

文章编号:1004-7220(2011)05-0413-07

利用有限元研究骨中显微损伤发展

罗青¹, 王晓渡², 荣起国¹

(1. 北京大学 工学院, 北京 100871; 2. 美国德州大学圣安东尼奥分校, 圣安东尼奥, 美国)

摘要: 目的 研究骨组织中矿物晶体与胶原纤维的相互作用对显微损伤扩展方式的影响。方法 在有限元模型的基础之上引入黏性单元, 用拉伸-分离理论来模拟离子键、氢键、范德华力等的作用。结合随机场理论以及概率损伤分析方法, 研究上述各种相互作用机制对骨组织中显微损伤扩展方式的影响。结果 当矿物晶体与胶原纤维通过离子键相结合时, 他们之间的界面难以分离, 因此骨组织中容易形成线性裂纹。而对于通过范德华力相结合的骨组织, 其界面结合不稳定, 因此显微损伤容易向着弥散损伤的方式发展。当矿物晶体与胶原纤维之间是通过氢键而相互作用时, 发现在显微损伤积累的初始阶段, 其发展方式倾向于线性裂纹, 而随着显微损伤的逐渐积累, 矿物晶体与胶原纤维之间的作用越来越弱, 从而整个显微损伤的发展转变为了扩展损伤。结论 本研究的结果有助于理解骨组织中不同成分间的相互作用机制对骨后屈服变形中能量耗散过程的影响, 从而进一步探索骨质疏松症以及老年性骨折的机理。

关键词: 显微损伤; 有限元模型; 黏性单元; 骨组织; 裂纹; 生物力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

Finite element study on the microdamage progression within bone

LUO Qing¹, WANG Xiao-du², RONG Qi-guo¹ (1. College of Engineering, Peking University, Beijing 100871, China; 2. University of Texas at San Antonio, San Antonio, USA)

Abstract; Objective To study the effects of mineral-collagen interfacial behavior on the microdamage progression within bone tissue. **Methods** Based on the finite element model, cohesive elements were introduced and the traction-separation law was used to simulate the role of ionic interactions, hydrogen bonds and van der Waals forces. The effects of aforementioned interactions on the microdamage progression within bone were studied by the random field theory and probabilistic failure analysis. **Results** Strong interfaces (ionic interactions in both opening and sliding modes) between the mineral and collagen phases might encourage the formation of linear cracks in bone, whereas weak interfaces (van der Waals in opening mode and viscous shear in sliding mode) might facilitate the formation of diffuse damages. In addition, there existed a transitional interfacial bonding strength (hydrogen/van der Waals bonds) that governed the transition of microdamage accumulation from linear microcrack to diffuse damage. **Conclusions** The results from this study will help to understand the effects of mineral-collagen interfacial behavior on microdamage accumulation in bone and further investigate the underlying mechanism of bone fracture due to osteoporosis or ageing.

Key words: Microdamage; Finite element model; Cohesive elements; Bone tissue; Crack; Biomechanics

骨质疏松症是中老年人易患的一种系统性骨病, 其发病率处于上升趋势, 在我国乃至全球都是一个值得关注的健康问题。骨质疏松表现为骨的脆性

增加, 亦即骨的韧性降低, 而骨的韧性主要依赖于骨的后屈服行为。在骨的后屈服变形中, 骨中显微损伤的形成是能量耗散的一种主要机制, 并起到韧化

收稿日期: 2011-09-01; 修回日期: 2011-09-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10872007)。

通讯作者: 荣起国, E-mail: qrong@pku.edu.cn。

骨组织的作用^[1]。目前,在人类骨组织中已经观察到了两种主要的显微损伤类型:弥散损伤以及线性裂纹^[2-3]。不同的显微损伤扩展方式吸收断裂功的能力不同,从而显著地影响骨的韧性^[3-4]。因此,研究骨组织中显微损伤的扩展方式将有助于了解骨质疏松症以及老年性骨折的机理。

影响骨组织中显微损伤扩展方式的因素有很多,比如骨组织中的腔隙^[5]、胶原纤维的特性^[6-7]、矿物晶体的含量^[7]等。之前的研究表明,在众多的因素中,骨组织中矿物晶体与胶原纤维的相互作用对骨中显微损伤的发展影响最大^[7]。迄今为止,已有很多学者提出了各种各样的模型来阐明骨组织中矿物晶体与胶原纤维相互作用的机制。Best等^[8]通过分析3种不同的合成材料,认为有机基质与矿物晶体是通过离子键或氢键来相互作用的。Jaeger等^[9]和Silver等^[10]也认为离子间的相互作用普遍存在于矿物晶体与胶原纤维之间。而Fritsch等^[11]与Wilson等^[12]则认为薄的水分子层在矿物晶体与胶原纤维的相互作用中扮演着重要的角色。此外,Currey^[13]和Fantner等^[14]提出了牺牲联结与潜在长度(sacrificial bonds and hidden length)的概念,来解释矿物晶体与胶原纤维的相互作用机制。然而,这些可能存在的矿物晶体与胶原纤维间的相互作用机制是如何影响骨组织中显微损伤的发展,人们对于这个问题的研究少之又少。由于骨中显微损伤的发展在骨的韧化机制中扮演着十分重要的角色,因此探索矿物晶体与胶原纤维的相互作用对骨

中显微损伤发展的影响就变得非常重要。

本文在原有的矿物质-胶原复合材料模型的基础上,引入黏性单元(cohesive element)来模拟上文提到的各种相互作用机制(离子键、氢键、范德华力等);并通过有限元算法,结合概率损伤分析方法,研究在板层骨中不同的矿物晶体与胶原纤维间的相互作用模式对显微损伤扩展方式的影响。此外,为了更真实地模拟骨组织中的材料特性,采用随机场理论来研究骨组织材料的非均质性的影响。

1 理论与模型

1.1 有限元模型

骨的基本结构是矿物晶体与胶原纤维。在具有微米尺度的板层骨组织中,75%的矿物晶体被认为是在不同的胶原纤维之间通过纤维外矿化而形成^[15-16];因此,在该层结构上可以把骨组织看作是一种类似于钢筋混凝土的纤维加强复合材料。在这种意义下,用矿物晶体-胶原纤维交替排列的多层二维复合材料模型代替骨组织的三维结构,在有效降低计算成本的同时,又保证了计算的精确性^[7]。

利用ABAQUS软件建立的有限元模型如图1所示。在中间的矿物晶体层,引入一个微小的断裂来模拟日常生活中骨组织里存在的缺陷。由于矿物晶体在断裂发展过程中占主导地位,因此在评估显微损伤扩展时,只考虑矿物晶体层的断裂。整个模型受到纵向拉伸力的作用,而在上下边界,模型则受到横向位移的限制(见图1)。此外,假定矿物晶体

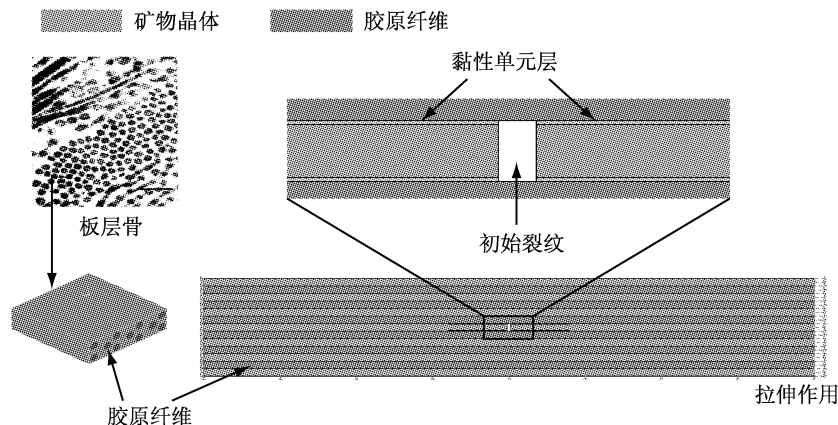


图1 有限元模型

Fig.1 The finite element model

层的力学行为是线弹性的,而胶原纤维层的力学行为则是非线性的。根据文献[17-20]的数据,矿物晶体弹性模量的均值为125 GPa,标准差为10 GPa,泊松比为0.3。而胶原纤维弹性模量的均值为2.5 GPa,标准差为0.4 GPa^[17-20],泊松比为0.4^[21]。

1.2 黏性单元

为了模拟矿物晶体层与胶原纤维间层的相互作用,在两层之间引入黏性单元。黏性单元并不代表任何真实的物理材料,而仅仅是提供一种作用力使得矿物晶体与胶原纤维结合在一起。黏性单元的力学行为由预先定义好的拉伸-分离理论所决定。该理论最重要的两个参数是黏性强度(T_c)和断裂功(G_c)。当黏性单元所受到的拉力逐渐增加,并超过黏性强度时,黏性单元受到损坏,其所起的作用也开始变弱,但仍然维持着结构的完整性;而当黏性单元所吸收的能量超过断裂功时,黏性单元受到彻底的破坏,从而在矿物晶体与胶原纤维之间出现界面脱离现象。

目前,黏性单元已经在复合材料领域得到了广泛的使用,不少学者提出了不同的模型来定义黏性单元的拉伸-分离理论,从而使得黏性单元能够应用于不同力学性质的材料。这些模型包括双线性模型、指数模型、三角模型、梯形模型等。其中,双线性模型比较适合描述脆性材料的力学行为,而骨组织被认为是一种准脆性材料;因此,在本研究中采用了双线性模型来定义黏性单元的力学行为(见图2)。同时为了减少计算时间,只是在矿物晶体出现断裂的外层引入黏性单元;而预先的研究结果表明,这并没有降低计算的精确性。

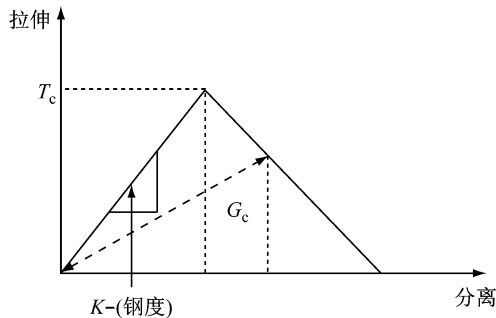


图2 黏性单元的拉伸-分离模型(双线性模型)
 Fig.2 The traction-separation model for cohesive element (bilinear model)

1.3 矿物晶体与胶原纤维的相互作用模型

本文研究了两种相互作用模型对骨组织中显微损伤发展的影响(见表1),分别为其命名为强结合界面、中等结合界面、弱结合界面。对于不同的相互作用模型,其黏性强度和断裂功是根据模型所代表的物理意义(离子键、氢键、范德华力等)来选择。而黏性单元的刚度(K)则主要是从计算方面来考虑^[22],在本研究中,所有模型中的 K 均为80 GPa。表2列出了不同模型中 T_c 与 G_c 的值,以及他们所代表的物理意义。

在二维模型中,同时考虑张开型断裂与滑开型断裂。对于强结合界面,有机大分子的负电荷与矿物晶体中的正电荷相互作用,故假设在矿物晶体层与胶原纤维层的法向方向(张开型断裂方向)以及切向方向(撕开型断裂方向)均受到静电力作用(也就是离子键作用)。对于矿物晶体与胶原纤维中等强度结合的情况,认为在不同成分之间存在着单层水分子。矿物晶体通过氢键(法向方向)以及范德华力(切向方向)与胶原纤维相互作用。而对于弱结合界面来说,在矿物晶体层与胶原纤维层之间存在着大量的水分子,他们之间通过一种被称为牺牲联结^[13-14]的方式相互作用。因此,分别用范德华力以及黏性剪力来模拟界面间的这种相互作用(见表1)。

表1 矿物晶体与胶原纤维间的相互作用模型

Tab.1 Classification of the interfacial bonds between the mineral phase and the collagen phase

界面类型	法向方向 作用方式	切向方向 作用方式	界面结构
强结合界面	静电力	静电力	离子键结合
中等结合界面	氢键	范德华力	单层水分子层
弱结合界面	范德华力	黏性剪切力	牺牲联结

1.4 随机场理论

由于骨是非均质的,故可以假定矿物晶体和胶原纤维的材料和结构特性是随着区域变化的。而随机场理论则可以描述在同一个样本中材料特性的空间变化。利用“相关性长度”以及单元间的距离可以定义矿物晶体弹性模量的协方差矩阵: $\rho_{ij} = e^{-\Delta y/l}$,其中 ρ_{ij} 为两单元之间的协方差系数, Δy 为两

单元间的距离, l 为相关性长度。 l 大表示材料性质的变化并不剧烈, 而 l 小则表示材料性质在某个区域内发生了急剧的变化^[25]。通过对 Tai 等^[26] 的实验数据进行计算, 板层骨组织中, 矿物晶体弹性模量的相关性长度为 249 nm。依据该结论, 通过 MATLAB 计算可以得到矿物晶体弹性模量的随机场(见图 3)。最后, 通过得出的弹性模量随机场, 可以进一步得到矿物晶体强度的随机场。

表 2 各种相互作用模型的黏接强度与断裂功

Tab.2 Interaction strength and energy release rate for different types of interaction

相互作用类型	断裂功, $G_c/(J \cdot m^{-2})$	黏接强度, T_c/MPa	文献
静电力	0.2	64	[23]
氢键	0.15	55	[24]
范德华力	0.02	20	[23]
黏性剪切力	0.008	12.9	[24]

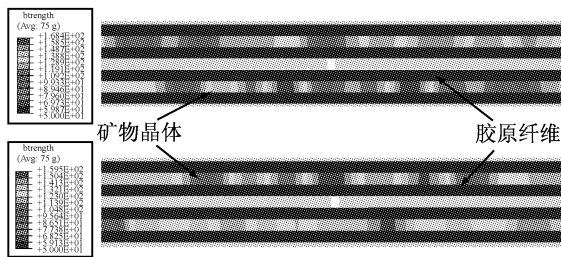


图 3 矿物晶体弹性模量的随机场

Fig.3 The random field of elastic modulus of mineral phase

1.5 概率损伤分析

首先利用均值、标准差、概率分布来定义随机变量, 然后将矿物质—胶原复合材料模型剖分成一系列的小单元(在每个单元中仅允许有一个裂纹生成)。接着通过 Monte Carlo 方法得到一系列的随机变量值后, 对复合材料模型进行有限元计算, 从而得到每一个小单元的应力水平。由于骨是一种脆断材料, 故采用最大拉应力理论, 通过对比每一个小单元的应力值以及其强度值来判定该单元是否发生断裂。最后对每一个小单元的损伤进行统计, 根据统计数据得出最有可能发生断裂的单元的位置及其概率。同时记录下每一个黏性单元区域的断裂情况(即矿物晶体与胶原纤维界面脱离的长度)。在下

一个有限元模型中, 将根据以上得到的信息, 引入新的晶体裂纹以及黏性单元, 然后进行新一轮有限元计算, 得出新的裂纹位置。通过重复上述步骤, 可以最终判定显微损伤扩展的模式——扩展损伤或者线性裂纹。为了保证分析的收敛, 在每一步的有限元计算中, 模型样本的总量不低于 200。

2 结果

2.1 强结合界面

当矿物晶体与胶原纤维通过静电力相结合的时候, 其结合强度以及断裂功分别为 64 MPa 和 $0.2 J/m^2$ (见表 2)。模拟结果显示: 在断裂的矿物晶体单元周围, 黏性单元未出现断裂, 这就说明了矿物晶体与胶原纤维仍然结合在一起。同时, 在微裂纹附近, 应力集中在一个非常窄的区域, 这就使得新出现的显微损伤与原有的显微损伤几乎集中在同一个平面上。因此, 显微损伤向着线性裂纹的模式发展(见图 4)。

2.2 中等结合界面

当矿物晶体与胶原纤维间存在着单层水分子时, 界面的张开型断裂由氢键主导, 而滑开型断裂则由范德华力主导(见表 1)。对于这种情况, 研究表明, 在初始阶段, 只有少量的黏性单元完全断裂, 矿物晶体与胶原纤维的界面脱离也仅仅局限在很小的一个范围内(小于 5 个单位)。新出现的显微损伤也仍然没有偏离旧损伤所形成的平面。但随着显微损伤的不断积累, 完全断裂的黏性单元也变得越来越, 即矿物晶体与胶原纤维的界面脱离范围也越来越大。随之而来的就是应力集中区域不断扩大, 新形成的显微损伤开始偏离旧的裂纹, 显微损伤的发展方式趋向于弥散损伤(见图 5)。同时可以发现, 模型中的损伤区域(图 5 深蓝色部分)明显比强界面结合时的情况要大, 表明在有水分子参与的情况下, 骨组织能够吸收更多的能量。

2.3 弱结合界面

当矿物晶体与胶原纤维间的水分子层比较厚, 那么他们之间的法向作用就是较弱的范德华力, 而不是氢键了。同样的, 在切向方向的作用就是更弱的黏性剪切力(见表 1)。计算结果显示, 黏性单元非常容易受到破坏, 矿物晶体与胶原纤维容易形成

区域较大的界面脱离,从而使得应力集中分布在一个较广的区域,新形成的显微损伤散布在模型中,而不是集中在同一个平面内。因此,骨组织更容易形成弥散损伤(见图6)。从图6中很容易发现,模型中的损伤区域比中等界面结合时的情况更大。

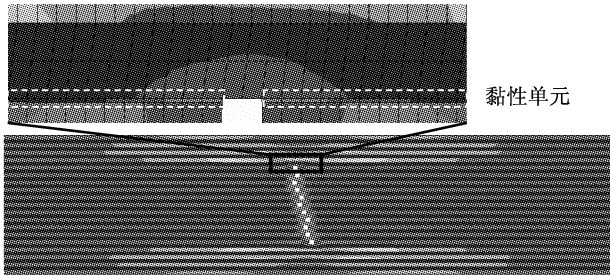


图4 强结合界面情况下显微损伤的扩展模式
Fig.4 Diffuse mode of the microdamage at strong interfaces

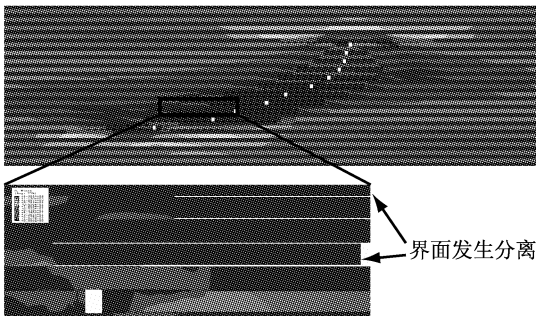


图5 中等结合界面情况下显微损伤的扩展模式
Fig.5 Diffuse mode of the microdamage at intermediate interfaces

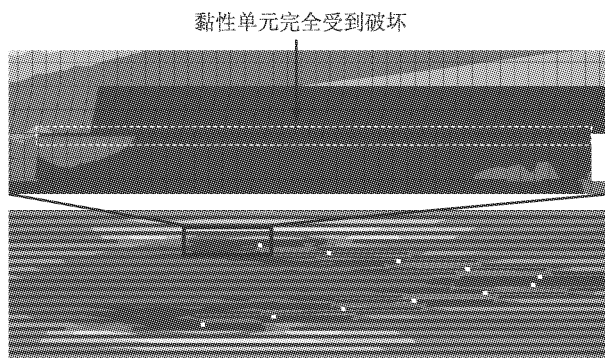


图6 弱结合界面情况下显微损伤的扩展模式
Fig.6 Diffuse mode of the microdamage at weak interfaces

3 讨论

研究表明:矿物晶体与胶原纤维的相互作

用模式显著的影响骨组织中显微损伤的发展模式。基于其他学者提出的各种界面间相互作用模型^[8-14],本文研究了3种矿物晶体与胶原纤维间的相互作用方式:离子键/离子键;氢键/范德华力;范德华力/黏性剪切力(法向方向/切向方向)。总的来说,当矿物晶体与胶原纤维结合非常紧密时(离子键/离子键),骨组织中容易形成线性裂纹。而当矿物晶体与胶原纤维之间存在大量水分子时(范德华力/黏性剪切力),弥散损伤容易在骨组织中形成。对于中等结合界面的情况,骨组织中显微损伤的积累方式呈现着转换的趋势。

上面提到的3种界面间作用模式并不是凭空构想出来的,已经有不少学者通过各种实验的途径证实了上述作用模式的存在。Jaeger等^[9]通过固体核磁共振观测到,在骨组织中有有机物与无机物之间的距离非常短,他们认为胶原蛋白通过与矿物晶体表面上的钙离子相结合而紧密的与矿物晶体联系在一起。而Silver等^[10]则是确定了矿物晶体上的离子在胶原纤维的哪个区域与其相结合。Best等^[8]提出的模型与本文所研究的模型类似。在他们的模型中,矿物晶体环绕着胶原分子沉淀,而胶原分子上的负离子与矿物晶体表面上的钙离子直接相互作用。通过研究这种模型中显微损伤的发展方式,可以发现矿物晶体牢牢的与胶原纤维结合在一起,骨组织中倾向于形成线性裂纹(见图4)。

Wilson等^[12]则通过实验观察到,在矿物晶体与胶原纤维之间存在着薄薄的一层结构水分子。他们认为矿物晶体上的氢氧根离子通过氢键与邻近的水分子或者离子相互作用。此外,Bhowmik等^[27]、Buehler^[28]、Fritsch等^[11]也发现在矿物晶体表面覆盖着一层很薄的水分子层。通过研究矿物晶体-胶原纤维界面的力学行为,Best等^[8]以及Bhowmik等^[27]认为在界面的法向方向,氢键的作用占主导地位;而Buehler^[28]以及Fritsch等^[11]则认为在切向方向,范德华力起主要作用。本文的研究也考虑了上述的情况,模拟的结果表明:在显微损伤积累初期,矿物晶体与胶原纤维能够有限的紧密结合,故显微损伤有朝着线性裂纹的方式发展;但随着显微损伤的越积越多,矿物晶体与胶原纤维不能很好结合在一起,界面脱离的范围也越来越大,从而引入了更多的单元参与到能量耗散中来,骨组织中的损伤区域

也开始变大。因此,显微损伤的发展模式开始逐渐倾向于弥散损伤。

此外,如果矿物晶体与胶原纤维之间的距离超过了一个水分子的大小,则矿物晶体与胶原纤维的相互作用就会变得更弱。Currey^[13]和 Fantner 等^[14]提出了牺牲联结与潜在长度的概念,则体现了这种情况。本研究使用了范德华力和黏性剪切力来模拟界面间的相互作用,结果显示:在这种情况下,矿物晶体与胶原纤维非常容易脱离接触,越来越多的单元参与到了能量耗散中来,从而形成大片的损伤区域,显微损伤也散布在这片损伤区域中。因此,骨组织中容易形成弥散损伤。

本研究的另外一个特点是考虑了骨中材料的非均质特性对显微损伤发展的影响。通过随机场理论的方法建立了具有材料性质和空间变化特性的有限元模型。该方法基于相关性长度的概念^[25],而且使用的也是真实的实验数据^[26];因此,他很好地反映了材料性质在骨组织中的变化。研究结果表明:当材料属性的标准差比较小的时候(不超过15%),骨中材料属性的非均质性对显微损伤的发展几乎没有影响。在今后的研究中,还将继续探索大的材料属性标注差对显微损伤发展的影响。

虽然现在的研究说明了很多问题,但使用的模型还有很多不足之处。首先,在模型中胶原纤维被认为是均质的,而且是各向同性的。事实上,由于胶原纤维的特殊结构以及其矿化过程,其材料属性也是非均质的^[29],而且是各向异性的^[30]。其次,在定义黏性单元的力学行为的时候,使用了简单的双线性模型。这种模型对于复杂的界面间相互作用就不太适用了。而在矿物晶体与胶原纤维的相互作用中,可能还存在着基质流动或者分子间的滑移等现象。为了描述这些现象,需要更为精确的黏性单元模型。最后,二维的矿物质-胶原复合材料模型不能完全反映骨组织中的亚显微结构特性,因此,在以后的研究中,需要考虑更复杂的三维模型。

4 结论

本文通过在有限元模型中引入黏性单元,结合随机场理论以及概率损伤分析方法,研究了骨组织中矿物晶体与胶原纤维的相互作用对显微损伤扩展方式的影响。当矿物晶体与胶原纤维通过离子键紧

密结合时,显微损伤倾向于发展成为线性裂纹。而当矿物晶体与胶原纤维之间的距离较远时,显微损伤更容易发展成为弥散损伤。对于中等强度结合的矿物晶体-胶原纤维复合体,显微损伤的发展模式会随着显微损伤的积累从线性裂纹转变为弥散损伤。本研究的结果有助于理解骨组织中不同成分间的相互作用机制对骨后屈服变形中能量耗散过程的影响,从而进一步探索骨质疏松症以及老年性骨折的机理。

参考文献:

- [1] Vashishth D, Tanner KE, Bonfield W. Experimental validation of a microcracking-based toughening mechanism for cortical bone [J]. *J Biomech*, 2003, 36(1): 121-124.
- [2] 宋国路,于志锋,裘世静,等. 大鼠皮质骨上机械性显微损伤的修复机制研究[J]. *医用生物力学*, 2011, 26(3): 252-255. Song GL, Yu ZF, Qiu SJ, et al. Repairing mechanism of mechanical microdamage in the cortical bone of rats [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(3): 252-255.
- [3] Burr DB, Turner CH, Naick P, et al. Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone [J]. *J Biomech*, 1998, 31(4): 337-345.
- [4] Zioupos P. Accumulation of in-vivo fatigue microdamage and its relation to biomechanical properties in ageing human cortical bone [J]. *J Microscopy*, 2001, 201(Pt 2): 270-278.
- [5] Reilly GC. Observations of microdamage around osteocyte lacunae in bone [J]. *J Biomech*, 2000, 33(9): 1131-1134.
- [6] Wang XD, Bank RA, TeKoppele JM, et al. The role of collagen in determining bone mechanical properties [J]. *J Orthop Res*, 2001, 19(6): 1021-1026.
- [7] Dong XN, Guda T, Millwater HR, et al. Probabilistic failure analysis of bone using a finite element model of mineral - collagen composites [J]. *J Biomech*, 2009, 42(3): 202-209.
- [8] Best SM, Duer MJ, Reid DG, et al. Towards a model of the mineral-organic interface in bone: NMR of the structure of synthetic glycosaminoglycan- and polyaspartate-calcium phosphate composites [J]. *Magn Reson Chem*, 2008, 46(4): 323-329.
- [9] Jaeger C, Groom NS, Bowe EA, et al. Investigation of the nature of the protein-mineral interface in bone by solid-state NMR [J]. *Chem Mater*, 2005, 17(2): 3059-3061.
- [10] Silver FH, Freeman JW, Horvath I, et al. Molecular basis for elastic energy storage in mineralized tendon [J]. *Bio-*

- macromolecules, 2001, 2(3): 750-756.
- [11] Fritsch A, Hellmich C, Dormieux L. Ductile sliding between mineral crystals followed by rupture of collagen crosslinks: Experimentally supported micromechanical explanation of bone strength [J]. *J Theor Biol*, 2009, 260(2): 230-252.
- [12] Wilson EE, Awonusi A, Morris MD, *et al.* Highly ordered interstitial water observed in bone by nuclear magnetic resonance [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(4): 625-634.
- [13] Currey J. Sacrificial bonds heal bone [J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 699.
- [14] Fantner GE, Hassenkam T, Kindt JH, *et al.* Sacrificial bonds and hidden length dissipate energy as mineralized fibrils separate during bone fracture [J]. *Nature Mater*, 2005, 4: 612-616.
- [15] Rho JY, Kuhn-Spearing L, Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone [J]. *Med Eng Phys*, 1998, 20(4): 92-102.
- [16] Lees S. Mineralization of type I collagen [J]. *J Biophys*, 2003, 85(1): 204-207.
- [17] Katz JL, Ukraincik K. On the anisotropic elastic properties of hydroxyapatite [J]. *J Biomech*, 1971, 4(3): 221-227.
- [18] Gardner TN, Elliott JC, Sklar Z, *et al.* Acoustic microscope study of the elastic properties of fluorapatite and hydroxyapatite, tooth enamel and bone [J]. *J Biomech*, 1992, 25(11): 1265-1277.
- [19] Cassella JP, Barber P, Catterall AC, *et al.* A morphometric analysis of osteoid collagen fibril diameter in osteogenesis imperfecta [J]. *Bone*, 1994, 15(3): 329-334.
- [20] Olde Damink LH, Dijkstra PJ, VanLuyn MJ, *et al.* Changes in the mechanical properties of dermal sheep collagen during in vitro degradation [J]. *J Biomed Mater Res*, 1995, 29(2): 139-147.
- [21] Katz JL. Hard tissue as a composite material. I. Bounds on the elastic behavior [J]. *J Biomech*, 1971, 4(5): 455-473.
- [22] Cornec A, Scheider I, Schwalbe K. On the practical application of the cohesive model [J]. *Eng Fract Mech*, 2003, 70(14): 1963-1987.
- [23] Ji B. A study of the interface strength between protein and mineral in biological materials [J]. *J Biomech*, 2008, 41(2): 259-266.
- [24] Siegmund T, Allen MR, Burr DB. Failure of mineralized collagen fibrils: modeling the role of collagen cross-linking [J]. *J Biomech*, 2008, 41(7): 1427-1435.
- [25] Dong XN, Luo Q, Sparkman D, *et al.* Random field assessment of nanoscopic inhomogeneity of bone [J]. *Bone*, 2010, 47(6): 1080-1084.
- [26] Tai K, Dao M, Suresh S, *et al.* Nanoscale heterogeneity promotes energy dissipation in bone [J]. *Nature Mater*, 2007, 6(6): 454-662.
- [27] Bhowmik R, Katti KS, Katti DR. Mechanics of molecular collagen is influenced by hydroxyapatite in natural bone [J]. *J Mater Sci*, 2007, 42(21): 8795-8803.
- [28] Buehler MJ. Molecular nanomechanics of nascent bone: Fibrillar toughening by mineralization [J]. *Nanotechnology*, 2007, 18(29): 295102.
- [29] Minary-Jolandan M, Yu MF. Nanomechanical heterogeneity in the gap and overlap regions of type I collagen fibrils with implications for bone heterogeneity [J]. *Biomacromolecules*, 2009, 10(19): 2565-2570.
- [30] Yang L, van der Werf KO, Fitie CFC, *et al.* Mechanical properties of native and cross-linked type I collagen fibrils [J]. *Biophys J*, 2008, 94(6): 2204-2211.