

基于血液供给条件和力学环境的骨折愈合仿真

王沫楠¹

摘要 为了模拟和预测肌体组织复杂的再生修复过程, 提出基于力学环境和血液供给条件建立骨折愈合仿真模型. 针对骨折固定的力学条件和生物学因素, 用一种时间动态模型模拟二期骨折愈合阶段的机械稳定性、血管再生和组织分化之间复杂的作用关系. 与以往模型不同, 本研究建立骨折的三维几何模型, 通过有限元法计算骨痂局部力刺激, 并与模糊逻辑相结合, 将血液浓度作为时-空状态变量引入到模型中, 描述骨痂力学及组织分化过程. 通过前进欧拉法进行组织浓度等时间步长的迭代更新, 在 Visual Studio 2012 环境下实现愈合进程模拟. 最后, 利用仿真模型预测稳定与不稳定环境下骨间动度随骨折愈合时间的变化情况, 并将仿真结果数据与实验数据进行对比, 结果表明, 仿真结果与实验数据在趋势和数值上都有较好的吻合, 仿真结果数据全部分布在实验数据平均偏差范围内. 该结果验证了骨折愈合模型的精确性以及模拟骨折愈合过程方面的优势.

关键词 骨折愈合, 三维模型, 模糊规则, 组织分化, 有限元

引用格式 王沫楠. 基于血液供给条件和力学环境的骨折愈合仿真. 自动化学报, 2018, 44(2): 240–250

DOI 10.16383/j.aas.2018.c160673

Fracture Healing Simulation Considering Blood Supply and Mechanics Conditions

WANG Mo-Nan¹

Abstract A fracture healing model considering mechanical environment and blood supply conditions is proposed to simulate and predict the complex regenerative repair process for tissue. For mechanics condition of fracture fixation and biological factors, a dynamic spatio-temporal model is developed to simulate the complex interactions of mechanical stability, revascularization and tissue differentiation in secondary fracture healing. Unlike previous study, a three-dimensional finite element model is established. The blood perfusion regarded as a spatio-temporal state variable is included into the model to simulate the revascularization process. With finite element method and fuzzy logic, the dynamic model can describe the callus mechanics and biological processes of tissue differentiation. The callus healing process is simulated in Visual Studio 2012 by forward Euler integration method over equidistant time steps iterative loop. Finally, the model predicates the course of interfragmentary movement of two groups with a different axial stability. Through the comparison with the experiment data, it turned out that the simulation result distributed within the scope of the average deviation of the experimental data, which corresponds well to the experiment curve trend and value. The agreement of simulation results with experiment results verifies the accuracy of the fracture healing model and the advantage of the simulating healing process.

Key words Fracture healing, three-dimensional model, fuzzy rules, tissue differentiation, finite element

Citation Wang Mo-Nan. Fracture healing simulation considering blood supply and mechanics conditions. *Acta Automatica Sinica*, 2018, 44(2): 240–250

骨折是一种常见的创伤, 骨折的高发性使得对骨折机理及促进愈合的研究尤为迫切. 与其他组织损伤修复不同的是, 骨折不是靠纤维结缔组织连接,

而是骨组织的完全再生^[1]. 骨组织再生是一个极其复杂的生物学修复过程, 受到多种因素的影响, 这些影响因素大致可分为生物学因素和生物力学因素. 事实上, 不是所有的骨折都可以被修复, 有时会有不修复或拖延修复, 由此引发患肢疼痛和功能障碍. 关于骨折愈合过程及影响骨折愈合速度和质量的研究已经取得了一些进展, 但是受到研究手段和骨折愈合过程复杂又不能直接观察的限制, 仍有约 5%~10% 的骨折因各种原因发生延迟愈合或不愈合. 如何利用有效方法搭建一个平台, 使其能够预测骨折愈合这个复杂的过程、可以探寻骨折愈合的机理、可以无限次地通过试验去找到提高手术成功率、降低不愈合风险、提高愈合质量的影响因素和有效办法. 建立骨愈合过程的数字化仿真系统, 为以上问题

收稿日期 2016-09-26 录用日期 2017-03-30
Manuscript received September 26, 2016; accepted March 30, 2017

国家自然科学基金 (61572159), 黑龙江省留学回国人员科技项目择优资助重点项目 (2013-201401), 哈尔滨理工大学青年拔尖人才项目 (201601) 资助

Supported by National Natural Science Foundation of China (61572159), Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Scholars of Heilongjiang Province (2013-201401), and Science Funds for the Young Innovative Talents of Harbin University of Science and Technology (201601)

本文责任编辑 田捷

Recommended by Associate Editor TIAN Jie

1. 哈尔滨理工大学机械动力工程学院 哈尔滨 150080

1. Mechanical and Power Engineering College, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150080

的解决提供了最佳途径。

Claes 和 Heigele^[2] 分别建立了骨折后 1 周、4 周和 8 周三个愈合阶段的二维轴对称绵羊截骨有限元模型。该模型依靠单元特性的改变来模拟组织分化和骨痂硬化的过程, 建立了局部力刺激与新组织形成的连接关系, 提出了定量的组织分化理论。但是, 该模型只能描述三个特定时期的骨折愈合过程。Ament 和 Hofer^[3] 于 2000 年提出了一种骨折愈合过程中组织分化的模型, 该模型基于一系列从实验中推导出的模糊逻辑规则, 以应变能密度作为控制组织分化的力学刺激, 给出了膜内骨化、软骨骨化和萎缩的组织转化过程。然而, 该模型没有考虑血液因素对愈合的影响, 在愈合过程的模糊规则描述方面不够全面。爱尔兰学者 Lacroix 和 Prendergast^[4] 基于量化组织分化理论建立了两相介质有限元模型在骨折愈合中组织分化的时间进程。将应变和流速作为组织分化的两个力学调控因素, 成功预测了不同骨折间隙下从炎症后的肉芽组织到骨塑型阶段的愈合过程^[5]。Bailón-Plaza 和 Meulen^[6] 利用有限差分方法研究了生长因子作用下的骨折愈合进程, 模拟了连续的组织分化和骨痂中不同细胞演变的过程, 但没有考虑力学因素对愈合的影响。2008 年, Geris 等^[7] 提出了一种基于 Bailón-Plaza 模型的生物进程调节模型, 该模型在考虑力学因素的同时, 将血液浓度等生物学变量引入模型中, 模拟骨折愈合生物进程。García 等^[8] 基于 Prendergast 理论用数学模型阐明了力学环境和组织形成的复杂关系, 预测了愈合初期骨痂生长的几何形态, 虽然该模型考虑了细胞转化、迁移、增殖以及细胞间质的连续的变化过程, 描述了组织形成和力学环境的复杂关系, 但是在愈合初期忽略了断端周围未分化的骨痂组织。Kuiper 和 Doblaré 等^[9-12] 在 2000~2008 年相继提出用热弹性模量分析来改变有限元网格几何图形, 从而实现预测骨组织生长的动态愈合过程。以上研究都没有考虑动态血管重建在愈合中的作用。直到 2010 年, 德国乌尔姆大学 Simon 等^[13] 提出了一种模拟二期骨折愈合过程中的机械稳定性、血管重建和组织分化的动态模型, 模型将血供情况和局部力刺激作为变量, 通过模糊规则模拟组织分化的动态过程, 预测了骨折断端不同的力学条件下的组织分化和血管再生。2014 年, Steiner 等^[14-15] 成功预测了多种形式的作用力对骨折愈合进程的影响, 但是该研究仅对二维轴对称形式的骨折模型进行了仿真。

本文以三维理想横向骨折几何模型为基础, 用一种动态迭代模型来仿真二次骨折愈合中随时间变化的血管再生和组织分化过程。主要以骨重建理论和模糊理论为基础, 基于影响骨折愈合的力学环境和组织分化血液供给条件, 进行骨折愈合的力学调

控模型以及包括 21 条模糊规则的组织分化的模糊模型的建立, 在 Visual Studio 2012 环境下实现组织成分更新过程。

通过构建骨折愈合仿真模型, 能够针对不同的患者, 进行个体化骨折愈合过程的仿真与预测。通过复杂骨折愈合过程的预测, 对医生制订正确的手术方案提供指导, 进而提高手术成功率, 提高骨折愈合质量, 可以有效减少骨折不愈合和延迟愈合的情况, 帮助骨折患者通过有效的治疗手段恢复健康生活, 减轻由此带来的社会经济负担。

1 方法

1.1 骨折三维几何模型

将二维断层 DICOM 图像导入到 MIMICS 软件 10.01 中, 经过图像分割和三维重建等图像处理过程, 建立真实的长骨断骨三维几何模型, 并生成 STL 文件。由于在 MIMICS 软件中生成的三维几何模型是壳体, 不是实体模型, 因此, 需要将 MIMICS 生成的 STL 文件导入 GEOMAGIC 进行实体化, 并进行模型的平滑处理与优化, 输出 IGES 文件。将生成的 IGES 文件导入 PROE 软件中, 去除多余的部分, 建立预定义骨痂区域的骨折愈合几何模型, 该模型就是有限元网格划分的输入模型。

1.2 骨折力学模型及有限元计算

长骨骨折后, 骨痂的力学模型被看成是各种纯组织混合的各向同性的弹性体, 而皮质骨本身应该是非均匀各向异性的。然而在骨折愈合早期, 由于力是传递给骨痂的, 因此皮质骨力学性能的相关性低于肉芽组织, 故假设皮质骨的属性为各向同性。基于弹性力学的基本方程建立骨折愈合单元的应力应变关系: $\sigma = D\varepsilon$, 其中 D 为弹性矩阵。弹性矩阵的参数由两个力学参数弹性模量 E 和泊松比 ν 确定。

Carter 和 Hayes^[16] 通过大量实验建立了弹性模量与表观密度的关系式 $E = 3790\rho^3$ 。Shefelbine^[17] 等针对骨痂组织分化基本成分和含量进行研究, 得出骨痂单元的弹性模量和各组织的弹性模量以及各组织浓度三次方有关, 单元泊松比与各组织浓度和各组织泊松比有关。

$$E = \sum_{\tau \in T} E_{\tau} c_{\tau}^3 \quad (1)$$

$$\nu = \sum_{\tau \in T} c_{\tau} \nu_{\tau} \quad (2)$$

其中, T 是骨、软骨和软组织集合, c_{τ} 是集合中局部各组织浓度, E_{τ} 是混合物对应的弹性模量, ν_{τ} 是混合物对应的泊松比。混合物各组织成分的力学特性

见表 1.

表 1 组织成分的力学特性
Table 1 Material properties of tissue types

组织成分	弹性模量 (MPa)	泊松比
皮质骨	10 000	0.36
编织骨	4 000	0.36
纤维软骨	200	0.45
结缔组织	3	0.30

根据虚功原理, 得

$$\delta \mathbf{d}^{eT} \mathbf{F}^e = \delta \mathbf{d}^{eT} \int_{V^e} \mathbf{B}^T \boldsymbol{\sigma} dV = \delta \mathbf{d}^{eT} \int_{V^e} \mathbf{B}^T \mathbf{D} \mathbf{B} \mathbf{d}^e dV \quad (3)$$

其中, \mathbf{F}^e 是作用在单元上的等效节点力. 由于等式两边的虚位移 $\delta \mathbf{d}^e$ 是任意的, 因此得到平衡方程

$$\mathbf{F}^e = \mathbf{K}^e \mathbf{d}^e \quad (4)$$

其中, \mathbf{K}^e 称为单元刚度矩阵.

在线性四面体有限元方法求解中, 求解平衡方程的技术问题常常最终归结为线性代数方程组的求解问题. 对于 n 阶线性方程组 $\mathbf{A}\mathbf{x} = \mathbf{b}$ 的数值解法分为直接法和迭代法. 在骨痂愈合模型中, 有限元方程的解算在经过共轭梯度法和 LU 分解法等多种方法的尝试后, 确定采用 LU 分解法进行求解.

在有限元求解程序中, 创建两个子函数进行有限元方程的求解, 在 void Deal::GetShift(·) 中调用获取位移, 两个子函数分别为:

1) bool CMathEasyFun::lu(double *a, int *pivot, int n) //LU 分解.

2) bool CMathEasyFun::guass(double const *lu, int const *p, double *b, int n) //由 LU 分解计算线性方程的解.

1.3 调控组织分化的力学激励

$$\mathbf{S} := \begin{bmatrix} \varepsilon_0 \\ \gamma_0 \end{bmatrix} \quad (5)$$

其中,

$$\varepsilon_0 := \frac{1}{3}(\varepsilon_1 + \varepsilon_2 + \varepsilon_3) \quad (6)$$

$$\gamma_0 := \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{(\varepsilon_1 - \varepsilon_2)^2 + (\varepsilon_1 - \varepsilon_3)^2 + (\varepsilon_2 - \varepsilon_3)^2} \quad (7)$$

式 (6) 用应变第一不变量表示膨胀应变, 又称为静力学应变, 代表体积的改变. $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3$ 是主应变. 式 (7) 是应变偏张量表示的畸变应变, 代表形状的改变.

1.4 外固定器力学模型

骨折愈合模拟仿真中采用的外部固定器是 1997 年 Claes 等进行的骨折间隙和骨端稳定性对骨折愈合影响实验中设计的, 如图 1 所示.

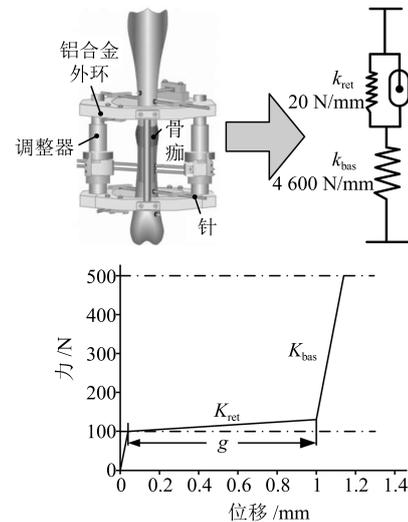


图 1 外固定器结构及力学行为
Fig. 1 Structure of external fixator and mechanical behavior

1.5 骨间动度的计算

外固定下的骨折愈合系统在外力的作用下, 骨折断端会产生微小移动即骨间动度. 骨折断端的微小移动不断刺激着骨折的愈合, 同时, 骨痂组织不断分化, 骨痂的硬度随之增大, 会使骨间动度变小. 当骨痂逐渐分化成骨时, 骨间动度减小为零, 骨折达到愈合状态. 因此, 骨间动度既是判断骨折是否愈合的指标, 也是影响骨折愈合进程的必要力学因素.

假设绵羊在正常行走过程中, 承受的最大轴向作用力为 500 N, 即 $F = 500$ N, 在皮质骨末端 2 mm 处施加轴向固定约束, 将力全部作用于骨折愈合系统中, 则整体作用力可分为两部分: 固定力和愈合力^[18].

$$F(\mu) = F_{\text{fix}}(\mu) + F_{\text{cal}}(\mu) = F_{\text{fix}}(\mu) + k_{\text{cal}}\mu \quad (8)$$

其中, $F_{\text{fix}}(\mu)$ 是固定力, $F_{\text{cal}}(\mu)$ 是愈合力, k_{cal} 是骨痂刚度.

为了更好地确定位移与固定力和愈合力的关系, 将骨痂与固定架弹簧系统分离开, 在每次时间步长迭代都以骨痂的线性部分计算为程序的初始阶段,

在顶部节点处设定 1 mm 的单位位移 μ_{unit} , 那么, 可以知道轴向反作用力 F_N , 根据胡克定律, 在迭代步 i 时, 骨痂的硬度 k_{cal} 可表示为

$$k_{\text{cal}} = \frac{F_N}{\mu_{\text{unit}}} \quad (9)$$

如图 2 所示, 整个愈合系统的非线性力-位移曲线可以看成是骨痂的线性曲线与固定架弹簧系统的非线性曲线的叠加所得的非线性分段函数. 通过反函数即可求得全部外力作用下实际骨间动度 μ , 实现骨痂组织材料的迭代更新. 每一次的组织分化的材料属性的更新都会伴随着一次骨间动度的计算.

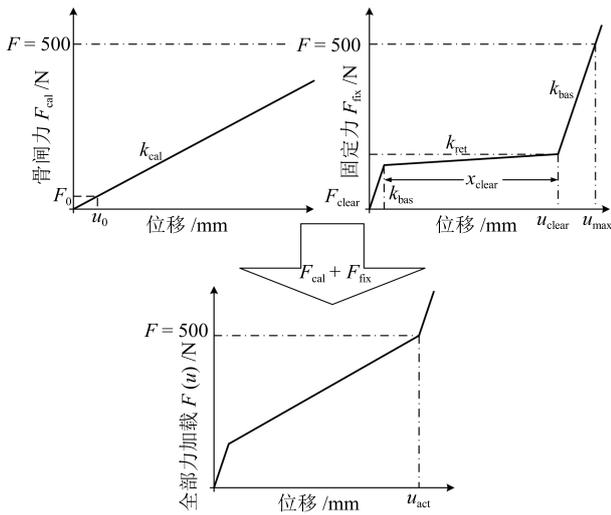


图 2 愈合系统非线性力-位移曲线

Fig. 2 Force-displacement curve of the fracture healing system

1.6 生物组织浓度的状态变量

在整个骨折模拟仿真中, 愈合区域被离散成有限的组织单元. 每个单元都是由不同的组织形式混合而成, 具有各自的生物组织特性. 本研究假设各时段的骨痂是由骨组织、软骨组织和纤维结缔组织以一定的含量比混合而成. 用空间位置和时间确定了描述生物组织浓度状态的数字模型.

$$C(\mathbf{x}, t) := \begin{bmatrix} C_{\text{perf}}(\mathbf{x}, t) \\ C_{\text{bone}}(\mathbf{x}, t) \\ C_{\text{cart}}(\mathbf{x}, t) \end{bmatrix} \quad (10)$$

其中, $\mathbf{x} \in \Omega \subset \mathbf{R}^3$ 代表恒定的预定义愈合范围. $t \in [0, +\infty)$. $C_{\text{perf}}(\mathbf{x}, t)$ 是血流浓度, 是仿真血管再生和组织分化之间复杂相互作用过程的状态变量. $C_{\text{bone}}(\mathbf{x}, t)$ 是编织骨的浓度, $C_{\text{cart}}(\mathbf{x}, t)$ 是纤维软骨的浓度.

1.7 模糊控制组织分化模型

用充血(血供)、软骨密度和骨密度三个组织浓度变量, 相邻单元的充血和骨密度两个相邻组织状态变量, 膨胀应变和畸变应变两个力学刺激作为模糊输入, 经过 21 条模糊规则描述组织分化过程. 充血、骨密度和软骨密度的改变量作为输出. 首先建立 7 个输入 3 个输出语言变量的语言值, 然后以所计算的应变的组织学结果及细胞培养实验^[19-20]为基础建立如图 3 所示的隶属度函数.

1.8 组织分化模糊规则

模糊规则主要描述愈合进程中组织转变过程, 规则的推导源于大量的医学知识, 这些规则是模糊模型的基础, 本研究采用“if A and B then C”的语句描述, 其主要形式如表 2 所示.

规则 1~4 描述了血管生成, 水肿的刺激使得骨折处的毛细血管再生, 血管的再生是从已存在的血管中产生新血管的过程, 并在力学的调控下产生生物学效应而诱导血管重建. 以血管的力学生物学为基础, 研究者开展了应力诱导血管重建的差异蛋白质组学的研究, 得出低应力可能通过抑制蛋白的表达, 从而诱导血管重建^[21]的结论. 因此, 血管生成与相邻单元的血液浓度及局部力刺激大小有关. 故在适当的应变条件下, 至少一个单元有相同或更高充血量, 血液浓度才会上升, 血管生成. 过高的膨胀应变则会阻碍血管再生.

规则 5 和规则 6 描述了膜内骨化. 膜内骨化是一种骨生长的成骨方式, 尤其是在成骨过程中没有软骨生成时, 膜内骨化是结缔组织转变成骨组织的直接转化形式. 初期, 骨髓间充质干细胞开始增殖聚集, 血管生成活性增加, 毛细血管开始增长, 骨髓间充质干细胞进而发展成为成骨细胞, 开始产生类骨质. 与此同时, 类骨质开始以相同的速率矿化. 在骨表面, 由成骨细胞促使生成新的类骨质, 而成骨细胞逐渐变成骨细胞^[22-23]. 这种成骨方式仅仅在稳定的力学环境和充足的血液供应条件下, 并且相邻单元具有较高骨密度时才会发生.

规则 7~9 描述了软骨的形成. 在固定不良, 骨折断端活动较大, 同时伴随血液供给不足的情况下, 断端周围组织内的间充质细胞才会分化成软骨细胞, 继而产生软骨^[24].

规则 10~13 描述了软骨钙化过程, 软骨骨痂形成后, 成骨细胞在高应力刺激下合成并分泌出溶胶原、蛋白多糖和糖蛋白, 构成骨的有机质. 溶胶原逐渐聚合成胶原纤维, 并和成骨细胞一起被基质包围, 逐渐发生钙化. 这个过程的发生与血液供给无关. 实验证明, 在骨折端持续的压缩即低力刺激下可抑制软骨内钙化, 而在间歇性高力刺激下会促进软骨钙化

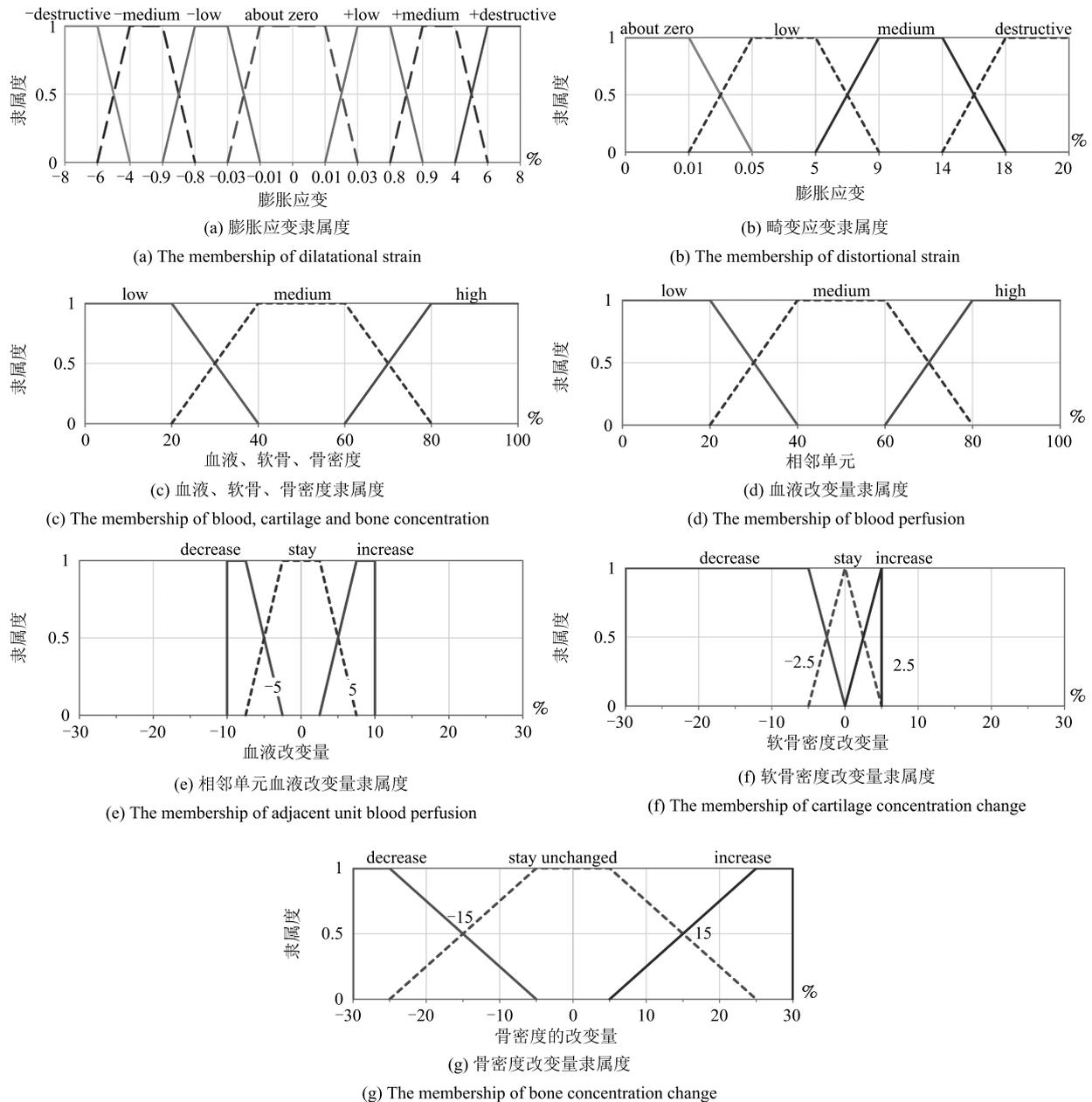


图3 隶属度函数

Fig. 3 Membership function

的发生^[25]。因此，软骨钙化而引起的硬度的增加可以看成是在较高的力刺激下骨密度的增加和软骨密度的减少。

规则 14 和规则 15 描述软骨骨化过程，在软骨钙化区内，营养物质逐渐弥散发生障碍，软骨细胞逐渐凋亡，钙化基质逐渐降解，释放血管生长因子，此时，大量的毛细血管和成骨细胞侵入，矿化的软骨基质逐渐产生类骨质，发生骨化现象^[26]。因此，在血液供给良好的条件下，完全钙化的软骨才能发生骨化。在本模型中，完全钙化的软骨是以高的骨密度和低的软骨密度表达的。规则不仅预测了骨密度的增加

而且也预测了相同数量软骨密度的减少。

除了正常状态下的骨痂分化过程，规则 16~21 描述在过度力加载条件下引起的组织萎缩或者没产生诱发组织分化条件时保持的原有参数不变。模糊规则主要描述的组织转变过程如图 4 所示。

在模糊输入输出隶属度函数和模糊规则确立以后，建立 FIS 文件。为了减少计算时间，方便编程，本文将模糊控制运算所表达的输入输出对应关系建立成模糊查询表的形式，用 Matlab 下的系统测试工具，收集构造查询表所需的数据资料。查询表与模糊逻辑推理系统的效果几乎一样，它们都是输入变量空

表 2 二期骨折愈合的模糊规则
Table 2 The fuzzy rules of the fracture healing

分化过程	血供	相邻血供	骨密度	邻骨密度	软骨密度	膨胀应变	畸变应变	Δ 血供	Δ 骨密度	Δ 软骨密度
1	低	中或高	-	-	-	非负中	非中	增高	-	-
2	中	高	-	-	-	非负中	非中	增高	-	-
3	高	-	-	-	-	非负中	非中	增高	-	-
4	-	-	-	-	-	负中	-	降低	-	-
5	高	-	-	中或高	低	负低	低	-	增高	-
6	高	-	-	中或高	低	正低	低	-	增高	-
7	-	-	低或中	-	低	负中	非过载	-	-	增高
8	-	-	-	-	中或高	负中	非过载	-	-	增高
9	-	-	-	-	高	负低	非过载	-	-	增高
10	不低	-	-	中或高	中或高	正低	零	-	增高	降低
11	不低	-	-	中或高	中或高	负中	零	-	增高	降低
12	不低	-	-	中或高	中或高	负中	低	-	增高	降低
13	不低	-	-	中或高	中或高	负低	低	-	增高	降低
14	不低	高	高	-	低	负低	低	-	增高	降低
15	不低	高	高	-	低	负低	零	-	增高	降低
16	高	-	-	-	-	零	零	-	降低	-
17	-	-	-	-	-	负过载	-	降低	降低	降低
18	-	-	-	-	-	正过载	-	降低	降低	降低
19	-	-	-	-	-	-	过载	降低	降低	降低
20	-	-	-	-	-	非负过载	-	不变	不变	不变
21	-	-	-	-	-	非正过载	-	不变	不变	不变

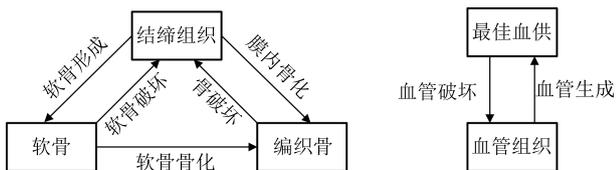


图 4 组织转变过程

Fig. 4 Tissue transformation processes

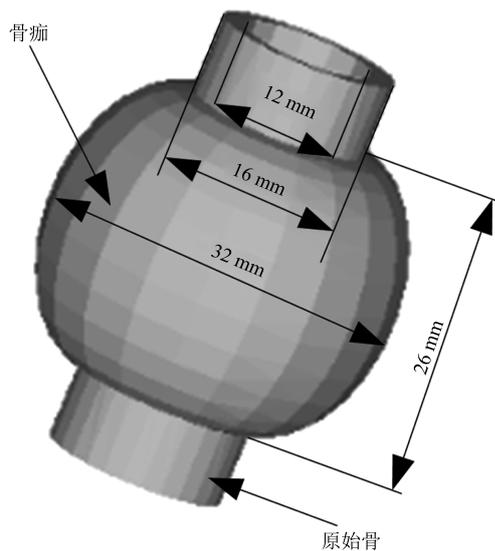
间到输出变量空间的一种映射, 查询表法节省了大量重复计算的时间. 基于建立的 FIS 数据结构, 通

过系统测试生成 mat 文件. 用 C++ 编程语言对此生成的数据进行匹配查询. 将应变和各组织浓度匹配最符合的输出值提取出来, 即为模糊逻辑计算值.

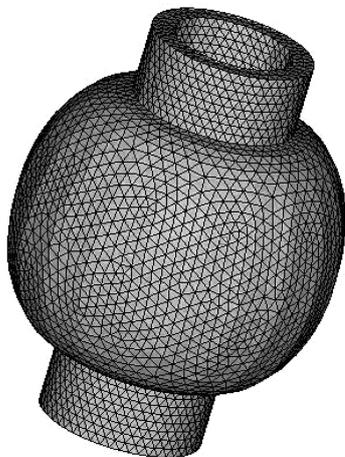
2 结果和讨论

建立一个如图 5(a) 所示的横向截骨三维骨折愈合模型. 中间部分为预定义的骨痂范围, 尺寸的设置与对比试验的尺寸一致. 上下两端为截取的原始骨, 内外直径分别为 12 mm 和 16 mm, 且横截面积

为 $28\pi \text{ mm}^2$.



(a) 几何模型
(a) Geometry model



(b) 网格划分
(b) Grid generation

图 5 三维几何模型及网格划分模型

Fig. 5 Three-dimensional geometry model and grid model

将建立的三维几何模型导入到网格划分软件中(自主研发)进行体网格的划分,网格数为 14 448,如图 5(b)所示.由于网格划分软件会生成许多数据,而本研究只需要节点坐标和单元编号,将文本文件导入到 Matlab 中进行预处理,只提取出目标数据,生成后续有限元计算所需要的单元编号和节点坐标两个 txt 文本格式的文件.节点坐标文件中三列数据分别代表每个节点的空间坐标值.而单元编号文件中的四列分别为每个单元的四个节点的节点序号.

随着模型的复杂程度的增高和网格单元个数的

增加,计算也会相应复杂.特别是对模型的整体刚度矩阵等大型稀疏矩阵以及各单元组织浓度的迭代更新的计算和存储,不仅要对其算法进行优化,而且需要有较高配置的计算机硬件的支持.本研究采用的运行系统类型为 64 位的 Windows7 操作系统,处理器参数为: Inter(R) Xeon(R) E5606@2.13 GHz 四核,安装内存为 8 GB RAM,显卡 1 GB.在 Visual Studio 2012 环境下首先进行模块和类成员及成员函数的基本设定^[27-29].Deal 类中主要实现文件的信息加载、数据的预处理、有限元的解算、模糊运算查询以及数据的更新和输出.信息加载及模型的预处理部分通过 Deal 类中成员函数 Start(·) 和 Init(·) 进行初始化,读取网格划分后的单元编号和节点坐标,扫描所有单元,获取单元的数目.然后通过成员函数 PreCompute(·) 进行预计算,并基于有限元理论运用 GetB(double* fB, int iElementIndex); GetD(·); GetAll_K(·) 等功能函数获取几何矩阵、弹性矩阵、单元刚度矩阵,进行总体刚度矩阵的封装,继而解算力学有限元模型得到调控组织分化的力学刺激.然后通过功能函数 Search(·) 进行模糊运算的查询匹配,获得组织浓度的改变量,进行材料属性的更新计算,同时更新数据类.将计算出的各组织单元的材料属性赋予有限单元中.当迭代达到平衡且收敛时,输出平均骨密度、血液浓度等结果.

图 6 为三维外固定横向截骨模型的外加载荷和固定约束的示意图.在模型顶端施加载荷大小为 $F = 500 \text{ N}$,假设这是在绵羊正常行走中足够满足跖骨可能承受的最大的力.底部为固定约束部分,其自由度均为 0,包括三个方向的位移和三个方向的旋转.外部固定架的安放使得模型只能发生轴向位移,其他方向自由度均为 0.

为了验证仿真模型的精确性,方便仿真结果与实验结果进行对比,初始条件和边界条件都是根据 Claes 的实验条件来设定,如表 3 所示.

表 3 初始条件和边界条件 (%)

Table 3 Initial condition and boundary condition (%)

	血液浓度	骨密度	软骨密度	结缔组织
骨皮质	100	100	0	0
断端间骨痂	0	0	0	100
骨痂外边缘	30	0	0	100

2.1 骨折愈合仿真结果的精确性验证

应用骨折愈合模拟程序,本研究在 2 mm 和 3 mm 两种不同骨折间隙环境下,针对骨间轴向稳定性对骨折愈合的影响进行分析.两种环境下外部固定器在相同力加载条件下允许的最大折断间位移,

即骨间动度, 分别为 0.25 mm 和 1.25 mm, 即 2 mm 为相对稳定情况, 3 mm 为不稳定情况. 根据固定弹簧系统的非线性曲线形式, 确定两种不同间隙条件下外部固定器的力学非线性行为如图 7 所示. 将模拟程序计算所得的骨间动度、血液浓度以及弹性模量等变量在等时间步长的迭代更新数据以.txt 文档的形式输出. 程序运行结束后, 共约 150 次迭代步.



图 6 外加载荷和边界条件

Fig. 6 Applied load and boundary condition

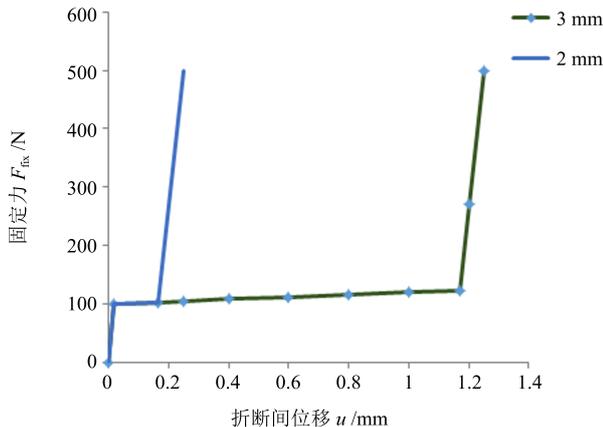


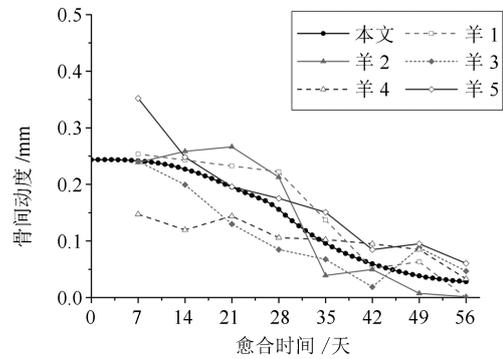
图 7 外部固定器的非线性力-位移方程

Fig. 7 Nonlinear force-displacement function of external fixator

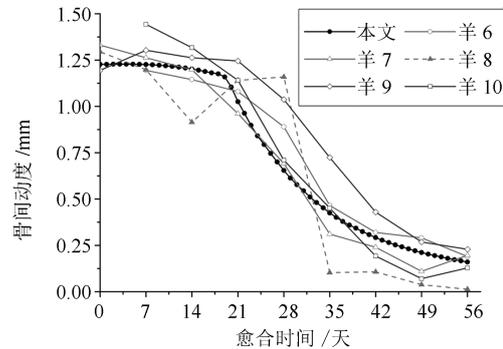
本研究预测了稳定与不稳定两种环境下骨间动度 μ 随骨折愈合时间的变化. 将该结果与 Claes 等于 1997 年做的经典绵羊跖骨横向截骨骨折愈合过程中各组羊的骨间动度随时间变化的实验数据进行对比分析, 如图 8 所示. 图 8(a) 和图 8(b) 分别为 2 mm 间隙稳定情况和 3 mm 间隙不稳定情况的模拟结果.

从图 8 可以看出, 随着愈合时间 (横坐标) 的不

断增多, 仿真曲线和实验曲线的骨间动度 (纵坐标) 都呈现逐渐减小的趋势, 这符合骨折愈合的特征. 由于力刺激和血液供应的共同作用, 骨痂开始组织分化, 骨折愈合初始时刻骨痂几乎都被看成由结缔组织组成的, 刚度较小, 骨间动度相对较大, 随着分化的组织转变, 开始出现软骨和骨, 骨痂的刚度逐渐提高, 承受外力的量级也逐渐增大, 骨间动度随之变小直至为零.



(a) 2 mm 稳定组
(a) 2 mm stable case



(b) 3 mm 不稳定组
(b) 3 mm less stable case

图 8 骨间动度仿真与实验数据的对比

Fig. 8 Comparison between interfragmentary movement over time and test results

德国乌尔姆大学的 Simon 等于 2010 年建立的骨折愈合仿真模型是基于二维骨折模型设计的, 依据实验数据建立了 8 条模糊规则. 本研究建立的仿真模型是基于三维骨折模型设计的, 建立 7 个输入 3 个输出语言变量的语言值, 然后以所计算的应变的组织学结果及细胞培养实验建立隶属度函数, 依据生物学和医学基础理论建立所有模糊规则共 21 条. 将本研究的愈合模拟数据与 Simon 等 2010 年的模拟结果以及各组绵羊骨折愈合实验数据平均值进行对比, 如图 9 所示. 其中图 9(a) 和图 9(b) 分别为 2 mm 间隙稳定组和 3 mm 间隙不稳定组的对比数据.

如图 9 所示, 本研究建立的骨折愈合模型的仿

真结果与 Simon 模拟获得的数据在数值上非常接近, 在大部分区域, 本研究建立的骨折愈合模型的仿真结果比 Simon 等得到的仿真结果更贴近实验数据, 且分布在实验数据平均偏差范围内. 这与本研究利用三维骨折模型进行有限元仿真和设定了 21 条模糊规则有关. 在相同的力学条件和血液供给条件下, 本研究建立的骨折愈合仿真模型得到的骨间动度数值与文献中实验测得的骨间动度数值之间的平均误差分别为 0.029 (稳定组) 和 0.075 (不稳定组). 产生误差的原因可能来源于本文对骨的生物力学特性做了一定的简化, 并且骨折的愈合是由多种因素共同调控, 本研究仅考虑了影响骨折愈合的力学刺激和血液供给条件, 而忽略了生长因子等因素的作用.

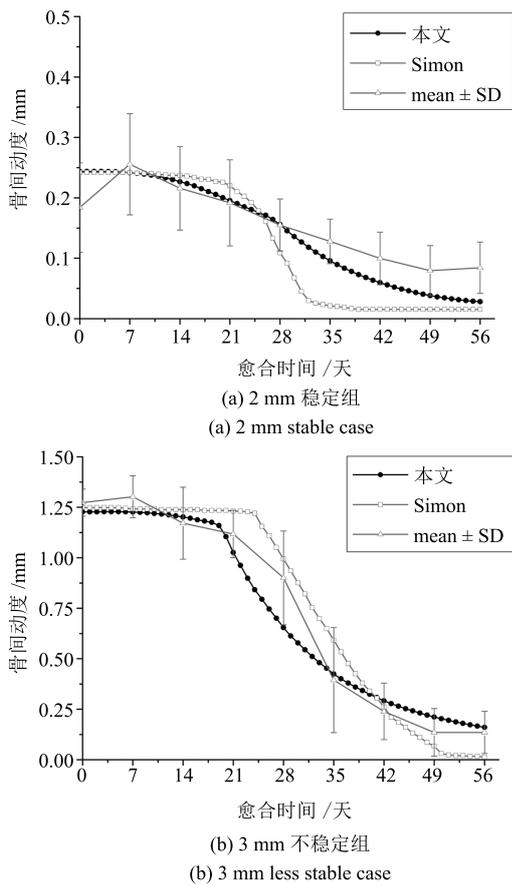


图 9 骨间动度仿真与 Simon 仿真结果的对比

Fig. 9 Comparison between simulated interfragmentary movement and Simon results

2.2 骨间稳定性对愈合的影响分析

从图 9 两种不同的骨折稳定性情况模拟的位移曲线可以看出, 对稳定的 2mm 间隙情况在 46 天左右完成桥接愈合, 而相对不稳定的 3mm 间隙情况在 65 天左右完成愈合桥接, 即稳定固定能加快骨桥

接过程, 这个预测结果与实验观测情况一致.

随着骨折的愈合, 骨痂组织分化过程中毛细血管逐渐生成, 骨断端间血液浓度不断提高直至达到理想的 100% 血液浓度而收敛, 如图 10 所示. 图 11 为标准血供下稳定组和不稳定组愈合阶段骨痂随着组织分化过程中组织成分的不断改变, 刚度随时间变化的关系图.

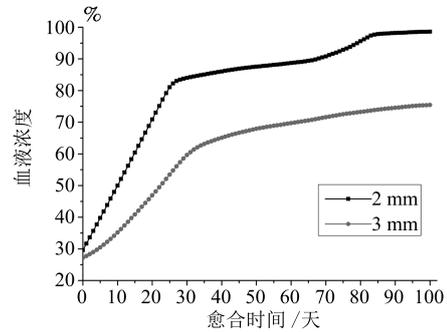


图 10 随时间变化的血管再生
Fig. 10 Revascularization over time

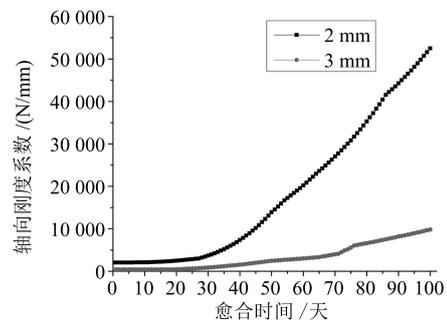


图 11 骨痂刚度
Fig. 11 Callus stiffness

从模拟程序仿真的血液浓度随时间的变化图 10 可以看出, 随着愈合时间的发展, 局部血液浓度值呈上升趋势, 两组曲线的总体趋势相同. 相对稳定的固定组血液浓度增长的速率, 即图中曲线的斜率, 大于相对不稳定组. 血液浓度达到 100% 理想充血的时间相对较早, 且在同一愈合时刻稳定组的血液浓度高于不稳定组, 血管再生的速度快. 产生这一现象的原因在于骨折后, 血管的再生是在已存在的血管上生成新血管过程, 断端的运动会破坏新生的血管, 使血管形成受阻. 模拟程序预测的结果与实验观测一致, 且验证了骨折断端的稳定性与血管生成的关系. 随着组织的不断分化, 结缔组织从软骨转变成编织骨从而使骨痂的刚度不断增高逐渐趋于原始骨. 对比图 11 的两组曲线, 稳定组刚度的变化率要快于相对不稳定组, 愈合速度快.

3 结论

本研究首次在骨折愈合过程仿真中引入三维骨折模型和 21 条模糊规则,并在 Visual Studio 2012 环境下进行 C++ 编程,结合 Matlab 软件对组织分化模糊模型的预计算,实现了基于力学环境和血液供给条件的骨折愈合仿真,对于同尺寸的羊拓骨,利用本研究建立的骨折愈合模型对骨间动度随愈合时间的变化情况进行仿真,通过仿真结果与实验结果的对比,验证了骨折模型的精确性.由于本研究建立的骨折模型是在 Visual Studio 2012 平台上实现的,因此可以很容易地将未来的研究成果以模块替换的方式加进仿真平台中,包括复杂几何模型、更精确的网格划分算法、非线性力学模型、多尺度的血液供给模型等.

骨折愈合仿真的成功实施,将产生以下几点影响和作用:

1) 该系统能作为一个仿真试验平台,用于各种适应人体生物力学要求的内固定器材的评价和优化设计;用于非生物学因素对骨组织愈合速度和质量影响的测试分析;由于该仿真模型的可扩展性,该平台亦可实现对部分影响骨愈合进程的生物学因素进行分析和研究.

2) 该系统能够针对不同的患者,进行个体化骨折愈合过程的仿真与预测.

3) 该系统能够实现复杂骨折愈合过程的预测,对医生制订正确的手术方案提供指导.

4) 该系统可以利用计算机中建立的仿真模型进行多次重复试验研究,不需要真实的生物学试验,节省时间,提高效率,节省费用,避免人道主义的争议.

目前的研究在力学模型、生物学参数和实验研究方面还有一定的局限性,在未来的研究中,我们将做多组不同力学环境下的骨折愈合实验,通过对比来进一步讨论所建立的骨折愈合仿真模型的精确性.我们也将力学模型和生物学模型两个方面开展更加深入的研究工作,在保证模型精确性的前提下,进一步实现通过模型的仿真,能够提取更多中间参数,为探寻骨折愈合机理研究提供更多有价值的信息.

References

- 1 Kayabasi O, Erzineanli F. Finite element modeling and analysis of a new cemented hip prosthesis. *Advances in Engineering Software*, 2006, **37**(7): 477–483
- 2 Claes L E, Heigele C A. Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 1999, **32**(3): 255–266
- 3 Ament C, Hofer E P. A fuzzy logic model of fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 2000, **33**(8): 961–968
- 4 Lacroix D, Prendergast P J. A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing: analysis of gap size and loading. *Journal of Biomechanics*, 2002, **35**(9): 1163–1171
- 5 Prendergast P J, Huijskes R, Soballe K. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *Journal of Biomechanics*, 1997, **30**(6): 539–548
- 6 Bailón-Plaza A, van Der Meulen M C H. A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing. *Journal of Theoretical Biology*, 2001, **212**(2): 191–209
- 7 Geris L, Gerisch A, Vander Sloten J, Weiner R, Van Oost-erwyck H. Angiogenesis in bone fracture healing: a bioregulatory model. *Journal of Theoretical Biology*, 2008, **251**(1): 137–158
- 8 García-Aznar J M, Kuiper J H, Gómez-Benito M J, Doblaré M, Richardson J B. Computational simulation of fracture healing: influence of interfragmentary movement on the callus growth. *Journal of Biomechanics*, 2007, **40**(7): 1467–1476
- 9 Kuiper J H, Ashton B A, Richardson J B. Computer simulation of fracture callus formation and stiffness restoration. In: *Proceedings of the 12th Conference of the European Society of Biomechanics*. Dublin, Ireland: Royal Academy of Medicine, 2000. 61–61
- 10 Doblaré M, García J M, Gómez M J. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics*, 2004, **71**(13–14): 1809–1840
- 11 Gómez-Benito M J, García-Aznar J M, Kuiper J H, Doblaré M. A 3D computational simulation of fracture callus formation: influence of the stiffness of the external fixator. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2006, **128**(3): 290–299
- 12 Isaksson H, van Donkelaar C C, Huijskes R, Ito K. A mechano-regulatory bone-healing model incorporating cell-phenotype specific activity. *Journal of Theoretical Biology*, 2008, **252**(2): 230–246
- 13 Simon U, Augat P, Utz M, Claes L. A numerical model of the fracture healing process that describes tissue development and revascularisation. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2011, **14**(1): 79–93
- 14 Steiner M, Claes L, Ignatius A, Simon U, Wehner T. Disadvantages of interfragmentary shear on fracture healing-mechanical insights through numerical simulation. *Journal of Orthopaedic Research*, 2014, **32**(7): 865–872
- 15 Steiner M, Claes L, Ignatius A, Niemeyer F, Simon U, Wehner T. Prediction of fracture healing under axial loading, shear loading and bending is possible using distortional and dilatational strains as determining mechanical stimuli. *Journal of the Royal Society Interface*, 2013, **10**(86): 1123–1126
- 16 Carter D R, Hayes W C. The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 1977, **59**(7): 954–962
- 17 Shefelbine S J, Augat P, Claes L, Simon U. Trabecular bone fracture healing simulation with finite element analysis and fuzzy logic. *Journal of Biomechanics*, 2005, **38**(12): 2440–2450

- 18 Claes L, Augat P, Suger G, Wilke H J. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research*, 1997, **15**(4): 577–584
- 19 Duda G N, Eckert-Hübner K, Sokiranski R, Kreutner A, Miller R, Claes L. Analysis of interfragmentary movement as a function of musculoskeletal loading conditions in sheep. *Journal of Biomechanics*, 1998, **31**(3): 201–210
- 20 Kaspar D, Seidl W, Neidlinger-Wilke C, Ignatius A, Claes L. Dynamic cell stretching increases human osteoblast proliferation and cdc synthesis but decreases osteocalcin synthesis and alkaline phosphatase activity. *Journal of Biomechanics*, 2000, **33**(1): 45–51
- 21 Guo Z Y, Yan Z Q, Bai L, Zhang M L, Jiang Z L. Flow shear stress affects macromolecular accumulation through modulation of internal elastic lamina fenestrae. *Clinical Biomechanics*, 2008, **23**(1): S104–S111
- 22 Jin Da-Di, Shi Zhan-Jun. *Bone and Fracture Healing*. Chengdu: University of Electronic Science and Technology Press, 1994. 15–16
(金大地, 史占军. 骨与骨折愈合. 成都: 电子科技大学出版社, 1994. 15–16)
- 23 Li Rui-Zong. *Atlas of Bone Tumor Diagnosis*. Tianjin: Tianjin Science and Technology Translation and Publishing Company, 1993. 3–5
(李瑞宗. 骨肿瘤诊断图谱. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1993. 3–5)
- 24 Jin Yan. *Principle and Technology of Tissue Engineering*. Xi'an: The Fourth Military Medical University Press, 2004. 8–10
(金岩. 组织工程学原理与技术. 西安: 第四军医大学出版社, 2004. 8–10)
- 25 Zhou Shu-Quan. The effect of stress and micro motion on fracture healing. *Frontiers of Medicine*, 2012, **2**(8): 328–329
(周树权. 应力与微动对骨折愈合的影响. 医药前沿, 2012, **2**(8): 328–329)
- 26 Wang Zhi-Xin, Chen Hao-Hong. *Fracture Healing*. Wuhan: Hubei Science and Technology Press, 1995. 16–19
(王志鑫, 陈浩宏. 骨折愈合学. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1995. 16–19)
- 27 Zheng A-Qi, Ding You-He. *Visual C++ Course*. Beijing: Machinery Industry Press, 2015. 38–54
(郑阿奇, 丁有和. Visual C++ 教程. 北京: 机械工业出版社, 2015. 38–54)
- 28 Hou Zeng-Guang, Zhao Xin-Gang, Cheng Long, Wang Qi-Ning, Wang Wei-Qun. Recent advances in rehabilitation robots and intelligent assistance systems. *Acta Automatica Sinica*, 2016, **42**(12): 1765–1779
(侯增广, 赵新刚, 程龙, 王启宁, 王卫群. 康复机器人与智能辅助系统的研究进展. 自动化学报, 2016, **42**(12): 1765–1779)
- 29 Song Ya-Fei, Wang Xiao-Dan, Lei Lei. Combination of temporal evidence sources based on intuitionistic fuzzy sets. *Acta Automatica Sinica*, 2016, **42**(9): 1322–1338
(宋亚飞, 王晓丹, 雷蕾. 基于直觉模糊集的时域证据组方法研究. 自动化学报, 2016, **42**(9): 1322–1338)



王沫楠 哈尔滨理工大学机械动力工程学院“龙江学者”特聘教授. 2004 年获得哈尔滨工程大学控制理论与控制工程专业博士学位. 主要研究方向为计算机辅助医疗. E-mail: qqwmnan@163.com
(**WANG Mo-Nan** Professor at the Mechanical and Power Engineering College, Harbin University of Science and Technology. She received her Ph. D. degree from Harbin Engineering University in 2004. Her main research interest is computer assisted surgery.)