

文章编号:1004-7220(2022)02-0219-06

·论 著·

灌注载荷作用下软骨支架降解仿真研究

魏莹¹, 谭沿松^{1#}, 高丽兰^{1,2}, 李瑞欣³, 张春秋¹

(1. 天津理工大学 机械工程学院,天津市先进机电系统设计与智能控制重点实验室,国家机电工程实验教学示范中心,天津 300384; 2. 天津市透明质酸应用研究企业重点实验室,天津 300457; 3. 天津市口腔医院 中心实验室,天津 300041)

摘要:目的 通过数值模拟研究灌注流体力学刺激对支架降解的影响,实现对降解程度的预测。方法 基于灌注实验数据,利用 Comsol 建立流固耦合模型;采用 ABAQUS 软件建立支架有限元模型。基于这两种模型,模拟并预测支架的降解性能。结果 通过流固耦合仿真发现,15.79 mL/min 灌注速度对支架产生的初始压强为 7.89 mL/min 时的 2 倍,但沿着支架厚度方向从表面到底层,两者的压强逐渐减小且数值接近;将降解本构及有限元模型相结合,实现了支架结构降解过程的动态仿真,获得的降解趋势数据与实验规律基本相符,在第 56 天残余分子量可以达到 0.643,与实验数据相比,模拟精度高于 98%。结论 灌注速度越大,支架受到的冲击压强越大;相同灌注速度下,支架表层的受力最大。建立的降解本构及有限元模型可以预测支架的降解规律。

关键词:灌注;组织工程;数值模拟;降解;流固耦合

中图分类号:R 318.01 文献标志码:A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.02.004

Numerical Analysis on Degradation of Cartilage Scaffold under Perfusion Loading

WEI Ying¹, TAN Yansong^{1#}, GAO Lilan^{1,2}, LI Ruixin³, ZHANG Chunqiu¹

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

Abstract: **Objective** To study the effect of irrigation mechanical stimulation on scaffold degradation by numerical simulation, so as to predict its degradation degree. **Methods** Based on perfusion experimental data, the fluid-solid coupling model was established by Comsol. The finite element model of scaffold was established by ABAQUS. Based on the models, the degradation performance of scaffold was simulated and predicted. **Results** The fluid-solid coupling simulation showed that the initial pressure at the speed of 15.79 mL/min was two-fold of that at 7.89 mL/min. Along the thickness of scaffold from the surface to the bottom, the pressures between the two velocities were decreased and gradually close to each other. The degradation of scaffold structure could be simulated dynamically by combining the degradation constitutive model with the finite element model. The obtained degradation data were consistent with the experimental data, and the residual molecular weight reached 0.643 on

收稿日期:2021-03-17; 修回日期:2021-05-13

基金项目:国家自然科学基金项目(12072235,11972198),天津市透明质酸应用研究企业重点实验室开放基金(KTRDHA-Y201905)

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

#为共同第一作者

the 56th day. Compared with the experimental data, the simulation accuracy was higher than 98%. **Conclusions** The larger the perfusion velocity is, the greater the pressure on scaffold will be. Under the same perfusion velocity, the maximum force occurs on the surface of scaffold. The degradation pattern of scaffold can be predicted by applying the degradation constitutive model and the finite element model.

Key words: perfusion; tissue engineering; numerical simulation; degradation; fluid-solid interaction

近年来,由于人口老龄化日益严重,骨关节疾病的治疗成了一大难题^[1-2]。关节软骨是一种缔结组织,一旦损伤或病变,自身修复能力较差,导致伤害不可逆转^[3-4]。组织工程和3D打印技术的兴起,使骨关节疾病的治疗方法更加多样化。通过3D打印技术可以快速、便利、精准地制备组织工程多孔支架^[5-7]。此外,制备支架的材料普遍为天然聚合物、化学聚合物以及复合材料^[8-10]。早期组织工程通常采用的材料(如金属、生物陶瓷等)缺乏韧性和可降解性^[11];相比之下,现在常用的聚合物材料(如丝素、胶原、壳聚糖等)可以实现生物降解,但降解快的力学性能较差,力学性能好的降解又太慢^[12-14]。因此,通常选用几种材料复合制备支架,希望可以得到良好的综合性能^[15-16]。本课题组前期以丝素蛋白和Ⅱ型胶原作为支架材料,制备丝素/Ⅱ型胶原复合软骨支架。通过体内外实验表明,该支架具有良好的力学性能、降解性能以及生物相容性^[17-18]。支架植入体内后,既要降解,又要在降解过程中提供足够的载荷支撑,即保证其降解速率与新生组织生长速率相匹配,故有必要对该复合支架的降解规律进行研究。

聚合物的降解一般为表面降解和体降解,这与聚合物自身官能团的活性相关。体降解主要是由于聚合物自身的亲水性和水在孔系内的渗透造成。当聚合物自身尺寸较小时,体降解占主导地位。丝素/Ⅱ型胶原的降解,主要是水解和力学刺激降解导致长分子链的随机断裂,降低聚合物的分子量、质量和机械性能,且支架体积较小,符合体降解的特征。针对组织工程支架的仿真,多数为骨修复相关^[19-21]。陈建斌等^[22]建立骨支架降解及骨重建的仿真模型,并证明其可行性。周根等^[23]在前者基础上建立应力环境下骨支架降解的模型。与骨的区别是软骨并不存在重建现象,故只要研究支架在力学刺激下的降解过程即可。在步态行走时,膝关节软骨受到压缩载荷、滚压载荷及滑动载荷,同时膝关节中的滑液以及软骨间质液流动会对软骨产生灌流剪切力

作用^[24]。在支架植入缺损处,关节中液体的流动及其产生的灌流剪切力会对其降解造成影响。本文通过灌流模拟体内环境,将关节间的受力转化为液体冲击载荷,研究其对支架降解的影响。

本文以丝素/Ⅱ型胶原复合支架的灌流降解实验为基础^[25]。利用耦合场仿真软件 Comsol,简化建模进行灌流(流固耦合场)仿真,获得支架层间所受压强,针对灌流实验无法测量支架受力这一缺陷进行补足。基于得到的力学参数,采用 ABAQUS 及其 vumat 子程序进行进一步的降解仿真,以达到预测支架降解过程的目的。

1 材料和方法

1.1 材料

计算机辅助设计、制造和工程分析集成建模软件 NX(Siemens PLM Software 公司,美国);有限元分析软件 ABAQUS(Dassault 公司,法国);多物理场建模与仿真软件 Comsol(康模数尔软件技术(上海)有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 灌流(流固耦合)建模仿真 采用 NX 软件对3D打印的支架进行三维建模,支架外形尺寸10 mm×10 mm×1.8 mm,每层宽度0.3 mm。在 Comsol 中选择其自带的流固耦合场,研究一栏选择稳态,将 NX 中绘制的模型以 stp 格式导入,将灌流实验装置(见图1)简化为1个10 mm×10 mm×50 mm的长方体,内部充满流体。

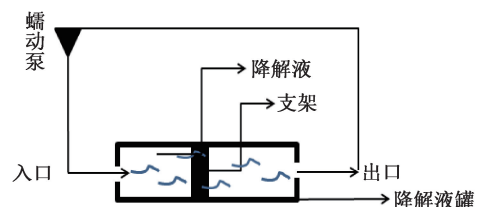


图1 灌流装置

Fig.1 Perfusion device

根据实验设置液体质量流量分别为 $v_0 = 7.89 \text{ mL/min}$ 及 $v_1 = 15.79 \text{ mL/min}$, 边界条件为支架与液体接触的四面为固定。应用 Comsol 中自带的网格划分体系, 将支架网格选择较细化, 外部液体模型选择细化。设定弹性模量为 34.97 kPa , 支架密度为 86.6 g/L , 泊松比为 0.3 ^[13]。

1.2.2 降解本构 根据文献及材料特性选取体降解法。研究认为, 聚合物降解是一个随机事件^[26]。数均分子量比例损失对应一阶 Erlang 分布^[27]。聚合物基质剩余的数均分子量比例为:

$$\beta(t) = e^{-\lambda_0 t} \quad (1)$$

式中: λ_0 为聚合物降解速率常数。

由此定义水解概率密度函数 $p(t)$:

$$p(t) = N\lambda_0 e^{-N\lambda_0 t} \quad (2)$$

式中: $N = \ln(a)/\ln(b)$, a 为聚合物支架有限元离散的单元数量, b 为文献[28]中聚合物支架的单元数量。

式(1)、(2)都为理想聚合物降解状态, 由于需考虑支架孔隙率 μ , 故认为支架在开始降解前已经经历了 t_{add} 时间的降解^[29]:

$$t_{\text{add}} = -\frac{\ln(1-\mu)}{\lambda_0} \quad (3)$$

研究表明, 应力刺激会加速支架降解^[30]。式(3)中, λ_0 为常数, 本文认为应力刺激下的降解率 λ_σ 为一个与应力 σ 相关的函数:

$$\lambda_\sigma = \lambda_0 e^{\frac{A\sigma}{RT}} \quad (4)$$

式中: A 为常数; R 为气体常数; T 为开尔文温度。

将此 λ_σ 代入, 则得到应力刺激与水解下的随机降解模型:

$$\begin{cases} \beta(t) = e^{-\lambda(t+t_{\text{add}})} \\ p(t) = N\lambda e^{-N\lambda(t+t_{\text{add}})} \end{cases} \quad (5)$$

降解判断标准为:

$$\begin{cases} \beta(t) < \beta' \\ \int_t^{t+dt} p(t) dt < p \end{cases} \quad (6)$$

聚合物降解为随机事件, p 为随意产生 $0 \sim 1$ 的随机数。只要符合式(6)中任一条件, 则聚合物降解。

1.2.3 降解仿真 由于 NX 绘制胞元结构导入 ABAQUS 后存在误差, 故在 ABAQUS 中直接建模。网格划分选择大小完全相同的正六面体 8 节点网格 (C38DR 单元), 单元总数为 26 000 个。材料属性设置为各向同性, 支架弹性模量为 34.9 kPa , 泊松比为 0.3 。vumat 子程序中部分变量见表 1。

表 1 子程序参数

Tab.1 Subroutine parameters

参数	符号	单位	数值
降解率常数	λ_0	d^{-1}	0.006 2
单元初始孔隙率	μ		0.09
单元数量比例	N		0.17
数均分子量比例极值	β'		0.01
常数	A	$\text{kJ}/(\text{mol} \cdot \text{kPa})$	1.348
气体常数	R	$\text{J}/(\text{mol} \cdot \text{K})$	8.314
温度	T	K	298

边界条件为胞元底部固定, 在上方添加压强载荷, 灌流速度 7.89 、 15.79 mL/min 造成的最大压强分别为 0.44 、 0.89 Pa 。分析步为对应的灌流实验时间, 在 vumat 子程序编程中通过改变 Step time 前的倍数加快计算进度, 根据计算 1 s 为 10^6 d , 则分析步时间长度 $5.6 \times 10^{-5} \text{ s}$ 代表总实验时间 56 d , 提取第 7 、 14 、 28 、 42 、 56 天的结果。在结果提交时, 选择 vumat 子程序计算。

1.3 主要观察指标

有限元软件计算残余分子量 (β) 与实验结果的趋势是否相似, 以及结果参数的变化规律。

2 结果

2.1 灌流仿真结果

由图 2(a) 压强等值线分布可见, 颜色逐层渐变, 离入口端最近一层的压强最大, 在 7.89 、 15.79 mL/min 速度下, 压强分别为 0.44 、 0.89 Pa , 然后逐层递减, 甚至出现极小的负值 -2.75 、 -10 mPa 。由图 2(b) 可以看出, 沿着支架厚度方向由表面到底层, 其受到的压强逐渐减小, 两个灌流速度产生的压强曲线逐渐靠拢, 压强由最开始的 2 倍差距逐渐缩小; 在支架底层, 两个灌流速度产生的压强都接近于 0 。

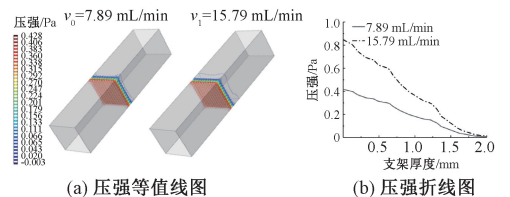


图 2 不同灌流速度下压强对比

Fig.2 Comparison of pressures at different perfusion velocities (a) Pressure contour map, (b) Pressure line diagram

2.2 降解仿真结果

2.2.1 降解 von Mises 应力 在 0.44 Pa 加载下, 最大应力大体趋势随着降解时间延长而增加, 只在第 42、56 天最大应力由 30.18 Pa 减小至 29.81 Pa。明显可以看到在边角区域出现应力集中, 且上下对称分布, 同一平面由边角处向中间延伸, 应力逐渐减小。降解第 14~56 天, 明显可以观察到内部消失的单元增多, 从零星分散到在边角处集中逐渐向中间扩散, 逐渐铺满胞元内部 [见图 3(a)]。在 0.89 Pa 加载下, 应力整体随时间增加, 同样在第 56 天从 61.2 Pa 减小至 60.44 Pa。两者最大应力都出现在边角位置。两种载荷下的单元消失数量基本一致 [见图 3(b)]。

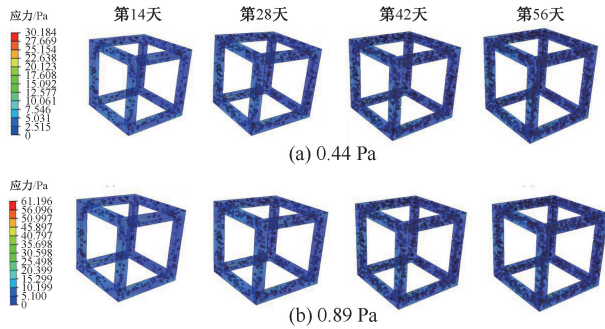


图3 不同压强下降解过程应力云图

Fig.3 Stress nephogram of degradation process under different pressures (a) At 0.44 Pa, (b) At 0.89 Pa

同时根据应力曲线, 两者趋势始终保持一致, 在降解 0~10 d 的初始阶段应力波动较剧烈, 第 5 天前达到各个峰值, 后期成阶段性上升趋势, 直到第 35 天后逐渐趋于平稳, 波动范围数量级极小。0.89 Pa 加载下应力几乎是 0.44 Pa 加载下的两倍, 其在初始阶段的峰值出现时间点基本一致, 但峰值更高, 趋势更明显 (见图 4)。

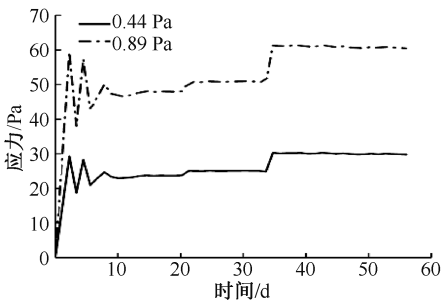


图4 应力-时间曲线

Fig.4 Stress-time curve

2.2.2 水解概率密度 (P) P 为随机数值, 在降解过程中各个单元 P 值不同, 故判断条件成立, 说明该仿真的降解过程由水解反应主导 [见图 5(a)]。

2.2.3 降解残余分子量 (β) 对两组仿真结果第 56 天的 β 值进行提取, 并与实验结果进行对比 [见图 5(c)]。应采用数均残余分子量进行对比, 由于所有单元 β 值相同, 即提取的值就是数均残余分子量。实验数据和仿真结果大体趋势走向一致, 随时间延长逐渐减小。4 组数据在第 56 天的 β 值分别为 0.643 0、0.643 0、0.654 3 和 0.637 3, 相差小于 1 个数量级, 逐渐趋于一致。相较于实验数据, 仿真数据在 0~15 d 的 β 值下降过快, 第 1、15 天分别为 0.903 7、0.837 0, 且 0.44、0.89 Pa 加载下的 β 值数据完全重合。仿真结果在第 15、45 天前出现与实验数据完全重合的现象。

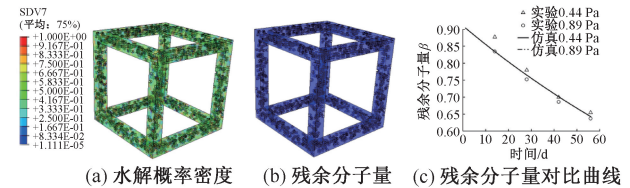


图5 降解相关参数

Fig.5 Degradation related parameters (a) Probability density of hydrolysis, (b) Residual molecular weight, (c) Comparison curve of residual molecular weight

3 讨论

3.1 灌流仿真结果分析

两个速度冲击支架造成的压强与陈磊等^[31]结果趋势一致, 因为灌流实验模拟体内环境是质量流, 故冲击支架造成的压强较小。液体从接触支架开始, 由于相互作用力的缘故, 流速被限制, 从而压力逐层递减, 支架给予液体的反作用力导致最小压强为负值。两个速度造成的压强分别在 $-2.75 \sim 0.44$ Pa 及 $-0.01 \sim 0.89$ Pa 之间。Olivares 等^[32]研究认为, 成骨细胞在 0.5~1.5 Pa 时增殖效果最好; 又考虑到在自体或异体移植实验中, 细胞往往种植在支架表层^[33]。本文结果表明, 15.79 mL/min 速度所产生的冲击压强处于该范围内, 故预测速度为 15.79 mL/min 可能会利于细胞的增殖迁移。

3.2 降解仿真结果分析

目前有关组织工程支架仿真的研究多关注软

骨渗透率、软骨损伤、软骨传质等方面,关于支架植入后降解性能的研究相对较少^[34]。本文通过模拟仿真,所建流固耦合模型及降解仿真模型可以预测支架降解规律,但对于该材料在力学刺激下降解性能的诠释存在不足。该模型中应力与降解率的关系描述不够精准,由于载荷相差较小,考虑了较多外界因素,弱化了应力对降解程度的影响,最终导致在两种不同载荷下支架降解程度相近的情况。在后续工作中,可以补充其他灌流速度下支架的降解实验,基于此数据,得到不同应力下降解的精确规律,在数据点足够多的情况下重新对 β 值进行拟合,同时对 β' 值进行调整。对比图4和图5(c),初期应力波动较剧烈,由于考虑了 t_{add} , β 在降解第1天就达到0.9037,下降迅速,且单元消失造成内部随机空隙的出现。因此,可以认为是该阶段单元消失较快导致应力不连续造成的快速下降。von Mises应力结果显示,该支架在降解过程中仍能为软骨修复提供足够的力学支撑,且其降解率符合聚合物降解标准,并与实验数据相近。因此,本文仿真可以有效预测该材料的支架降解程度。

3.3 展望及不足

本文采用数值仿真技术预测组织工程软骨支架在不同灌流速度下的降解规律,研究结果为支架的临床应用提供参考。但对于流固耦合相关的仿真,还停留在宏观层面,应逐步向微观进步,考虑加入跨尺度模型进行细胞层面的仿真。由于软骨与骨不同,不存在再生重建行为,但软骨支架的植入会促进软骨细胞的修复和迁移,本研究并未考虑软骨细胞在灌流环境下的生长以及整体支架胞元间的相互作用力。

参考文献:

[1] 曹红,李婷婷,邹军,等. 关节软骨力学特征研究进展[J]. 医用生物力学, 2020, 35(4): 515-520.
CAO H, LI TT, ZHOU J, *et al.* Research progress on mechanical characteristics of articular cartilage [J]. J Med Biomech, 2020, 35(4): 515-520.

[2] ABRAMOFF B, CALDERA FE. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options [J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 293-311.

[3] SHEN H, HE Y, WANG N, *et al.* Enhancing the potential of aged human articular chondrocytes for high-quality cartilage regeneration [J]. FASEB J, 2021, 35(3): e21410.

[4] BURGIN LV, EDELSTEN L, ASPDEN RM. The mechanical and material properties of elderly human articular cartilage subject to impact and slow loading [J]. Med Eng Phys, 2014, 36(2): 226-232.

[5] ESPEN H, AHMAD R, ELISABETTA C, *et al.* Dual-crosslinked 3D printed gelatin scaffolds with potential for temporomandibular joint cartilage regeneration [J]. Biochem Mater, 2021, 16(3): 035026.

[6] 宋颖,邓久鹏,张炜. 骨组织工程多孔支架制备方法的研究进展[J]. 生物医学工程与临床, 2021, 25(2): 246-250.

[7] 郭芳,黄硕,胡敏,等. 3D打印表面多孔钛根形种植体的生物力学研究[J]. 医用生物力学, 2021, 36(1): 85-91.
GUO F, HUANG S, HU M, *et al.* Biomechanical study of three-dimensional printed titanium root-analogue implant with porous surface [J]. J Med Biomech, 2021, 36(1): 85-91.

[8] LUO C, ZHAO Y, SUN X, *et al.* Developing high strength, antiseptic and swelling-resistant polyvinyl alcohol/chitosan hydrogels for tissue engineering material [J]. Mater Lett, 2020, 280: 128499.

[9] LI XH, ZHU X, LIU XY, *et al.* The corticospinal tract structure of collagen/silk fibroin scaffold implants using 3D printing promotes functional recovery after complete spinal cord transection in rats [J]. J Mater Sci Mater Med, 2021, 32(4): 1-13

[10] 黄彰,王双利,潘政军,等. 软骨 PLGA-II 型胶原支架复合体修复兔膝关节骨软骨损伤[J]. 临床骨科杂志, 2016, 19(1): 101-6.

[11] TIPHAINE B, AMANDINE M, RICHARD M, *et al.* Sintering and biocompatibility of copper-doped hydroxyapatite bioceramics [J]. Ceram Int, 2021, 47(10PA): 13644-13654.

[12] 梅昕,马凤森,喻炎,等. 高分子可降解生物材料的降解研究进展[J]. 材料导报, 2016, 30(S1): 298-303.

[13] 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]. 东大学学报(理学版), 2018, 53(3): 82-87.

[14] KHADEMOLQORANI S, TAVANAI H, CHRONAKIS IS, *et al.* The determinant role of fabrication technique in final characteristics of scaffolds for tissue engineering applications: A focus on silk fibroin-based scaffolds [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 122: 111867.

[15] 孙瑞. 新型生物基聚合物的合成及应用研究进展[J]. 天津化工, 2020, 34(5): 4-5.

[16] SHAO YF, QING X, PENG Y, *et al.* Enhancement of mechanical and biological performance on hydroxyapatite/silk fibroin scaffolds facilitated by microwave-assisted mineralization strategy [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2021, 197: 111401.

[17] 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.
- [18] BOSE S, LI S, MELE E, *et al.* Dry vs. wet: Properties and performance of collagen films. Part I. Mechanical behaviour and strain-rate effect [J]. *Mech Behav Biomed Mater*, 2020, 111: 103983.
- [19] 王梅. 聚合物(医用)腐蚀和降解机理[J].国外医学·生物医学工程分册, 1997, 3: 49-55.
- [20] 程威, 张扬, 宋秀钢, 等. 基于丝素/胶原/羟基磷灰石仿生骨材料的多维结构及其性能[J].*医用生物力学*, 2019, 34(6): 623-630.
 CHENG W, ZHANG Y, SONG XG, *et al.* Multidimensional structure and properties of silk fibroin/collagen/hydroxyapatite bionic bone materials [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(6): 623-630.
- [21] 刘磊力, 郑永攒, 罗知非, 等. 胶原改性聚乳酸的制备及细胞相容性研究[J].*校化学工程学报*, 2013, 27(2): 360-364.
- [22] 徐健斌, 刘云峰, 姜献峰. 单轴压缩载荷下骨支架的降解模型研究[J].*科技通报*, 2012, 28(7): 51-54.
- [23] 周根, 刘云峰, 姜献峰. 可降解支架修复骨缺损的有限元模拟预测[J].*生物医学工程杂志*, 2014, 31(3): 601-605.
- [24] 段友容, 刘科伟, 陈继镛, 等. 模拟体液流速对多孔磷酸钙陶瓷表面类骨磷灰石形成的影响[J].*航天医学与医学工程*, 2002, 15(3): 203-207.
- [25] 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.
- [26] ROBERT L, ACHIM G. Modeling of polymer erosion in three dimensions: Rotationally symmetric devices [J]. *AIChE J*, 1995, 41(10): 2292-2299.
- [27] BURKERSRODA FV, SCHEDL L, GÖPFERICH A. Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion [J]. *Biomaterials*, 2002, 23(21): 4221-4231.
- [28] SHI Q, CHEN Q, 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 Mechan*, 2018, 17(3): 1-13.
- [29] BOSE SM, GIT Y. Mathematical modelling and computer simulation of linear polymer degradation: Simple scissions [J]. *Macromol Theory Simul*, 2004, 13(5): 453-473.
- [30] SHI Q, SHUI H, CHEN Q, *et al.* How does mechanical stimulus affect the coupling process of the scaffold degradation and bone formation; An in silico approach [J]. *Comput Biol Med*, 2020, 117: 103588.
- [31] 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.
- [32] OLIVARES AL, MARSAL È, PLANELL JA, *et al.* Finite element study of scaffold architecture design and culture conditions for tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(30): 6142-6149.
- [33] 张沛灵, 慈政, 贾立涛, 等. 软骨脱细胞基质仿生支架的制备及其对骨髓基质干细胞成软骨分化的影响[J].*组织工程与重建外科*, 2021, 17(1): 19-24.
- [34] 刘馨燕, 严波, 刘海京. 关节软骨两相多孔介质非线性模型的有限元方法[J].*应用力学学报*, 2004, 21(2): 61-65.