

文章编号: 1004-7220(2022)04-0624-07

低载荷下耦合电刺激的骨重建数值模拟

闫宇凡, 孟宪嘉, 曲传咏
(天津大学 机械工程学院, 天津 300354)

摘要:目的 考虑电场影响的同时研究骨在低载荷刺激频率下的废用行为。方法 提出一个废用模型并通过参数激活频率来描述力学刺激与电刺激对骨重建过程的影响。通过建立股骨近端有限元模型,结合有限单元法,模拟低载荷刺激频率下耦合电刺激的骨重建过程,并分析骨密度的流失情况。结果 降低日载荷刺激频率会显著降低骨密度。电刺激可以在一定程度上抵抗由于低载荷刺激频率导致的密度流失,其主要影响区域分布在股骨头部与股骨颈部。电刺激持续时长会显著影响骨皮质与骨松质的密度流失情况。结论 模型可以模拟由于日载荷刺激频率降低导致的废用过程;同时,纳入了电场影响表现其抵抗密度流失的现象。

关键词: 废用; 骨重建; 骨密度; 电刺激; 股骨近端

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.04.008

Numerical Simulation of Bone Remodeling under Low Loading Coupled with Electrical Stimulation

YAN Yufan, MENG Xianjia, QU Chuanyong

(School of Mechanical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300354, China)

Abstract: **Objective** To study the bone disuse behavior with electric field under low load stimulation frequency. **Methods** A disuse model was proposed to describe the effects of mechanical and electrical stimulation on bone remodeling through the activation frequency. By establishing the finite element model of proximal femur and using the finite element method, the process of bone remodeling under low load stimulation frequency coupled with electrical stimulation was simulated, and the loss of bone density was analyzed. **Results** The density was significantly decreased by decreasing the frequency of daily load stimulation frequency. The electrical stimulation could resist density loss caused by the low load stimulation frequency to a certain degree, and its main influence areas were distributed in the femoral head and femoral neck. The duration of electrical stimulation significantly affected density loss of the cortical bone and cancellous bone. **Conclusions** The model can simulate the process of disuse caused by the decrease of daily load stimulation frequency. Meanwhile, the effect of electric field is taken into account to show the resistance to bone density loss.

Key words: disuse; bone remodeling; bone density; electrical stimulation; proximal femur

根据外部环境而不断调整自身结构与密度来承担载荷刺激是活体骨组织的一个非常有趣的特

征。一定强度与频率的力学刺激能够让骨组织的吸收与填充过程维持动态平衡。然而,低于平衡态

收稿日期:2021-11-08; 修回日期:2021-11-30

基金项目:国家自然科学基金项目(11972247,11772204)

通信作者:曲传咏,副教授,E-mail:qu_chuanyong@tju.edu.cn

下的力学刺激频率往往会造成骨量的流失^[1]。研究表明,长时间太空作业的宇航员、缺乏锻炼的老年人等群体的骨密度流失时有发生。骨量流失在结构层的表现为骨松质孔隙变大,骨小梁变细,骨皮质内部出现细小空洞,极大地提升了骨折风险^[1-2]。骨组织在低载荷刺激频率下的废用重建过程,目前仍是一个有待研究的问题。

在骨力学领域的研究中,外部力学刺激能够影响骨骼内部自身结构的观点已经被大多数学者所接受,骨重建模型也在此基础上得到长足的发展,各种理论模型相继被提出^[3-5]。Martin 等^[3]研究认为,骨重建过程的核心是基本多细胞单元(basic multicellular unit, BMU)的自我修复过程。BMU 是一个包含破骨、成骨细胞的多细胞微结构,一个完整 BMU 的生命过程是破骨细胞吸收一定量的骨组织,成骨细胞随后不断填充破骨细胞留下的孔洞来维持骨量的动态平衡。Hazelwood 等^[4]指出,低于平衡态时的力学刺激同样能够引发骨重建过程,并在 Martin 等^[3]研究的基础上提出废用激活频率函数,讨论骨皮质的废用过程。

自从骨压电效应发现以来,多物理场下的骨重建研究再次成为热点问题^[5]。目前主流学说认为,骨骼内部由生长因子调控的细胞通路能够激活成骨、破骨细胞的动态表达,进而间接调控骨重建过程^[6-8]。虽然电场与磁场这类外部刺激因子已经被证实可以对骨重建产生显著的影响,然而其内部具体机制仍然有待进一步探索与发现^[5,9]。

通过重建模型预测骨密度流失的研究已展开,但有关力学刺激和电场刺激对骨量丢失的耦合效应的仿真研究还鲜有报道^[10-11]。骨重建的真实机制有待深入研究。本文在 BMU 模型的基础上,通过有限元方法探究股骨近端的废用过程。该模型能够模拟骨在低载荷刺激频率下电场对骨密度流失的抵抗效果,为废用预测以及临床上通过电场疗法抵抗密度流失提供理论参考。

1 算法模型

本文沿用 Hazelwood 等^[4]提出的 BMU 骨重建算法。电场刺激与力学刺激 Φ 作为两种外部刺激方式,影响废用激活频率 f_a 的动态表达, f_a 又能够影响 BMU 的数量,从而使骨呈现吸收的宏观现象。

1.1 孔隙度与密度

单位体积内,处于吸收、填充状态下的 BMU 数量均通过各自活跃时间内的激活频率积分获得^[4]:

$$N_R = \int_{t-T_R}^t f_a S_r(P_t) dt \quad (1)$$

$$N_F = \int_{t-T_R-T_1-T_F}^{t-T_R-T_1} f_a S_r(P_t) dt \quad (2)$$

式中: N_R 与 N_F 分别代表处于吸收与填充过程中的 BMU 在 1 d 内单位体积下的激活数量; T_R 为单个 BMU 处于吸收期的活跃天数; T_1 为停滞期,此时间段内破骨细胞不再被激活,停滞期后,成骨细胞开始被激活并不断填充被破骨细胞吸收掉的骨组织; T_F 为单个 BMU 处于填充期的活跃天数。本文对皮质骨与松质骨内 BMU 的各阶段活跃天数进行分别设置。 $S_r(P_t)$ 为骨组织单位体积内部的比表面积,是 1 个与孔隙率 P_t 有关的多项式函数^[4]。骨重建过程从组织内部表面开始,故 $S_r(P_t)$ 与 f_a 的乘积代表单位体积内的 BMU 激活状况:

$$S_r(P_t) = 32.1 \times P_t - 93.9 \times P_t^2 + 134 \times P_t^3 - 101 \times P_t^4 + 28.8 \times P_t^5 \quad (3)$$

本文沿用孔隙率 P_t 表征内部结构^[3,4,11]。 P^* 为每日孔隙率改变量,通过下式来迭代更新:

$$P_{t+1} = P_t + P^* \quad (4)$$

式中: P_t 代表第 t 天的孔隙率;

每日孔隙率改变量是处于吸收与填充过程的 BMU 两者的共同贡献:

$$P^* = v_R N_R - v_F N_F \quad (5)$$

式中: v_R 与 v_F 分别为 BMU 的吸收速率与填充速率。由图 1 可见, BMU 在皮质骨与松质骨的内部形态不同。在皮质骨中, BMU 以类似圆柱的形状来吸收与填充骨组织^[11];而在松质骨内部, BMU 内的破骨与成骨细胞则作用在骨小梁表面,以沟槽的形状来对骨组织进行吸收与填充,故本文将其简化成半圆柱形状^[12]。

由于 BMU 在皮质骨与松质骨内的形状与活跃时间不同,故吸收速率与填充速率也会存在一定的差异:

$$v_{R_can} = \pi d_e d_{BMU} L_{cancellous} / 4T_{R_can} \quad (6)$$

$$v_{F_can} = \pi d_e d_{BMU} L_{cancellous} / 4T_{F_can} \quad (7)$$

$$v_{R_cor} = \pi d_o^2 L_{cortical} / 4T_{R_cor} \quad (8)$$

$$v_{F_cor} = \pi d_o^2 L_{cortical} / 4T_{F_cor} \quad (9)$$

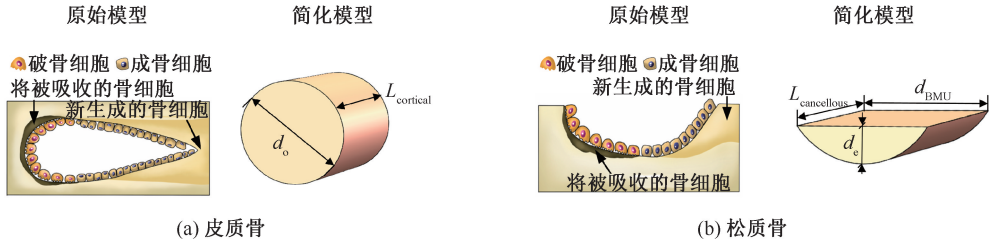

 图1 BMU在不同骨质内的原始与简化模型^[11,12]

 Fig. 1 Initial and simplified model of BMU in different bones^[11,12] (a) Cortical bone, (b) Cancellous bone

式中: v_{R_can} 与 v_{R_cor} 分别为松质骨与皮质骨内部 BMU 的吸收速率; v_{F_can} 与 v_{F_cor} 分别为松质骨与皮质骨内部 BMU 的填充速率, 单位为 mm^3/d 。密度与孔隙率的关系如下:

$$\rho_t = (1 - P_t)\rho_0 \quad (10)$$

式中: ρ_0 为最大骨密度, $\rho_0 = 1.78 \text{ g/cm}^3$ 。密度与弹性模量的关系如下^[13]:

$$E_t = 3.79 \times 10^3 \times \rho_t^3 \quad (11)$$

1.2 BMU 激活频率

本文沿用 Hazelwood 等^[4]模型中的 BMU 废用频率 f_a , 它是一个与载荷刺激有关的变量:

$$f_a = f_{a_max} / (1 + e^{(\Phi/\Phi_0)/\kappa_{D2} - \kappa_{D1}}) \quad (12)$$

式中: f_{a_max} 为最大激活频率, 骨皮质的最大废用激活频率 ($f_{a_max_cor}$) 与骨松质的最大废用激活频率 ($f_{a_max_can}$) 均取值 $0.1 \text{ BMUs}/(\text{mm}^3 \cdot \text{d})$; κ_{D1} 与 κ_{D2} 为形状控制参数。 Φ 为应力刺激^[13], 设定 Φ_0 为不发生废用重建的应力刺激阈值, 低于阈值引发废用过程:

$$\Phi = \left(\sum_{j=1}^n n_j \bar{\sigma}_j^m \right)^{1/m} \quad (13)$$

$$\Phi_0 = (6000 \times \bar{\sigma}_1^m + 2000 \times \bar{\sigma}_2^m + 2000 \times \bar{\sigma}_3^m)^{1/m} \quad (14)$$

式中: n 为工况总数, n_j 为第 j 种工况下的每日循环刺激频率 (见图 2 与表 2); m 为权重系数, $m = 4$ ^[13]; $\bar{\sigma}$ 为等效应力, 计算公式如下^[13]:

$$\bar{\sigma}_j = \{0.5[(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2]\}^{1/2} \quad (15)$$

表 1 所示为模型的具体参数。

2 有限元模型及结果

2.1 股骨近端有限元模型

将 1 名健康成年女性的髌部进行 CT 扫描, 以

表 1 模型的常量与变量

Tab. 1 Constants and variables of the model

| 参数 | 单位 | 数值 |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|
| 变量 | | |
| E 弹性模量 | MPa | |
| P_t 孔隙度 ^[4,11] | | |
| ρ_t 密度 | g/cm^3 | |
| Φ 机械刺激 ^[13] | MPa | |
| N_R 处于吸收状态的 BMU 数量 ^[4] | BMUs/mm^3 | |
| N_F 处于填充状态的 BMU 数量 ^[4] | BMUs/mm^3 | |
| f_a 废用激活频率 ^[4] | $\text{BMUs}/(\text{mm}^3 \cdot \text{d})$ | |
| 常量 | | |
| n 工况数 ^[13] | | 3 |
| $f_{a_cor_max}$ 皮质骨内最大废用激活频率 ^[4] | $\text{BMUs}/(\text{mm}^3 \cdot \text{d})$ | 0.1 |
| $f_{a_can_max}$ 松质骨内最大废用激活频率 ^[4] | $\text{BMUs}/(\text{mm}^3 \cdot \text{d})$ | 0.1 |
| ρ_0 骨密度最大值 | g/cm^3 | 1.78 |
| κ_{D1} 废用激活频率控制因子 ^[4] | | 5 |
| κ_{D2} 废用激活频率控制因子 ^[4] | | 0.1 |
| T_{R_cor} 皮质骨内 BMU 的吸收期 ^[4] | d | 24 |
| T_{F_cor} 皮质骨内 BMU 的填充期 ^[4] | d | 64 |
| T_{R_can} 松质骨内 BMU 的吸收期 ^[12] | d | 60 |
| T_{F_can} 松质骨内 BMU 的填充期 ^[12] | d | 197 |
| d_{BMU} BMU 在松质骨中的宽度 ^[12] | mm | 0.65 |
| d_e BMU 在松质骨中的深度 ^[12] | mm | 0.05 |
| d_o BMU 在皮质骨中的直径 ^[11] | mm | 0.1 |
| $L_{\text{cancellous}}$ BMU 在松质骨中的长度 ^[12] | mm | 0.6 |
| L_{cortical} BMU 在皮质骨中的长度 ^[11] | mm | 1.2 |

DICOM 格式导入 Mimics 19.0 中得到股骨近端三维模型, 将模型导入 3-matic 11.0 与 Geomagic Studio 2014 中进一步处理^[14-15]。将生成的 IGES 文件导入 HyperMesh 13.0 进行网格划分, 网格类型为四面体

10 节点单元,网格总数为 51 128。将网格划分完毕后存储为 cdb 文件,导入 Mimics 19.0 软件中根据 CT 值(Hounsfield, HU)与弹性模量线性关系赋予各单元材料密度与弹性模量^[16]:

$$\rho_i = \rho_a + \frac{\rho_b - \rho_a}{HU_{\max} - HU_{\min}}(HU_i - HU_{\min}) \quad (16)$$

式中: ρ_b 为最大密度, $\rho_b = 1.78 \text{ g/cm}^3$; ρ_a 为最小密

度, $\rho_a = 0.1 \text{ g/cm}^3$; HU_i 为每个单元的 CT 值, HU_{\max} 与 HU_{\min} 分别为模型的最大与最小 CT 值;各单元的泊松比均为 0.3。将 cdb 文件导入 ANSYS 19.0 中施加不同工况下的力学载荷。为避免模型在仿真计算中出现翘曲,取模型厚度为 6.8 mm,该模型既保留了股骨近端的代表性特征,又拥有相对较少的网格数量,提高了计算效率(见图 2)。

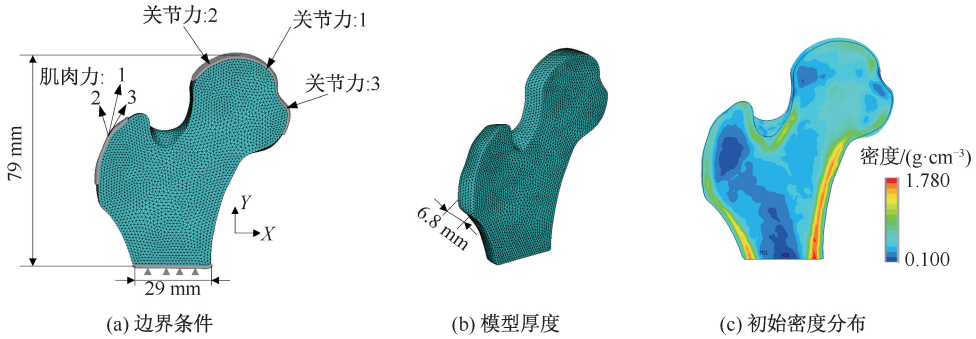


图 2 模型边界条件及厚度与密度分布

Fig. 2 Boundary condition, thickness and density distributions of the model (a) Boundary condition, (b) Model thickness, (c) Initial density distributions

注:1,2,3 分别为单腿站立、髌外展、髌内收工况。

在本文中,密度大于 1.2 g/cm^3 被作为皮质骨处理,反之作为松质骨处理。股骨近端 3 种代表性工况分别为单腿站立(工况 1)、髌外展(工况 2)、髌内收(工况 3)。设定不发生废用的每日刺激频率为单腿站立 6 000 次/d,髌外展与髌内收 2 000 次/d(见表 2)。

表 2 不同工况下机械载荷大小与方向^[13,17]

Tab. 2 Magnitude and direction of mechanical load under different cases^[13,17]

| 参数 | 工况 1 | 工况 2 | 工况 3 |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| 载荷频率/(次·d ⁻¹) | 6 000 | 2 000 | 2 000 |
| 关节力/N | 2 317 | 1 158 | 1 548 |
| 关节力载荷方向/(°) | 24 | -15 | 56 |
| 肌肉力/N | 703 | 351 | 468 |
| 肌肉力载荷方向/(°) | 28 | -8 | 35 |

2.2 电刺激下的废用分析

本文将骨材料的介电张量 β 定义为 1 个包含两个已知参数的对角矩阵,第 3 个参数 β_{33} 所指方向为股骨模型 Z 轴方向^[18-19]:

$$\beta_{ij} = \begin{bmatrix} \beta_{11} & & \\ & \beta_{11} & \\ & & \beta_{33} \end{bmatrix} \quad (17)$$

式中: $\beta_{11} = 88.54 \times 10^{-12} \text{ F/mm}$, $\beta_{33} = 106.248 \times 10^{-12} \text{ F/mm}$ ^[18-19]。本文考虑重建过程的收敛性。低载荷下,皮质骨的废用重建在 120 d 附近达到稳定,松质骨的重建在 280 d 附近达到稳定,故本文将时间跨度设定为 320 d(见图 3)。

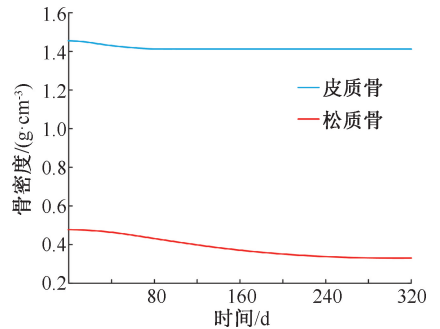


图 3 320 d 内平均骨密度变化情况

Fig. 3 Change of average bone density over 320 days

注:载荷日刺激频率为 100 次/d。

参考文献[12]的工作,在股骨模型的左侧大转子处放置正电荷 $q, q = 2 \times 10^{-9} \text{ C/mm}$,并在模型底端设置电压 $\varphi = 0 \text{ V}$ 的边界条件,整个模型的电势分布如图 4(a)所示。在整个重建过程中,模型均通过激活频率 f_a 进行调控。 f_a 是一个与力学刺激有关的函

数,其数值越高,代表废用越严重^[4]。为了描述电刺激抵抗废用的现象,本文提出一个现象学模型,假设在电场刺激阶段,骨组织内部 f_a 会出现一定程度下降,分别讨论降幅为5%、15%、25%的情况。对图4(a)所示的电势进行归一化处理,用归一化后电势数值的高低来衡量电刺激对骨重建的影响。电势为-32 V处的影响最大,设定为1;电势为0 V处的影响最小,设定为0。每个单元内归一化后的电势数值都不相同,归一化后的电势与不同降幅下激活频率的乘积来描述整个电刺激对废用激活频率的影响。

将320 d的重建过程分成两阶段,整个重建过程设置远低于平衡态下的每日刺激频率(见表2),单腿站立情况下2 400次/d,髓外展与髓内收情况

下800次/d。在此基础上,1~100 d,给予模型电刺激;101~320 d,取消电刺激。由模型内部皮质骨与松质骨的平均密度变化趋势可见,皮质骨与松质骨的骨密度均出现快速下降,后到达稳定平衡的过程。电场刺激导致废用频率的下降会影响骨重建平衡时的密度,降幅参数越大,重新到达平衡态下的骨密度值越高,表明流失的密度值越少。皮质骨在70~110 d附近出现短暂的平衡期,电刺激结束后,由于长时间低载荷频率的影响,又继续开始降低密度,直至到达新的平衡阶段[见图4(b)]。松质骨由于吸收期时间较长,在电刺激阶段主要影响了吸收过程,抑制吸收过程,进而减轻骨密度流失[见图4(c)]。

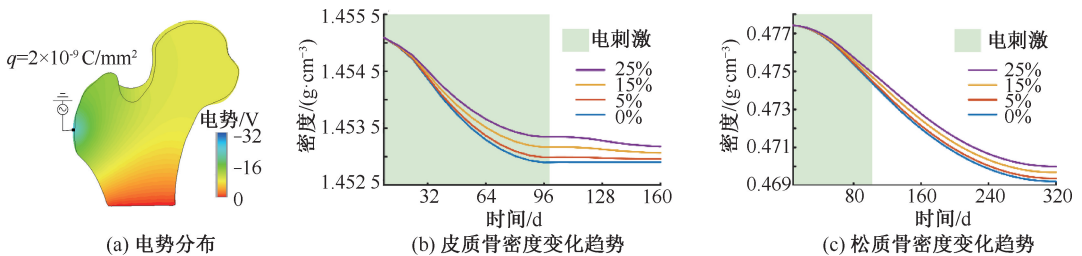


图4 模型内部电势分布及平均密度变化趋势

Fig. 4 Electrical potential distribution and the trend of average density in the model (a) Potential distribution, (b) Trend of cortical bone density, (c) Trend of cancellous bone density

将320 d内无电场刺激下的废用密度分布图与有电场刺激下的密度分布图进行相减,得到如图5所示的密度分布差值图。随着电场导致废用激活频率降幅的增大(从5%到15%再到25%),股骨近端由于电刺激导致的骨量流失会逐步减缓。从图5(c)可知,电刺激在模型的大部分区域均出现一

定程度的抑制效果。相较于股骨颈部与骨髓腔区域(ROI I与ROI III),股骨头部(ROI II)抑制效果更加明显,电刺激显著抵抗了股骨头部区域的密度流失。本文仅设置不同的参考值对模型进行讨论,具体数值仍需要进一步通过实验来标定。

本文对电刺激作用时长进行讨论,分别设定电

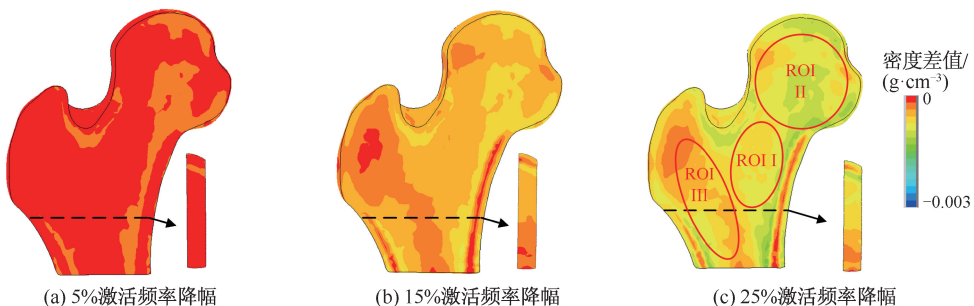


图5 不同降幅下抵抗情况

Fig. 5 Resistance situation under different descending ranges (a) Reduction of activation frequency is 5%, (b) Reduction of activation frequency is 15%, (c) Reduction of activation frequency is 25%

注:图5(a)、(b)与(c)为不同降幅下对照组(无电刺激的废用工况)的密度与包含电刺激的废用工况的密度相减所得。

刺激时长为 50、75、100 d 以及无电刺激的对照组。电刺激时长会对重建过程产生影响, 松质骨在电刺激作用时间的延长下减轻了废用程度 [见图 6(a)], 皮质骨密度流失在电刺激阶段有明显的减

缓趋势。当天数设定为 100 d 时, 出现了短暂的平台期; 电刺激结束, 则出现一段时间的密度流失 [见图 6(c)]。整个过程可以看到明显的吸收期、停滞期与填充期 3 个阶段 [见图 6(b)、(d)]。

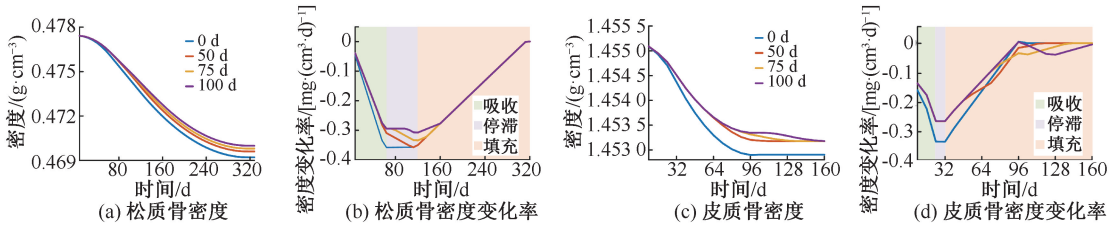


图 6 平均密度及平均密度变化率在不同电场刺激时长下的变化情况

Fig. 6 Evolution of average density and average density change rate under different electric field stimulation duration

(a) Density of cancellous bone, (b) Density rate of cancellous bone, (c) Density of cortical bone, (d) Density rate of cortical bone

3 讨论

由于生物材料的复杂性与仿真模拟手段的局限性, 本文对模型与重建算法在某些方面进行了简化。模型在通过逆向工程手段进行三维建模与分割中丢失了部分细节。本文将皮质骨与松质骨假定为各向同性材料, 通过 CT 值赋予模型材料属性。利用这个技术的目的是将模型更贴近真实生理情况, 为了减少计算规模, 并未考虑到股骨上软组织等其他生物材料。真实的股骨近端所承担的载荷非常复杂, 本文为了简化计算而将机械载荷简化为 3 种代表性工况。

骨重建本身的机制非常复杂, 涉及多个领域, 生物的分散性导致模型参数需要根据不同个体的不同情况进行一定调整, 才能更好地描述废用过程。本文根据文献 [20] 的实验数据对模型进行标定, 当 $f_{a_can_max} = f_{a_cor_max} = 0.1$ BMUs/(mm³·d) 时, 模型整体密度流失率 30 d 内为 1.15%, 贴近文献 [20] 的实验数据, 因而确定模型内部最大废用激活频率。

骨重建过程中涉及多个阶段, 本文的模型通过式 (1) 与式 (2) 来描述 BMU 所经历各个阶段。由图 6(b)、(d) 可知, 在吸收期内, BMU 不断吸收骨组织, 造成密度下降, 处于吸收状态下的 BMU 不断累积进而导致骨密度流失率不断上升。吸收期结束后, 最先生成的 BMU 开始逐渐从吸收状态转变成填充状态, 而后生成的 BMU 仍处于吸收状态, 新生成的处于吸收状态的 BMU 与不断进入停滞期的

BMU 数量抵消, 导致骨密度变化率的数值未发生明显改变。在填充期内, BMU 开始不断地填充骨组织, 随着时间增长, 越来越多的 BMU 进入到填充状态, BMU 的吸收速率与填充速率最终保持平衡, 骨密度变化率变为 0 g/(cm³·d)。松质骨与皮质骨各时期的持续时间有明显差异, 对应各自的活跃时间, 密度变化率在电刺激下有明显的降低。

电场作为一种体外刺激形式, 已被证实能够在一定程度上抵抗骨密度的流失 [5]。目前电场在骨组织内部对重建过程的激励原理还需要进一步研究, 但通过数学方法来对此现象进行描述, 可以推动仿真计算在骨重建领域中的发展。本文将电场刺激纳入骨重建算法中, 通过废用激活频率曲线描述两者对废用的影响。该数学模型描述了电场抵抗密度流失的现象, 为临床上运用电场治疗密度流失提供一定的借鉴与参考。

4 结论

本文分别考虑 BMU 在皮质骨与松质骨内的结构差异, 将 Hazelwood 等 [4] 所提出的骨重建模型进一步深入完善; 在此基础上, 通过有限单元法模拟股骨近端在低载荷刺激频率下的废用过程, 同时模拟电场对骨流失的抵抗现象。结果表明, 降低日载荷刺激频率会显著降低骨密度, 电场能够影响股骨的废用过程, 表现出抵抗骨量流失的情况。

本文通过模拟股骨近端的重建过程, 描述了内部 BMU 吸收、填充骨组织的生命周期, 结合电场刺

激因素,探究两者对废用的共同作用。本文所建模型能为骨组织废用与临床治疗等领域提供理论指导与参考。

参考文献:

- [1] UHTHOFF HK, JAWORSKI ZFG. Bone loss in response to long-term immobilisation [J]. J Bone Joint Surg Br, 1978, 60B(3): 420-429.
- [2] 王立恒, 迟晓飞, 刘元, 等. 大连市内四区中老年女性跌倒风险评估及其与骨质疏松性骨折风险的相关性分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(9): 1156-1159.
- [3] MARTIN RB. The usefulness of mathematical models for bone remodeling [J]. Am J Phys Anthropol, 2010, 28(S6): 227-236.
- [4] HAZELWOOD SJ, MARTIN RB, RASHID MM, *et al.* A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload [J]. J Biomech, 2001, 34(3): 299-308.
- [5] MOHAMMADKHAH M, MARINKOVIC D, ZEHN M, *et al.* A review on computer modeling of bone piezoelectricity and its application to bone adaptation and regeneration [J]. Bone, 2019, 30(4): 544-555.
- [6] YANG Y, ZHAO DM, LI F, *et al.* Electromagnetic fields promote osteogenesis of rat mesenchymal stem cells through the PKA and ERK1/2 pathways [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2014, 10(10): E537-E545.
- [7] ZHOU J, CHEN S, HUA G, *et al.* Pulsed electromagnetic field stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in ovariectomized rats [J]. Rheumatol Int, 2013, 33(5): 1135-1141.
- [8] ZHOU J, HE H, YANG L, *et al.* Effects of pulsed electromagnetic fields on bone mass and Wnt/ β -catenin signaling pathway in ovariectomized rats [J]. Arch Med Res, 2012, 43(4): 274-282.
- [9] DA J, LI F, JIANG M, *et al.* Pulsed electromagnetic fields improve bone microstructure and strength in ovariectomized rats through a Wnt/Lrp5/ β -catenin signaling-associated mechanism [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79377.
- [10] 杨文婷, 王冬梅, 雷周激欣, 等. 基于三维有限元仿真的卧床和空间失重下人体股骨重建分析 [J]. 生物医学工程学杂志, 2017, 34(6): 857-862.
- [11] QU CY, QIN QH, KANG YL. A hypothetical mechanism of bone remodeling and modeling under electromagnetic loads [J]. Biomaterials, 2006, 27(21): 4050-4057.
- [12] HERNANDEZ CJ, BEAUPRÉ G, CARTER DR. A model of mechanobiologic and metabolic influences on bone adaptation [J]. J Rehabil Res Dev, 2000, 37(2): 235-244.
- [13] 雷周激欣, 王冬梅, 王春慧, 等. 不同力学激励对骨重建数值模拟的影响 [J]. 医用生物力学, 2015, 30(4): 299-303.
- [14] LEI ZJX, WANG DM, WANG CH, *et al.* The effect of different mechanical stimuli on numerical simulation of bone remodeling [J]. J Med Biomech, 2015, 30(4): 299-303.
- [15] 刘宏伟, 张文, 蒋俊锋, 等. 个性化钛合金短柄股骨假体的生物力学研究 [J]. 医用生物力学, 2021, 36(3): 359-364.
- [16] LIU HW, ZHANG W, JIANG JF, *et al.* Biomechanical study on personalized titanium alloy short femoral prosthesis [J]. J Med Biomech, 2021, 36(3): 359-364.
- [17] 魏文卿, 崔海坡, 陈舰, 等. 不同固定方式对股骨颈骨折固定效果的影响 [J]. 医用生物力学, 2020, 35(2): 216-222.
- [18] WEI WQ, CUI HP, CHEN J, *et al.* Influence of fixation methods on fixation effects of femoral neck fracture [J]. J Med Biomech, 2020, 35(2): 216-222.
- [19] GARIJO N, VERDONSCHOT N, ENGELBORGHES K, *et al.* Subject-specific musculoskeletal loading of the tibia: Computational load estimation [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2017, 65: 334-343.
- [20] 原慧, 曲传咏. 基于损伤修复的骨重建数值模拟 [J]. 医用生物力学, 2021, 36(3): 442-447.
- [21] YUAN H, QU CY. Numerical simulation of bone remodeling based on damage repair [J]. J Med Biomech, 2021, 36(3): 442-447.
- [22] FOTIADIS DI, FOUTSITZI G, MASSALAS CV. Wave propagation modeling in human long bones [J]. Acta Mech, 1999, 137(1): 65-81.
- [23] FERNÁNDEZ JR, GARCÍA-AZNAZ JM, MARTÍNEZ R. Numerical analysis of a piezoelectric bone remodelling problem [J]. Eur J Appl Math, 2012, 23(5): 635-657.
- [24] LEBLANC AD, SCHNEIDER VS, SHACKELFORD L, *et al.* Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2000, 1(2): 157-160.