

文章编号: 1004-7220(2024)04-0607-08

骨陷窝-小管结构改变对骨细胞流体动力学微环境的影响

王晨璐, 王慧茹, 杨海胜

(北京工业大学 生物医学工程系, 北京 100124)

摘要:目的 探讨废用条件引起的骨陷窝-小管系统(lacunar-canalicular system, LCS)结构改变对力学刺激作用下骨细胞流体动力学微环境的影响。方法 首先,以轴向加载的小鼠胫骨为对象,建立“整骨-单个骨细胞 LCS”多尺度模型。然后,将整骨多孔弹性有限元模型计算得到的压力梯度等结果作为单个骨细胞 LCS 模型的边界条件,以计算骨细胞周围的流速和剪切应力。最后,采用实验设计(design of experiment, DOE)方法确定 LCS 结构参数(陷窝体积、陷窝形状与小管直径)对 LCS 内骨细胞流体动力学微环境的独立及交互影响。结果 当陷窝体积、陷窝形状与小管直径分别从正常变为废用条件时,流速分别增加了 5.3%、39.3% 和 37.0%。DOE 结果显示,陷窝形状与小管直径对流速和剪切应力具有显著影响($P < 0.05$),且贡献比为 0.38 : 0.62,而陷窝体积以及各参数交互作用影响不显著。结论 废用条件致陷窝形状和小管直径的改变是影响力学刺激作用下 LCS 内骨细胞流体动力学微环境的主要因素。通过合理的运动方式有望防治太空失重等带来的废用性骨丢失。

关键词: 骨重建; 废用; 骨陷窝-小管系统; 流体流动

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.04.006

Effects of Changes in Osteocytic Lacunar-Canalicular System Architecture on Fluid Dynamic Microenvironment of Osteocytes

WANG Chenlu, WANG Huiru, YANG Haisheng

(Department of Biomedical Engineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China)

Abstract: Objective To explore the effects of disuse-induced architectural changes in the osteocytic lacunar-canalicular system (LCS) on the fluid dynamic microenvironment of osteocytes under mechanical stimulus. **Methods** First, taking the axially loaded mice tibia as the object, a multi-scale model of ‘whole bone-single osteocyte LCS’ was established. Subsequently, pressure gradients and other results obtained from the whole-bone poroelastic finite element model were used as boundary conditions for the single-osteocyte LCS model to calculate the flow velocity and shear stress around osteocytes. Finally, a design of experiment (DOE) method was used to determine the individual and interactive effects of the LCS architectural parameters (lacunar volume, lacunar shape, and canalicular diameter) on the osteocytic fluid dynamic microenvironment within the LCS. **Results** When the lacunar volume, lacunar shape, and canalicular diameter changed from normal to disused, the flow velocity increased by 5.3%, 39.3%, and 37.0%, respectively. The DOE results showed that the lacunar shape and canalicular diameter had a significant effect on fluid velocity and shear stress ($P < 0.05$), with a

收稿日期: 2024-01-08; 修回日期: 2024-02-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(12272017), 北京市自然科学基金项目(L232058)

通信作者: 杨海胜, 博士生导师, E-mail: haisheng.yang@bjut.edu.cn

contribution ratio of 0.38 : 0.62, whereas the lacunar volume and interaction of architectural parameters had no significant effects. **Conclusions** Disuse-induced changes in canalicular diameter and lacunar shape were the main factors affecting the osteocytic fluid dynamic environment within the LCS under mechanical stimulus. Appropriate exercise methods are expected to prevent disuse-induced bone loss caused by space weightlessness and other conditions.

Key words: bone remodeling; disuse; lacunar-canalicular system (LCS); fluid flow

骨重建是一个终身的过程,主要通过成骨细胞的骨形成活动和破骨细胞的骨吸收活动达到动态平衡。这允许骨骼能够根据外界力学环境的变化,改变自身的形状与内部结构,以维持骨的力学稳定性^[1]。

骨细胞占据了骨内所有细胞数量的 90% 以上,被认为是力敏感细胞^[2]。骨陷窝-小管系统(lacunar-canalicular system, LCS)由骨细胞胞体所在的骨陷窝及其突触所在的骨小管共同构成,是为骨细胞提供力学微环境的场所^[3]。研究表明,负荷引起的 LCS 内流体流动是骨力学适应性重建的主要刺激因素^[4]。当外界力学刺激作用于骨骼时,骨骼不同区域发生的压缩和拉伸将诱导产生一个压力差,以驱动流体流过骨细胞和 LCS 内表面之间的间隙,从而产生作用于骨细胞表面的剪切力和拖曳力等力学刺激^[5]。此外,负荷诱导的 LCS 内流体流动也可能会影响骨细胞和其他效应细胞(如成骨细胞和破骨细胞)之间信号(如 Wnts 和 NO)的传导速度^[6],最终影响骨骼对外界力学环境变化的响应。因此,研究 LCS 内骨细胞流体动力学环境是深入了解骨力学适应性重建的关键。

长期卧床、太空失重等废用条件会影响骨的力学适应性重建能力,使骨对相同力学刺激的响应增强,但其原因还不明确^[7]。研究发现,废用条件会使得骨陷窝-小管结构发生改变。例如,长期卧床会导致骨细胞 LCS 发生严重的退变,且较增龄或骨质疏松的影响更为显著^[8]。空间飞行 1 个月后,小鼠骨骼中骨陷窝体积减小,形状趋向球形,小管直径也会略微增加^[9-11]。基于坐骨神经切除术的地面模拟废用条件的动物实验研究也发现了相同的现象^[12]。LCS 结构改变可能会进一步影响力学刺激作用下 LCS 内骨细胞流体动力学微环境^[13,4]。尽管已有研究探究了单个 LCS 结构参数改变对 LCS 内骨细胞力学微环境的影响^[14-18],然而废用条件引

起的 LCS 结构改变如何影响力学刺激作用下 LCS 内骨细胞流体动力学微环境,以及这些参数之间是否存在交互作用,目前尚不清楚。

本文旨在阐明废用条件引起的 LCS 结构改变对力学刺激作用下 LCS 内骨细胞流体动力学微环境的影响。为了解决这个问题,首先基于之前的小鼠胫骨轴向压缩加载实验^[19],建立“整骨-单个骨细胞 LCS”多尺度模型。然后,将整骨多孔弹性有限元模型计算得到的压力梯度等结果作为单个骨细胞 LCS 模型的边界条件,以计算骨细胞周围的流速和剪切应力。最后,采用实验设计 (design of experiment, DOE) 方法确定 LCS 结构参数(陷窝体积、陷窝形状与小管直径)对力学刺激作用下 LCS 内骨细胞流体动力学微环境的独立及交互影响。

1 材料与方法

1.1 整骨有限元模型和边界条件

基于本课题组之前的研究,利用 16 周龄小鼠胫骨显微 CT 扫描图像创建三维有限元模型^[19]。为了减少模型的计算时间,首先将整个胫骨模型划分为线弹性和多孔弹性两个区域。其中,多孔弹性区域是以整骨长度的 50% 处为基准,分别向两侧延伸了整骨长度的 5% (约 2 mm) [见图 1(a)]。对于多孔弹性区域,假设固相和液相可压缩,固体、流体体积模量分别为 25、2.3 GPa^[20]。与其他研究一致,假设间质流体与盐水相似,黏度和比重分别为 0.89 mPa·s 和 9.8 kN·m⁻³^[20-21]。多孔弹性区域骨组织的孔隙率和渗透率,根据 LCS 结构参数及骨组织其他微结构数据进行估计。骨组织渗透率计算公式如下^[22-23]:

$$k = \frac{n_i \pi r_o^4}{8L^2} (q^2 - 1) \left[q^2 + 1 - \frac{(q^2 - 1)}{\ln q} \right] \quad (1)$$

式中: L 为单个骨细胞 LCS 模型的边长; q 为小管半径 r_c 与骨细胞突触半径 r_o 的比值($q = r_c / r_o$), n_i ($i =$

1,2,3 分别对应于陷窝所在的 x,y,z 轴) 为穿过各个方向骨基质面上的小管数。

骨细胞突触周围无纤维基质的骨组织的孔隙率为^[16]:

$$\phi = \frac{N\pi(r_c^2 - r_o^2)L_c + \frac{4}{3}\pi abc}{L^3} \quad (2)$$

式中: L_c 为骨小管的平均长度; a,b,c 分别为骨陷窝的长、中、短半轴。

对整骨有限元模型施加了相同的力学刺激参数(对应于日常活动下的应变 $\varepsilon \approx 0.7$ ^[24]) [见图 1(b)], 以计算孔隙压力。此外, 在本课题组先前的研究中通过与骨干在体应变测量结果进行对比, 对所建小鼠胫骨有限元模型进行了校验; 结果显示, 在多孔弹性区域有限元模型预测得到的应变值与实验测得的应变值之间存在中度的相关性^[25]。

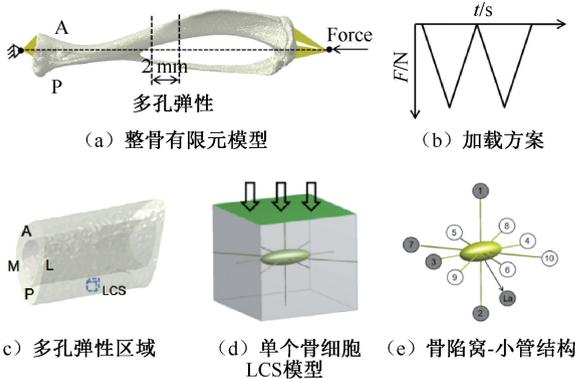


图 1 小鼠胫骨-单个骨细胞 LCS 多尺度模型

Fig. 1 A multiscale model of mouse tibia-single osteocyte LCS
 (a) The whole-bone finite element model, (b) Loading scheme, (c) The poroelastic region, (d) The single osteocyte LCS model, (e) The osteocytic lacunar-canalicular system architecture

注:图 1(a)、(c) 中 A、P、M、L 分别表示前部、后部、内侧、外侧; 图 1(d) 显示了施加入口压力条件的绿色面; 图 1(e) 显示了骨陷窝-小管结构上不同小管的任意编号。其中, C1 为入口所在的小管, C2 为与 C1 方向相反的小管, C3 为与 C1 成 90°角的小管, C7 为与 C1 成 45°角的小管, La 为骨陷窝。

1.2 单个骨细胞 LCS 模型

首先, 建立位于胫骨皮质骨后侧的单个骨细胞 LCS 的理想模型[见图 1(c)]。该模型(0.05 mm×0.05 mm×0.05 mm)由间质液、1 个椭圆形骨细胞及其周围的 10 个放射状突触组成[见图 1(d)、(e)]。

然后, 基于先前研究^[26-27], 将椭圆形细胞体的长半轴和短半轴分别建为 12.65、3.65 μm , 并将骨细胞胞体与突触分别偏移 0.35、0.08 μm , 创建骨细胞胞体及突触周围的流体空间^[28]。

由于载荷诱导的压力梯度驱动流体通过骨细胞网络^[29-30], 故从骨细胞 LCS 模型所在的多孔弹性整骨有限元模型推导出压力梯度, 将其作为骨细胞 LCS 模型的边界条件[见图 1(c)]。不同的 LCS 结构参数计算得到的骨组织孔隙率和渗透率不同, 导致施加相同的边界条件多孔弹性区域的孔隙压力(压力梯度)不同。因此, 通过多孔弹性有限元模型确定了压力梯度随 LCS 结构的变化。研究表明, 骨细胞(或陷窝)的长轴与小鼠长骨的纵向方向一致^[31]。因此, 沿着骨细胞的短轴施加了压力梯度。其中, 入口面被设置为沿骨细胞短轴的小管[见图 1(d)], 而其他小管面被认为是压力为 0 Pa 的出口^[6, 15, 32-33]。

1.3 LCS 结构参数对 LCS 内流速与剪切应力的影响

采用 DOE 方法, 研究陷窝体积、陷窝形状与小管直径对力学刺激作用下 LCS 内骨细胞流体动力学的独立及交互影响。每个参数在它们各自定义的临界值范围内变化, 使用 DOE 方法^[34] 设计的 LCS 结构参数的不同组合如表 1 所示。采用 Minitab 17.0 (Minitab 公司, 美国) 进行敏感性分析。LCS 结构参数的取值范围定义如下:

表 1 基于 DOE 方法的 LCS 结构参数组合设计

Tab. 1 LCS architecture parameter combination design based on DOE method

结构参数组合方式	LCS 结构参数		
	A	B	C
Group 1 (Control)	-	-	-
Group 2 (A+)	+	-	-
Group 3 (B+)	-	+	-
Group 4 (C+)	-	-	+
Group 5 (A-)	-	+	+
Group 6 (B-)	+	-	+
Group 7 (C-)	+	+	-
Group 8 (Control 2)	+	+	+

注: A 为陷窝体积, B 为陷窝形状, C 为小管直径; - 对应于正常条件, + 对应于废用条件。

(1) 陷窝体积(正常: 870.8 μm^3 , 废用: 539.9 μm^3)。对于正常活动情况, 为了与本课题组

所使用的 16 周龄小鼠胫骨整骨有限元模型相匹配,基于先前研究对成年小鼠皮质骨中 LCS 结构的测量^[26,35],计算出其对应的陷窝体积。对于废用条件,现有报道研究中陷窝体积最大变化范围为相对于正常活动情况减少了 38%^[10,12],将其作为废用条件下的临界值。

(2) 陷窝形状(正常:椭球形,废用:球形)。和大多数理想骨细胞 LCS 模型的研究一致^[6,15,33],将正常活动情况下的骨陷窝看作椭球形。由于废用条件使陷窝形状更加趋向于球形^[9-10],故将废用条件下的陷窝形状理想化为球形。

(3) 小管直径(正常:0.5 μm,废用:0.53 μm)。对于正常活动情况,小管直径来自于对 16 周小鼠皮质骨 LCS 结构的测量数据^[36]。对于废用条件,现有报道研究中小管直径最大变化范围为相对于正常活动增加了 6%^[11],故将其作为废用条件下的临界值(见图 2)。

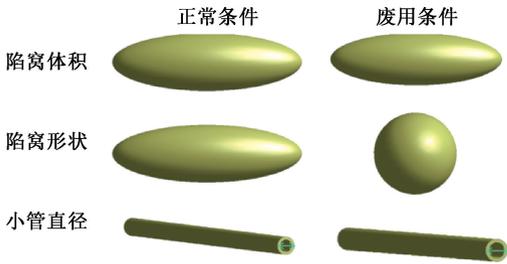


图 2 LCS 结构参数变化示意图
Fig. 2 Schematic diagram of changes in LCS architectural parameters

2 结果

2.1 整骨有限元模型的计算结果

基于小鼠胫骨多孔弹性有限元模型,得到了作

用于单个骨细胞 LCS 模型的入口压力(见表 2)。

表 2 不同 LCS 结构参数组合所对应的施加于 LCS 模型入口压力
Tab. 2 Inlet pressures applied to the LCS model for different combination of LCS architectural parameters

结构参数组合方式	入口压力/kPa
Control	407
A+	428
B+	568
C+	558
A-	583
B-	564
C-	456
Control 2	670

注:A 为陷窝体积,B 为陷窝形状,C 为小管直径;Control、Control 2 分别表示所有结构参数均处于正常、废用条件;+表示 LCS 结构参数从正常变为废用条件,-表示 LCS 结构参数从废用变为正常条件。

2.2 骨细胞周围的流速与剪切应力

图 3 展示了骨细胞胞体和突触周围流速和剪切应力的分布情况。定性地说,可以看出所有 LCS 结构参数的组合所对应的 LCS 内的流速和剪切应力有着一致的分布规律:最大的流速和剪切应力均位于骨细胞小管内,而位于骨细胞胞体周围的流速和剪切应力要低得多。此外,入口所在的小管(即施加压力梯度的小管)的流速和剪切应力大于其他任何方向上的小管。

2.3 LCS 结构参数对 LCS 内流速与剪切应力的影响

由于理想骨细胞 LCS 模型比较规则,对称小管(如 C3 和 C4)具有非常相似的流速和剪切应力。因此,仅选择了代表性的小管(C1、C2、C3 和 C7)和陷窝(La)[见图 1(e)]展示结果,并且以 C1 为例来阐述结果。与对照组(所有 LCS 结构参数均处于正

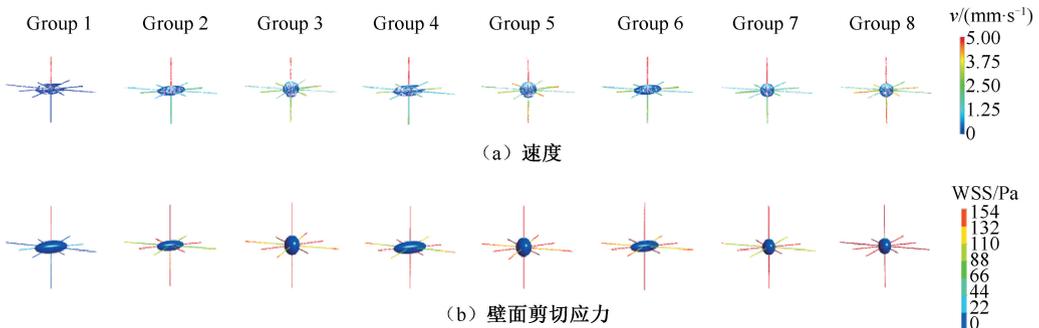


图 3 骨细胞周围空间速度流线和壁面剪切应力云图

Fig. 3 Velocity streamlines and wall shear stress (WSS) contours of the space surrounding osteocytes

(a) Velocity, (b) Wall shear stress

常活动条件)相比,当陷窝体积、陷窝形状和小管直径分别从正常变为废用条件时,C1小管内的流速分别增加了约5.3%、39.3%和37.0%。然而,与对照组2(所有结构参数均处于废用条件)相比,当陷窝

体积、陷窝形状和小管直径分别从废用变为正常状态时,C1小管内的流速分别降低了约10.6%、13%和30.0%。此外,剪切应力的变化规律与上述流速的变化一致(见图4)。

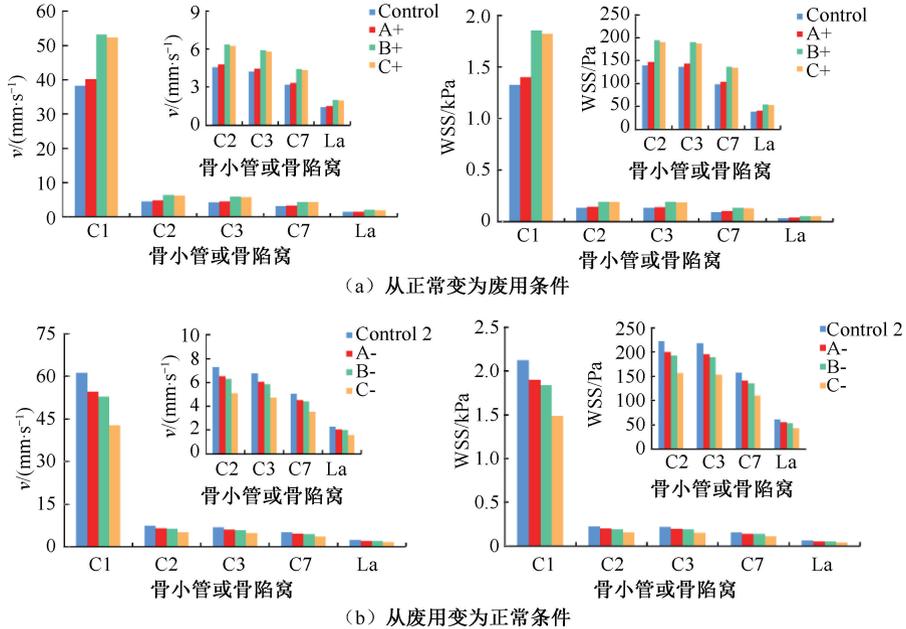


图4 LCS结构参数改变时代表性小管和陷窝的流速和壁面剪切应力变化

Fig. 4 Changes in fluid velocity and wall shear stress in representative canaliculi and lacuna when LCS architectural parameters were changed (a) Changes from normal to disuse condition, (b) Changes from disuse to normal condition

DOE分析揭示了LCS结构参数对力学刺激作用下LCS内的流速和剪切应力的独立及交互影响,Pareto报告了这些参数的影响大小。结果显示,陷窝形状和小管直径对流速和剪切应力具有显著影响($P < 0.05$),而陷窝体积并没有显著影响。而且,陷窝形状和小管直径对LCS内的流速(或剪切应力)影响的贡献比为0.38:0.62。此外,并未发现陷窝体积、陷窝形状与小管直径之间的交互作用对LCS内的流速和剪切应力具有显著影响(见表3、图5)。

3 讨论

本文系统探讨废用条件致LCS结构参数(陷窝体积、陷窝形状、小管直径)改变对力学刺激作用下LCS内骨细胞流体动力学微环境的独立及交互影响。结果显示,小管直径和陷窝形状是影响骨细胞周围的流速和剪切应力的主要因素,而多个LCS结

表3 每个LCS结构参数对应的P值

Tab. 3 P value corresponding to each LCS architectural parameter

参数	P
A	0.823
B	0.035 *
C	0.013 *
A×B	0.350
A×C	0.104
B×C	0.324

注:A为陷窝体积,B为陷窝形状,C为小管直径; * $P < 0.05$ 。

构参数之间并不存在交互作用。

就骨细胞LCS模型获得的流体速度和剪切应力而言,与以前的计算模型相似^[6,15,33],对骨细胞LCS模型所在的多孔弹性整骨有限元模型施加相同的边界条件,当任何结构参数从正常变为废用条件时,骨细胞周围的流速和剪切应力都会增加。上述研究结果可为“废用条件下骨对力学刺激的响应显著增强”这一现象提供一定的理论解释。

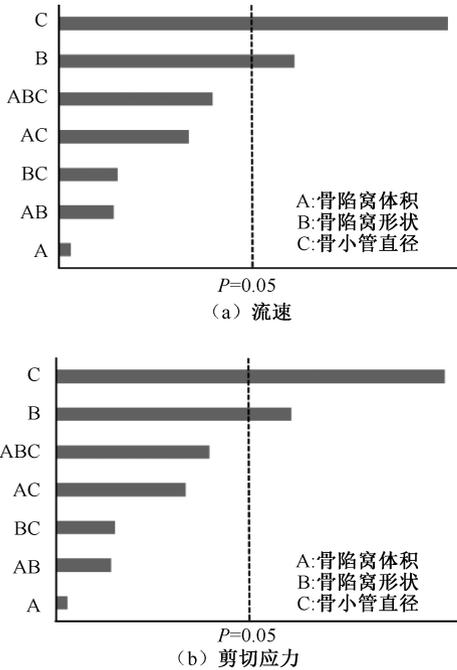


图5 LCS结构参数对LCS内流体速度和剪切应力的独立和交互影响

Fig. 5 Individual and interactive effects of LCS architectural parameters on fluid velocity and shear stress within LCS (a) Fluid velocity, (b) Shear stress

注:显著性水平设定为 $P=0.05$ 。条形越长,表示对应的LCS结构参数影响越大。

与陷窝体积和陷窝形状相比,小管直径是对力学刺激作用下LCS内骨细胞流体动力学微环境影响最大的因素。随着小管直径的增加,骨细胞周围的流速和剪切应力将增加。该结果与最近的研究发现一致,即扩大骨细胞周围空间体积将会增加骨细胞周围的流体流速和剪切应力^[14]。

本文也发现,陷窝形状对力学刺激作用下LCS内骨细胞流体动力学微环境有显著影响。已有研究发现,将骨细胞胞体形状从椭圆形变为球形,流速和剪切应力将会降低^[17]。相比之下,本文结果表明,球形陷窝比椭球形陷窝具有更大的流速和剪切应力。本文推测,在改变陷窝形状时,同时控制了陷窝体积等参数。此外,本文结果与一些体外研究结果在一定程度上也一致。例如,Bacabac等^[37]研究发现,圆形骨细胞的硬度较低,且比扁平骨细胞具有更高的力学敏感性。

此外,陷窝体积对力学刺激作用下LCS内骨细胞流体动力学微环境没有显著影响。除了观察到

陷窝体积从正常变为废用条件时,流速和剪切应力趋于增加外,并未发现陷窝体积对LCS内骨细胞流体动力学环境具有显著影响。尽管有研究表明,陷窝体积越大,其骨组织的峰值有效应变越高^[17],但是骨细胞应变环境与骨细胞LCS流体动力学微环境之间的关系仍有待阐明。

本研究的局限性如下:①皮质骨具有3种不同尺寸和特征的孔隙度^[28]。由于本文主要关注的是LCS内骨细胞流体动力学微环境。在整骨多孔弹性有限元模型中忽略了胶原-磷灰石孔隙和血管孔隙。②由于缺乏废用条件致单个骨细胞周围流体空间改变的相关文献,本文将其视为1个固定值。事实上,它也可能对LCS内骨细胞流体动力学微环境产生影响^[14]。③为了避免由于真实骨细胞LCS模型复杂的几何结构在计算时带来的挑战,本文采用理想化的骨细胞LCS模型。然而,本课题组前期研究表明,在理想和真实骨细胞LCS模型中,骨细胞表面的流速和剪切应力具有相似分布模式,即最大的流速和剪切应力均位于骨细胞小管内,入口所在的小管的流速和剪切应力大于其他任何方向上的小管^[25]。上述结果为本文使用理想LCS模型进行分析提供了合理的解释。

4 结论

相比于陷窝体积,陷窝形状和小管直径是影响力学刺激作用下LCS内骨细胞流体动力学微环境的主要因素。陷窝体积、陷窝形状和小管直径之间的交互作用对LCS内骨细胞流体动力学微环境并不具有显著影响。本文从力感受细胞(骨细胞)所处的力学微环境的角度出发,为废用条件下骨的力学适应性重建机制提供了更深入的理解。研究结果提示,废用条件引起的LCS结构改变,可能会改变力学刺激作用下LCS内骨细胞流体动力学微环境,进而影响废用条件下骨的力学适应性重建。这也进一步提示,通过合理的运动方式有望防治太空失重等废用条件带来的骨丢失。

利益冲突声明:无。

作者贡献说明:王晨璐负责资料收集、数据分析与论文撰写;王慧茹负责实验设计与研究实施;杨海胜负责资源、研究指导与论文审阅。

参考文献:

- [1] 张西正. 骨重建的力学生物学研究 [J]. 医用生物力学, 2016, 31(4) : 356-361.
ZHANG XZ. The research on mechanobiology mechanism of bone remodeling [J]. J Med Biomech, 2016, 31(4) : 356-361.
- [2] BONEWALD LF. The amazing osteocyte [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(2) : 229-238.
- [3] MURSHID SA. Bone permeability and mechanotransduction; Some current insights into the function of the lacunar-canalicular network [J]. Tissue Cell, 2022(75) : 101730.
- [4] KAMEO Y, ADACHI T. Interstitial fluid flow in canaliculi as a mechanical stimulus for cancellous bone remodeling: In silico validation [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2014, 13(4) : 851-860.
- [5] FAN L, PEI S, LUCAS LU X, *et al.* A multiscale 3D finite element analysis of fluid/solute transport in mechanically loaded bone [J]. Bone Res, 2016(4) : 16032.
- [6] GANESH T, LAUGHREY LE, NIROBAKSH M, *et al.* Multiscale finite element modeling of mechanical strains and fluid flow in osteocyte lacunocanalicular system [J]. Bone, 2020(137) : 115328.
- [7] PIET J, HU D, MESLIER Q, *et al.* Increased cellular presence after sciatic neurectomy improves the bone mechano-adaptive response in aged mice [J]. Calcif Tissue Int, 2019, 105(3) : 316-330.
- [8] ROLVIEN T, MILOVANOVIC P, SCHMIDT FN, *et al.* Long-term immobilization in elderly females causes a specific pattern of cortical bone and osteocyte deterioration different from postmenopausal osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(7) : 1343-1351.
- [9] GENTHIAL R, GERBAIX M, FARLAY D, *et al.* Third harmonic generation imaging and analysis of the effect of low gravity on the lacuno-canalicular network of mouse bone [J]. PLoS One, 2019, 14(1) : e0209079.
- [10] GERBAIX M, GNYUBKIN V, FARLAY D, *et al.* One-month spaceflight compromises the bone microstructure, tissue-level mechanical properties, osteocyte survival and lacunae volume in mature mice skeletons [J]. Sci Rep, 2017, 7(1) : 2659.
- [11] BLABER EA, DVOROCHKIN N, LEE C, *et al.* Microgravity induces pelvic bone loss through osteoclastic activity, osteocytic osteolysis, and osteoblastic cell cycle inhibition by CDKN1a/p21 [J]. PLoS One, 2013, 8(4) : e61372.
- [12] BRITZ HM, CARTER Y, JOKIHAARA J, *et al.* Prolonged unloading in growing rats reduces cortical osteocyte lacunar density and volume in the distal tibia [J]. Bone, 2012, 51(5) : 913-919.
- [13] WANG H, LIU H, WANG X, *et al.* The lack of mass transfer in bone lacunar-canalicular system may be the decisive factor of osteoporosis under microgravity [J]. Life Sci Space Res, 2021(31) : 80-84.
- [14] SCHURMAN CA, VERBRUGGEN SW, ALLISTON T. Disrupted osteocyte connectivity and pericellular fluid flow in bone with aging and defective TGF- β signaling [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(25) : e2023999118.
- [15] JOUKAR A, NIROOMAND-OSCUJI H, GHALICHI F. Numerical simulation of osteocyte cell in response to directional mechanical loadings and mechanotransduction analysis: Considering lacunar-canalicular interstitial fluid flow [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2016(133) : 133-141.
- [16] YANG F, YU W, HUO X, *et al.* Effects of osteocyte shape on fluid flow and fluid shear stress of the loaded bone [J/OL]. Biomed Res Int, 2022, doi: 10.1155/2022/3935803.
- [17] HEMMATIAN H, BAKKER AD, KLEIN-NULEND J, *et al.* Alterations in osteocyte lacunar morphology affect local bone tissue strains [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2021(123) : 104730.
- [18] 于伟伦, 武晓刚, 李朝鑫, 等. 骨陷窝-骨细胞形状和方向对骨单元内液体流动行为的影响 [J]. 力学学报, 2020, 52(3) : 843-853.
- [19] YANG H, BUTZ KD, DUFFY D, *et al.* Characterization of cancellous and cortical bone strain in the *in vivo* mouse tibial loading model using microCT-based finite element analysis [J]. Bone, 2014(66) : 131-139.
- [20] PEREIRA AF, SHEFELBINE SJ. The influence of load repetition in bone mechanotransduction using poroelastic finite-element models: The impact of permeability [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2014, 13(1) : 215-225.
- [21] PEREIRA AF, JAVAHERI B, PITSILLIDES AA, *et al.* Predicting cortical bone adaptation to axial loading in the mouse tibia [J]. J R Soc Interface, 2015, 12(110) : 590.
- [22] WEINBAUM S, COWIN SC, ZENG Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses [J]. J Biomech, 1994, 27(3) : 339-360.
- [23] BENO T, YOON YJ, COWIN SC, *et al.* Estimation of bone permeability using accurate microstructural measurements [J]. J Biomech, 2006, 39(13) : 2378-2387.
- [24] SUGIYAMA T, MEAKIN LB, BROWNE WJ, *et al.* Bones' adaptive response to mechanical loading is essentially linear between the low strains associated with disuse and

- the high strains associated with the lamellar/woven bone transition [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8): 1784-1793.
- [25] WANG H, DU T, LI R, *et al*. Interactive effects of various loading parameters on the fluid dynamics within the lacunar-canalicular system for a single osteocyte [J]. *Bone*, 2022(158): 116367.
- [26] LAI X, PRICE C, MODLA S, *et al*. The dependences of osteocyte network on bone compartment, age, and disease [J]. *Bone Res*, 2015(3): 15009.
- [27] VERBRUGGEN SW, VAUGHAN TJ, MCNAMARA LM. Strain amplification in bone mechanobiology: A computational investigation of the *in vivo* mechanics of osteocytes [J]. *J R Soc Interface*, 2012, 9(75): 2735-2744.
- [28] COWIN SC. Bone poroelasticity [J]. *J Biomech*, 1999, 32(3): 217-238.
- [29] STECK R, NIEDERER P, KNOTHE TATE ML. A finite element analysis for the prediction of load-induced fluid flow and mechanochemical transduction in bone [J]. *J Theor Biol*, 2003, 220(2): 249-259.
- [30] KNOTHE TATE ML. "Whither flows the fluid in bone?" An osteocyte's perspective [J]. *J Biomech*, 2003, 36(10): 1409-1424.
- [31] SUGAWARA Y, KAMIOKA H, ISHIHARA Y, *et al*. The early mouse 3D osteocyte network in the presence and absence of mechanical loading [J]. *Bone*, 2013, 52(1): 189-196.
- [32] ANDERSON EJ, KALIYAMOORTHY S, IWAN J, *et al*. Nano-microscale models of periosteocytic flow show differences in stresses imparted to cell body and processes [J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33(1): 52-62.
- [33] VERBRUGGEN SW, VAUGHAN TJ, MCNAMARA LM. Fluid flow in the osteocyte mechanical environment: A fluid-structure interaction approach [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2014, 13(1): 85-97.
- [34] BIANCO RJ, ARNOUX PJ, WAGNAC E, *et al*. Minimizing pedicle screw pullout risks: A detailed biomechanical analysis of screw design and placement [J]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30(3): E226-232.
- [35] WANG L, WANG Y, HAN Y, *et al*. *In situ* measurement of solute transport in the bone lacunar-canalicular system [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(33): 11911-11916.
- [36] YOU LD, WEINBAUM S, COWIN SC, *et al*. Ultrastructure of the osteocyte process and its pericellular matrix [J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2004, 278(2): 505-513.
- [37] BACABAC RG, MIZUNO D, SCHMIDT CF, *et al*. Round versus flat: Bone cell morphology, elasticity, and mechanosensing [J]. *J Biomech*, 2008, 41(7): 1590-1598.