

文章编号: 1004-7220(2025)02-0477-08

# 3D 打印干骺端骨修复支架的生物力学优化设计

武琦<sup>1</sup>, 李小康<sup>1</sup>, 汤臻<sup>1</sup>, 郑增辉<sup>1</sup>, 曹鹏飞<sup>1</sup>, 徐峰<sup>2\*</sup>, 郭征<sup>1\*</sup>

(1. 空军军医大学第二附属医院 骨科, 西安 710038; 2. 西安交通大学 仿生工程与生物力学研究所, 西安 710049)

**摘要:** 恶性骨肿瘤手术切除常导致下肢长骨干骺端骨缺损。干骺端的形态异型性是传统治疗方法难以匹配目标缺损区域的原因。3D 打印钛金属骨修复支架因其能够实现良好的外形匹配并提供足够的力学支撑, 成为目前临床上有效的干骺端骨缺损治疗手段, 然而现有常用骨支架难以精准匹配骨缺损部位生物力学环境, 导致支架内部骨长入并不理想, 术后假体松动断裂时有报道。骨作为一种高度力学敏感的器官, 其命运受力学信号调节。因此, 从生物力学角度出发进行骨支架设计以实现骨修复支架与骨缺损部位的力学适配, 是影响骨缺损重建成败的关键因素。本文主要介绍干骺端骨缺损修复力学影响因素及与骨生物力学适配 3D 打印钛金属骨修复支架设计的研究进展, 为骨支架的生物力学优化设计提供理论参考。

**关键词:** 骨生物力学; 干骺端; 骨修复; 多孔支架; 梯度设计

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2025.02.031

## Biomechanically Optimized Design of Three-Dimensional-Printed Metaphysis Bone Repair Scaffolds

WU Qi<sup>1</sup>, LI Xiaokang<sup>1</sup>, TANG Zhen<sup>1</sup>, ZHENG Zenghui<sup>1</sup>, CAO Pengfei<sup>1</sup>, XU Feng<sup>2\*</sup>, GUO Zheng<sup>1\*</sup>

(1. Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Airforce Military Medical University, Xi'an 710038, China; 2. Bioinspired Engineering and Biomechanics Center (BEBC), Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

**Abstract:** Surgical intervention for malignant bone tumors frequently results in bone defects located at the metaphysis of the long bones in the lower extremities. The morphological heterogeneity of the metaphysis poses significant challenges for conventional treatment methods to adequately conform to the defect area. The utilization of three-dimensional (3D)-printed titanium bone repair scaffolds has emerged as an effective reconstructive approach for metaphyseal bone defects, as these scaffolds offer precise shape conformity and provide adequate mechanical support. However, the current commonly used scaffolds do not adequately replicate the biomechanical environment of bone defects, resulting in suboptimal bone ingrowth within the scaffolds and subsequent prosthesis loosening and failure post-operation. Bone is a highly force-responsive organ, and its fate is regulated by biomechanical signals. Consequently, designing scaffolds with consideration of biomechanical principles to ensure mechanical compatibility between the scaffolds and the bone defect sites is a critical factor influencing the success of bone defects reconstruction. This review primarily introduces the biomechanical factors influencing bone defect repair and the advancements in designing 3D-printed titanium bone repair scaffolds

收稿日期: 2024-10-08; 修回日期: 2024-11-21

基金项目: “十四五”国家重点研发计划项目 (2023YFC2412600), 国家自然科学基金面上项目 (82372124)

通信作者: 郭征, 主任医师, 教授, E-mail: guozheng@fmmu.edu.cn; 徐峰, 教授, E-mail: fengxu@mail.xjtu.edu.cn

\* 为共同通信作者

biomechanically matched with bones, offering theoretical guidance for scaffold design and preparation.

**Key words:** bone biomechanics; metaphysis; bone repair; porous scaffolds; gradient design

下肢长骨干骺端是恶性骨肿瘤好发部位,手术切除常导致干骺端骨缺损。干骺端的形态异型性和复杂力学特性是传统重建方法难以匹配目标缺损区域的原因<sup>[1]</sup>。随着3D打印技术的快速发展,3D打印多孔植入物因其可以提供个体化匹配修复和三维骨长入孔隙而成为长骨干骺端骨缺损修复的重要植骨材料。3D打印骨植入物材料来源多样,包括金属、高分子、钙磷人工骨。受力学强度影响,目前以金属3D打印植入物,尤其是钛合金材料应用最为广泛,成为大段骨缺损修复的重要手段。尽管3D打印钛合金植入物取得良好的生物稳定效果,但部分植入物因骨长入不良、骨吸收等导致的植入失败也有报道<sup>[2]</sup>。围绕3D打印多孔植入物骨融合修复效果提升的问题,一方面是从生物学功能的角度,即植入物的成分、表面修饰和生物活性等方面进行探索,改善支架骨长入<sup>[3]</sup>。另一方面,则是从生物力学角度,设计制备与宿主骨力学环境相匹配的仿生3D打印多孔支架材料,恢复骨力学生物学响应以达到骨修复效果。本文重点从生物力学适配3D打印钛合金骨修复支架设计角度进行综述,以期力学仿生支架的设计制备提供理论参考。

## 1 下肢长骨干骺端生物力学

### 1.1 下肢长骨干骺端生物力学特点

骨生物力学是一门研究应力对骨内组织、细胞以及分子结构产生的生物学效应的科学。骨是一种具备强大适应性和进化性的高度力学刺激敏感器官,能够持续整合周围力学信号,进而调整自身特性<sup>[4]</sup>。Wolff于19世纪初最早描述了外部作用力对骨骼的生物学效应<sup>[5]</sup>,如果骨骼没有得到足够的应力负荷,例如长期卧床,其骨量和骨密度就会下降;相反,高强度冲击训练会增加骨骼密度,表明骨的形态与其周围生物力学环境密切相关<sup>[6-7]</sup>。下肢长骨是人体重要的承重骨,干骺端是指长骨骨干与骨骺的移行区,其结构受局部力学影响尤为明显。为适应关节活动的灵活性和不同关节角度下干骺端力学环境的复杂性,干骺端形态也具有异型

性<sup>[8]</sup>。从解剖结构上看,由于干骺端近关节区,其表现为近骨干端细而近关节端膨胀的不规则形态。从内部结构上看,从内部松质骨到外部皮质骨,其密度逐渐增加,且与骨干区域相比,干骺端具有逐渐增多的松质骨结构和逐渐减少的皮质骨结构,导致其弹性模量和抗压强度略低于骨干区域,这均便于应力向更宽的关节面传递<sup>[9]</sup>,但同时这种复杂的解剖形态和力学环境导致了骨修复支架难以匹配骨缺损部位生物力学特性。

### 1.2 生物力主导骨修复的细胞行为

为了解释外部力的生物学效应,Ingber<sup>[10]</sup>通过构建力学模型,将“拉张整体”的概念引入生物体中,他认为在细胞中,作为一个动态机器,细胞骨架从施加到细胞的外力微环境中收集刺激,然后通过分子组份上产生张力或压缩力来产生响应。在骨组织中,间充质干细胞、骨细胞、成骨细胞以及破骨细胞等多种细胞对力学刺激十分敏感。其中,骨细胞的作用最重要<sup>[11-12]</sup>。骨细胞直接暴露于基质变形和流体剪切应力(fluid shear stress, FSS)等力学刺激,当骨基质受力变形时,骨细胞腔隙可以作为应变集中器来促进骨细胞力学感知<sup>[13]</sup>。随后骨细胞通过力学转导将这些力学信号转化为与成骨细胞和破骨细胞信息交流,并指导骨修复的生化信号<sup>[14]</sup>。骨内细胞能够响应的生物力学刺激主要有应力、细胞外基质黏弹性、细胞外基质刚度,在骨组织特性、骨形态发生、愈合以及再生修复过程中均发挥了至关重要的作用<sup>[15]</sup>。应力是指物体在外力作用下,内部单位面积上产生的抵抗外力的附加作用力,是影响骨命运最重要的生物力学特性之一,包括压缩应力、拉伸应力以及FSS<sup>[16]</sup>。研究发现,4 cN/mm<sup>2</sup>压缩应力有利于细胞成骨分化。因此,研究者通过设计低弹性模量骨支架以提高支架内部细胞感受的压缩应力,并观察到支架内部骨长入的增加<sup>[17]</sup>。此外,5%循环拉伸能够有效改善骨缺损愈合<sup>[18]</sup>。临床上常用的牵张成骨技术,便是对可控的拉伸应力促进骨修复的有效应用<sup>[19]</sup>。而FSS是指骨中流体以不同流速通过骨的多孔结构时,流

速变化在松质骨表面产生的  $0.5 \sim 3.0 \text{ Pa}$  力<sup>[20]</sup>。体外研究发现,力学刺激诱导流体流动比静态培养更能促进支架表面间充质干细胞成骨分化<sup>[21]</sup>,这可能是因为 FSS 在从组织水平应变到细胞水平应变的放大过程中发挥了至关重要的作用<sup>[22]</sup>。细胞外基质的黏弹性是指细胞外基质对负载和形变的时间依赖性响应的特性,即应力松弛特性<sup>[23]</sup>。研究发现,具有快速应力松弛特性的外基质环境有利于间充质干细胞的黏附铺展和成骨分化<sup>[24]</sup>。细胞外基质的刚度是指细胞外基质受力时对弹性变形的抵抗能力,即产生单位位移所需的力,它与细胞的局部黏附动力学密切相关。此外,基质刚度与间充质干细胞的分化方向也密切相关<sup>[25]</sup>。例如,当基质刚度在  $30 \sim 70 \text{ kPa}$  范围,间充质干细胞会进行有效的成骨分化,而  $0.3 \sim 3.0 \text{ kPa}$  基质刚度则会增强其成脂分化<sup>[26-27]</sup>。

### 1.3 生物力主导骨修复的组织行为

3D 打印多孔骨修复支架植入后,其与植入部位的剩余骨构成了一个新的应力传递系统,当假体与骨缺损局部生物力学微环境适配时,骨骼强大的力学刺激适应性帮助其逐步完成再生。首先,血肿的纤维蛋白基质募集细胞并促进其黏附,并产生越来越多充满胶原纤维的成熟细胞外基质,为细胞提供适宜的代谢及分化环境。随后,细胞开始逐渐对纤维网络施加牵引力促进组织硬化,骨-假体界面便可以通过柔软但坚韧的纤维网络连接在一起承受重力或者肌肉活动引起的外部力学载荷,随着纤维网络可承接的力学信号逐渐增强,断端间的软基质开始直接矿化或者软骨相矿化。最后,矿化骨架根据力学需求重建骨的力学形状<sup>[28]</sup>。然而,当植入物与长骨干骺端生物力学性能相差甚远时,骨力学响应的整体性和适应性会受到损害甚至暂时丧失,支架内部细胞难以感知力学刺激产生成骨反应并出现假体周围骨吸收,未能牢固贴合的假体-骨界面间的过度微动又会进一步抑制修复,最终导致无菌性假体松动。因此,设计制备与干骺端部位生物力学性能适配的多孔骨修复假体对重建部位的长期生物稳定至关重要。

## 2 多孔骨修复支架生物力学性能的调控

为了使支架内部细胞更好感受力学刺激,理想

的骨支架力学性能应在具备更好抗压性能的前提下具有尽可能低的弹性模量。目前临床常用的钛合金材料,其弹性模量(约  $110 \text{ GPa}$ )远高于干骺端骨组织( $1 \sim 27 \text{ GPa}$ )<sup>[9]</sup>。多孔化处理是调控钛合金假体整体力学性能的有效手段,多孔结构的孔隙率和孔隙结构是调节支架生物力学特征的关键因素。在孔隙率和孔隙结构如何影响假体力学性能的研究中出现了许多数学模型,其中得到普遍认可的是 Gibson-Ashby 模型<sup>[29]</sup>。他们认为假体的弹性模量  $E$  和屈服强度  $\sigma_y$  与假体的相对密度  $\rho$  之间存在幂律关系,即  $E = a\rho^b$ 。根据该模型,相对密度的下降即孔隙率的提升会导致钛金属支架整体弹性模量的减低。此外,随着孔隙率的提高,支架的渗透性也会提高,便于支架内部力学传导以及新生组织物质交换<sup>[30]</sup>。因此,在设计骨修复支架时,需要在力学强度和孔隙率之间做出妥协。目前普遍认为,  $60\% \sim 80\%$  孔隙率的钛金属支架在保留足够抗压强度的同时,能够具备与骨相仿的弹性模量和流体力学性能<sup>[30-31]</sup>。在孔隙率相对明确的情况下,模型中幂律指数  $b$  则成为影响支架力学性能的关键因素,而这一指数与孔隙结构密切相关。

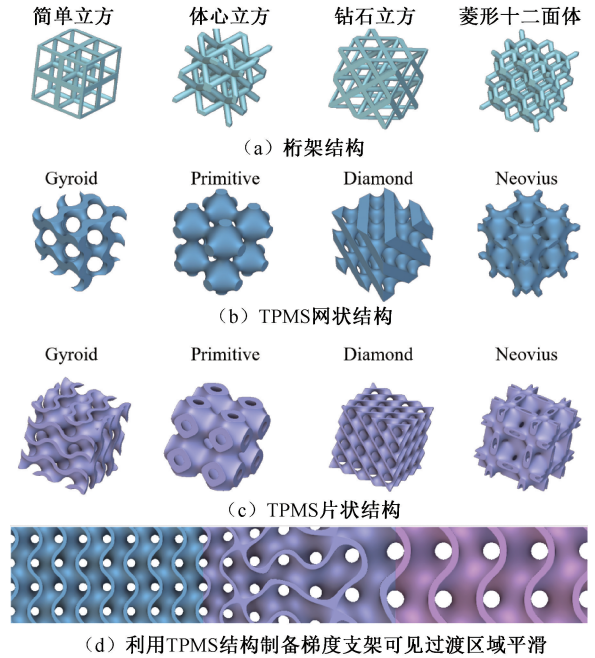
### 2.1 非参数化设计结构

目前,骨修复支架常用的孔隙结构多为基于简单几何构建的多面体桁架结构,即非参数设计结构,如简单立方、体心立方、面心立方以及菱形十二面体[见图 1(a)]。它们很好地实现降低支架整体弹性模量的目的,使其能够与人皮质骨力学性能匹配,但是这些孔隙结构之间的力学性能也有很大差异。在较大压力下,简单立方展现出屈曲主导的变形,虽然具有较大的抗压强度和弹性模量,但是其抗剪切强度差也有更大的脆性,难以应对干骺端周围关节灵活运动时来自各个方向的复杂应力。相较而言,面心立方、体心立方和菱形十二面体结构则展现出弯曲为主导的变形,尽管抗压强度和弹性模量稍低,但是抗剪强度略高也具有更高的韧性,故成为临床上多孔设计的主流方案,并取得良好的治疗效果<sup>[29]</sup>。然而值得注意的是,这些设计均属于基于棱柱的点阵式结构,没有天然骨小梁平滑的过渡,棱柱的连接处的尖锐边缘会出现应力集中,不利于骨长入,且易影响支架的抗疲劳性能,在关节周围这一活动频繁的区域长期植入后失效风险高。

此外,该结构依赖计算机辅助设计(computer-aided design, CAD)建模,设计自由度较差,难以应对干骺端区域的复杂力学环境。

## 2.2 参数化设计结构

参数化设计结构是一种基于数学模型构建的结构,可以通过调整参数改变形貌并影响其力学性能,使其在支架局部力学性能的精准控制上存在独特优势。其中,较为典型的是三周期最小曲面结构(triply periodic minimal surface, TPMS),这是一种基于周期性三角函数构建的结构,常见的结构有 Gyroid、Primitive、Diamond 以及 Neovius 等,同一结构还可以通过调整参数分别表现出网状或片状形态[见图 1(b)、(c)]<sup>[16,32-33]</sup>。这种结构的优势如下:① 可以通过调整数学参数直接控制孔径、孔隙率及孔隙形态,具有良好的设计自由度;② 表面光滑过渡无尖锐边缘,有效避免局部应力集中,具有更高的抗疲劳性能;③ 具有很高的比表面积,特别是片状结构。研究发现,相同孔隙率下片状 Gyroid 结构的比表面积大约是简单立方结构的 3 倍,这赋予该结构更好地承载细胞并感知 FSS 的特性<sup>[34]</sup>。此外,值得注意的是,虽然高比表面积会因为摩擦力降低内部渗透率,但是研究发现,该结构制备的支架在具备更均匀分布的 FSS 的同时,其渗透率也在人体骨渗透率 $[(1.4 \sim 11) \times 10^{-9} \text{ m}^2]$ 的观察范围内<sup>[35]</sup>。近年来,越来越多的研究开始尝试使用该结构制备骨修复支架假体。Li 等<sup>[36]</sup>研究发现,一些基于 TPMS 几何结构的支架表现出弹性模量和屈服强度的理想组合,甚至能够实现低于小梁骨弹性模量上限观察值的同时具备高于皮质骨的屈服强度值。此外, Yang 等<sup>[37]</sup>研究发现,该结构独特的曲面形貌能够诱导细胞骨架重组和核变形,引导间充质干细胞成骨分化,加速骨再生。除了 TPMS 结构以外,研究者对形态上更仿生天然骨小梁结构的不规则结构(如 Voronoi 结构)也进行了探索。与 TPMS 结构一样, Voronoi 结构也是基于参数生成的孔隙结构,它可以通过设置空间内部随机分布种子点的数量和支柱粗细来控制形态和力学性能。尽管同孔隙率下该结构抗压强度略低于 TPMS 结构,但是根据该结构制备的支架也具有与人体骨小梁相仿的力学性能和流体动力学响应,体内外试验均表现出明显的细胞生长和成骨<sup>[38]</sup>。



(d) 利用 TPMS 结构制备梯度支架可见过渡区域平滑

图 1 不同孔隙结构示意图

Fig. 1 Schematic diagram of different pore structures

(a) Truss structures, (b) TPMS network structures, (c) TPMS sheet structures, (d) Designing a gradient scaffold with TPMS structure can achieve smooth transition

## 2.3 力学超材料结构

力学超材料是一类自然环境下无法形成的具有特殊力学性能的人工制品,具有特殊的力学性能和良好的可调节性,包括拉胀结构和非拉胀结构。两者区别在于拉胀结构具备负泊松比特性,即在轴向受到拉伸力时表现为横向膨胀的特性。这种特性使其在应用于股骨外侧假体固定板时能够在实现安全微动范围的同时提供更好的稳定性<sup>[39]</sup>。非拉胀材料应用于骨植入物设计也具备良好的生物力学表现。蜂窝结构是一种常见的非拉胀材料,其几何形状多变,但这些结构的共同特征是在薄的垂直壁之间形成一系列空心单元。单胞的形状通常是柱状和六边形。Wang 等<sup>[40]</sup>通过有限元分析、力学测试以及计算流体力学分析等方法证实,80%左右孔隙率的蜂窝结构钛金属支架具备与松质骨相当的弹性模量、渗透率以及壁面 FSS,同时还具备满足承重骨要求的压缩强度。Shibahara 等<sup>[41]</sup>将蜂窝结构骨支架用于兔大段骨缺损,发现支架较好桥接了骨骼断端,并能够促进骨与血管向支架内生长。此外, Zhang 等<sup>[42]</sup>制作了结构复杂的五模力学

生物超材料,它表现出良好的力学性能、灵活的可调节性及优异的成骨性能,且经过适当的梯度设计后在体内实验中成骨密度较均匀结构进一步明显改善。

### 3 骨修复支架的生物力学优化

#### 3.1 梯度孔隙结构的设计与应用

长骨干骺端具有高度的结构异质性,其不同部位的生物力学性能有很大不同,皮质骨孔隙率可低至5%,弹性模量可高至27 GPa,而内部疏松骨小梁孔隙率高达90%,弹性模量低至1 GPa<sup>[9]</sup>。因此,均质结构设计的骨修复支架往往难以匹配缺损部位生物力学环境。面对这种情况,梯度结构为骨修复支架设计提供了一种新的方案,研究人员可以通过设计不同的孔隙结构或孔隙率,以满足不同部位的力学要求<sup>[43]</sup>。与均质结构相比,梯度分级结构的力学测试表现出更高的能量吸收能力,也具备与骨匹配的渗透性能,能够实现良好的骨修复效果<sup>[44]</sup>。目前,梯度设计要克服的一个重要难题是实现平滑的应力梯度过渡,以避免突然的几何变化引起应力集中。因此,现有梯度设计主要是通过同一孔隙结构的梯度孔隙率设计来实现。Surmeneva等<sup>[45]</sup>基于体心立方结构和钻石结构分别设计制备了双层和3层的3D打印钛金属支架,通过力学测试发现在能量吸收、压缩模量等方面,3层设计支架相较于双层支架有更好的力学表现。尽管如此,这种基于CAD建模设计结构的梯度孔隙率只能表现为孔隙率的骤然改变,难以实现平滑过渡,导致连接处存在过多的几何断端和应力集中。针对这些问题,参数化设计的孔隙结构有独特的优势,均可以实现不同孔隙率的平滑过渡[见图1(d)]<sup>[42,46-47]</sup>。Zhao等<sup>[48]</sup>通过梯度设置种子点密度的方式设计制备了梯度Voronoi结构支架,有限元分析和力学测试结果证实梯度Voronoi结构相较于均质Voronoi结构具有更好的稳定性。Li等<sup>[49]</sup>基于皮质骨及松质骨的不同特点设计制造了基于Primitive结构的类哈弗氏系统的梯度多孔设计支架,发现与均质孔径支架相比,这种仿生梯度支架具有更好的应力传导性以及与天然骨相仿的渗透性,利于细胞迁移和流体扩散。体内外实验也表现出更高的成骨相关基因及标志物的表达、更深的骨长入及更稳定的骨-支架界

面。此外,TPMS结构还可以通过不同孔隙单元间的平滑过渡实现梯度设计,具有更高的设计空间。用该结构可以实现外层低孔隙率高压缩强度以仿生皮质骨,内层高孔隙率提供骨长入空间以仿生松质骨小梁以及中层平滑过渡的3层梯度仿生结构<sup>[47]</sup>。

#### 3.2 机器学习在骨修复支架设计中的应用

过去由于技术限制,骨修复支架的优化中,研究者只能通过将骨修复支架的1个属性(例如弹性模量、渗透率)设置为目标属性。此方法的优点是可以达到特定的属性。然而,当支架植入人体时,优化的唯一性能无法满足多重需求,且难以实现个性化。随着机器学习和各种算法的发展,研究者开始尝试利用人体骨组织形态和力学特性来构建函数。人的骨骼是经过千年进化而优化的各向异性结构,因此,具有与天然骨骼相似形态和力学性能的支架可能是最好的。机器学习是一种人工智能的分支领域,它能够从数据中自动学习和改进算法,从而实现识别和预测。近年来,越来越多学者开始尝试用TPMS结构和机器学习设计制备力学性能及结构与受体部位精准契合的骨支架。Liu等<sup>[50]</sup>利用机器学习和再生遗传算法,提出一种骨假体逆向设计方法,通过改变不同方向的单胞数实现与骨各向异性的匹配,以CT图像计算的骨弹性模量矩阵作为逆向设计目标,利用有限元方法计算TPMS单胞配置并生成反向传播神经网络数据集,通过大量神经网络训练,以找到结构参数和弹性模量之间的映射关系。该方法与传统优化方法相比具备较高的设计效率,但是编程复杂,参数选择经验要求较高,且随着设计目标参数的增加,平均误差也逐渐升高<sup>[51]</sup>。

### 4 多孔支架的表面微观生物力学性能修饰

除了如前所述对骨修复支架宏观力学性能调控外,通过仿生细胞外基质黏弹性及刚度等力学特性从而进一步实现对支架表面微观力学性能的调控也开始受到了越来越多的重视。目前,仿生细胞外基质来源主要有脱细胞细胞外基质以及人工合成水凝胶材料。Xu等<sup>[52]</sup>在钛金属支架表面构建了脱细胞细胞外基质涂层,该涂层具备天然的包含多种基质蛋白的三维结构并能提供绝佳的非免疫环

境,显著促进了间充质干细胞的铺展以及成骨分化,增加了支架内部骨长入。此外,Liu等<sup>[53]</sup>在支架内部加入了具有天然骨细胞外基质黏弹性和液晶态力学特性的复合水凝胶。该复合支架展现出快速应力松弛的力学特性,能够更快响应细胞黏附和拉伸,从而更好诱导了成骨分化。而在此基础上,研究者多孔支架宏观与微观力学性能同时调控的多尺度优化中也做了大量尝试,并取得了良好效果。Zhang等<sup>[54]</sup>利用简单立方结构设计制备了梯度支架,并在内部加入了类细胞外基质水凝胶,同时利用其递送药物,实现了生物力学调控下的免疫促成骨、成血管等多重效果。

## 5 展望

### 5.1 骨修复生物力学机制探索

力学模型和各种力学测量工具的快速发展为研究生物力如何影响骨修复提供了有效手段,但是具体的机制仍然没有完全明确<sup>[55]</sup>。因为目前对细胞力学转导机制的理解多源于单细胞研究,在复杂的多细胞环境中细胞力学的测量和干扰的方法也已经有了发展,但是组织层面动态研究的研究手段仍然比较欠缺。其复杂的反馈通路、潜在信号网络有待进一步发掘,这将为生物力学指导骨缺损修复提供强大的理论支撑<sup>[56-57]</sup>。

### 5.2 生物力学适配骨支架设计前景

随着对生物力学微环境在骨缺损修复中作用的愈发重视,干骺端支架设计理念也经历了从满足外形需求到满足骨组织的生物力学适配要求的变化。目前,骨组织工程正朝着从宏观到纳米尺度对支架力学设计进行全面控制的方向发展。新型骨支架应实现宏观尺度上调节缺损部位个性化生物力学整合,并在微米和纳米尺度上调节细胞力学刺激。机器学习的出现和快速发展使实现受孔隙结构和孔隙率影响的支架力学性能的精准控制以及支架与缺损部位宏观生物力学环境的高度耦合成为可能,并有望实现根据骨缺损部位性能要求提供个性化设计方案,甚至形成设计规范,这将极大减少过去因成品试错筛选模式造成的时间和经济成本浪费<sup>[50,58]</sup>。此外,支架表面仿生细胞外基质的构建进一步赋予支架仿生黏弹性、刚度等微观力学特性,最终实现骨修复支架与干骺端骨缺损的多尺度

功能适配。尽管相关研究目前仍然停留临床前阶段,实现这一目标还需要大量的探索,但是生物材料、评价手段及人工智能(artificial intelligence, AI)大模型的发展终将不断推动生物力学适配的干骺端骨修复支架设计,并惠及广大干骺端骨缺损患者。

**利益冲突声明:**无。

**作者贡献声明:**武琦、汤臻负责论文构想提出、内容构建、论文撰写、绘图;郑增辉、曹鹏飞负责文献收集整理;李小康、徐峰、郭征提出论文构想,并修改论文。

### 参考文献:

- [1] MAUFFREY C, BARLOW B T, SMITH W. Management of segmental bone defects [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2015, 23(3): 143-153.
- [2] 丹尼尔,黄晓夏,陈江涛,等. 3D打印假体重建骨肿瘤术后大段骨缺损[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(29): 4628-4634.
- [3] XU H, CHAI Q, XU X, *et al.* Exosome-Functionalized Ti6Al4V scaffolds promoting osseointegration by modulating endogenous osteogenesis and osteoimmunity [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(41): 46161-46175.
- [4] ROMANI P, VALCARCEL-JIMENEZ L, FREZZA C, *et al.* Crosstalk between mechanotransduction and metabolism [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(1): 22-38.
- [5] GREER RB, 3RD. Wolff's Law [J]. *Orthop Rev*, 1993, 22(10): 1087-1088.
- [6] JAVAHERI B, PITSILLIDES AA. Aging and mechanoadaptive responsiveness of bone [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2019, 17(6): 560-569.
- [7] POPP KL, TURKINGTON V, HUGHES JM, *et al.* Skeletal loading score is associated with bone microarchitecture in young adults [J]. *Bone*, 2019(127): 360-366.
- [8] 孔祥飞,王洪丹,连子瞻,等. 连续疲劳干预对膝关节主被动生物力学特性的影响[J]. *医用生物力学*, 2024, 39(3): 457-62.
- [9] KONG XF, WANG HD, LIAN ZZ, *et al.* Effects of sustained fatigue on passive and active biomechanical characteristics of the knee [J]. *J Med Biomech*, 2024, 39(3): 457-462.
- [9] KELLY CN, WANG T, CROWLEY J, *et al.* High-strength, porous additively manufactured implants with optimized mechanical osseointegration [J]. *Biomaterials*, 2021(279): 121206.

- [10] INGBER DE. Cellular tensegrity: Defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton [J]. *J Cell Sci*, 1993, 104 (Pt 3): 613-627.
- [11] KLEIN-NULEND J, BACABAC RG, BAKKER AD. Mechanical loading and how it affects bone cells; the role of the osteocyte cytoskeleton in maintaining our skeleton [J]. *Eur Cell Mater*, 2012(24): 278-291.
- [12] 刘艳伟, 宫赫, 王新宇, 等. 骨细胞的力学感受器 [J]. *医用生物力学*, 2024, 39(2): 207-213.  
LIU YW, GONG H, WANG XY, *et al.* Mechanosensors in osteocytes [J]. *J Med Biomech*, 2024, 39(2): 207-213.
- [13] VAN TOL AF, SCHEMENZ V, WAGERMAIER W, *et al.* The mechanoreponse of bone is closely related to the osteocyte lacunocanalicular network architecture [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(51): 32251-32259.
- [14] DE BELLY H, PALUCH EK, CHALUT KJ. Interplay between mechanics and signalling in regulating cell fate [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(7): 465-480.
- [15] GÓMEZ-BENITO MJ, GONZÁLEZ-TORRES LA, REINAROMO E, *et al.* Influence of high-frequency cyclical stimulation on the bone fracture-healing process: mathematical and experimental models [J]. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2011, 369(1954): 4278-4294.
- [16] POBLOTH AM, CHECA S, RAZI H, *et al.* Mechanobiologically optimized 3D titanium-mesh scaffolds enhance bone regeneration in critical segmental defects in sheep [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(423): eaam8828.
- [17] NETTELHOFF L, GRIMM S, JACOBS C, *et al.* Influence of mechanical compression on human periodontal ligament fibroblasts and osteoblasts [J]. *Clin Oral Investig*, 2016, 20(3): 621-629.
- [18] OGISU K, FUJIO M, TSUCHIYA S, *et al.* Conditioned media from mesenchymal stromal cells and periodontal ligament fibroblasts under cyclic stretch stimulation promote bone healing in mouse calvarial defects [J]. *Cytotherapy*, 2020, 22(10): 543-551.
- [19] 张治博, 王兆林, 王志刚, 等. Ilizarov骨搬移联合抗生素骨水泥促进胫骨大段骨缺损的对接点愈合 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(10): 2038-2043.
- [20] 穷移, 刘众成, 刘雪宁, 等. 流体剪切力通过下调 p21 促进 MC3T3-E1 成骨细胞增殖 [J]. *医用生物力学*, 2023, 38(4): 663-669.  
QIONG Y, LIU ZC, LIU XN, *et al.* Fluid shear stress promotes proliferation of MC3T3-E1 osteoblasts through down-regulating p21 [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(4): 663-669.
- [21] BHASKAR B, OWEN R, BAHMAEE H, *et al.* Design and assessment of a dynamic perfusion bioreactor for large bone tissue engineering scaffolds [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2018, 185(2): 555-563.
- [22] COWIN S C, WEINBAUM S. Strain amplification in the bone mechanosensory system [J]. *Am J Med Sci*, 1998, 316(3): 184-188.
- [23] CHAUDHURI O, COOPER-WHITE J, JANMEY PA, *et al.* Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour [J]. *Nature*, 2020, 584(7822): 535-546.
- [24] CHAUDHURI O, GU L, KLUMPERS D, *et al.* Hydrogels with tunable stress relaxation regulate stem cell fate and activity [J]. *Nat Mater*, 2016, 15(3): 326-334.
- [25] NA J, YANG Z, SHI Q, *et al.* Extracellular matrix stiffness as an energy metabolism regulator drives osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells [J]. *Bioact Mater*, 2024(35): 549-563.
- [26] SUN M, CHI G, LI P, *et al.* Effects of matrix stiffness on the morphology, adhesion, proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(3): 257-268.
- [27] OLIVER-DE LA CRUZ J, NARDONE G, VRBSKY J, *et al.* Substrate mechanics controls adipogenesis through YAP phosphorylation by dictating cell spreading [J]. *Biomaterials*, 2019(205): 64-80.
- [28] DUDA GN, GEISSLER S, CHECA S, *et al.* The decisive early phase of bone regeneration [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(2): 78-95.
- [29] LI SJ, XU QS, WANG Z, *et al.* Influence of cell shape on mechanical properties of Ti-6Al-4V meshes fabricated by electron beam melting method [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(10): 4537-4547.
- [30] KARAMAN D, GHAHRAMANZADEH ASL H. The effects of sheet and network solid structures of similar TPMS scaffold architectures on permeability, wall shear stress, and velocity: A CFD analysis [J]. *Med Eng Phys*, 2023(118): 104024.
- [31] ELHATTAB K, HEFZY M S, HANF Z, *et al.* Biomechanics of additively manufactured metallic scaffolds—A review [J]. *Materials*, 2021, 14(22): 6833.
- [32] HAN L, CHE S. An overview of materials with triply periodic minimal surfaces and related geometry: From biological structures to self-assembled systems [J]. *Adv Mater*, 2018, 30(17): e1705708.
- [33] LI Z, ZHAO R, CHEN X, *et al.* Design approach for tuning the hybrid region of 3D-printed heterogeneous structures: Modulating mechanics and energy absorption capacity [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(6): 7686-7699.
- [34] WANG N, MEENASHISUNDARAM GK, KANDILYA D, *et al.* A biomechanical evaluation on Cubic, Octet, and TPMS gyroid Ti6Al4V lattice structures fabricated by

- selective laser melting and the effects of their debris on human osteoblast-like cells [J]. *Biomater Adv*, 2022 (137): 212829.
- [35] MAMUTI M, CHAO L, TIAN Z. Analysis of mechanical characteristics and permeability of TPMS and Voronoi porous structure for bone scaffold [J/OL]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2024, doi: 10.1080/10255842.2024.2358378.
- [36] LI Z, CHEN Z, CHEN X, *et al*. Mechanical properties of triply periodic minimal surface (TPMS) scaffolds: Considering the influence of spatial angle and surface curvature [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2023, 22 (2): 541-560.
- [37] YANG Y, XU T, BEI H P, *et al*. Gaussian curvature-driven direction of cell fate toward osteogenesis with triply periodic minimal surface scaffolds [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(41): e2206684119.
- [38] LI J, YANG Y, SUN Z, *et al*. Integrated evaluation of biomechanical and biological properties of the biomimetic structural bone scaffold: Biomechanics, simulation analysis, and osteogenesis [J]. *Mater Today Bio*, 2024 (24): 100934.
- [39] MEHMOOD S, ALI MN, ANSARI U, *et al*. Auxetic polymeric bone plate as internal fixator for long bone fractures: Design, fabrication and structural analysis [J]. *Technol Health Care*, 2015, 23(6): 819-833.
- [40] WANG S, SHI ZA, LIU L, *et al*. Honeycomb structure is promising for the repair of human bone defects [J/OL]. *Mater Design*, 2021, DOI: 10.1016/J. MATDES. 2021.109832.
- [41] SHIBAHARA K, HAYASHI K, NAKASHIMA Y, *et al*. Honeycomb scaffold-guided bone reconstruction of critical-sized defects in rabbit ulnar shafts [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(9): 6821-6831.
- [42] ZHANG L, WANG B, SONG B, *et al*. 3D printed biomimetic metamaterials with graded porosity and tapering topology for improved cell seeding and bone regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2023(25): 677-688.
- [43] YANG X, SUN Z, HU Y, *et al*. Multi-parameter design of triply periodic minimal surface scaffolds: from geometry optimization to biomechanical simulation [J/OL]. *Biomed Mater*, 2024, doi: 10.1088/1748-605X/ad5ba8.
- [44] ZHANG X Y, FANG G, LEEFLANG S, *et al*. Topological design, permeability and mechanical behavior of additively manufactured functionally graded porous metallic biomaterials [J]. *Acta Biomater*, 2019(84): 4374-4352.
- [45] SURMENEVA MA, SURMENEV RA, CHUDINOVA EA, *et al*. Fabrication of multiple-layered gradient cellular metal scaffold via electron beam melting for segmental bone reconstruction [J] *Mater Des*, 2017(33): 195-204.
- [46] REZAPOURIAN M, HUSSAINOVA I. Optimal mechanical properties of Hydroxyapatite gradient Voronoi porous scaffolds for bone applications—A numerical study [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2023(148): 106232.
- [47] ELENSKAYA N, TASHKINOV M, VINDOKUROV I, *et al*. Understanding of trabecular-cortical transition zone: Numerical and experimental assessment of multi-morphology scaffolds [J]. *J Mech Behav Biomed*, 2023 (147): 106146.
- [48] ZHAO H, HAN Y, PAN C, *et al*. Design and mechanical properties verification of gradient voronoi scaffold for bone tissue engineering [J]. *Micromachines*, 2021, 12(6): 664.
- [49] LI L, WANG P, LIANG H, *et al*. Design of a Haversian system-like gradient porous scaffold based on triply periodic minimal surfaces for promoting bone regeneration [J]. *J Adv Res*, 2023(54): 89-104.
- [50] LIU W, ZHANG Y, LYU Y, *et al*. Inverse design of anisotropic bone scaffold based on machine learning and regenerative genetic algorithm [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023(11): 1241151.
- [51] WANG J, CHEN W, DA D, *et al*. IH-GAN: A conditional generative model for implicit surface-based inverse design of cellular structures [J]. *Comput Methods Appl Mech Eng*, 2022(396): 115060.
- [52] XU Q, BAI Y, MISRA RDK, *et al*. Improving biological functions of three-dimensional printed Ti2448 scaffolds by decoration with polydopamine and extracellular matrices [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2022, 5(8): 3982-3990.
- [53] LIU K, LI L, CHEN J, *et al*. Bone ECM-like 3D Printing scaffold with liquid crystalline and viscoelastic microenvironment for bone regeneration [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(12): 21020-21035.
- [54] ZHANG J, TONG D, SONG H, *et al*. Osteoimmunity-regulating biomimetically hierarchical scaffold for augmented bone regeneration [J]. *Adv Mater*, 2022, 34 (36): e2202044.
- [55] SUN W, GAO X, LEI H, *et al*. Biophysical approaches for applying and measuring biological forces [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(5): e2105254.
- [56] SHOAI B Z, FAN TM, IRUDAYARAJ JMK. Osteosarcoma mechanobiology and therapeutic targets [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(2): 201-217.
- [57] SARAZIN BA, IHLE CL, OWENS P, *et al*. Mechanobiology of bone metastatic cancer [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2021, 19(6): 580-591.
- [58] RAO Z, TUNG PY, XIE R, *et al*. Machine learning-enabled high-entropy alloy discovery [J]. *Science*, 2022, 378(6615): 78-85.