

# 骨组织疲劳损伤的生物力学研究概述

李昊, 张西正

(军事医学科学院 卫生装备研究所, 天津 300161)

**摘要:** 骨组织是人体重要的承重器官,具有力学适应性,在疲劳载荷作用下会出现疲劳损伤,常见于运动员长跑、新兵训练以及老年人的日常活动,主要表现为骨组织显微裂纹的萌生、扩展,力学性能下降甚至是应力性骨折,危害很大。骨组织的疲劳损伤存在于包括超显微结构、显微结构和组织宏观的各个层面,皮质骨中的抗疲劳结构(骨单元)及内部的细胞成分(主要为骨细胞)对抵抗疲劳损伤、识别显微裂纹以及诱导后续定向骨重建过程具有重要作用。总结相关研究结果与结论有助于系统了解骨组织疲劳损伤行为及相应识别修复过程,同时也为后续骨组织疲劳损伤预防及治疗等临床研究工作的开展提供参考和方向。

**关键词:** 疲劳损伤; 骨单元; 显微裂纹; 定向骨重建; 生物力学

**中图分类号:** R 318.01      **文献标志码:** A

**DOI:** 10.3871/j.1004-7220.2016.06.556

## Review of biomechanical researches on fatigue damage in bone

LI Hao, ZHANG Xi-zheng (*Institute of Medical Equipment, Academy of Military Medical Sciences, Tianjin 300161, China*)

**Abstract:** Bone, acting as the main load-bearing organ in human body, is of mechanical adaptability. It is prevalent but perilous that under fatigue loading, bone suffers from fatigue damage characterized as the initiation, propagation of micro-cracks, deterioration of bone mechanical properties or even stress fracture, which is commonly seen in long distance running of athletes, fitness training of military recruits and daily activities of the elderly. Bone fatigue damages exist in multi-levels of ultra-micro structure, microstructure and macrostructure. The anti-fatigue units in cortical bone (osteons) and cellular components (osteocytes) inside have been proved to play important roles in fatigue damage prevention, micro-cracks recognition and bone-targeted remodeling activation. Therefore, a general review and summing-up of relative research findings can help to provide a systematic understanding of fatigue behavior and corresponding repair process, and to give some useful references and insights for subsequent clinical researches aiming at prevention and treatment for bone fatigue damage.

**Key words:** Fatigue damage; Osteons; Micro-cracks; Bone-targeted remodeling; Biomechanics

作为人体重要的承重器官,骨组织是一种主要由细胞成分、骨基质和胶原纤维等组成的天然“复合材料”<sup>[1]</sup>,生长于其中的骨细胞、成骨细胞和破骨细胞可以根据骨组织的受力情况精确快速地展开骨重建以实现其最佳承载能力<sup>[2,4]</sup>。成熟骨组织主要由板层骨组成,可以分为松质骨和皮质骨。在松质骨中,骨小梁沿主应力方向分布,受力均匀时,骨小

梁各方向间隙相似;而当某一方向受力明显较大时,骨小梁围成的空隙壁往往沿该方向排列并增厚以便于承载<sup>[1]</sup>。骨单元是成人皮质骨的主要组成单位,由多层环状间骨板( $\delta = 7 \mu\text{m}$ )围成,并被胶原纤维构成的黏合带( $\delta = 0.1 \mu\text{m}$ )所分割,胶原纤维的排列方向影响其力学性能,纵向排列利于提高骨的拉伸性能,横向排列利于骨抗压能力的提高。此外,骨

单元沿长骨纵轴排列也决定了皮质骨的各向异性,即沿轴向的刚度和强度最大<sup>[5-6]</sup>。

骨组织的疲劳损伤在运动员长跑、部队新兵训练以及老年人活动中较为常见<sup>[5, 7-8]</sup>,主要表现为一定强度的疲劳载荷作用下骨组织内显微裂纹的萌生、扩展与合并,力学性能的下降低至是应力性骨折的发生<sup>[9-10]</sup>。骨组织的疲劳行为、疲劳损伤、修复与重建机制等领域的研究早已广泛开展,在细胞响应、超显微结构以及组织力学性能的各个层面上均获得大量重要的研究成果与结论,及时归纳总结有助于对骨组织疲劳损伤行为及其识别修复过程的系统了解,同时也为后续研究工作的开展提供参考和方向。

## 1 骨组织的疲劳损伤

### 1.1 骨组织的疲劳行为

疲劳是材料受到一定强度循环加载后的典型行为,以显微裂纹的出现为标志,作为主要承载器官的骨组织也不例外。拉、压应变均可出现在日常活动中,人体在参加体育运动时,胫骨的受载应变率在 $0.5 \sim 2.2\% / s$ <sup>[11]</sup>,骨组织内的典型宏观应变峰值一般为 $1\ 200 \sim 1\ 900\ \mu\varepsilon$ (受压)和 $381 \sim 743\ \mu\varepsilon$ (受拉),运动员或新兵训练时的剧烈运动(如疾跑、跳高等)时,可达到 $2\ 000 \sim 3\ 000\ \mu\varepsilon$ 。骨组织内部天然的应力集中单元(如骨单元、小管以及骨细胞陷窝等)的存在会导致明显的应力集中分布,使得局部应力、应变远高于宏观值<sup>[12-13]</sup>。Nagaraja等<sup>[14]</sup>对牛胫骨松质骨的准静态力学加载试验发现,裂纹萌生的局部应变阈值为 $4\ 600 \sim 6\ 300\ \mu\varepsilon$ (受压)和 $1\ 800 \sim 2\ 400\ \mu\varepsilon$ (受拉);Pattin等<sup>[15]</sup>对离体股骨皮质骨的拉压循环加载试验显示,骨组织的疲劳损伤存在阈值效应,应变幅值大于 $2\ 500\ \mu\varepsilon$ (拉伸)和 $4\ 000\ \mu\varepsilon$ (压缩)的循环载荷可以导致骨组织的疲劳损伤。但是从另一个角度来看,应力集中体(骨单元)的存在也有效抑制了显微损伤的积累与快速扩展,可以防止高危显微裂纹的形成<sup>[16-17]</sup>。

加载频率、循环次数、循环应力幅值以及显微结构特点(骨组织中的应力集中体)都是骨组织疲劳行为的主要影响因素<sup>[5, 18]</sup>。图1所示为典型疲劳加载的应力-应变环<sup>[19]</sup>。随着循环次数的增加,应力-应变的非线性关系愈加明显,割线模量或刚度逐

渐下降,循环能量耗散增加<sup>[15]</sup>。固定峰值载荷的疲劳试验中,循环加载应力-应变环中能量耗散的方式可能有两种:①蠕变应变(creep strain)和残余变形(residual deformation);②显微损伤/裂纹的萌生、积累与扩展<sup>[18]</sup>。其中,骨组织刚度的下降完全由骨损伤引起<sup>[20]</sup>,故研究者们通常将刚度(割线模量)下降百分比作为骨组织疲劳损伤的代表性指标<sup>[20-22]</sup>。

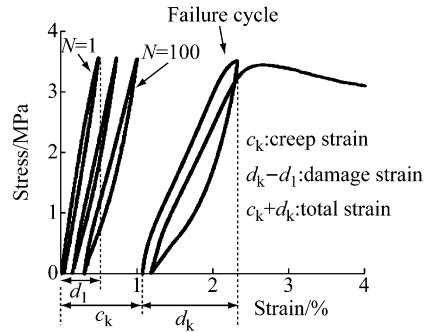


图1 骨组织循环加载疲劳试验的应力-应变环

Fig.1 Stress-strain loops of fatigue test on the bone under cyclic loading

一般而言,骨转换率随着年龄的增加而提高,修复显微损伤的效率提高,但由于老年人骨组织细胞的数目减少与功能退化,使得骨组织出现弱化和脆化;年轻人的骨组织循环能量耗散更为显著,可有效减少应力集中,抑制裂纹扩展,具有更长的疲劳寿命<sup>[7]</sup>。

### 1.2 骨组织的疲劳损伤

显微裂纹的萌生与扩展是骨组织疲劳损伤的典型特征。骨组织中一定程度的显微损伤在维持骨组织结构 and 功能完整性方面具有重要作用,但过度的损伤则会引起骨力学性能的退化,甚至可能导致骨承载失效(骨折)。年轻人的骨组织在高强度运动时,虽然骨修复机制正常,但损伤积累及裂纹扩展速度很快,会产生疲劳性骨折;而对于老年人,正常强度的运动会产生正常的损伤积累和裂纹扩展,但由于骨组织生理功能的退化,修复损伤能力下降,同样会产生疲劳骨折<sup>[23]</sup>。

**1.2.1 疲劳载荷下骨组织的显微裂纹** 典型的显微裂纹尺寸大于血管小于微管(约为 $100\ \mu m$ ),有一定的深度(侧壁常被染料着色)<sup>[9, 24]</sup>,具有尖锐边缘,一般呈椭圆形(纵横半长轴比约为 $5:1$ )<sup>[25-26]</sup>。

按照受载情况材料内部疲劳损伤的显微裂纹可分为张开型(I型裂纹)、滑移型(II型裂纹)和反平面剪切型(III型裂纹)(见图2),其中骨组织日常活动中以I型裂纹最为常见,按形状又可进一步分为线性、网格状和弥散状,间质骨的主应力状态导致其比骨单位更容易萌生裂纹,实验中也以线性和弥散状裂纹居多<sup>[7,22]</sup>;按照尺寸大小显微裂纹又可分为小裂纹( $L < 100 \mu\text{m}$ )、中等裂纹( $100 \mu\text{m} < L < 300 \mu\text{m}$ )和大型裂纹( $L > 300 \mu\text{m}$ )<sup>[23]</sup>。载荷强度过大时,显微裂纹会迅速生长扩展形成宏观裂纹,引起细胞或组织层面上不可修复的疲劳骨折。

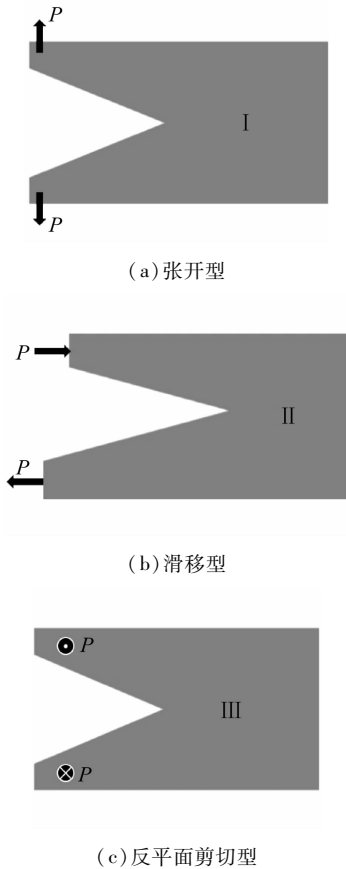


图2 不同受载条件下的骨组织内部显微裂纹模型

Fig. 2 Micro-crack models in trabecular bones under different loading conditions (a) Opening mode, (b) Sliding mode, (c) Anti-plane shear mode

人体内部的骨组织受力环境呈现出多样化。其中,压缩载荷是绝大部分长骨的典型受力环境,而长轴方向上固有曲率的存在,使得长骨在受压时出现弯曲变形,内、外侧分别受到压应力和拉应力,进而诱发不同形式的疲劳损伤<sup>[27-28]</sup>。

拉、压力作用下骨组织显微裂纹的形成与形态具有明显区别:拉力作用下骨组织中容易萌生扩散状微裂纹,方向垂直于拉应力方向,容易被骨单位的黏合层捕获,破坏形式以板层之间的剥离为主;压力作用下不容易萌生微裂纹,但一旦产生则更容易生长和扩展,显微裂纹以较直较长的线性裂纹为主,方向一般沿骨长轴方向或呈较小角度,且在高强度载荷下有穿透骨单元的趋势<sup>[21-22,28-30]</sup>。因此,虽然拉力作用下显微损伤的积累要快于压力,但压力作用下显微裂纹的萌生与扩展对骨组织的完整性及力学性能显然更重要。

**1.2.2 骨组织不同层面的疲劳损伤** 骨组织疲劳显微裂纹的萌生、扩展与合并会对骨组织造成不同层面的疲劳损伤,它们相互影响,共同决定了疲劳载荷下骨组织结构与生理功能的完整性。

在骨组织的超显微结构层面上,骨细胞通过黏附蛋白与基质相连,细胞间通过间隙连接。微裂纹附近的局部应变是其他部位的4倍<sup>[31]</sup>,骨基质内的显微裂纹,一方面会对骨细胞产生直接的破坏(局部应力集中),另一方面也可以破坏骨组织内部的血管/微管系统,切断骨细胞间连接与联系的重要通道,改变管内液体流动,影响细胞流体剪切力环境和营养物质的转运<sup>[32]</sup>,失去附着基底或细胞连接的中断会体现出较强的促凋亡作用<sup>[33]</sup>。另外,老年人尤其是绝经妇女体内雌激素的降低也会导致骨细胞凋亡率的升高,降低骨组织对载荷的适应响应能力<sup>[34]</sup>。

在骨组织的显微结构层面上,Park等<sup>[29]</sup>通过实验发现加载的疲劳寿命比例( $N/N_f$ )达到3%时,已出现显微裂纹的萌生,超出15%后裂纹已生长且应力集中区域又出现新裂纹,且绝大部分产生于哈弗氏系统周边的间质骨区域,继续加载就会出现穿透骨单元的宏观裂纹,进而导致骨组织承载失效(骨折)。由此可见,骨组织显微结构屏障(黏合线)的存在,使得循环加载早期萌生的显微裂纹无法生长或扩展;但在加载后期,当裂纹尖端积累了大量能量后,将在某一时间(阈值)突破黏合线的阻碍,扩展到骨单元中去,严重破坏骨组织的结构和生理功能的完整性。在骨组织宏观力学性能层面上,骨组织疲劳损伤在组织水平上主要表现为力学承载性能下降,主要包括循环加载时蠕变应变和循环能量耗散的出现<sup>[18-19]</sup>以及割线模量(刚度)下降(见图3)<sup>[22,28]</sup>。

另外,力学理论和实验均证实,骨力学性能的失效主要是因为少数裂纹的过度生长与扩展,而非微裂纹的萌生与合并<sup>[35]</sup>。

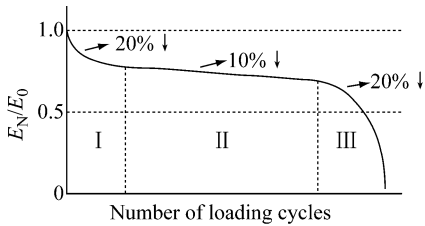


图3 疲劳试验的切割模量-循环加载次数曲线

Fig. 3 Elastic modulus-cyclic loading number curves in fatigue tests

## 2 骨组织疲劳损伤的识别与修复

### 2.1 骨组织的抗疲劳结构

任何材料对疲劳失效的应对策略无非两点:对显微裂纹萌生的抑制以及对其生长与合并的抑制。Brien等<sup>[23]</sup>研究发现,骨组织内部的固有显微裂纹仅占疲劳裂纹的6%,几乎不会生长或扩展,且在一定强度的疲劳载荷作用下,包含许多显微裂纹的骨组织仍能正常发挥作用。这与骨组织内的天然抗疲劳结构密不可分。

在超微结构层面上,胶原纤维和矿物的复合模式可以在受载时形成众多不会导致组织失效的微小裂纹,同时最小程度的降低有害的大裂纹的产生<sup>[36]</sup>。而且在微裂纹的尖端,会有桥一样的纤维连接,产生裂纹关闭应力以防止裂纹尖端开裂和生长<sup>[11]</sup>。

骨组织中大部分显微裂纹产生于间质骨中,介于骨单位与骨间质之间的黏合线是一个天然的显微结构屏障,会分离或偏转中小裂纹( $L < 300 \mu\text{m}$ )的繁殖,增加骨组织的疲劳韧性,但其也会在一定程度上显微损伤积累条件下失效,或通过沿长轴的相对滑动减小应力集中,实现裂纹扩展生长的阻断,或产生穿透骨单元的宏观裂纹进而引发应力骨折<sup>[16,29]</sup>。

另外,微裂纹产生后,可以在一定范围内通过吸收局部应变能增加自身和骨组织的韧性,并同时改变骨组织内的应力分布,缓解应力集中现象,防止裂纹过度生长可能给骨组织带来的灾难性破坏,延长骨组织的疲劳寿命<sup>[35]</sup>。

### 2.2 骨组织疲劳损伤的识别与修复

骨重建是维持骨组织正常形态结构与生理功能的重要行为,其中约30%为定向骨重建<sup>[37]</sup>,70%为

参与骨组织内钙盐平衡或生化分子调控的随机骨重建<sup>[31,38]</sup>,与疲劳显微损伤相关的骨吸收区域的面积是随机(非定向)骨吸收区域面积的4~6倍<sup>[31,39]</sup>。另外有研究证实,骨重建活性下降68%,显微损伤的数目将增加322%<sup>[40]</sup>。

骨组织的疲劳损伤发生在从细胞到组织的各个层面,但疲劳损伤的定位与定向修复过程的激活在本质上是由骨细胞完成的,随后的定向骨重建工作则是由破骨细胞和成骨细胞在骨细胞的定向引导作用下实现。

**2.2.1 骨细胞完整性是影响疲劳损伤识别、定位与定向修复的本质原因** 研究发现,疲劳加载及后续损伤的重建过程均会引起骨细胞凋亡,凋亡位置即位于显微裂纹区域或损伤修复时的骨吸收陷窝<sup>[33-34]</sup>。McNamara等<sup>[41]</sup>认为,骨组织疲劳损伤的感知与修复存在阈值效应,在骨损伤低于该阈值时,应变的影响处于主导地位,这时骨细胞仍可以正常调节和激发骨重建过程;否则损伤会处于主导地位,骨细胞形态及生理功能受到抑制或破坏,其将通过自身的凋亡来诱发骨组织的修复与重建。

流体剪切力也是调控骨组织力学信号转导的重要因素。Muir等<sup>[20]</sup>研究发现,骨组织发生疲劳损伤的区域会出现间质液体池,间质骨内液体流场的变化会诱导骨细胞凋亡。Galley等<sup>[32]</sup>通过计算机建模分析证明,皮质骨中的显微裂纹周围 $150 \mu\text{m}$ 范围内的流场和流体剪切力会发生显著变化。因此,间质骨区域内的常规微裂纹最多只能影响相邻的3个骨单元(bone multi-cellular unit, BMU)的液体流速(见图4),可实现显微裂纹位置及损伤程度的精确定位,进而激发定向骨重建过程。

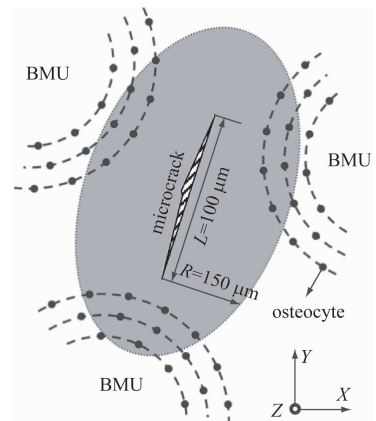


图4 基于流体剪切力的骨组织损伤定位示意图

Fig. 4 Location of bone damages based on flow shear stress

**2.2.2 疲劳损伤定向骨重建的可能过程** 整合近年来骨组织疲劳损伤及其识别修复领域的研究结果与结论,疲劳损伤诱导定向骨重建的可能过程如图5所示。骨组织的疲劳损伤存在阈值效应,骨细

胞可以通过凋亡或不凋亡两种方式诱导后续定向骨重建过程的开展,具体的响应方式取决于骨组织内部的局部应变分布以及疲劳损伤的程度。

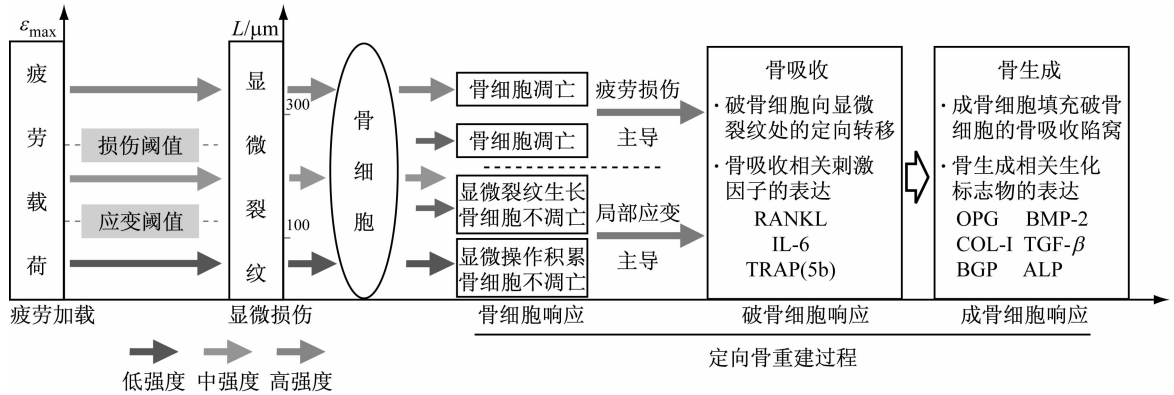


图5 疲劳损伤诱导定向骨重建的可能过程

Fig. 5 Possible processes of the targeted-bone remodeling induced by fatigue damages

### 3 相关研究展望

自 Frost<sup>[37]</sup> 提出定向骨重建的力学适应性理论后,骨组织疲劳损伤与修复领域的研究已经获得了许多可喜的结果与结论。早期的研究多偏向于疲劳试验、裂纹形态观察以及骨组织细胞疲劳响应等较为基础的方面;近年来的研究多采用先进的标记、染色、成像以及计算机建模与分析技术,研究方向多集中在疲劳裂纹观察、疲劳试验、裂纹扩展及骨重建的模拟计算等方面。且已有研究结果提示,骨组织的疲劳机制存在于超显微结构层面,松质骨与皮质骨的疲劳损伤可能存在相同机制<sup>[18-19]</sup>。

通过对文献的总结可以发现,不同研究者选择的研究对象多样(人/动物、体内/体外、青年/老年、皮质骨/松质骨),实验条件不一(频率、幅值、疲劳标志),研究内容多停留在某一个层面(细胞分子、显微结构或宏观力学性能),近年来的研究多缺乏对骨组织细胞响应及重建机制方面的考虑。因此,将骨组织作为一个具有生物活性的力学动态响应系统来研究是后续研究开展的基本出发点,从不同层面系统全面地考察其疲劳损伤及响应将具有非常重要的理论和实际意义。

#### 参考文献:

[1] WOLFF J. Das Gesetz der Transformation der Knochen

[M]. Berlin: Hirschwald, 1892: 11-13.

- [2] FROST HM. Bone "mass" and the "mechanostat": A proposal [J]. Anat Rec, 1987, 219(1): 1-9.
- [3] 赵丹, 胥春. 力学影响细胞凋亡及其信号转导机制研究进展 [J]. 医用生物力学, 2014, 29(2): 188-192.
- ZHAO D, XU C. Advances in force-affected cell apoptosis and its signal pathways [J]. J Med Biomech, 2014, 29(2): 188-192.
- [4] ZHANG XZ. Study on biomechanical mechanism of bone remodeling [J]. J Med Biomech, 2013, 28(suppl): 93-94.
- [5] 朱振安. 骨的结构、成份和力学特性 [J]. 医用生物力学, 1994, 9(3): 177-185.
- ZHU ZA. Bone structure, component and mechanical properties [J]. J Med Biomech, 1994, 9(3): 177-185.
- [6] 刘娟, 沈火明, 蔡振兵, 等. 人皮质骨径向微动损伤有限元分析与试验验证 [J]. 润滑与密封, 2010, 35(9): 13-17.
- [7] GREEN JO, JASON W, TAMIM D, et al. Age-related differences in the morphology of micro-damage propagation in trabecular bone [J]. J Biomech, 2011, 44(15): 2659-2666.
- [8] CHAPURLAT RD, DELMAS PD. Bone microdamage: A clinical perspective [J]. Osteoporos Int, 2009, 20(8): 1299-1308.
- [9] CHAPURLAT RD. Bone microdamage [J]. Osteoporos Int, 2009, 20(6): 1033-1035.
- [10] DANOVA NA, COLOPY SA, RADTKE CL, et al. Degradation of bone structural properties by accumulation and coalescence of microcracks [J]. Bone, 2003, 33(2): 197-205.

- [11] YENI YN, FYHRIE DP. A rate-dependent microcrack-bridging model that can explain the strain rate dependency of cortical bone apparent yield strength [J]. *J Biomech*, 2003, 36(9): 1343-1353.
- [12] MARTIN RB, BURR DB. The structure, function and adaptation of cortical bone [M]. New York: Raven Press, 1989.
- [13] TAYLOR D, PRENDERGAST PJ. A model for fatigue crack propagation and remodeling in compact bone [J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 1997, 211(5): 369-375.
- [14] NAGARAJA S, COUSE TL, GULDBERG RE. Trabecular bone microdamage and microstructural stresses under uniaxial compression [J]. *J Biomech*, 2005, 38(4): 707-716.
- [15] PATTIN CA, CALER WE, CARTER DR. Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone [J]. *J Biomech*, 1996, 29(1): 69-79.
- [16] AKKUS O, RIMNAC CM. Cortical bone tissue resists fatigue fracture by deceleration and arrest of microcrack growth [J]. *J Biomech*, 2001, 34(6): 757-764.
- [17] TAYLOR D. Microcrack growth parameters for compact bone deduced from stiffness variations [J]. *J Biomech*, 1998, 31(7): 587-592.
- [18] YAMAMOTO E, CRAWFORD RP, DEVA DC. Development of residual strains in human vertebral trabecular bone after prolonged static and cyclic loading at low load levels [J]. *J Biomech*, 2006, 39(10): 1812-1818.
- [19] HADDOCK SM, YE H OC, MUMMANENI PV. Similarity in the fatigue behavior of trabecular bone across site and species [J]. *J Biomech*, 2004, 37(2): 181-187.
- [20] MUIR P, SAMPLE SJ, BARRETTET JG, *et al.* Effect of fatigue loading and associated matrix microdamage on bone blood flow and interstitial fluid flow [J]. *Bone*, 2007, 40(4): 948-956.
- [21] BURR DB, TURNER CH, NAICKET P, *et al.* Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone? [J]. *J Biomech*, 1998, 31(4): 337-345.
- [22] DIAB T, VASHISHTH D. Effects of damage morphology on cortical bone fragility [J]. *Bone*, 2005, 37(1): 96-102.
- [23] BRIEN FJO, DAVID T, LEE TC. Microcrack accumulation at different intervals during fatigue testing of compact bone [J]. *J Biomech*, 2003, 36(7): 973-980.
- [24] CHAPURLAT RD, ARLOT M, BURR-PICHAT B, *et al.* Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: A bone biopsy study [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(10): 1502-1509.
- [25] TAYLOR D, LEE TC. Measuring the shape and size of microcracks in bone [J]. *J Biomech*, 1998, 31(12): 1177-1180.
- [26] BRIEN FJO, TAYLOR D, DICKSON GR, *et al.* Visualization of three-dimensional microcracks in compact bone [J]. *J Anat*, 2000, 197(Pt 3): 413-420.
- [27] KOTHA SP, HSIEH YF, Strigel RM. Experimental and finite element analysis of the rat ulnar loading model-correlations between strain and bone formation following fatigue loading [J]. *J Biomech*, 2004, 37(4): 541-548.
- [28] SOBELMAN OS, GIBELING JC, STOVER SM. Do microcracks decrease or increase fatigue resistance in cortical bone? [J]. *J Biomech*, 2004, 37(4): 1295-1303.
- [29] PARK HC, LAKES RS. Coosserat micromechanics of human bone: Strain redistribution by a hydration sensitive constituent [J]. *J Biomech*, 1986, 19(5): 385-397.
- [30] YENI YN, FYHRIE DP. Fatigue damage-fracture mechanics interaction in cortical bone [J]. *Bone*, 2002, 30(3): 509-514.
- [31] BURR DB. Targeted and nontargeted remodeling [J]. *Bone*, 2002, 30(1): 2-4.
- [32] GALLEY SA, MICHALEK DJ, DONAHUE SW. A fatigue micro-crack alters fluid velocities in a computational model of interstitial fluid flow in cortical bone [J]. *J Biomech*, 2006, 39(11): 2026-2033.
- [33] VERBORGT O, GIBSON GJ, SCHAFFLER MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue *in vivo* [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(1): 60-67.
- [34] TOMKINSON A, GEVERS EF, WIT JM. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis [J]. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(8): 1243-1250.
- [35] VASHISHTH D, BEHIRI JC, BONFIELD W. Crack growth resistance in cortical bone: Concept of microcrack toughening [J]. *J Biomech*, 1997, 30(8): 763-769.
- [36] SCHAFFLER MB, PITCHFORD W, CHOI K, *et al.* Examination of compact bone microdamage using back-scattered electron microscopy [J]. *Bone*, 1994, 15(5): 483-488.
- [37] FROST HM. Bone microdamage: Factors that impair its repair [M]//Uthoff HK (ed). *Current concepts of bone fragility*. Berlin: Springer-Verlag, 1985.
- [38] MORI S, BURR DB. Increased intracortical remodeling following fatigue damage [J]. *Bone*, 1993, 14(2): 103-109.
- [39] BURR DB. Remodeling and the repair of fatigue damage [J]. *Calcif Tissue Int*, 1993, 53(s): 75-81.
- [40] MASHIBA T, HIRANO T, TURNER CH, *et al.* Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases micro-damage accumulation and reduces biomechanical properties in dog rib [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(4): 613-620.
- [41] MCNAMARA LM, PRENDERGAST PJ. Bone remodeling algorithms incorporating both strain and microdamage stimuli [J]. *J Biomech*, 2007, 40(6): 1381-1391.