

文章编号: 1004-7220(2021)04-0582-07

材料和孔隙率对可降解支架内骨形成的影响

高泽¹, 石志良¹, 李锋^{2*}, 张亚^{2*}

(1. 武汉理工大学机电工程学院, 武汉 430070; 2. 华中科技大学同济医学院, 武汉 430030)

摘要:目的 研究可降解支架植入人体后的骨修复,不同材料和孔隙率对支架内骨形成的影响。方法 根据骨折愈合自然反应机理,运用有限元方法,结合支架几何结构,搭建以材料降解曲线和骨重建控制方程为基础的计算耦合模型。通过这一平台,选择5种材料、4种孔隙率的支架代表性体积元进行计算模拟分析,并通过骨密度和支架最大应力反映这一动态过程。结果 材料弹性模量对支架内骨组织生长的影响较大,材料弹性模量越小,骨形成量越大,但会对支架的力学性能造成较大影响。较高孔隙率的支架刚度小,能够更好地促进骨组织形成,但同时也会破坏支架的力学稳定性。结论 根据不同年龄、性别和部位骨组织的性能需求,为可降解多孔骨支架的材料和孔隙率选择、结构设计以及临床应用提供个性化参考和计算依据。

关键词: 支架; 孔隙率; 骨形成; 骨密度

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.04.013

The Effect of Materials and Porosity on Bone Formation of Degradable Scaffolds

GAO Ze¹, SHI Zhiliang¹, LI Feng^{2*}, ZHANG Ya^{2*}

(1. School of Mechanical and Electrical Engineering, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China;
2. Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Objective To study the effect of different materials and porosities on bone formation in the scaffold after implantation of the degradable bone scaffold into human body. **Methods** According to natural reaction mechanism of fracture healing, the finite element method was used, combined with geometry of the scaffold, to establish a computationally coupled model based on material degradation curve and bone reconstruction control equation. Through this platform, representative volume elements of the scaffold with five kinds of materials and four types of porosities were selected for calculation and analysis, and dynamic process was reflected by bone mineral density (BMD) and maximum stress of the scaffold. **Results** The elastic modulus of the materials had a greater influence on growth of bone tissues in the scaffold. The smaller elastic modulus of the materials would lead to the greater amount of bone formation, but it would also have a greater impact on mechanical properties of the scaffold. The scaffold with higher porosity had lower rigidity, which could better promote formation of bone tissues, meanwhile it would also destroy mechanical stability of the scaffold. **Conclusions** According to performance requirements for different age, gender and location of bone tissues, personalized reference and calculation basis for selection of materials and porosity, structural design and clinical application of degradable porous bone scaffolds can be provided.

Key words: scaffold; porosity; bone formation; bone mineral density (BMD)

收稿日期: 2020-06-30; 修回日期: 2020-08-27

基金项目: 国家重点研发计划项目课题(2018YFB1105503)

通信作者: 李锋, 教授, E-mail: lifengmd@ hust.edu.cn; 张亚, 博士研究生, E-mail: tjzja0442@163.com

* 为共同通信作者

发生骨折、骨肿瘤等疾病时,常常会导致骨缺损,少量的骨缺损可以通过骨组织自我修复,但大段的骨缺损必须通过移植供体来促使骨骼修复。对此,研究者开发了可降解多孔骨支架,将其运用在骨科移植领域^[1]。可降解多孔骨支架由生物降解材料以三维贯通支架为主要形式构建,在骨修复治疗中起短暂力学支撑作用,愈后降解排除,引导受损骨组织再生^[2-3]。在理想情况下,支架的材料降解速率应该与骨形成速率相匹配,以保证支架和骨耦合系统的稳定,并促使骨组织不断向内生长^[4]。根据 Wolff 定律,在体内的力学微环境中,身体活动引起的剪应力使得成骨细胞和破骨细胞在支架表面堆积,骨组织随之生长。在这一过程中,支架的材料和孔隙率是影响支架内骨形成的重要因素^[5-6]。因此,如何有效地去分析这两个因素与骨形成的关系和揭露背后的深层次原因,对于可降解骨支架的材料选择、设计和优化,以及临床运用具有重要作用。而在目前的研究背景下,一方面,缺乏足够的试验条件进行细致的研究,风险和试验成本太高;另一方面,体外或体内实验难以定量地描述支架材料、孔隙率与骨形成的关系。因此,数值模拟为研究支架降解与骨形成的时变耦合提供了一种有效的模拟试验途径。通过建立数学模型结合有限元方法来分析这一问题,是代替实际临床试验的有效手段。

Adachi 等^[7]最早提出了一个框架,通过骨组织再生的三维计算模拟,包括支架降解和新骨形成,优化设计多孔支架微结构;但是该框架骨重建算法较简单,表现不够全面。Gorritz 等^[8]开发了一个计算模型,以便同时分析支架降解和骨形成,利用降解模型和力学调节的骨组织再生模型以预测支架内的组织再生;该算法缺乏对整个支架降解和骨形成过程的直观表现。Quan 等^[9]通过机械应力调节的降解算法对支架降解进行建模,采用有限元方法,以运动持续时间和运动强度为代表的机械刺激,对耦合支架降解和骨形成的影响进行数值研究;该算法没有表现出骨细胞吸附在支架表面的状态,没有体现自然愈合的过程。上述研究仅仅是考虑单一材料,不同的材料差别很大,缺乏针对性;也未考虑到支架植入人体后,支架降解与成骨的自然恢复过程;且没有定量地展现材料降解和骨形成过

程中成骨量的变化。

针对以上问题,利用 Adachi 等^[7]的框架思路,本文提出一个耦合计算模型。在支架植入人体内微环境的背景下,根据骨折愈合后的自然反应机理,将钙-磷基陶瓷的降解实验曲线、骨重建控制方程与支架的结构结合起来,通过有限元方法计算骨形成变化量,对比研究不同材料和孔隙率下支架中骨密度(bone mineral density, BMD)的变化情况。通过该数值计算平台,为可降解多孔骨支架的材料和孔隙率选择、结构设计以及临床应用提供个性化参考和计算依据。

1 方法

骨组织长入受到各种因素的影响,本算法简化骨组织生长的自然状态,仅考虑成骨细胞和破骨细胞的作用效果,研究力学环境中支架内的骨形成。

1.1 生物陶瓷降解

作为可降解骨支架一种常用的生物材料,钙-磷基生物陶瓷和人体骨骼中无机物成分磷酸钙极为相似,不仅具有良好的生物相容性,足够的刚度和强度,并且还具有良好的生物降解、骨传导和骨诱导的特性,得到广泛的研究,其中 β -磷酸三钙(β -TCP)复合材料支架应用最为深入^[10]。钙-磷基生物陶瓷骨支架植入后,支架吸水膨胀导致表面产生细微裂缝,部分陶瓷晶粒的连接部分中断,外形不规则或缺损^[11]。周围的破骨细胞和巨噬细胞,不断释放酶来降低局部 pH 以促进降解,巨噬细胞则对其中的小颗粒进行包裹吞噬,破骨细胞则溶解不符合力学需要的材料^[12]。因此,从降解作用机理上看,植入体内的钙-磷基支架在降解过程中,构成支架的材料从表面被破骨细胞和巨噬细胞层层剥离,几何结构上表现为从支架材料接触边缘到中心的体积逐渐减少。

鉴于生物陶瓷在体内降解过程的复杂性,涉及物理、化学和生物等方面,很难像聚合物材料那样用一个降解方程来描述。材料降解实验是分析降解过程的有效方法,可以对不同复合材料类型的支架进行针对性的研究。根据 Ma 等^[13]提供的生物玻璃(bioglass, BG)增强型 β -TCP 复合陶瓷支架降解数据,分别命名含量 20% BG 的 β -TCP 支架为 β -TCP/BG20,含量 15% BG 的 β -TCP 支架为 β -

TCP/BG15, 含量 10% BG 的 β -TCP 支架为 β -TCP/BG10, 含量 5% BG 的 β -TCP 支架为 β -TCP/BG5, 无 BG 纯 β -TCP 支架为 S1。 β -TCP/BG20、 β -TCP/BG15、 β -TCP/BG10、 β -TCP/BG5、S1 的弹性模量分别为 208.5、160、83.87、77.12、377.41 MPa。上述 5 种支架的降解拟合函数如下:

$$W_{\text{loss}} = [0.02118\exp(0.03349 \times t) - 0.02115\exp(-1.746 \times t)] \times 100 (\%) (1)$$

$$W_{\text{loss}} = [0.018\exp(0.026 \times t) - 0.01912\exp(-0.29 \times t)] \times 100 (\%) (2)$$

$$W_{\text{loss}} = [0.01096\exp(0.03009 \times t) - 0.01154\exp(-0.219 \times t)] \times 100 (\%) (3)$$

$$W_{\text{loss}} = [0.007786\exp(0.033 \times t) - 0.008396\exp(-0.2267 \times t)] \times 100 (\%) (4)$$

$$W_{\text{loss}} = [0.006972\exp(0.33 \times t) - 0.00765\exp(-0.3155 \times t)] \times 100 (\%) (5)$$

式中: W_{loss} 为材料失重的百分比; t 为迭代时间。

5 种材料实验数据和拟合曲线如图 1 所示。

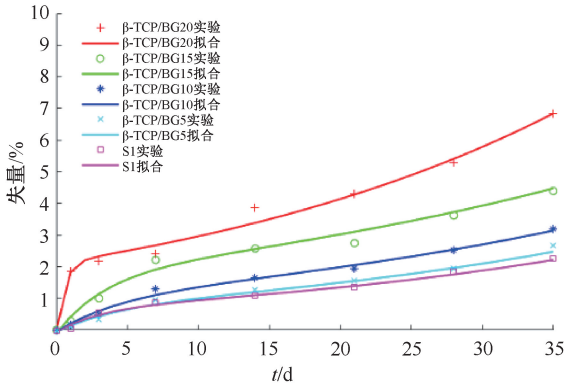


图1 材料实验数据和拟合曲线

Fig.1 Experimental data and fitting curve of materials

1.2 骨重建模型

自 Wolff 定律被发现以来,力学环境和骨组织结构之间的关系就被深入研究。骨重建适应性弹性理论将应力、应变或应变能这些量作为重建的力学因素^[14]。Fyhrie 等^[15]最早提出了一种预测骨骼适应性的方法。在这种情况下,假设骨骼是一种自我优化的材料,可以根据其应力或应变状态适应其方向和密度。Turne 等^[16]提出一种力学稳态模型,这种外界刺激以应变能密度为参考,根据应变能密度的变化来调节骨的生长:

$$\frac{d\rho}{dt} = B(S - K) \quad (6)$$

式中: ρ 为骨表观密度; B 为骨重建速率; S 为外界力学刺激, $S = \text{SED}/\rho$ 。SED 为应变能密度, K 为力学刺激的参考值。当 $S - K \neq 0$ 时,骨发生重建。后来引入了死区概念,即力学刺激值 $S = K(1 \pm s)$ 之间时,骨重建停止;当 $S > K(1 + s)$ 时,表现为骨形成;当 $S < K(1 + s)$ 时,表现为骨吸收。即,

$$\frac{d\rho}{dt} = B[S - K(1 \pm s)] \quad (7)$$

式中: 骨的表现密度 $d\rho/dt$ 随时间变化率呈线性关系,而实际不同性别、年龄层和人体不同部位骨骼的生长变化都是非线性,而且在骨组织重建过程中也一直变化^[17]。因此,根据实际骨组织重建速率引入 $B(t)$ 来表现这种非线性的变化过程,骨骼空间内部不同位置的刺激生长影响也是非线性:

$$B(t) = \begin{cases} B_{\min} e^{\alpha t}, & t < t_{\alpha} \\ \frac{B_{\max} - B_{\min}}{e^{0.02(t-t_{\alpha})}} + B_{\min} & t \geq t_{\alpha} \end{cases} \quad (8)$$

$$f_i(r) = e^{-r_i/R} \quad (9)$$

式中: t_{α} 为 $B(t)$ 变化的转折时间点,在 t_{α} 时骨重建速率达到最大; B_{\max} 、 B_{\min} 分别为骨重建速率最大和最小值, $\alpha = \ln(B_{\max}/B_{\min})/t_{\alpha}$; r_i 为刺激 i 到所定义无干扰点的距离; R 为参考影响距离。综上所述,得出骨重建控制方程为:

$$\frac{d\rho(x, t)}{dt} = B(t) \{f_i(r) [S - K(1 \pm s)]\} \quad (10)$$

1.3 耦合计算模型

为了更好地研究支架降解与骨形成时变耦合的过程,把组成支架的最小单元结构定义为代表性体积元(representative volume cell, RVC),通过体积元把支架材料部分和骨组织部分结合起来,建立相关特性与单元几何结构之间的关系,以这样一个动态的物理模型来表现支架局部结构的实时变化。

支架植入人体后的变化情况,可以看作是骨折自然愈合的恢复过程,自然愈合反应的阶段可以概括为休止期、激活期、吸收期、转换期、形成期^[18]。参考这一过程,在计算模型中引入休眠区的概念,在 $t < t_s$ 时,支架处于愈合反应的休止期和激活期,原始多向间充质细胞或原始成纤维细胞通过某些因素的刺激转化为成骨细胞,通过骨传导作用均匀

沉积在支架表面,为骨重建做好准备。在 $t = t_s$ 时,支架各处的骨组织达到最小 BMD,人体中 BMD 范围为 $0.10 \sim 1.74 \text{ g/cm}^3$, t_s 在术后 2~3 d。

以体积元的形式建立起支架降解和骨形成的时变耦合计算模型,其耦合算法流程如图 2 所示。

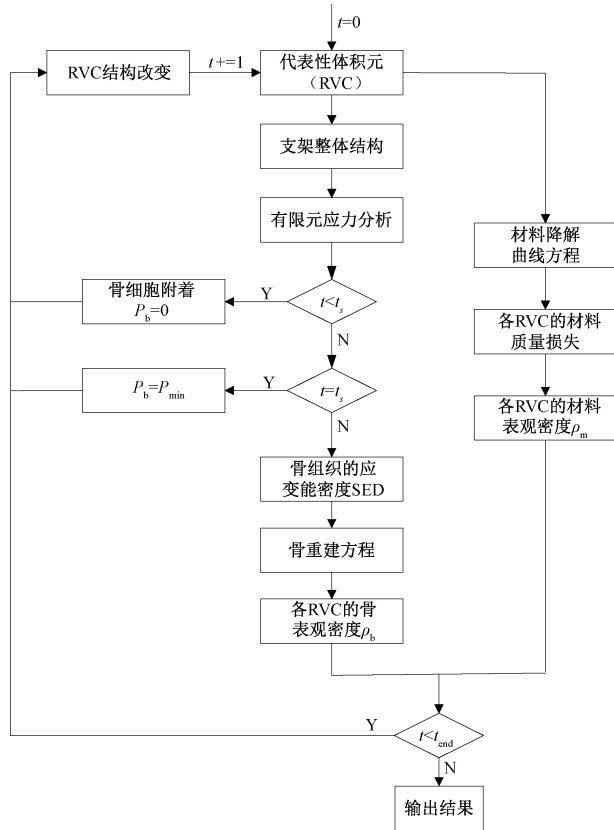


图 2 支架降解与骨形成耦合算法流程

Fig.2 Flow chart of coupling algorithm for scaffold degradation and bone formation

支架植入后经过有限元分析,根据骨愈合的自然反应时间,在 $t < t_s$ 时,骨细胞在支架表面增殖分化;当达到 $t > t_s$ 时,开始进行骨重建,得到下一阶段骨的表观密度(ρ_b),根据材料降解曲线得到支架表观密度(ρ_m),将两个数据计算后代入支架的几何数据,重新构建支架的几何结构,进行下一次迭代直至截止时间(t_{end})。

1.4 实例计算

采用由立方体结构的代表性体积元周期性构建的支架结构,利用 COMSOL Multiphysics 5.4 软件计算模拟支架在单轴压缩载荷下的变化过程(见图 3)。每个体积元记录了时变耦合过程中支架变

化的状态,包括材料的降解和骨形成以及相应的力学特性。在整个骨修复过程中,所有材料属性均假定为各向同性和线弹性,支架底部固定,施加垂直面载荷,体积元的孔隙率进行自由设定,边长 1 mm,在对支架施加轴向 1 MPa 压力,进行 5 周的迭代计算,其输入参数见表 1。

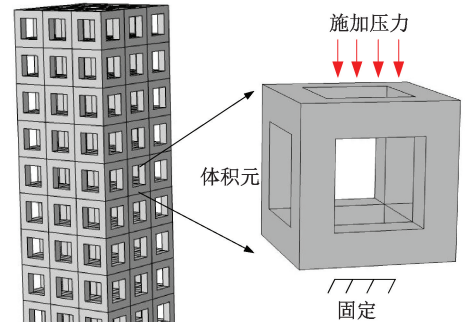


图 3 体积元有限元模型

Fig.3 Finite element model of volume cell

表 1 模型中输入参数

Tab.1 Input parameters in the model

参数	取值
松质骨弹性模量, E_b /MPa	500
骨泊松比, P_b	0.35
皮质骨骨密度, ρ_b /($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	1.74
材料泊松比, ν	0.2
材料密度, ρ_m /($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	3.07
最大骨重建速率, B_{max} /[($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$) ² · (MPa · d) ⁻¹]	0.15
最小骨重建速率, B_{min} /[($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$) ² · (MPa · d) ⁻¹]	0.05
转折时间点, t_a /d	7
力学刺激参考, K /($\text{mJ} \cdot \text{g}^{-1}$)	0.5
死区, s	0.1
影响距离参考, R	6
休眠期, t_s /d	2

2 结果

在支架降解和骨形成时变耦合模型中,先对 5 种材料构成的支架进行模拟计算,再对不同孔隙率的体积元进行对比研究,通过 BMD 和最大应力来表现支架植入后的变化情况,并探究其中的成因。

2.1 支架降解与骨形成迭代过程

图4所示为 β -TCP/BG20材料、孔隙率60%的立方体体积元在5周的时间内迭代过程。可见支架状态在迭代变化过程中不断变化,材料降解被破骨细胞吞噬,其第1、2、3、4、5周结束时被吸收的比例分别为2.41%、3.87%、4.29%、5.29%、6.84%;骨组织附着在支架表面,成骨细胞不断生长,其第1、2、3、4、5周结束时支架内BMD分别为0.171 0、0.254 3、0.295 7、0.331 9、0.367 9 g/cm^3 ,两者呈现一种同步替代的状态。

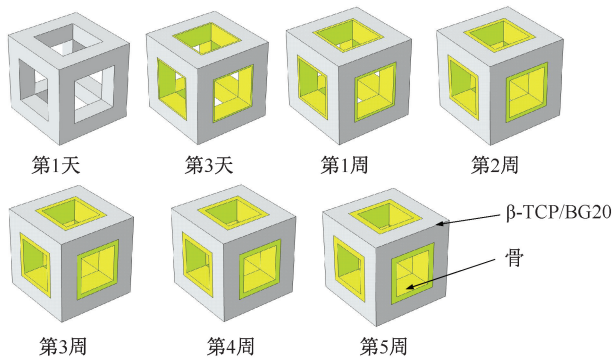
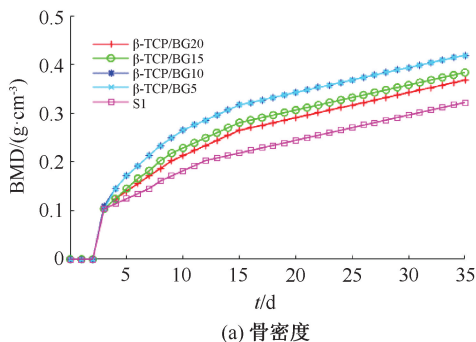


图4 支架降解与骨形成耦合状态迭代过程

Fig.4 Iterative process of the coupling state of scaffold degradation and bone formation

2.2 不同材料的支架内骨形成的变化

对比研究不同材料支架内骨组织生长的变化情况,采用 β -TCP/BG20、 β -TCP/BG15、 β -TCP/BG10、 β -TCP/BG5和S1构成的支架。骨支架孔隙率在60%~90%时,有利于人体骨组织的生长,考虑到支架的力学稳定性,故选定孔隙率为60%的立方体体积元进行植入人体后的模拟计算。5种材料体



(a) 骨密度

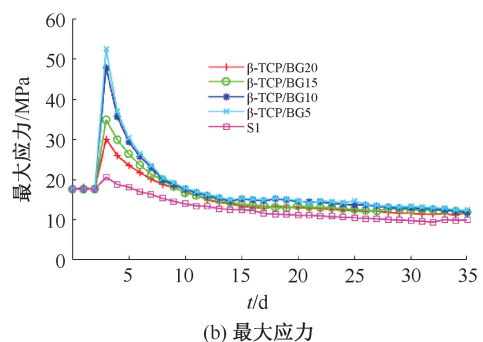
积元迭代过程中BMD和最大应力变化曲线如图5所示。

图5(a)证明不同材料的支架成骨效能不同。自骨组织开始长入,5种材料支架内骨长入速率就表现各异, β -TCP/BG5与 β -TCP/BG10构成的支架内骨长入速率几乎一致,主要原因是这两种材料降解速率和弹性模量也趋近一致;而其他材料支架内骨长入速率为 β -TCP/BG15 $>$ β -TCP/BG20 $>$ S1,2周后骨长入速率保持1个稳定值。5周后, β -TCP/BG5和 β -TCP/BG10两者骨组织生长的程度基本一致,成骨效果最好,可以达到0.4 g/cm^3 ; β -TCP/BG15和 β -TCP/BG20在同一程度(0.35~0.4 g/cm^3),差距不大;S1成骨量最小,BMD只有0.321 85 g/cm^3 。

从图5(b)可以看出,在第3 d骨组织开始长入后,体积元结构变化使得所受最大应力快速上升达到顶点,然后随着BMD的逐渐提高,应力也在慢慢变小,2周后都小于体积元最初应力,5周后应力大小为 β -TCP/BG5 $>$ β -TCP/BG10 $>$ β -TCP/BG15 $>$ β -TCP/BG20 $>$ S1。其中,S1应力曲线变化最为平缓,应力幅值也是最小; β -TCP/BG5和 β -TCP/BG10两者应力曲线变化最为激烈,应力幅值也最大; β -TCP/BG15和 β -TCP/BG20处于中间水平。

2.3 不同孔隙率的支架内骨形成变化

β -TCP/BG20材料的降解速率最高,植入体内力学稳定性好,故选定 β -TCP/BG20材料,以孔隙率 $P=50\%$ 、60%、70%和80%的立方体体积元为例,对比研究不同孔隙率对骨形成量的影响,支架迭代过程中BMD和最大应力变化曲线如图6所示。



(b) 最大应力

图5 不同材料体积元迭代过程中骨密度和最大应力变化曲线

Fig.5 Curves of bone mineral density and maximum stress during the iteration of volume cell of different materials (a) Bone mineral density, (b) The maximum stress

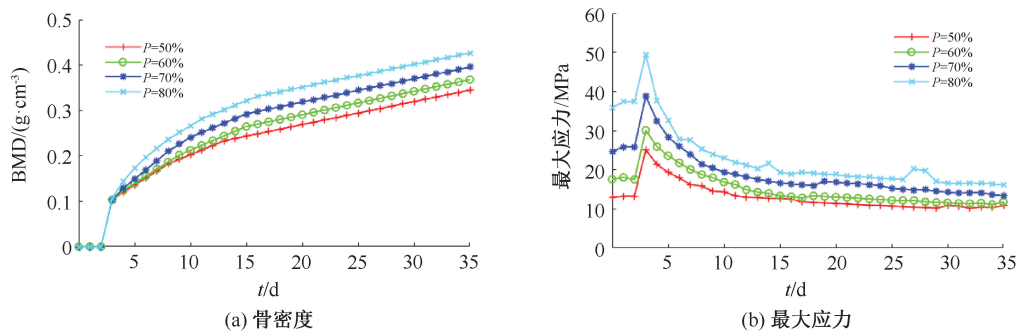


图6 不同孔隙率的体积元迭代过程中骨密度和最大应力变化曲线

Fig.6 Curves of bone mineral density and maximum stress during the iteration of volume cell with different porosities (a) Bone mineral density, (b) The maximum stress

从图6(a)可以看出,4种孔隙率支架的骨形成速率在骨组织开始长入最高,然后随时间慢慢降低,2周后达到稳定值。支架的孔隙率越高,越有利于骨组织的长入,计算模拟的结果也证明了这一点。5周后, $P=80\%$ 、 70% 、 60% 、 50% 支架的BMD分别为 0.4268 、 0.3954 、 0.3679 、 0.3448 g/cm^3 ,不同孔隙率的支架骨形成量差距较大。

从图6(b)可以看出,4种孔隙率支架的应力曲线在骨组织开始长入时应力最高, $P=80\%$ 、 70% 、 60% 、 50% 支架应力分别为 49.4536 、 38.7770 、 30.1079 、 25.1169 MPa,然后随着BMD提高逐渐降低。在0时刻,孔隙率的不同导致初始应力差别很大,孔隙率越大,应力越大,在迭代过程中,基本保持这一趋势,但差距在慢慢缩小。

3 讨论

可降解骨支架植入人体后,骨组织长入受到多方面的因素影响,本文着重考虑力学环境下支架材料和孔隙率对骨形成的影响。从计算模拟的结果可以看出,构成支架的材料促进成骨效果越好,支架所受应力幅值也越大,应力变化曲线也最为激烈;支架孔隙率越大,骨组织长入程度越高,所受应力幅值也越大,应力变化曲线也最为激烈。

根据Wolff定律,骨组织能用最少的骨量来满足运动所需的骨强度,体内骨组织的形成、发展方式与其所受的应力有关,骨所受应力的大小直接影响新骨生长的速率。在支架降解和新骨生长逐渐交替的过程中,5种材料的弹性模量都不一样,在骨组织弹性模量大于材料弹性模量的情况下,支架材

料和原骨组织弹性模量差别越大,在受到同等载荷时,成骨细胞受到的应力刺激就越明显,骨组织长入程度越快。对于同种材料、不同孔隙率的支架,其刚度并不一样,使得骨组织受到的应力刺激水平也不一样,导致骨组织的成形量也不一样,孔隙率越高,骨组织长入越快,但同时所受应力也是越大,对支架力学稳定性造成的影响也是越大。因此,提高支架内骨形成量的措施可以通过适当降低材料的弹性模量或者降低支架结构的刚度来实现,但降低太多会导致应力太高,影响支架的力学稳定性。

支架植入人体后,材料降解和骨骼重塑过程非常复杂,涉及一系列因素,例如材料成分、支架形状、人体微环境和物质运输等。借鉴骨折愈合自然反应,通过对破骨细胞和成骨细胞的活动进行建模简化这一过程,利用力学刺激来实现这两种细胞的活动,并利用支架几何结构来表现骨骼从外向支架内生长的过程。考虑到骨组织长入之间内部这个自然现象,和伴随而来的结构不断变化,并且需要通过有限元方法去不断迭代分析,本文采用简化的模型支架,存在一定的局限性,没有考虑支架结构对骨形成的影响。但本文仍然为不同材料和不同孔隙率支架植入人体后的研究提供了一个计算模拟平台,对于材料研究和孔隙率选择有实际参考意义。随着该计算模型的不断改进,不仅可以对更多支架结构类型进行植入体内后的模拟计算研究,还可以帮助优化可降解骨支架的设计。

4 结论

本文根据骨折愈合自然反应机理,将钙-磷基陶

瓷的降解曲线、骨重建控制方程与支架的几何结构结合起来,利用有限元方法建立支架植入后的骨形成计算模拟平台,以更好了解支架动态修复骨的过程,并对比研究不同材料和不同孔隙率对骨形成的影响。本文结果表明,材料弹性模量对支架内骨组织生长的影响较大。材料弹性模量越差于骨组织,骨形成量越大,但会对支架的力学性能造成较大影响。较高孔隙率的支架刚度差,能够更好地促进骨组织的形成,但同时也会破坏支架的力学稳定性。

参考文献:

- [1] 郭新路,刘蓉,王永轩.仿骨小梁力学性能的多孔结构拓扑优化设计[J].医用生物力学,2018,33(5):402-409.
GUO XL, LIU R, WANG YX. Topology optimization of bionic porous structure based on biomechanical properties of trabecular bone [J]. J Med Biomech, 2018, 33(5): 402-409.
- [2] MADRID APM, VRECH SM, SANCHEZ MA, *et al.* Advances in additive manufacturing for bone tissue engineering scaffolds [J]. Mater Sci Eng C, 2019, 100: 631-644.
- [3] 刘昌胜.硬组织修复材料与技术[M].北京:科学出版社,2014:213-214.
- [4] AMINI AR, LAURENCIN CT, NUKAVARAPU SP. Bone tissue engineering: Recent advances and challenges [J]. Crit Rev Biomed Eng, 2012, 40(5): 363-408.
- [5] ZHANG L, YANG GJ, JOHNSON BN, *et al.* Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair [J]. Acta Biomater, 2018, 84: 16-33.
- [6] D ÍEZ-ESCUADERO A, ESPANOL M, Beats S, *et al.* *In vitro* degradation of calcium phosphates: Effect of multiscale porosity, textural properties and composition [J]. Acta Biomater, 2017, 60: 81-92.
- [7] ADACHI T, OSAKO Y, TANAKA M, *et al.* Framework for optimal design of porous scaffold microstructure by computational simulation of bone regeneration [J]. Biomaterials, 2006, 27(21): 3964-3972.
- [8] GORRIZ C, RIBEIRO F, GUEDES JOSÉ M, *et al.* A biomechanical approach for bone regeneration inside scaffolds [J]. Procedia Eng, 2015, 110: 82-89.
- [9] 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/OL]. Comput Biol Med, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2019.103588>.
- [10] 杜朝,姜浩,曹怡,等.3D打印 β -TCP多孔复合支架的力学和生物学特性[J].医用生物力学,2018,33(3):234-239.
DU C, JIANG H, CAO Y, *et al.* Mechanical properties and biological characteristics of the porous 3D-printed β -TCP composite scaffolds [J]. J Med Biomech, 2018, 33(3): 234-239.
- [11] STASTNY P, SEDLACEK R, SUCHY T, *et al.* Structure degradation and strength changes of sintered calcium phosphate bone scaffolds with different phase structures during simulated biodegradation *in vitro* [J]. Mater Sci Eng C, 2019, 100: 544-553.
- [12] SHEIKH Z, ABDALLAH MN, HANAFI AA, *et al.* Mechanisms of *in vivo* degradation and resorption of calcium phosphate based biomaterials [J]. Materials, 2015, 8(11): 7913-7925.
- [13] MA Y, DAI HL, HUANG XL, *et al.* 3D printing of bioglass-reinforced β -TCP porous bioceramic scaffolds [J]. J Mater Sci, 2019, 54: 10437-10446.
- [14] 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.
LEI ZJX, WANG DM, WANG CJ, *et al.* The effect of different mechanical stimuli on numerical simulation of bone remodeling [J]. J Med Biomech, 2015, 30(4): 299-303.
- [15] FYHRIE DP, CARTER DR. A unifying principle relating stress to trabecular bone morphology [J]. J Orthopaed Res, 1986, 4(3): 304-317
- [16] TURNER CH, ANNE V, PIDAPARTI RMV. A uniform strain criterion for trabecular bone adaptation: Do continuum-level strain gradients drive adaptation? [J]. J Biomech, 1997, 30(6): 555-563.
- [17] GONG H, ZHU XH. The numerical simulation of osteophyte formation on the edge of the vertebral body using quantitative bone remodeling theory [J]. Joint Bone Spine, 2006, 73(1): 95-101.
- [18] JONES MS, WATERSON B. Principles of management of long bone fractures and fracture healing [J]. Surgery, 2020, 38(2): 91-99.