下提高 RANKL 的生产率实现。废用期 RANKL 生产率的增加能同时增强 $\pi_{act,OCp}^{RANKL}$ 和 $\pi_{act,OCp}^{RANKL}$, 因而导致破骨细胞生产的增加^[1,9]

$$P_{RANKL}^{\psi_{bm}} = \begin{cases} k(1 - \frac{\psi_{bm}}{\psi_{bm}(t_0)}), & \psi_{bm} < \psi_{bm}(t_0) \\ 0, & \psi_{bm} \geq \psi_{bm}(t_0) \end{cases} \quad (20)$$

式中: $P_{RANKL}^{\psi_{bm}}$ 为力学负载引起的 RANKL 的生产率; 调节 RANKL 的浓度; k 为量化废用情况下生物力学影响的调节参数; $\psi_{bm}(t_0)$ 为平衡稳态时的力学激励。

骨形成的生物力学调控是通过由力学激励调节

成骨前体细胞的增殖来实现。成骨前体细胞的生产由成骨祖细胞分化和增殖自我扩张两种方式。力学激励对增殖的调节通过促进函数 $\Pi_{\text{act,OBp}}^{\psi_{\text{bm}}}$ 表达^[1,9]：

$$\Pi_{\text{act,OBp}}^{\psi_{\text{bm}}} = \begin{cases} 1/2, & \psi_{\text{bm}} \leq \psi_{\text{bm}}(t_0) \\ \frac{1}{2} + \frac{\lambda}{2} \left(\frac{\psi_{\text{bm}}}{\psi_{\text{bm}}(t_0)} - 1 \right), & \psi_{\text{bm}}(t_0) < \psi_{\text{bm}} < \psi_{\text{bm}}^* \\ 1, & \psi_{\text{bm}}^* \leq \psi_{\text{bm}} \end{cases} \quad (21)$$

式中： λ 为量化过载情况下生物力学影响的调节参数； ψ_{bm}^* 为力学激励的参考值（为 $\Pi_{\text{act,OBp}}^{\psi_{\text{bm}}} = 1$ 时的力学激励的最小值）。

1.5 力学激励

力学激励是骨重建生物力学调控机制的调节因子，通过与平衡稳态值相比，确定骨重建在调控系统中所处的区域（废用或过载），决定骨重建的方向（骨量增加或减少），从而调整骨量。

从工程角度看，骨重建是细胞水平的自优化强度设计，力学激励是骨力学环境的度量，是骨受力和变形程度的衡量，也是骨力效应的工程角度表示。根据力学理论，材料的失效形式与应力状态密切相关，失效形式决定着适用的强度理论，而强度理论又决定着相当应力的计算公式。文献[1,9]中的模型选取应变能密度作为力学激励，未能体现出应力状态对骨组织失效形式的影响。本文选取相当应力作为力学激励，基于应力状态选取合适的力学激励计算公式：

$$\psi_{\text{bm}} = \sigma_r \quad (22)$$

式中： σ_r 为相当应力，即

$$\sigma_r = \begin{cases} \sigma_{r1} = \sigma_1 \\ \sigma_{r2} = \sigma_1 - \mu(\sigma_2 + \sigma_3) \\ \sigma_{r3} = \sigma_1 - \sigma_3 \\ \sigma_{r4} = \left\{ \left[(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2 \right] / 2 \right\}^{1/2} \\ \sigma_{rM} = \sigma_1 - \frac{[\sigma_1]}{[\sigma_c]} \sigma_3 \end{cases} \quad (23)$$

式中： σ_1 、 σ_2 、 σ_3 分别为第 1、2、3 主应力； μ 为泊松比； $[\sigma_1]$ 和 $[\sigma_c]$ 分别为材料的抗拉和抗压许用应力。

1.6 几何形态调控机制^[1]

骨组织是一种多孔结构，骨质是一种延伸性极

弱的矿化硬组织，其主要功能活动只在表面发生。骨表面是骨重建活动的唯一场所，几何形态调控机制调节骨重建事件的开始。成骨前体细胞和破骨前体细胞成熟变为激活的细胞依赖骨特定表面积，这种依赖通过激活概率函数 $g_i(S_V)$ 对细胞分化产生作用实现。因此，激活概率函数调节成骨细胞和破骨细胞的数量，骨吸收和骨形成的数量，决定骨平衡。骨特定表面积对细胞激活是必要的。 $S_V(t_0)$ 是骨重建稳态平衡时的骨特定表面积：

$$S_V(f_{\text{vas}}) = af_{\text{vas}} + bf_{\text{vas}}^2 + cf_{\text{vas}}^2 + df_{\text{vas}}^4 + ef_{\text{vas}}^5 \quad (24)$$

$$g_i(S_V) = (S_V/S_V(t_0))^{k_i} \quad (25)$$

$$k_i \geq 0, i = \text{OBu, OBp, OCu, OCp}$$

式中： $a = 32.3$ ； $b = -93.9$ ； $c = 134$ ； $d = -101$ ； $e = 28.8 \text{mm}^{-1}$ ； k_i 为控制参数，在 0 ~ 1 之间。

1.7 数值方法实现

在计算模型中的参数和控制方程确定之后，就可以模拟不同初始孔隙度的骨骼任意长时间的孔隙度变化情况。为了方便，在计算中以 1 d 为一个时间步，时间步更小时的情况与此基本一致。模型的计算过程框图如图 1 所示。

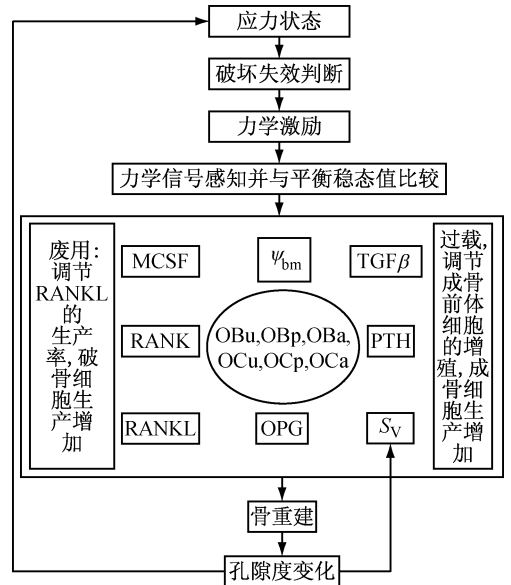


图 1 模型计算过程框图

Fig. 1 Diagram of computational process

2 口腔临床正畸算例

在牙齿上施加正畸载荷，牙槽骨受力存在受拉区域（张力区）和受压区域（压力区），为单向应力状

态。在牙槽骨受拉区域和受压区域各选取一个代表性体积单元^[1,9,15],取正六面体。骨组织为多孔结构,固体骨质的应变导致骨组织结构应变。根据虎克定律可得:

$$\varepsilon = \sigma_s / E_s$$

其中: ε 为骨质应变; σ_s 为骨质应力; E_s 为骨质的弹性模量。

设定骨重建模拟过程中正畸载荷不变,体积单元截面平均应力 $\bar{\sigma}$ 不变,骨组织应变为骨质应变根据 $\bar{\sigma} = E\varepsilon$ 可得,骨重建过程骨质应力为:

$$\sigma_{st} = (\rho_0 / \rho_t)^3 \sigma_{s0}$$

其中: σ_{st} 为数值模拟 t 时刻骨质应力; ρ_0 为骨组织初始表观密度; ρ_t 为数值模拟 t 时刻骨组织表观密度; σ_{s0} 为初始骨质应力。

表1 计算模型中的主要参数^[1,9,15]

Tab. 1 Parameters of computational model

符号	取值	符号	取值
$k_{res} / [nmol \cdot (L \cdot d^{-1})^{-1}]$	0.2	$k_{[RANKL-RANKY]} / (nmol \cdot L^{-1})$	34.118
D_{OCu} / d	0.42	$k_{[RANKL-OPG]} / (nmol \cdot L^{-1})$	1
D_{OCp} / d	0.21	$\beta^{RANKL} / [\mu mol \cdot (L \cdot d^{-1})^{-1}]$	16.842
A_{OCa} / d	1.16	$\beta_{PTH} / [nmol \cdot (L \cdot d^{-1})^{-1}]$	0.25
D_{OBu} / d	0.7	$P_{PTH} / [pmol \cdot (L \cdot d^{-1})^{-1}]$	0
D_{OBp} / d	0.166	β_{OBa}^{OPG} / d	1.625×10^8
P_{OBp} / d	0.054	N_{OBp}^{RANKL}	2.703×10^8
A_{OBa} / d	0.2835	N_{OCp}^{RANK}	10^4
$\pi_{act,OCu}^{MCSF}$	0.5	$OPG_{max} / (nmol \cdot L^{-1})$	0.2
$k_{OC}^{RANKL} / (pmol \cdot L^{-1})$	16.65	$n_{TGF\beta}^{bone} / (nmol \cdot L^{-1})$	10
$k_{OCa}^{TGF\beta} / (pmol \cdot L^{-1})$	5.63×10^{-4}	$\bar{D}_{TGF\beta} / [pmol \cdot (L \cdot d^{-1})^{-1}]$	2
$k_{OBu}^{TGF\beta} / (pmol \cdot L^{-1})$	5.63×10^{-4}	$\bar{D}_{RANKL} / [pmol \cdot (L \cdot d^{-1})^{-1}]$	10
$k_{OBp}^{TGF\beta} / (pmol \cdot L^{-1})$	1.75×10^{-4}	$\bar{D}_{OPG} / [pmol \cdot (L \cdot d^{-1})^{-1}]$	0.35
$k_{OB,act}^{PTH} / (nmol \cdot L^{-1})$	0.15	$\bar{D}_{PTH} / [pmol \cdot (L \cdot d^{-1})^{-1}]$	86
$k_{OB,rep}^{PTH} / (pmol \cdot L^{-1})$	0.222		

3 结果与讨论

图2所示为口腔正畸牙槽骨骨结构模拟结果。从模拟结果看,张力区为过载区,骨量增加,孔隙度降低,由0.6降至0.41;压力区为废用区,骨量减少,孔隙度增加,由0.6增至0.71,这与口腔临床正畸牙槽骨“张力区骨增生和压力区骨吸收”特性一致。

牙槽骨在口腔临床正畸中,从应力水平来说,张

设定初始骨质应力 $\sigma_{s0} = 60 \text{ kPa}$ ^[16],单向应力状态,分别为拉应力和压应力;设定初始表观密度为 $\rho_0 = 0.8 \text{ g/mm}^3$ ^[16],孔隙度为0.6。牙槽骨应力状态为:

$$\sigma_1 = 60 \text{ kPa}, \quad \sigma_2 = \sigma_3 = 0 \text{ (张力区)}$$

$$\sigma_1 = \sigma_2 = 0, \quad \sigma_3 = -60 \text{ kPa (压力区)}$$

考虑到骨骼是典型的抗压不抗拉的材料,抗压强度极限约为抗拉强度极限的2~4倍^[17-18],设定牙槽骨的抗压强度极限为抗拉强度极限的3倍。考虑到骨骼材料的抗压和抗拉强度不等的特性,选用莫尔强度相当应力公式进行力学激励计算,则张力区: $\psi_{bm}^l = \sigma_r^l = 60 \text{ kPa}$;压力区: $\psi_{bm}^c = \sigma_r^c = 20 \text{ kPa}$ 。

设定平衡态力学激励为40 kPa,模型其他参数见表1。

力区和压力区是一样的,无法判断它们在力学调控系统中所处区域的不同。很多学者认为从工程角度看骨重建过程,本质是力学激励下细胞水平的自优化强度设计。根据力学强度理论,材料的失效形式与应力状态密切相关,失效形式决定着适用的强度理论,而不同的强度理论又采用不同的相当应力的计算公式。因此,即使应力水平相同,但应力状态不同,相当应力或许不同。本文创新之处在于:选取相当应力作为力学激励,基于应力状态选取合适的力

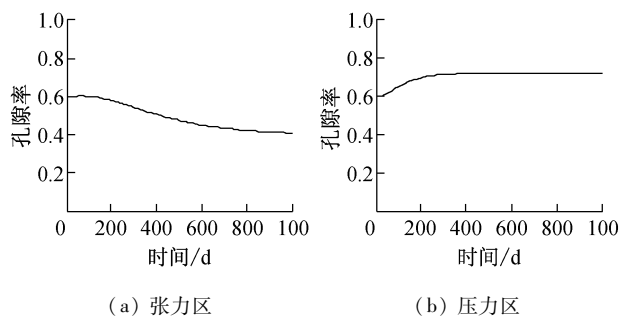


图2 牙槽骨模拟结果

Fig.2 Simulation results of the alveolar bone (a) Tensile stress area, (b) Compression stress area

学激励计算公式。在口腔临床正畸中,牙槽骨张力区和压力区应力状态不同,根据应力状态选取力学激励计算公式,得到张力区和压力区不同的力学激励,判断出它们在力学调控系统中所处区域的不同,进而确定它们不同的骨重建方向。

基于应力状态选取合适的力学激励,反映了应力状态对骨组织力效应的影响,体现了应力状态对骨组织失效形式的影响,表明了骨重建是力学激励下细胞分子水平的自优化强度设计过程。

本研究基于应力状态的细胞分子水平骨重建生物学模型,有助于在细胞分子水平探讨应力状态对骨重建的影响,可为牙槽骨正畸的临床防治提供指导,同时对采用力学和生物学综合方法防治有关骨病的研究具有重要价值,是骨重建理论的补充和完善。骨重建受到生物力学、生物化学及几何形态等多种反馈机制的耦合调控,具有力学感知能力的骨骼细胞感受力学微环境的变化,并将局部力学信号转化为生物化学响应,生物化学响应调节骨重建过程。但本文并未涉及应力状态对骨骼细胞的力学信号感知和传导机制等影响的研究,故今后将在这方面需要深入探讨。

参考文献:

[1] Pivonka P, Buenzli PR, Scheiner S, et al. The influence of bone surface availability in bone remodelling—A mathematical model including coupled geometrical and biomechanical regulations of bone cells [J]. Eng Struct, 2013, 47: 134-147.

[2] Frost HM. Bone “mass” and the “mechanostat”: A pro-

posal [J]. Anat Rec, 1987, 219(1): 1-9.

[3] Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodelling problem [J]. Anat Rec, 1990, 226(4): 414-422.

[4] Frost HM. Bone's mechanostat: A 2003 update [J]. Anat Rec, 2003, 275A(2): 1081-1101.

[5] Andraeus U, Colloca M, Iacoviello D. An optimal control procedure for bone adaptation under mechanical stimulus [J]. Control Eng Pract, 2012, 20(6): 575-583.

[6] Harrigan TP, Hamilton JJ. Bone remodeling and structural optimizations [J]. J Biomech, 1994, 27(3): 323-328.

[7] 马宗民. 各向异性骨再造理论模型及骨质疏松模拟研究[D]. 长春: 吉林大学博士学位论文, 2005.

[8] 程亮, 王冬梅, 王成焘. 骨重建数值仿真中的控制方程[J]. 医用生物力学, 2007, 22(4): 417-422.

Cheng L, Wang DM, Wang CT. Review of bone remodeling criteria in numerical simulation [J]. J Med Biomech, 2007, 22(4): 417-422.

[9] Scheiner S, Pivonka P, Hellmich C. Coupling systems biology with multiscale mechanics, for computer simulations of bone remodeling [J]. Comput Methods Appl Mech Engrg, 2013, 254: 181-196.

[10] Duchemin L, Bousson V, Raoussanly C, et al. Prediction of mechanical properties of cortical bone by quantitative computed tomography [J]. Med Eng Phys, 2008, 30(3): 321-328.

[11] Alon U. An introduction to systems biology: Design principles of biological circuits [M]. USA: CRC Press, 2006.

[12] Pivonka P, Zimak J, Smith D W, et al. Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study [J]. Bone, 2008, 43(2): 249-263.

[13] Pivonka P, Zimak J, Smith D W, et al. Theoretical investigation of the role of the RANK-RANKL-OPG system in bone remodeling [J]. J Theor Biol, 2010, 262(2): 306-316.

[14] Buenzli PR, Pivonka P, Smith DW. Spatio-temporal structure of cell distribution in cortical bone multicellular units: A mathematical model [J]. Bone, 2011, 48(4): 918-926.

[15] Buenzli PR, Pivonka P, Gardiner BS, et al. Modelling the anabolic response of bone using a cell population model [J]. J Theor Biol, 2012, 307: 42-52.

[16] 钱英莉. 正畸力作用下尖牙移动过程的模拟研究[D]. 成都: 四川大学硕士学位论文, 2003.

[17] 吴淑琴. 股骨皮质骨生物力学特性研究[J]. 中北大学学报: 自然科学版, 2012, 33(2): 216-220.

[18] 赵宝林, 程杰平, 马洪顺, 等. 股骨头松质骨力学性质实验研究[J]. 医用生物力学, 2004, 18(4): 234-238.

Zhao BL, Cheng JP, Ma HS, et al. Experiment study on the biomechanical properties of cancellous bone in human femoral head [J]. J Med Biomech, 2004, 18(4): 234-238.