# 用于计算机模拟分析拔牙窝骨组织形成的膜内成骨模型

已接收稿件：　　同名科学论文，发表于《理论生物学杂志》　　gy

(2016). https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.04.023

Jennifer Paola Corredor-Gómez[a, b, *]，Andrés Mauricio Rueda-Ramírez[a, b]，Miguel Alejandro Gamboa-Márquez[a, b]，CarolinaTorres-Rodríguez[a, c]，Carlos Julio Cortés-Rodríguez[a]

[a]生物力学研究组（*GIBM-UN*）。机械与机电工程系。哥伦比亚国立大学波哥大校区。[b]先进技术分析组（*GATAcorp*）[c]牙科系。哥伦比亚国立大学波哥大校区。

arXiv:2602.08492v1 [physics.comp-ph] 9 Feb 2026

**摘要**

准确建模生物学过程，可通过计算机辅助（计算机模拟）测试预测活组织的时空行为。这是一种有用的工具，有助于制定医疗策略，同时避免体内实验的费用和潜在伦理问题。建立口腔骨愈合模型，有助于在牙科手术中选择适当的外科技术。本文提出了膜内成骨模型的构建与实现，旨在描述拔牙窝内骨组织形成的复杂过程。该模型通过数学方式描述不同类型细胞在生化因子影响下相互作用、合成和降解细胞外基质的机制。本文特别关注血管生成、氧依赖性效应以及生长因子诱导的成纤维细胞凋亡。此外，考虑到下颌骨血管化随深度变化的特点及其对骨愈合的影响，本文提出了对断裂牙周膜（PDL）上细胞分布的功能性描述。该模型采用有限元法（FEM）实现，并通过模拟文献报道的一项犬体内实验成功验证。模型结果与实验数据吻合良好，平均绝对误差为3.04%。本文提出的数学框架可作为设计未来体外和体内测试的重要工具，也可为今后关于骨整合和力学生物学的计算机模拟研究提供先例。

关键词：骨愈　　ling；有限元法；生物调节模型；缺氧；深度依赖性血管化。

## 1. 引言

深入理解骨代谢中复杂的生物和生化过程，并由此具备预测其行为的能力，有助于开发新型医疗技术，例如局部施用生长因子以辅助骨愈合 [1], 超声介导的骨再生 [2], 谨慎且个性化地选择骨移植物，以及开发用于再生医学的支架等。

还有许多其他技术仍需纳入考量。传统上，这种理解来自体外和体内 实验，而这些实验在多个层面都成本高昂。然而，计算建模和计算机算力的最新进展推动了一个新兴研究领域的发展，有望深入揭示这些问题：计算机模拟测试。

可以提出数学模型来描述活组织的行为 [3]。这些模型的计算机模拟实现有望应用于治疗方法、植入物设计的研发，甚至骨病变的预后 [4], ，从而显著减少对传统测试技术的需求。人们已经建立了若干数学模型，以理解细胞和组织生物学的基本原理，以及生化因子在骨中的行为[5–15]。然而，尽管大多数研究工作都集中于长骨的再生和重塑，据作者所知，很少有 计算机模拟 研究强调

*通讯作者*Carrera 30 45-03, Edificio 407, Oficina 213*。电子邮箱：jpcorredorg@unal.edu.co(JenniferPaolaCorredor-Gómez)

**缩略语**：BC：血凝块 H-D：缺氧依赖性 IOM：膜内成骨模型

下颌骨中的骨形成，尤其是与膜内成骨（IO）相关的骨形成。

本文提出了一种数学模型，用于预测膜内成骨过程中骨愈合的时空行为。通过将模型结果与一项关于拔牙窝骨再生的体内 研究进行比较，对模型进行了验证。该模型以此前对长骨骨折愈合的数学描述为基础，并作出修改，以解释下颌骨中发生的特有现象。此外，该模型还考虑了近期相关研究的发现，并引入了新的生物学和数值学考量，例如生长因子介导的细胞凋亡，以及对牙槽骨边界条件的详细描述。

我们的数学模型可用于预测膜内成骨愈合过程中特定类型细胞的行为、重要组织的形成与降解，以及生长因子的作用；即使几何形态不同于用于验证的形态，也能进行预测。因此，该模型能够预测临床干预后的事件，并分析一些愈合受损或受到辅助的情形。

由于骨代谢极其复杂，且缺乏定量数据和计算能力，[16], 目前尚无法通过计算机模拟重现所有相互作用的生物学、生物化学和力学过程。为解决这一问题，我们采用了一些简化和假设，以促进当前模型的开发。此外，由于对人类牙槽骨再生进行详细的组织学检查存在诸多固有困难，因此，模型验证通常通过将模拟结果与一项体内 犬研究进行比较来完成。

## 2. 理论背景：非病理性骨愈合

损伤后骨组织形成（亦称骨化或成骨）是一个复杂过程，涉及多种细胞和分子的作用。不同类型的细胞在机械刺激 [17] 和多种调节分子的影响下迁移、增殖、分化、相互作用，并合成和降解细胞外基质（ECM）、蛋白质和酶。这些分子包括胰岛素样生长因子（IGFs）、成纤维细胞生长因子（FGFs）、血小板衍生生长因子（PDGFs）、转化生长因子（TGFs）和骨形态发生蛋白（BMPs）等 [18]。多位作者将这一过程描述为对骨形成各个胚胎学过程的重现：炎症、修复和重塑 [19–21]。

骨形成过程中存在两种截然不同且相互作用的反应：软骨内成骨和膜内成骨 [17]。软骨内成骨的特点是有软骨生成生长因子和软骨细胞活动，从而形成软骨；相反，膜内成骨中则不存在这些特征。尽管已明确证实长骨（股骨、胫骨、尺骨等）的伤口愈合过程通过这两种反应进行 [22–24],，但下颌骨骨形成过程中究竟发生哪种反应，仍存在广泛讨论 [25]。

据报道，膜内成骨和软骨内成骨均会在胎儿发育期间的下颌骨中发生 [26]。然而，许多研究报告称，在骨再生过程中不存在软骨，后文将对此进行阐述。事实上，胎儿发育期间，下颌骨中有三个骨化中心发挥作用：其中两个主要为膜内成骨中心，第三个则是位于梅克尔软骨内的软骨内成骨中心 [25]。软骨内成骨仅发生于软骨条靠近原发性膜内成骨中心之处；这一过程是短暂的，并会受到膜内成骨的抑制。软骨钙化后，很快便会被膜骨侵入并包围，软骨内成骨区也会迅速失去其特征 [25]。

下颌骨中最常见的骨愈合过程之一，发生在拔牙后留下的牙槽窝内。许多针对动物和人类标本的研究都对这一过程进行了探讨 [27–32]。所有作者描述的拔牙窝愈合过程均按以下顺序进行（请注意其中没有软骨）：

1. 血凝块（BC）的形成与成熟，它 h
作为愈合过程的初始结构。2. 血凝块被成纤维细胞合成的暂时性基质（PCT）取代，后者很快成为血管化和细胞迁移的主要结构。3. PCT 被新形成的编织骨取代。4. 骨矿化。5. 骨重塑。

拔牙时，血管受损，导致出血并进而形成血凝块（BC）。血液中的血小板释放血小板衍生生长因子（PDGF）和 TGF-$\beta$，同时释放血管活性因子，这一现象称为血小板脱颗粒 [33], ，最终导致血管收缩并形成纤维蛋白网络 [33]。新形成的网络充当支架，供成纤维细胞和间充质干细胞（MSCs）迁移；这些细胞受 PDGF 和 TGF-$\beta$ [34] 吸引，最初位于骨髓基质内 [35]。巨噬细胞和纤溶酶（一种存在于

血浆中的蛋白质）的作用会逐渐降解血凝块，促进间充质干细胞和成纤维细胞迁移 [36]。这一过程启动纤维增生：血凝块被 PCT 和肉芽组织（GT）取代。成纤维细胞合成富含胶原的细胞外基质，形成血管生成的支架 [37]。纤维蛋白凝块在数分钟内形成 [38], ，而其降解最长可达 7 天 [27]。

血管生成始于断裂的血管末端，主要由血管内皮生长因子（VEGFs）的存在所介导 [39], ；这些因子是内皮细胞的促有丝分裂原和趋化因子。在骨愈合早期，缺氧条件下的细胞会产生这些因子 [40–42]。由此形成的脉管系统是促进膜内成骨的主要驱动机制之一 [17, 43]。

血液供应恢复后，新的阶段随之开始。PCT被成骨细胞形成的编织骨取代；这些成骨细胞由间充质干细胞经由不同的中间阶段（成骨细胞）分化而来，这一过程受到多种发育信号的影响。其中包括Hedgehog、Wnt、Notch、BMP和FGF信号通路 [44]。成骨细胞在PDGF和TGF-$\beta$ 的趋化作用下进入PCT [34]，随后成熟的成骨细胞合成由90%胶原蛋白和10%非胶原蛋白组成的基质 [19, 45]。之后，该基质发生矿化和重塑，完成再生过程。

## 3. 材料与方法

### *3.1.* 骨愈合的数学模型

本研究采用的数学框架基于 Geris等 [13],开发的生物调节模型，该模型以 Bailón-Plaza等 [7]和 Olsen等 [46]的研究为基础。这些模型通过对多种细胞类型的浓度（以单位体积中的细胞数表示，$c_i$）、不同细胞外基质的密度（$m_j$）以及各种生长因子的浓度（$g_k$）进行建模，描述长骨骨折愈合过程中发生的生物学现象；后二者均以单位体积中的质量表示。

Peiffer等 [14] 和 Carlier等[15, 47]后续提出的模型也经过了审阅，并纳入膜内成骨模型（IOM）的数学表述。不过，这些后续模型引入的血管形成离散近似并未采用，因为 Geris等 [13] 的计算研究结果表明，连续近似已足以准确描述血管生成对骨愈合的影响。该数学表述由三组不同的方程构成。

对于细胞浓度：

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = \nabla \cdot \left[ \underbrace{D_i \nabla c_i}_{Diffusion} - \underbrace{C_{i,CT} c_i \nabla g_i}_{Chemotaxis} - \underbrace{C_{i,HT} c_i \nabla m}_{Haptotaxis} \right] + \underbrace{A_i c_i \left[1 - \alpha_i c_i\right]}_{Proliferation} + \underbrace{\sum_{l \neq i} F_{li} c_l}_{\rightarrow Differentiation} - \underbrace{\sum_{n \neq i} F_{in} c_i}_{Differentiation \rightarrow} - \underbrace{d_i c_i}_{Apoptosis} \quad (1)$$

对于细胞外基质密度：

$$\frac{\partial m_j}{\partial t} = \underbrace{P_{js} \left(1 - \kappa_j m_j\right) c_j}_{Synthesis} - \underbrace{Q_j m_j c_s \prod_r m_r}_{Resorption} \quad (2)$$

对于生长因子浓度：

$$\frac{\partial g_k}{\partial t} = \underbrace{\nabla \cdot \left[D_{gk} \nabla g_k\right]}_{Diffusion} + \underbrace{\sum_p E_{gkp} c_p}_{Production} - \underbrace{\sum_t d_{gkt} g_k c_t}_{Consumption} - \underbrace{d_{gk} g_k}_{Decay} \quad (3)$$

方程1 的第一项描述了每种细胞类型的迁移，是扩散、趋化作用和触觉趋性的组合。扩散项表示细胞的随机运动，而趋化项和触觉趋性项则表示定向运动。细胞增殖速率被认为与细胞浓度成正比，直至达到饱和值（$\alpha_i^{-1}$）。$\rightarrow$分化（从.....分化）项表示从 $c_i$ 分化为 $c_l$的过程，而分化$\rightarrow$（向.....分化）项则与 $c_i$因分化为另一种细胞类型而减少有关。最后一项指细胞凋亡。方程2 的第一项表示特定类型细胞合成细胞外基质（最高达到 $\kappa_j^{-1}$），第二项表示细胞外基质的消耗，这可能与另一种细胞外基质的形成有关（$m_r$），也可能与某种细胞的存在有关（$c_s$）。方程3 描述了生长因子 $g_k$ 浓度的变化，这些变化是其扩散、不同细胞产生该生长因子（$c_p$）、其自然衰减以及某类细胞对其消耗（$c_t$）所致。

IOM的示意图如图所示 1，其数学描述如下，由 9 个相互耦合的偏微分方程（PDE）组成：

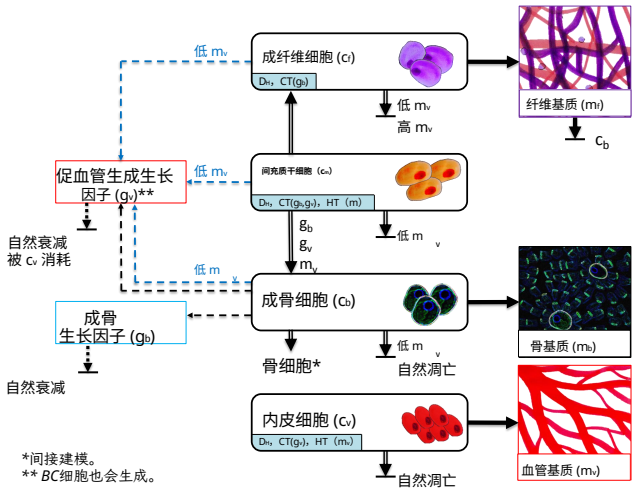



图 1：数学模型的图示。蓝色内框表示针对每种细胞模拟的相关运动模式：$D_H$ 代表触动扩散，CT 代表趋化性（括号内为趋化吸引物），HT 代表触觉趋性（括号内为基质）。虚线箭头表示生长因子的生成，双线箭头表示分化，实线箭头表示基质合成。蓝色虚线箭头表示促血管生成生长因子的 H-D 生成（$g_v$）。末端带垂直线的箭头（⇓）表示：生长因子的衰减或消耗（虚线箭头）；细胞凋亡（双线箭头）；组织吸收或降解（实线箭头）。改编自 *Geris* 等人的示意图。 [13]。

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} = \nabla \cdot [D_m \nabla c_m - C_{m,CT} c_m \nabla (g_b + g_v)] - \nabla \cdot [C_{m,HT} c_m \nabla m] + A_m c_m [1 - \alpha_m c_m] - F_{mb} c_m - F_{mf} c_m - d_m c_m \tag{4}$$

$$\frac{\partial c_f}{\partial t} = \nabla \cdot [D_f \nabla c_f - C_{f,CT} c_f \nabla g_b] + A_f c_f [1 - \alpha_f c_f] + F_{mf} c_m - d_f c_f \tag{5}$$

$$\frac{\partial c_b}{\partial t} = A_b c_b [1 - \alpha_b c_b] + F_{mb} c_m - F_{bo} c_b - d_b c_b \tag{6}$$

$$\frac{\partial c_v}{\partial t} = \nabla \cdot [D_v \nabla c_v - C_{v,CT} c_v \nabla g_v - C_{v,HT} c_v \nabla m_v] + A_v c_v [1 - \alpha_v c_v] - d_v c_v \tag{7}$$

$$\frac{\partial m_f}{\partial t} = P_{fs} (1 - \kappa_f m_f) c_f - Q_f m_f c_b \tag{8}$$

$$\frac{\partial m_b}{\partial t} = P_{bs} (1 - \kappa_b m_b) c_b \tag{9}$$

$$\frac{\partial m_v}{\partial t} = P_{vs} (1 - \kappa_v m_v) c_v \tag{10}$$

$$\frac{\partial g_b}{\partial t} = \nabla \cdot [D_{gb} \nabla g_b] + E_{gbb} c_b - d_{gb} g_b \tag{11}$$

$$\frac{\partial g_v}{\partial t} = \nabla \cdot [D_{gv} \nabla g_v] + E_{clot} m_f + E_{gvm} c_m + E_{gvf} c_f + E_{gvb} c_b - g_v (d_{gv} + d_{gvc} c_v) \tag{12}$$

其中，四种细胞分别为间充质干细胞（$c_m$）、成纤维细胞（$c_f$）、成骨细胞（$c_b$）和内皮细胞（$c_v$）；三种不同的细胞外基质分别为纤维基质（$m_f$）、骨基质（$m_b$）和血管基质（$m_v$）；两种不同的通用生长因子分别为成骨生长因子（$g_b$）和促血管生成生长因子（$g_v$）（表1）。

表 1：各生物学集合中变量的说明。

| 生物学集合 | 变量 | 定义 |
|---|---|---|
| 细胞 | $c_m$ | 间充质干细胞 |
| | $c_f$ | 成纤维细胞 |
| | $c_b$ | 成骨细胞 |
| | $c_v$ | 内皮细胞 |
| 组织（细胞外基质） | $m_f$ | 纤维基质 |
| | $m_b$ | 骨基质 |
| | $m_v$ | 血管基质 |
| 生长因子 | $g_b$ | 成骨生长因子 |
| | $g_b$ | 血管生长因子 |

由于拔牙窝中发生的骨化反应属于膜内成骨，因此从原始方程组中删除了描述软骨细胞浓度、软骨细胞外基质密度和成软骨生长因子浓度的方程。与此前由 Geris 等人 [8, 13], Peiffer 等人 [14]和 Carlier 等人 [15, 47], 审阅的模型一样，纤维基质对应于血凝块、GT 和 PCT。同样，$c_m$ 不仅代表间充质干细胞，也代表分化的中间阶段。本文稍后将讨论 Geris 等人 [13] 提出的原始数学模型的其他修改。

需要注意的是，此处忽略了成骨细胞的趋化作用，因为其影响可以忽略不计，正如 Peiffer 等人[14]所报告的那样。还值得注意的是，在所有综述的模型中，成纤维细胞凋亡和纤维基质吸收都取决于软骨的出现（直接或间接取决于软骨细胞的肥大）。然而，本研究未采用这种依赖关系，因为不存在软骨生成。第 4节将对此进行更深入的讨论。正如 Carlier等人 [47], 提出的那样，除内皮细胞外，所有细胞在缺氧条件下都会产生促血管生成生长因子。需要指出的是，所有偏微分方程都必须进行无量纲化。无量纲变量将用波浪号表示（见 附录 A）。

对 2008 年原始模型的进一步修改主要出于三个原因。首先，使有限元法的实现具有更好的数值稳定性。其次，为了纳入近期出版物 [14, 15, 47] 中所作的重要修改；最后，考虑文献中报道的其他生物学现象。

用于确定模型中各参数取值的流程包括以下步骤：

1. 采用了先前模型中的参数。2. 为更新和验证参数值，进行了广泛的文献综述。这些数据来自不同的体内 和体外 研究，因此对先前部分参数进行了修改，

并纳入了新的参数。3. 对采用的参数进行了无量纲化。（详见 附录 A ）。4. 由于文献中未报告部分参数值，且无法开展体内 或体外 实验，因此进行了全面的敏感性分析，以估算这些参数的数值。

在以下各小节中，我们介绍对 IOM 所做的最重要修改。

### *3.1.1.* 提高数值稳定性的修改

在有限元法的实现中，$\tilde{m}_v$ 和 $\tilde{c}_v$的数值较小，而 Geris等人 [13], 提出的方法使其他变量的数值较大，导致系统矩阵的条件数（$\tilde{c}_v = O(10^{-4})$、 $\tilde{m}_v = O(10^{-7})$、$\tilde{g}_b = O(10)$ 等）出现问题。通过改变无量纲化方式解决了这一问题，即选取内皮细胞的特征浓度为$c_{v,\ 0}$ =100 cells/ml（详见附录 A）。这使原长骨骨不连模型中的边界值变为 $\tilde{c}_{v,\ bc} = 1$ 。

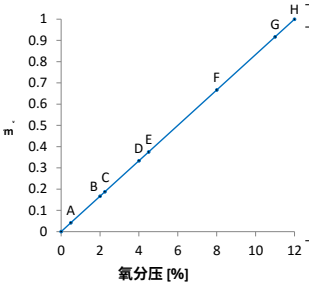
考虑到所得的 $\tilde{c}_{v,\ bc}$ 与 Olsen等人 [46]模型中的相同，$m_{v,\ 0}$ 也进行了修改，以采用他们对内皮细胞合成血管基质的合成速率（$P_{vs}$）以及细胞外基质饱和值（$m_{v,\ max} = \kappa_v^{-1}$）所作的近似。由于血管基质采用了新的无量纲化方式，且文献中缺乏定量数据，$C_{v,\ HT}$ 在连续模型中通过采用与 Olsen 报告的参数相符的$D_v/C_{v,\ HT}$比值重新定义。

从 Geris等人 [13]的数据推导出的 $\tilde{\alpha}_v$ 值过小，与其他变量的值相比，导致某些区域内的内皮细胞群体增长至 $\tilde{c}_v \approx O(10^3)$ （数据未显示）。为使无量纲变量的数量级保持一致，将内皮细胞增殖的饱和值设为 $\tilde{\alpha}_v = 1$，这与 Olsen等人 [46]报告的数值一致。

由于趋化作用项和触变趋向项具有对流性质，可能会出现振荡行为等其他数值不稳定性。这会影响 Petrov-Galerkin 离散解的稳定性。为解决这些不稳定性，我们采用了 Strehl等人 [48, 49]提出的趋化性问题稳定化方法。

### *3.1.2.* 血管化依赖效应的纳入

Carlier 等 [47] 对氧分压对大多数




| 标签 | 描述 |
|---|---|
| A | $H$-$D$ $c_m$细胞凋亡 |
| B | $H$-$D$ 由 $c_m$产生 $g_v$ |
| | $H$-$D$ $c_b$细胞凋亡 |
| C | $H$-$D$$^{c_f}$ 细胞凋亡 |
| D | $H$-$D$ $g_v$ 的产生 $c_b$ |
| E | $H$-$D$ 的产生 $g_v$ $c_f$ |
| F | $m_{v,\ min}$ 适用于 $c_m$ 扩散 → $c_b$ |
| G | 碱性成纤维细胞生长因子依赖性$c_f$ 细胞凋亡* |
| H | 最大氧张力 |

*新增：数值近似

图2：假定氧分压与 $\tilde{m}_v$之间存在功能关系。根据 Carlier等人 [47]报告的数据，表中列出了相关过程。

骨折愈合过程中发生的生物学过程进行了全面的文献综述。本研究采用并调整了他们的方法，以适用于连续血管生成，并基于以下两个假设：第一，域内各部分的氧分压与血管化程度成正比（$\tilde{m}_v$）；第二，骨愈合期间的最大氧张力（根据 Brighton 等 [50]的报道，取为 12%）对应于 $\tilde{m}_v$ 的最大值。研究考虑了以下依赖氧的过程（见图2）：

1. 缺氧导致的细胞凋亡（标记A、B和C）[51, 52]。2. 促血管生成生长因子的 H-D 生成（标记B、D和E）[47, 53]。3. 膜内成骨所需的最低氧分压（标记F）[43], , [47]取为间充质干细胞分化为成骨细胞所需的氧分压。

在近期一项研究中，Akasaka等人 [54] 发现，伤口愈合过程中成纤维细胞凋亡的机制与某些生长因子的出现密切相关。他们报告称，碱性成纤维细胞生长因子 bFGF（又称 FGF-2）会促进先前经转化生长因子 TGF-$\beta$1 处理的损伤组织来源的成纤维细胞发生细胞凋亡。众所周知，内皮细胞会表达 bFGF，从而产生自分泌效应 [55–57]；而血小板会在血凝块形成初期产生 TGF-$\beta$1 [58] [59]。因此，血管化程度较高时，成纤维细胞凋亡预计会增加。

考虑到上述原因，当前分析引入了成纤维细胞凋亡这一取决于以下因素的额外过程 $\tilde{m}_v$。由于文献中缺乏可用的定量实验数据，成纤维细胞凋亡项首先采用了与 Carlier等人 描述高氧分压导致软骨细胞凋亡时相同的方式 [47]。然而，为了重现实验数据 Cardaropoli [27] （见第 4 节及图 2中的 G 标签），对凋亡率的数值大小进行了调整。

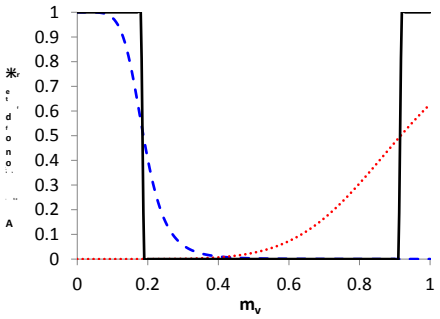



图3：使用 $6^{th}$ 阶希尔函数（— — —）描述 H-D 成纤维细胞凋亡的激活函数、使用 $6^{th}$ 阶希尔函数（···）描述依赖 bFGF 的成纤维细胞凋亡的激活函数，以及使用赫维赛德常数函数（—）描述的两个阈值

### *3.1.3.* 阈值模型

先前的研究采用六阶希尔函数来模拟阈值 [7, 13, 14, 47]。对于成纤维细胞凋亡，上述生物学现象可通过如下形式的方程进行数学表达：

$$\tilde{d}_f = \frac{\tilde{d}_{f,hyp}\tilde{H}_{hyp}^6}{\tilde{H}_{f,hyp}^6 + \tilde{m}_v^6} + \frac{\tilde{d}_{f,bFGF}\tilde{m}_v^6}{\tilde{H}_{f,bFGF}^6 + \tilde{m}_v^6} \tag{13}$$

其中 $\tilde{H}_{f,hyp}$ 是 H-D 凋亡阈值，$\tilde{H}_{bFGF}$ 是依赖 bFGF 的细胞凋亡阈值，$\tilde{d}_{f,hyp}$ 而 $\tilde{d}_{f,bFGF}$ 是相应的凋亡率。当所分析的变量较小（如综述文献中所述）时，这类函数适合用于建立阈值模型。然而，当阈值较大时，希尔函数会变得平缓。如图3所示，依赖 bFGF 的细胞凋亡激活函数（红色点线）远比 H-D 凋亡激活函数（蓝色虚线）平缓。若使用希尔函数，成纤维细胞几乎在任何血管化条件下都会发生细胞凋亡。同样，间充质干细胞分化为成骨细胞的氧依赖性分化行为也过于平滑。基于这一分析，本研究中的所有阈值均采用赫维赛德函数（黑色实线）建模，同时也降低了计算成本。因此，方程 13替换为：

$$\tilde{d}_f = \begin{cases} \tilde{d}_{f,hyp} & if \quad 0 \le \tilde{m}_v < \tilde{H}_{hyp} \\ 0 & if \quad \tilde{H}_{hyp} \le \tilde{m}_v < \tilde{H}_{bFGF} \\ \tilde{d}_{f,bFGF} & if \quad \tilde{H}_{bFGF} \le \tilde{m}_v \end{cases} \tag{14}$$

由此可知，方程4-12中的参数可以是常数，也可以取决于所建模的变量。表2 总结了非恒定参数，并说明了它们的函数行为。需要指出的是，钟形曲线的数学描述因所建模过程的不同而有所差异（有关数学背景的更多信息，请参见 [7, 13, 46]）。数值参数列于附录 A中。

### *3.1.4.* 血凝块诱导的血管生成

尽管血凝块未被视为独立的基质，但这种暂时性组织对募集新形成的血管系统具有极其重要的作用，因此被纳入模型。为此，针对血凝块生成 $\tilde{g}_v$应用了阈值模型（见方程12中的第二项）。当 $m_v$ 取较低值时，该生成速率被视为常数；当 $m_v$取较高值时，则为零。

### *3.1.5.* 其他考虑因素

与 [14, 15, 47]一样，成骨细胞产生的 $\tilde{g}_v$ 被建模为在促血管生成生长因子浓度较低时较高。近期研究不再要求 $g_v$ 参与成骨细胞分化 [13]。然而，本研究仍保留了这一项，因为它对模拟结果有明显影响，且已有研究指出其重要性 [60, 61]。因此，成骨细胞分化需要四种因素：$c_m$、$m_v$、$g_v$ 和$g_b$。

最后，采用了 Carlier 使用的分化参数等人 [47] 。这些参数列于表 A.4。请注意，所有阈值均已根据血管化依赖效应的新描述进行了调整。

除非文中另有明确说明，方程1-3 的参数均严格按照 Geris 等人 [13]的设定。在此意义上，细胞扩散参数（$D_i$ 在方程 1中）的触觉动力学行为被建模为钟形曲线，其表达式如下：

$$D_i = \frac{D_{hi}m}{K_{hi}^2 + m^2} \tag{15}$$

按照 Geris等人 [13],所采用的相同方法，调整参数 $D_{hv}$ ，使钟形函数的最大值对应于 Rupnick [62]在其体外实验中报告的扩散率。由于文献中缺乏精确的定量信息，因此采用 Geris 报告的 $K_{hv}$ 。上述方法得出的结果为：

$$D_{hv} = 1.41696 \times 10^{-05} \frac{g \times mm^2}{day} \tag{16}$$

同样，成纤维细胞扩散率取自 Olsen 的数值研究等人 [63]。需要注意的是，所有参数均按照 附录 A 中所述进行了无量纲化

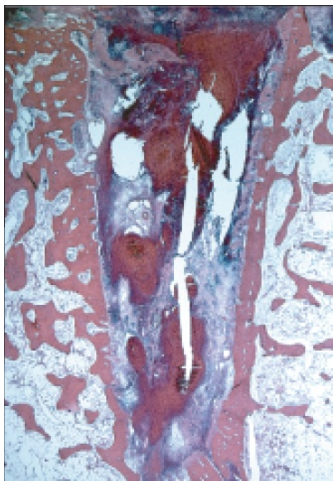
## *3.2.* 拔牙模型

模拟了犬拔牙后拔牙窝的愈合过程 [27] 。在这一实验模型中，拔除了9只杂交犬（12个月龄，体重约10 kg）第四前磨牙的远中牙根，造成骨组织结构损伤并触发愈合过程。拔牙后，在多个时间点对犬实施安乐死，并通过组织形态计量学检查测定由

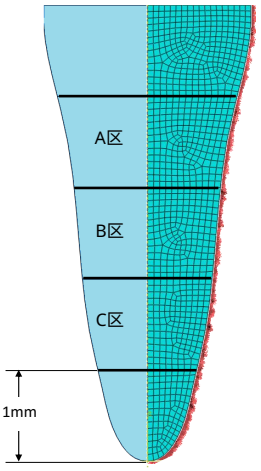
表 2：方程非恒定参数的行为4-12 取决于模拟变量。

| 行为 | 现象 | Y | X |
|---|---|---|---|
| 钟形 | 触动扩散 | $D_i\ (i = m,\ v)$ | $m^*$ |
| | 趋化作用 | $C_{i,CT}(i = m, f, v)$ | $g_k\ (k = b + v,\ b,\ v)$ |
| | 触觉趋性 | $C_{m,HT}$ | $m^*$ |
| | 细胞增殖 | $A_i$ | $m^*$ |
| 延迟海维赛德函数 | 依赖 bFGF 的细胞凋亡 | $d_f$ | $m_v$ |
| | 成骨细胞分化 | $F_{mb}$ | $m_v$ |
| 1-延迟海维赛德函数 | H-D $g_v$ 生成 | $E_{gvi}$ | $m_v$ |
| | H-D 凋亡 | $d_i\ (i = m,\ f,\ b)$ | $m_v$ |
| | $g_v$ 由成骨细胞生成 | $E_{gvb}$ | $g_v$ |
| | $g_v$ 由血凝块生成 | $E_{clot}$ | $m_v$ |

* $m = m_f + m_b$



(a) 拔牙后第1天的组织学检查 [27]。




(b) 建模 几何结构 and 网格。受伤边界的边界条件如图所示 red.

图 4：模拟所用的几何结构。

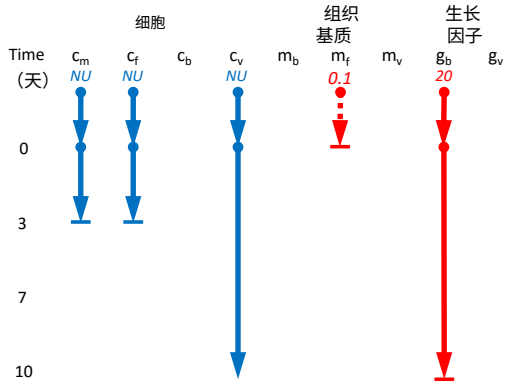



图 5：模型条件：图示。实线和虚线分别表示边界条件和区域条件。蓝线表示非均匀（NU）条件，其取决于伤口深度（见图 6），红线则表示均匀定义的条件。箭头末端带有水平线表示该条件在那个确切时刻解除。

不同类型组织（血凝块、GT、PCT、编织骨和矿化骨）占据的体积。

用于模拟的几何结构取自拔牙后一天所采集的拔牙区组织学检查结果（图4(a)）。拔牙窝的尺寸以及组织学切片的分布，根据 Car- daropoli 的描述确定等 [27]，，由此得到图4(b)所示的模型，其深度为 5 mm，冠方直径为 2.26 mm。每个组织学区域高 1 mm。这些尺寸与 Araújo等对同龄、同体型杂种犬开展的尺寸研究结果一致 [28]。

### *3.3.* 边界和初始条件

图5展示了规定的所有边界条件和初始条件。与以往研究 [13–15, 47], 一样，所有边界均采用无通量边界条件（冯·诺依曼），而在受损边界（图4(b)）上，某些变量在指定时段内施加狄利克雷边界条件。Cardaropoli等发现，切断的牙周膜上存在大量间充质干细胞、纤维和扩张的血管单元[27]。因此，$\tilde{c}_m$、$\tilde{c}_f$ 和 $\tilde{c}_v$ 被认为源自周围边界。Geris等 [13] 所采用的成骨细胞边界条件未予设置（与 [14]及之后的情况相同）。

McCulloch 等人 [64, 65]研究了小鼠牙槽中骨内膜骨与牙周膜之间的沟通，并指出这种沟通会直接影响细胞群体。他们发现，与骨髓相通的血管通道百分比（PVC）会随深度而变化，其中内侧骨的血管化程度高于外侧骨。

通过回归分析发现，McCulloch 报告的实验数据可用指数回归近似拟合，且相关系数较高（$R^2 = 0.995$）。因此，我们采用相同的指数分布来设定边界处间充质干细胞、成纤维细胞和内皮细胞的密度。边界上的相应根尖细胞密度设为 $\tilde{c}_{m,\ bc} = \tilde{c}_{f,\ bc} = 3.76 \times 10^{-3}$和 $\tilde{c}_{v,\ bc} = 0.188$。这些数值的计算考虑了以下因素：

- Kingsmill 报告的牙槽皮质骨与股骨颈之间的 PVC 比率等人 [66] 以及 Young 等人 [67]。
- Geris 建立的边界条件 等人[13]以及 Olsen 等人 [46]。

此外，计算得出的牙槽最冠方与最根尖截面之间的 PVC 比率为 $5.77 \times 10^{-2}$[64]。因此，将冠方区域内间充质干细胞和成纤维细胞的取值设为 $\tilde{c}_{m,\ bc} = \tilde{c}_{f,\ bc} = 2.1687 \times 10^{-4}$内皮细胞的取值设为 $\tilde{c}_{v,\ bc} = 0.0108$。图 6 展示了沿损伤边界规定的细胞无量纲密度。尽管受损骨端存在内皮细胞，但由于拔牙手术造成的组织损伤，$\tilde{m}_v$ 未被规定为边界条件。

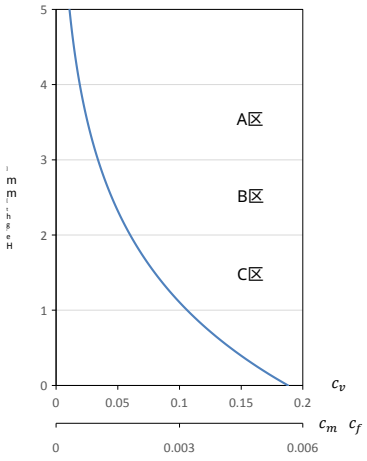



图 6：间充质干细胞、成纤维细胞和内皮细胞密度的边界值（分别为 $\tilde{c}_{m,\ bc}$、$\tilde{c}_{f,\ bc}$ 和 $\tilde{c}_{v,\ bc}$ ）与损伤深度的关系。细胞分布采用与 McCulloch 等人 [64, 65] 报告的实验数据回归所得的相同函数形式进行调整，并考虑了 Geris 等人 [13]提出的边界条件以及 Kingsmill [66]给出的 PVC 比率。

Geris 等人在最初10天内，均匀地在受损的皮质骨边缘设置了$\tilde{g}_{b,\ bc} = 20$ [13]。由于拔除前磨牙时暴露了束骨（主要由皮质骨构成），因此该边界采用了该条件。

纤维基质的初始条件定义为$\tilde{m}_{f,\ 0} = 0.1$ 适用于整个区域 [13] （此时仅代表血凝块）。敏感性分析表明，对于该案例研究，$\tilde{g}_v$ 的初始条件可以忽略不计。

### *3.4.* 数值实现

反应-扩散-趋性耦合偏微分方程组采用有限元法实现。方程 4-12 使用 Petrov-Galerkin 方法进行离散，组装系统矩阵（质量矩阵、刚度矩阵和通量矩阵）的代码则以 Fortran 90 编写。为确保质量守恒并提高数值性能，采用了 Strehl等人 [48, 49]提出的广义通量修正输运算法（集总法）。由于所有分析变量均必须为正，因此通过集总法和主动调整时间增量来保证非负性。

对建模几何结构的一半进行了模拟，并考虑了轴对称行为。网格由907个采用双线性形函数的四边形单元组成（图4(b)）。

## 4. 结果与讨论

图7中的柱状图展示了组织学测得的拔牙后第1、3、7、14、30和60天组织学区域A、B和C中的纤维组织和骨组织分数 [27] 。计算预测的组织比例如下所示：IOM（红色实线）、不包含bFGF依赖性成纤维细胞凋亡的IOM（绿色虚线），以及采用不同边界条件的IOM（蓝色点线和黑色点划线）。对于中间阶段（第14天和第30天），误差棒表示实验数据的标准差；而第1、3和7天仅观察到纤维组织，第60天则仅报告了骨组织 [27]。

每个节点中预测的组织分数通过以下数学表达式获得：

$$\chi_j = \frac{\tilde{m}_j}{\tilde{m}_f + \tilde{m}_b} \tag{17}$$

随后，在每个时间增量中，计算各组织学区域内所有节点的平均组织分数，以生成图 7所示曲线。IOM 的平均绝对误差为 3.04%，绿色虚线为 5.18%，蓝色点线为 4.40%，黑色实线为 13.1%。

### *4.1.* 膜内成骨模型（*IOM*）

骨化过程在第7天后不久开始，这与 Cardaropoli等人 [27]的数据一致。

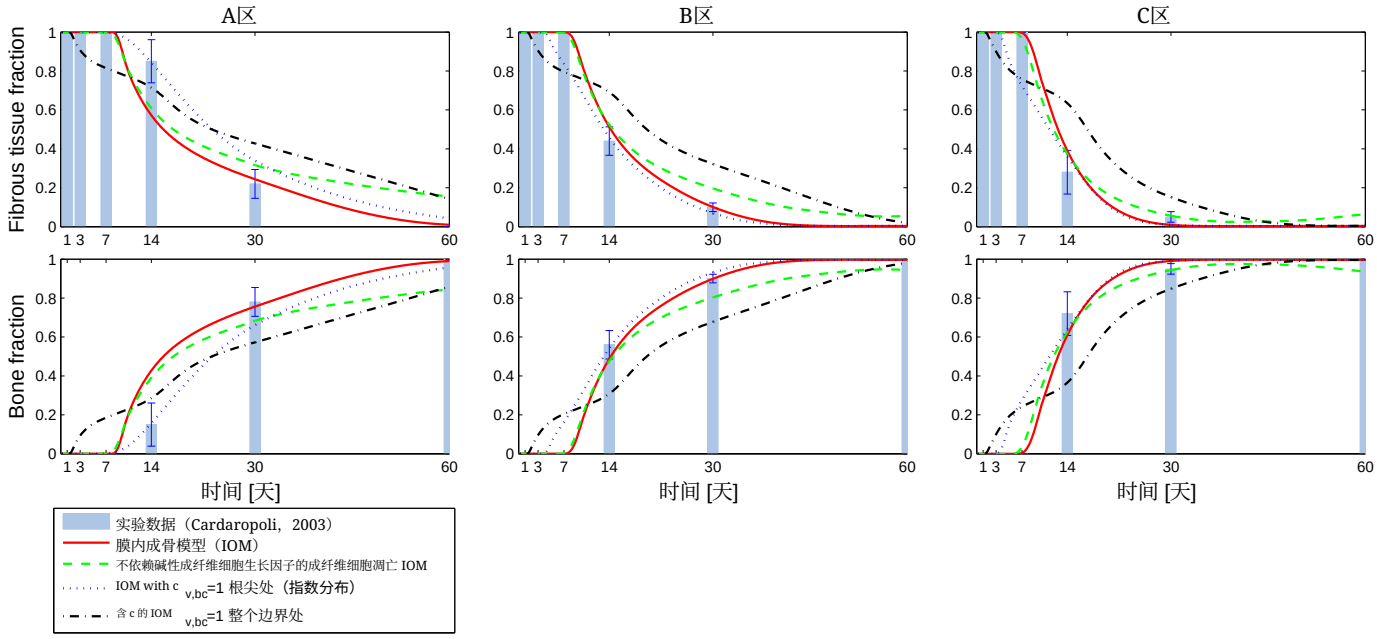



图7：牙槽窝中的骨和纤维组织分数。柱状图（平均 ± 标准差）表示拔牙后第1、3、7、14、30和60天组织学测量的数值（见第 3.2节）。曲线表示膜内成骨模型（IOM）及其修改模型预测的组织分数。

成骨速率突然增加，随后缓慢下降（另见图11）。第14天左右，血管生成因子（$\tilde{g}_v$）耗尽，成骨细胞分化停止。因此，成骨细胞数量只能通过增殖增加。这一点以及方程9中表示的合成饱和，导致骨形成减缓。

请注意，骨化首先在 *C*区触发，随后在 *B*区，最后在 *A*区，且上部区域的骨形成速率较慢。这是由于 $\tilde{c}_m$ 和 $\tilde{m}_v$ 的浓度较高（由规定的边界条件产生），以及不同区域的几何特征所致。由于根尖区域较小，周围边界上的初始骨化（图 8）导致骨分数显著增加。

模拟得到的组织时空分布如图 8 所示，细胞和生长因子的等值线分别见图9 和 10。可以看出，随着骨从损伤边界向内并自下而上形成，纤维组织逐渐降解，这与 Car- daropoli等人 [27]的研究结果一致。

#### *4.1.1. 第0–14天*

边界上按指数定义描述的细胞梯度会引发自下而上和向内扩散。间充质干细胞和成纤维细胞从受损骨端侵入牙槽窝区域，并分泌促血管生成生长因子以应对缺氧；这些因子与血凝块产生的 $\tilde{g}_v$ 一起填满整个区域。与此同时，间充质干细胞表达的促血管生成生长因子的自分泌和旁分泌作用促进了牙槽窝中心的聚集。对成骨生长因子的趋化反应使伤口边缘的间充质干细胞进一步聚集。

在伤口愈合早期，产生的大量促血管生成生长因子会迅速降解，并在血管生成过程中被内皮细胞消耗。到第7天，$\tilde{g}_v$ 几乎被完全消耗；随着血管形成行波推进穿过整个区域，可以观察到一些内皮细胞簇。值得注意的是，该行波包含两个向前推进的波峰，它们穿过拔牙窝传播；在趋化效应和触觉趋向效应显著的区域，其最大值略高于 $\tilde{c}_v = 1$（增殖饱和值）。

一旦 $\tilde{g}_b$ 的边界条件解除，边缘处的间充质干细胞便开始迁移，从而触发成骨前沿推进。与此同时，由于缺乏 $g_b$，中心聚集区主要分化为成纤维细胞。在第 $14^{th}$ 天，可在伤口中心以及根尖区和冠状区边界附近的两个孤立点观察到由成纤维细胞聚集区合成的纤维组织。后者的形成既可由间充质干细胞分化为成纤维细胞来解释，也可归因于 $c_f$ 先前向高 $\tilde{g}_b$ 区域发生的趋化迁移；这些区域因缺乏成纤维细胞凋亡而更易形成（血管化

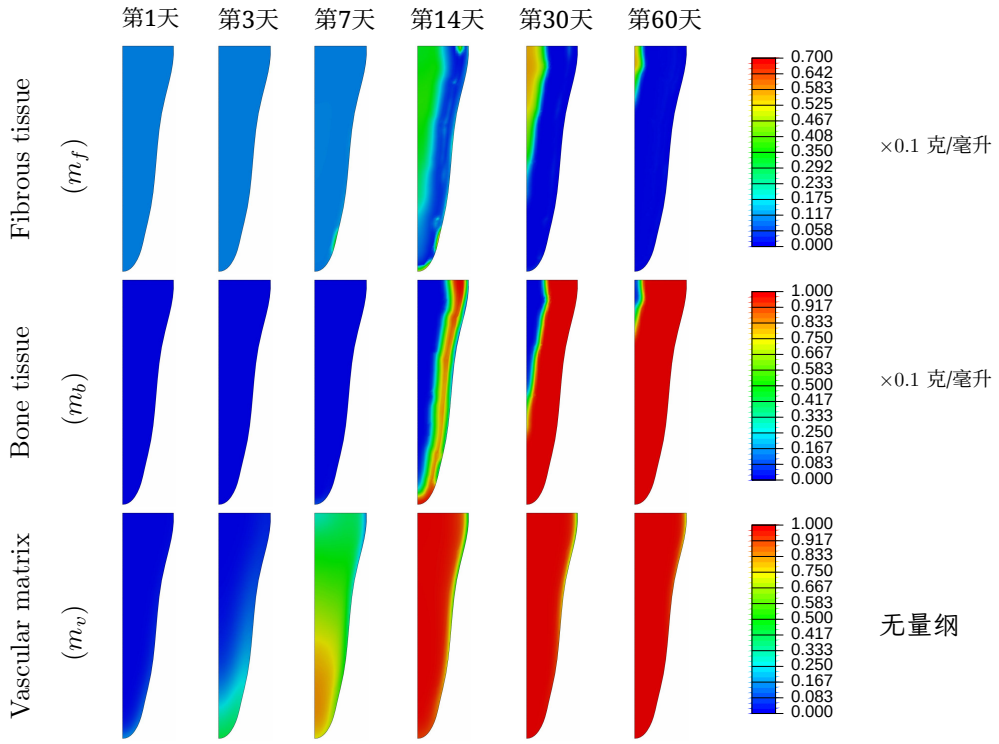



图 8：细胞外基质的时空分布：纤维组织（$m_f$）、骨（$m_b$）和血管组织（$m_v$ ）.

化 浓度既不会过高，也不会过低，足以诱导 它）。

#### *4.1.2. 第14–30天*

第14至30天，血管性细胞外基质从根管向上形成，到第 $14^{th}$天时几乎完全填满整个拔牙窝。这使得bFGF依赖性成纤维细胞凋亡占据主导地位，并与成骨细胞的存在共同促使纤维组织迅速吸收。此时，骨化前沿从根尖区向冠方区推进，穿过该区域并朝损伤中心移动。如图9 和10所示，成骨生长因子的分布与成骨细胞的分布相似，这体现了自分泌和旁分泌行为。

聚集在中央冠方区域的成纤维细胞数量减少，使该区域的纤维基质变得更加致密。血管形成完成后，内皮细胞的分布调整为与边界条件相吻合。

#### *4.1.3. 第30–60天*

在第30天至第60天期间，骨化前沿如预期般持续推进。中央冠状区的成纤维细胞死亡后，在该区域留下了致密的纤维组织。第60天时，拔牙窝冠状中心尚未形成骨组织，这与 Cardaropoli [27] 报告的组织学观察结果一致。在模拟结束时，间充质干细胞已增殖并遍布整个拔牙窝，填充新形成的骨髓，从而为后续过程创造条件，例如骨重塑，最终实现伤口愈合。

图11 展示了三个牙槽区的骨形成率（骨形成率）。在第7天左右触发骨化过程后，所有区域的初始骨形成率都相似。A区、*A*区、*B* 和*C*区的骨形成率峰值分别为12.30%/天、10.86%/天和12.14%，出现在第10天左右。

### *4.2. 对IOM的修改*

图中的绿色虚线7 表明，缺少bFGF依赖性成纤维细胞凋亡会导致所有区域的纤维组织在后期出现意料之外的致密化，使纤维基质的比例相较于骨组织有所增加。没有凋亡项时，成纤维细胞会持续增殖并产生过量的细胞外基质，如*C*区所示，纤维组织呈现增长趋势。

图7 中的蓝色点线显示了边界条件改变时的IOM预测结果。使用了受伤边界处细胞密度的指数函数（第3.3节），但$c_m$、 $c_f$ 和 $c_v$ 的边界值未根据长骨与下颌骨之间血管化程度的差异进行缩放。

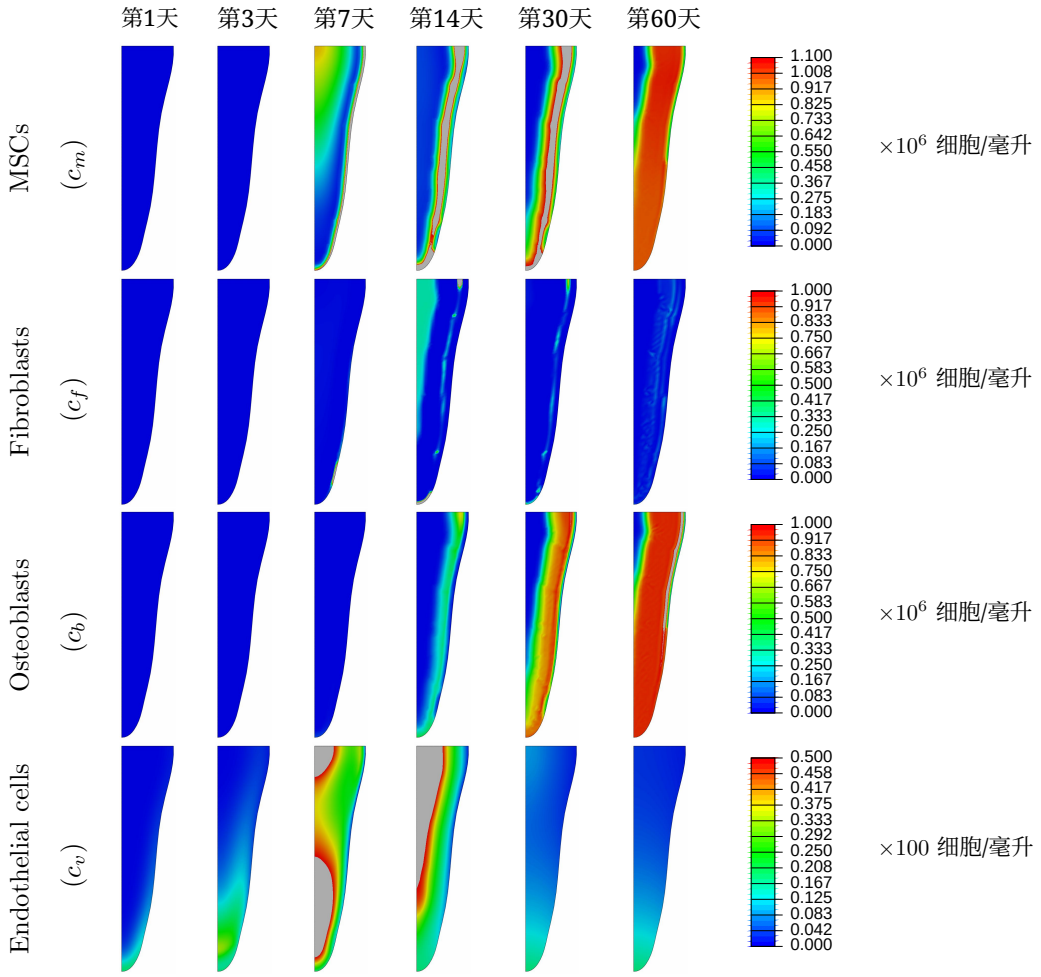



图9: 细胞的时空分布：间充质干细胞（$c_m$）、成纤维细胞（$c_f$）、成骨细胞（$c_b$）和内皮细胞（$c_v$）。

这种方法似乎更符合*A*区的组织学观察结果，但不利于对*B*区和*C*区的预测。由于边界上有许多内皮细胞，血管化形成得比IOM中更快。在*A*区，内皮细胞到达 $g_v$ 浓度较高的区域，并在有足够的 $g_b$ 促进成骨细胞分化之前将其消耗。

在区域 *B* 和*C*中，从第14天起，骨形成及相应的纤维组织降解与 IOM 非常相似。然而，骨形成开始得早得多。这一现象是因为成骨细胞分化所需的四个条件中，有三个得到了强化：根尖区域的间充质干细胞数量、促血管生成生长因子的生成以及血管性细胞外基质的形成。约在第14天，内皮细胞通过消耗根尖区域的促血管生成生长因子来调节其浓度。由此，成骨细胞分化减缓，与 IOM 中的情况相同。

$c_m$、 $c_f$ 和 $c_v$ 的条件是均匀且未缩放的。蓝色虚线上观察到的早期骨形成更为显著，在*A*区中也有出现。随后，骨形成率减缓，与实验数据产生了明显偏差。这凸显了准确描述边界值的重要性。

### *4.3. IOM*的局限性

如图7所示，第14天*A*区的结果与实验数据不一致。这些差异可能是由于未模拟血凝块形成和吸收阶段所致。尽管血凝块、暂时性基质和肉芽组织都是纤维组织，但它们在骨形成过程中的形成和降解时间各不相同。实验研究 [27, 31] 表明，需要降解较大的初始血凝块，才能为PCT和GT留出空间；它们可作为细胞迁移及随后血管化的支架 [68]。由于在*A*区需要吸收的血凝块体积较大，纳入血凝块动态可能会导致骨形成延迟

图中黑色点划线7的边界

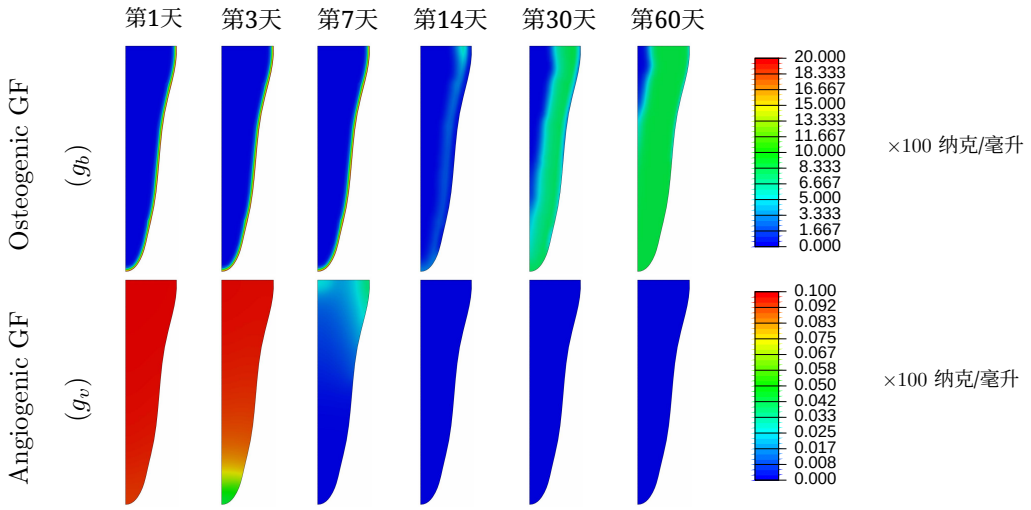



图10：生长因子的时空分布：成骨生长因子（$g_b$）和促血管生成生长因子（$g_v$）。

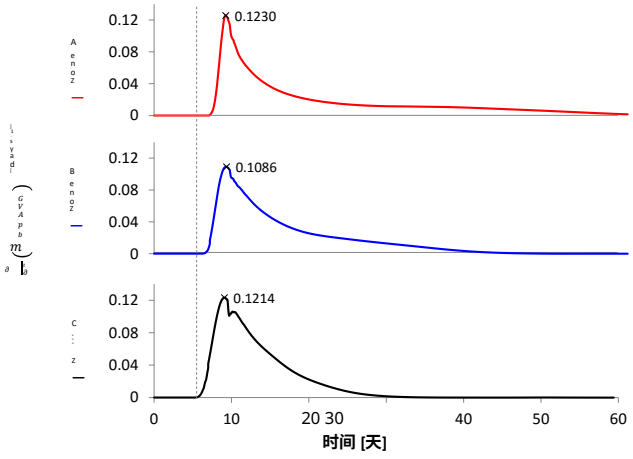



图11：平均组织分数的导数。

并将作为未来工作的研究主题。

仅取决于特定细胞类型的群体数量，也取决于其他类型细胞的群体数量。同样，每种细胞外基质的合成饱和（方程8-10）仅考虑特定组织的组织最大密度。未来研究将对饱和数学项进行修订。

由于未模拟周围组织中发生的过程，因此必须通过边界条件来体现这些过程对牙槽窝内骨形成的影响（如 [13–15, 47]）。然而，周围的骨髓和皮质骨会受到机械和生物学过程的共同影响。事实上，Araújo等人 [28]展示了10千克杂种犬拔牙后牙槽嵴尺寸的变化。失去牙齿后，可观察到低机械载荷引起的骨吸收，并且邻近骨髓可能会向更根尖的区域退缩。如第3.3节所示，这会改变受损的牙周膜细胞群，即边界条件不应是恒定的，而应随时间变化。

在 IOM 中，细胞增殖的饱和项（方程4-7）仅取决于各细胞群体。然而，由于存在空间与营养竞争，细胞增殖的饱和极限不

纤维组织的吸收和清除，是成骨细胞产生的金属蛋白酶与巨噬细胞作用共同导致的结果 [71], ；巨噬细胞会与成骨细胞一同进入该区域。然而，由于缺乏定量数据，纤维基质降解被建模为与成骨细胞浓度成正比（方程8）。通过这种方式，假定骨愈合过程与健康个体中的情况相同。对于某些病理状况，可能需要单独对巨噬细胞的作用进行建模。还需要开展进一步研究，以更深入地描述纤维组织降解的内在过程。

由于缺乏有关肺泡三维特征的

信息，因此模拟域根据二维组织学建立，并假定其具有轴对称行为。这可能会导致结果出现一定误差。本文提出的数学模型和计算实现也可以应用于通过三维医学成像工具（如CT扫描或磁共振成像）获取的几何结构。不过，计算成本会高得多。

细胞消耗氧气可能导致氧分压波动。由于本研究未直接模拟氧分压，因此无法观察到这些波动。解决这一问题的一种可能方法是采用 Carlier 展示的方法等人 [47]。

未来的模型必须考虑不同生长因子的个体作用，以便更准确地描述生物学现象。例如，尽管已有报告指出，碱性成纤维细胞生长因子是一种促血管生成生长因子（它对内皮细胞具有自分泌和旁分泌效应 [55, 56]），但新的成纤维细胞凋亡项并未设定为依赖于 $\tilde{g}_v$。这是因为在骨愈合过程的早期阶段，所有细胞都会在缺氧条件下产生血管内皮生长因子（另一种促血管生成生长因子），从而错误地诱导成纤维细胞凋亡。因此，更精确的模型应区分血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子。骨形态发生蛋白（1–8）、生长分化因子（1、5、8 和 10）以及 TGF$\beta$1 也存在类似的行为；这些因子均参与软骨内成骨和膜内成骨 [17]。

在本研究的方法中，与许多引用文献中的做法一样，间充质干细胞向其他类型细胞的分化被建模为一个反应项。这一做法假设分化会立即发生。然而，细胞分化是一个渐进过程：在机械信号和生化信号的共同作用下，细胞通过表达不同表型，依次经历一系列中间阶段[44]。对此现象的一种处理方式是持续追踪细胞表型的渐变（如 Prokharau 的研究所示等 [72]）。另一种解决方案是在模型中明确纳入部分分化中间阶段。未来研究将探讨这些方法。

## 5. 结论

- 我们建立了一种新的膜内成骨数学模型，并使用文献中的实验数据对其进行了验证 [27]。据我们所知，这是首个着重描述仅发生于此类骨化中的过程的膜内成骨模型。
- 对口腔骨愈合进行计算机模拟研究，不仅有助于更好地理解膜内成骨，也有助于更好地理解长骨中的骨化过程，因为某些生物学现象被排除在外，因而可以更深入地分析其余现象。
- 所提出的模型及其未来改进将有助于规划牙科手术、分析新的治疗策略以及设计性能更优的牙科植体。此外，这些工作不仅可能减少对动物实验的需求，也有助于合理设计体内和体外 实验。
- 模拟结果表明，考虑 H-D 和 bFGF 依赖性成纤维细胞凋亡都十分重要，尤其是在模拟膜内成骨时。
- Hill 函数有助于描述激活阈值，但为了在有限元法中求解这些函数并确保数值一致性，使用时务必谨慎。
- 为改进 IOM，需要开展更多实验研究，以准确测量扩散系数、细胞半衰期、生长因子合成、消耗和降解速率等。模拟的准确性在很大程度上取决于所用数据的可靠性。
- 为更好地理解骨愈合的生物学过程，还应对其他重要现象进行严格研究：血凝块形成与吸收、特定生长因子的合成与降解、巨噬细胞活性，以及机械诱导成骨。
- 如第4节所示，所设定的边界条件对模拟结果有重要影响。为了将该模型应用于临床实践，应结合开发医学成像技术与生物标志物检测方法，以确定每位个体的具体特征，从而实现个性化且更有效的治疗方案。
- 机械载荷和间质液流会影响细胞分化、迁移、增殖和蛋白质合成 [73–75]。由于原始研究中 Cardaropoli等人 [27] 在整个实验期间通过给犬喂食软颗粒饲料，确保了载荷条件最低，因此在 IOM 中省略这些效应可能对当前分析影响有限。尽管如此，周围牙齿产生的间接载荷以及可能发生的炎症反应所致应力，仍会作用于拔牙窝。还需要进一步研究

骨代谢的力学生物学通路，以便将这些现象纳入IOM。

机械载荷将在未来研究中发挥重要作用计算机模拟。这有助于准确描述受损愈合情形、牙种植体载荷对骨形成的影响，以及炎症反应及其对骨愈合的影响（包括施用生长因子引起的炎症反应 [12]）。

## 6. 利益冲突

作者声明不存在利益冲突。

## 7. 致谢

研究小组谨向Liesbet Geris教授致谢，感谢她在生物调控模型相关主题上的建议，以及她友善的态度和乐于助人的精神。

我们还要感谢哥伦比亚科学、技术与创新行政部（COLCIENCIAS）为本项目提供的资金支持。

## 参考文献

## 参考文献

[1] V. Luginbuehl, L. Meinel, H. P. Merkle, B. Gander，骨修复生长因子的局部递送，《European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics》58 (2) (2004) 197–208。doi:10.1016/j.ejpb.2004.03.004。[2] S. Mitragotri，愈合之声：超声在药物递送及其他治疗应用中的使用，《Nature Reviews Drug Discovery》4 (3) (2005) 255–260。doi:10.1038/nrd1662。[3] M. Doblaré, J. Garcıa, M. Gómez，骨组织骨折与愈合的建模：综述，《Engineering Fracture Mechanics》71 (13) (2004) 1809–1840。doi:10.1016/j.engfracmech.2003.08.003。[4]H. Isaksson，骨再生力学生物学建模的最新进展，《Mechanics Research Communications》42 (2012) 22–31。doi:10.1016/j.mechrescom.2011.11.006。

[5]D. Lacroix, P. Prendergast，骨折愈合过程中组织分化的力学调控模型：间隙大小和负荷的分析，Journal of biomechanics 35 (9) (2002) 1163–1171。doi:10.1016/S0021-9290(02)00086-6。[6]M. Gomez-Benito, J. Garcia-Aznar, J. Kuiper, M. Doblaré，骨折间隙大小对长骨愈合模式的影响：一项计算研究，Journal of theoretical biology 235 (1) (2005) 105–119。doi:10.1016/j.jtbi.2004.12.023。[7] A. Bailon-Plaza, M. C. Van Der Meulen，研究生长因子影响对骨折愈合作用的数学框架，Journal of Theoretical Biology 212 (2) (2001) 191–209。doi:10.1006/jtbi.2001.2372。[8] L. Geris, J. Vander Sloten, H. Van Oosterwyck，连接骨折愈合中的生物学与力学：用于研究骨不连的综合数学建模框架，Biomechanics and modeling in mechanobiology 9 (6) (2010) 713–724。doi:10.1007/s10237-010-0208-8。[9]J. Garcia-Aznar, J. Kuiper, M. Gómez-Benito, M. Doblaré, J. Richardson，骨折愈合的计算机模拟：骨折块间移动对骨痂生长的影响，Journal of biome-chanics 40 (7) (2007) 1467–1476。doi:10.1016/j.jbiomech.2006.06.013。[10] P. Pivonka, S. V. Komarova，骨生物学中的数学建模：从细胞内信号转导到组织力学，Bone 47 (2) (2010) 181–189。doi:10.1016/j.bone.2010.04.601。[11] S. V. Komarova, R. J. Smith, S. J. Dixon, S. M. Sims, L. M. Wahl，数学模型预测破骨细胞自分泌调控在骨重塑控制中发挥关键作用，Bone 33 (2) (2003) 206–215。doi:10.1016/S8756-3282(03)00157-1。[12] F. O. Ribeiro, M. J. Gómez-Benito, J. Folgado, P. R. Fernandes, J. M. García-Aznar，临界缺损再生的骨愈合计算机模拟力化学模型：BMP-2的作用，PloS one 10 (6) (2015) e0127722。doi:10.1371/journal.pone.0127722。[13] L. Geris, A. Gerisch, J. Vander Sloten, R. Weiner, H. Van Oosterwyck，骨折愈合中的血管生成：一种生物调节模型，Journal of theoret-ical biology 251 (1) (2008) 137–158。doi:10.1016/j.jtbi.2007.11.008。[14] V. Peiffer, A. Gerisch, D. Vandepitte, H. Van Ooster-wyck, L. Geris，骨折愈合过程中血管生成的混合生物调控模型，Biomechanics and modeling in mechanobiology 10 (3) (2011) 383–395。doi:10.1007/s10237-010-0241-7。

[15]A. Carlier, L. Geris, K. Bentley, G. Carmeliet, P. Carmeliet, H. Van Oosterwyck，Mosaic：一种结合成骨与萌芽血管生成并对内皮细胞进行侧向抑制的多尺度模型，PLOS:Computational Biology(2012)。doi:10.1371/journal.pcbi.1002724。

[16] L. Zhang, M. Richardson, P. Mendis，化学和机械刺激在介导骨折愈合中的作用，《临床与实验药理学和生理学》39（8）（2012）706–710。doi:10.1111/j.1440-1681.2011.05652.x。

[17] L. C. Gerstenfeld, D. M. Cullinane, G. L. Barnes, D. T. Graves, T. A. Einhorn，骨折愈合作为一种出生后发育过程：其调控的分子、空间和时间方面，《细胞生物化学杂志》88（5）（2003）873–884。doi:10.1002/jcb.10435。

[18] G. L. Barnes, P. J. Kostenuik, L. C. Gerstenfeld, T. A. Einhorn，生长因子对骨折修复的调控，《骨与矿物质研究杂志》14（11）（1999）1805–1815。doi:10.1359/jbmr.1999.14.11.1805。

[19] V. I.Sikavitsas, J. S. Temenoff, A. G. Mikos，生物材料与骨机械转导，Bioma- terials 22 (19) (2001) 2581–2593. doi:10.1016/S0142-9612(01)00002-3。

[20] C. Ferguson, E. Alpern, T. Miclau, J. A. Helms，成人骨折修复是否重现胚胎骨骼形成？，发育机制87 (1)(1999) 57–66. doi:10.1016/S0925-4773(99)00142-2。

[21] A.Vortkamp, S. Pathi, G. M. Peretti, E. M. Caruso, D. J. Zaleske, C. J. Tabin，出生后生长和骨折修复过程中胚胎骨形成调控信号的重现，发育机制 71 (1) (1998) 65–76. doi:10.1016/S0925-4773(97)00203-7。

[22]A. Reed, C. Joyner, S. Isefuku, H. Brownlow, A. Simpson，《新型萎缩性骨不连模型中的血运》，骨与关节外科杂志（英国卷）85 (4) (2003) 604–610。doi:10.1302/0301-620X.85B4.12944。

[23] T. Kokubu, D. J. Hak, S. J. Hazelwood, A. H. Reddi，《大鼠股骨萎缩性骨不连模型的建立及其与闭合愈合骨折的比较》，骨科研究杂志 21 (3) (2003) 503–510。doi:10.1016/S0736-0266(02)00209-7。

[24] L. J. Harrison, J. L. Cunningham, L. Strömberg, A.E. Goodship，假关节的受控诱导：一项啮齿动物模型研究，Journal of Orthopaedic Trauma 17 (1) (2003) 11–21。

[25]J. Frommer, M. R. Margolies，梅克尔软骨对小鼠下颌骨骨化的贡献，《牙科研究杂志》50 (5) (1971) 1260–1267. doi:10.1177/00220345710500052801。

[26]S. Shibata, Y. Sakamoto, T. Yokohama-Tamaki, G. Murakami, B. H. Cho，《中期人类胎儿下颌骨骨化过程中梅克尔软骨融入时软骨膜与骨膜中基质蛋白的分布：一项免疫组织化学研究》，《解剖学记录》297 (7) (2014) 1208–1217。doi:10.1002/ar.22911。

[27] G. Cardaropoli, M. Araujo, J. Lindhe，拔牙窝中骨组织形成的动态变化，《临床牙周病学杂志》30 (9) (2003) 809–818。doi:10.1034/j.1600-051X.2003.00366.x。

[28]M. G. Araujo, J. Lindhe，拔牙后牙槽嵴的尺寸变化：犬实验研究，《临床牙周病学杂志》32 (2)(2005) 212–218。doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x。

[29]Y. Kuboki, F. Hashimoto, K. Ishibashi，兔拔牙后拔牙窝中胶原交联的时间依赖性变化，《牙科研究杂志》67 (6) (1988) 944–948。doi:10.1177/00220345880670061101。

[30] H. Simpson，《恒河猴拔牙创口愈合的实验研究》，《口腔外科、麻醉与医院牙科服务杂志》18 (1960) 391。

[31]M. H. Amler，《人类拔牙创口中组织再生的时间顺序》，《口腔外科》、《口腔医学》、《口腔病理学》27 (3) (1969)309–318。doi:10.1016/0030-4220(69)90357-0。

[32] F. R. Christopher，《与拔牙相关的骨愈合组织学研究》，1941。

[33] J. E. Davies，《了解种植体周围骨内愈合》，《牙科教育杂志》67 (8) (2003) 932–949。

[34]S. Chandrasekhar, A. K. Harvey，白血病抑制因子（LIF）对血小板衍生生长因子介导的成骨细胞趋化作用的调节，《细胞生理学杂志》169 (3) (1996) 481–490。doi:10.1002/(SICI)1097-4652(199612)169:3<481::AID-JCP8>3.0.CO;2-K。

[35]I. F.-T. Hernandez-Gil, M. A. Gracia, M. del Canto Pingarrn, L. B. Jerez，《骨再生的生理学基础 I：骨组织的组织学与生理学》，《口腔医学》11（2006）E47–51。

[36] W.-Y.Li, S. S. Chong, E. Y. Huang, T.-L. Tuan，纤溶酶原激活剂/纤溶酶系统：伤口愈合中的重要参与者？，伤口修复与再生 11（4）（2003）239–247。doi:10.1046/j.1524-475X.2003.11402.x。

[37]I. Aukhil，《伤口愈合的生物学》，Periodontology 2000 22 (1) (2000) 44–50. doi:10.1034/j.1600-0757.2000.2220104.x。

[38] J. Vanegas-Acosta, D. Garzón-Alvarado 等，《牙种植体骨整合的力学生物学建模：一种有限元方法》，Computer Methods and Programs in Biomedicine 101 (3) (2011) 297–314. doi:10.1016/j.cmpb.2010.11.007。

[39] N.Ferrara, T.Davis-Smyth，《血管内皮生长因子的生物学》，Endocrine Reviews 18 (1) (1997) 4–25.

[40] C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe，《缺氧对血管生成的调控：HIF系统的作用》，Nature Medicine 9 (6) (2003) 677–684. doi:10.1038/nm0603-677。

[41] C. Maes、G. Carmeliet、E. Schipani，缺氧驱动的骨发育、再生与疾病相关通路，Nature Reviews Rheumatology 8 (6) (2012)358– 366. doi:10.1038/nrrheum.2012.36.

[42] D. Komatsu、M. Hadjiargyrou，骨折修复过程中转录因子 HIF-1 及其靶基因血管内皮生长因子、HO-1、iNOS 的激活，Bone 34 (4) (2004) 680– 688. doi:10.1016/j.bone.2003.12.024.

[43]M. Hirao、N. Tamai、N. Tsumaki、H. Yoshikawa、A. Myoui，氧分压调节软骨内成骨过程中软骨细胞的分化与功能，Journal of Biological Chemistry 281 (41) (2006)31079–31092. doi:10.1074/jbc.M602296200.

[44]F. Long，构建强健的骨骼：成骨细胞谱系的分子调控，《Nature Reviews Molecular Cell Biology》13 (1) (2012) 27–38。 doi:10.1038/nrm3254。

[45]K. Anselme，生物材料上的成骨细胞黏附，《Biomaterials》21 (7) (2000) 667–681。 doi:10.1016/S0142-9612(99)00242-2。

[46] L. Olsen、J. A. Sherratt、P. K. Maini、F. Arnold，毛细血管内皮细胞与细胞外基质在伤口愈合血管生成过程中的相互作用数学模型，《Mathematical Medicine and Biology》14 (4) (1997) 261–281。 doi:10.1093/imammb/14.4.261。

[47] A. Carlier, L. Geris, N. van Gastel, G. Carmeliet, H. Van Oosterwyck，氧是骨折愈合的关键决定因素——一个多尺度模型，Journal of theoretical biology 365 (2015) 247–264. doi:10.1016/j.jtbi.2014.10.012。

[48] R. Strehl, A. Sokolov, D. Kuzmin, S. Turek，一种用于趋化性问题的通量校正有限元方法，Computational Methods in Applied Mathemat- ics Comput. Methods Appl. Math. 10 (2) (2010) 219– 232. doi:10.2478/cmam-2010-0013。[49]R. Strehl, A. Sokolov, D. Kuzmin, D. Horstmann, S. Turek，一种用于三维趋化性问题的保正有限元方法，Journal of Computational and Applied Mathematics 239 (2013) 290–303. doi:10.1016/j.cam.2012.09.041。

[50] C. T. BRIGHTON、A. G. KREBS，兔愈合骨折的氧张力，《The Journal of Bone & Joint Surgery》54 (2) (1972) 323–332。

[51] W.L.Grayson, F. Zhao, B. Bunnell, T.Ma，缺氧增强人间充质干细胞的增殖和组织形成，《生化与生物物理研究通讯》358（3）（2007）948–953。doi:10.1016/j.bbrc.2007.05.054。

[52] H.-J. Chae, S.-C. Kim, K.-S. Han, S.-W. Chae, N.-H. An, H.-M. Kim, H.-H. Kim, Z.-H. Lee, H.-R. Kim，缺氧通过伴随线粒体释放细胞色素c的半胱天冬酶激活诱导细胞凋亡。p38丝裂原活化蛋白激酶参与缺氧诱导的细胞凋亡，《免疫药理学与免疫毒理学》23（2）（2001）133–152。doi:10.1081/IPH-100103855。

[53] P.Fraisl, M. Mazzone, T. Schmidt, P.Carmeliet，氧和代谢对血管生成的调控，Developmental cell 16 (2) (2009) 167–179. doi:10.1016/j.devcel.2009.01.003。

[54] Y. Akasaka, I. Ono, T. Kamiya, Y. Ishikawa, T. Ki- noshita, S. Ishiguro, T. Yokoo, R. Imaizumi, N. I n- omata, K. Fujita, 等，伤口愈合期间生长因子调控成纤维细胞凋亡的机制，The Journal of pathology 221 (3) (2010) 285–299. doi:10.1002/path.2710。

[55] L.Schweigerer, G. Neufeld, J.Friedman, J. A.Abra- ham, J. C. Fiddes, D. Gospodarowicz，毛细血管内皮细胞表达碱性成纤维细胞生长因子，这是一种促进其自身生长的促有丝分裂原，Nature 325 (6101) (1987) 257–259. doi:10.1038/325257a0。

[56] I. Vlodavsky、J. Folkman、R. Sullivan、R. Fridman、R. Ishai-Michaeli、J. Sasse、M. Klagsbrun，内皮细胞来源的碱性成纤维细胞生长因子：合成及沉积于内皮下细胞外基质，《Proceedings of the National Academy of Sciences》84（8）（1987）2292–2296。

[57]G. Seghezzi, S. Patel, C. J. Ren, A. Gualandris, G.Pintucci, E.S. Robbins, R.L.Shapiro, A.C.Gal- loway, D. B. Rifkin, P. Mignatti，成纤维细胞生长因子-2（fgf-2）诱导血管内皮生长

因子（vegf）在形成中的毛细血管内皮细胞中的表达：一种促进血管生成的自分泌机制，The Journal of Cell Biology 141(7)(1998)1659–1673。doi:10.1083/jcb.141.7.1659。

[58] S. Mehta, J. T. Watson, 《富血小板浓缩物：基础科学与当前临床应用》，Journal of orthopaedic trauma 22 (6) (2008) 432–438. doi:10.1097/BOT.0b013e31817e793f。

[59] R. E. Marx, 《富血小板血浆（PRP）：什么是PRP，什么不是PRP？》，Implant Dentistry 10 (4) (2001) 225–228。

[60] J. Street, M. Bao, S. Bunting, F. V. Peale, N. Ferrara, H. Steinmetz, J. Hoeffel, J. L. Cleland, A. Daugherty, N. van Bruggen 等，血管内皮生长因子通过促进血管生成和骨转换刺激骨修复，Proceedings of the National Academy of Sciences 99 (15) (2002) 9656–9661。doi:10.1073/pnas.152324099。

[61] H. Mayer, H. Bertram, W. Lindenmaier, T. Korff, H. Weber, H. Weich, 《人间充质干细胞中血管内皮生长因子 A（VEGF-A）的表达：对成骨细胞和内皮细胞分化的自分泌和旁分泌作用》，Journal ofcellular bio-chemistry 95 (4) (2005) 827–839. doi:10.1002/jcb.20462。

[62]M. Rupnick, C. Stokes, S. Williams, D. Lauffen-burger, 《利用线性琼脂糖下测定法定量分析人微血管内皮细胞的随机运动》，Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology 59 (3) (1988) 363–372。

[63]L. Olsen, J. A. Sherratt, P. K. Maini, 《成人真皮伤口收缩的力化学模型：关于收缩组织位移曲线的持久性》，Journal of theoretical biol-ogy 177 (2) (1995) 113–128。

[64] C. McCulloch, E. Nemeth, B. Lowenberg, A. Melcher, 牙槽骨骨内膜间隙中的血管旁细胞有助于形成牙周膜细胞群体，《解剖学记录》219 (3) (1987) 233–242。doi:10.1002/ar.1092190304。

[65] C. McCulloch, A. Melcher, 小鼠牙周膜中的细胞密度与细胞生成，《美国解剖学杂志》167 (1) (1983) 43–58。doi:10.1002/aja.1001670105。

[66] V. Kingsmill, C. Gray, D. Moles, A. Boyde, 人下颌骨及其他骨骼中的骨皮质血管管道，《牙科研究杂志》86 (4)(2007) 368–372。doi:10.1177/154405910708600413。

[67] S. Young, J. D. Kretlow, C. Nguyen, A. G. Bashoura, L. S. Baggett, J. A. Jansen, M. Wong, A. G. Mikos, 骨组织工程应用中新生血管化的显微计算机断层扫描表征，《组织工程B辑：综述》14 (3) (2008) 295–306。doi:10.1089/ten.teb.2008.0153。[68] A. Chevrier, C. Hoemann, J. Sun, M. Buschmann, 壳聚糖–甘油磷酸盐/血液植入物可增加钻孔软骨缺损中的细胞募集、暂时性血管化和软骨下骨重塑，《骨关节炎与软骨》15 (3) (2007) 316–327。doi:10.1016/j.joca.2006.08.007。

[69]W.-L. Lin, C. A. McCulloch, M.-I. Cho, 大鼠拔牙后拔牙窝愈合过程中牙周韧带成纤维细胞向成骨细胞的分化，《解剖学记录》240 (4) (1994) 492–506。doi:10.1002/ar.1092400407。

[70]C. K. Hee, M. A. Jonikas, S. B. Nicoll, 三维支架对人类真皮成纤维细胞成骨分化标志物表达的影响，《生物材料》27 (6) (2006) 875–884。doi:10.1016/j.biomaterials.2005.07.004。

[71] M. C. Meikle, S. Bord, R. M. Hembry, J. Compston, P. I. Croucher, J. J. Reynolds, 人类成骨细胞在培养过程中会响应促骨激素和细胞因子，合成胶原酶及其他基质金属蛋白酶，《细胞科学杂志》103 (4) (1992) 1093–1099。

[72]P. A. Prokharau, F. J. Vermolen, J. M. García-Aznar, 作为一种进化且受调控的过程的细胞分化数学模型，《生物力学与生物医学工程中的计算机方法》17 (10) (2014) 1051–1070。doi:10.1080/10255842.2012.736503。

[73] A.Gefen, 《细胞与生物分子力学与力学生物学》，Springer，2011 年。doi:10.1007/978-3-642-14218-5。

[74]Z. Thompson、T. Miclau、D. Hu、J. A. Helms, 《骨折愈合期间膜内成骨的模型》，《Journal of Orthopaedic Research》20 (5) (2002) 1091–1098。doi:10.1016/S0736-0266(02)00017-7。

[75] P. Prendergast、S. Checa、D. Lacroix, 《组织分化计算模型》，载于：《生物力学中的计算建模》，Springer，2010 年，第 353–372 页。doi:10.1007/978-90-481-3575-2_12。

## 附录 A. 无量纲参数

方程 4-12按照 Geris 等人 [13]，但如前所述，我们进行了一些

修改，以提高有限元法实现的稳健性。缩放方式如下：

$$\tilde{t} = \frac{t}{T}, \quad \tilde{x}_h = \frac{x_h}{L}, \quad \tilde{c}_i = \frac{c_i}{c_0}, \quad \tilde{c}_v = \frac{c_v}{c_{v,0}}, \\ \tilde{m}_j = \frac{m_j}{m_0}, \quad \tilde{m}_v = \frac{m_v}{m_{v,0}}, \quad \tilde{g}_k = \frac{g_k}{g_0} \tag{A.1}$$

其中 $x_h$ 是定义点位置的坐标（$r$ 以及 $z$ 用于轴对称模型）；$i = m$、$f$、$b$；$j = m$、$b$以及 $k = b$、$v$。变量的特征尺度与 [13]，中完全相同，但 $c_{v,0}$ 除外（为避免数量级差异过大而进行了调整）；$m_{v,0}$ 除外（采用 Olsen等人的 [46]血管化模型时自动进行了调整），以及 $L$ （通过优化算法确定）。特征尺度分别为 $T = 1$ 天、$L = 1$毫米、$m_0 = 0.1$ 克/毫升、$g_0 = 100$ 纳克/毫升、$c_0 = 10^6$ 细胞/毫升和 $c_{v,0} = 10^2$ 细胞/毫升。由于 $T = 1$毫米，牙槽几何结构可以用毫米为单位进行建模，因此无需对其进行缩放。

表 A.3：本研究计算中使用的无量纲参数（不包括微分参数——见表 A.4）。第一列参数的下标 $x$ 应替换为首行中的字母。 $D_x$; $C_{x,\ CT}$; $C_{x,\ HT}$; 以及$A_x$ 取前 8 行中的数值进行计算，详见 [13]

| | m | f | b | v | 描述 |
|---|---|---|---|---|---|
| 针对细胞 | | | | | |
| $\tilde{D}_{hx}$ | 0.1715 | 0.00147* | | 0.1417 | 扩散参数1 |
| $\tilde{K}_{hx}$ | 0.25 | | | 1 | 扩散参数2 |
| $\tilde{C}_{kCTx}$ | 0.49 | 4.9 | | 0.37485 | 趋化参数1 |
| $\tilde{K}_{kCTx}$ | 0.1 | 0.1 | | 0.025 | 趋化参数2 |
| $\tilde{C}_{kHTx}$ | 0.04165 | | | 0.03** | 触觉趋性参数1 |
| $\tilde{K}_{kHTx}$ | 0.5 | | | | 触觉趋性参数2 |
| $\tilde{A}_{x0}$ | 1.01 | 0.202 | 0.202 | 0.202 | 增殖率参数1 |
| $\tilde{K}_x$ | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 增殖率参数 1 |
| $\tilde{\alpha}_x$ | 1 | 1 | 1 | 1 | 增殖饱和度 |
| $\tilde{d}_{x,constant}$ | | | | 0.1 | 恒定凋亡率 |
| $\tilde{d}_{x,hyp}$ | 10 | 10 | 10 | | H-D 凋亡率 |
| $\tilde{H}_{hyp,x}$ | 0.04167 | 0.1875 | 0.167 | | H-D 凋亡阈值 |
| $\tilde{d}_{x,bFGF}$ | | 0.45 | | | bFGF 依赖性凋亡率 |
| $\tilde{H}_{bFGF,x}$ | | 0.92 | | | 依赖 bFGF 的细胞凋亡阈值 |
| 针对细胞外基质 | | | | | |
| $\tilde{P}_{xs}$ | | 0.2 | 2 | 1 | 合成速率 |
| $\tilde{\kappa}_x$ | | 1 | 1 | 1 | 最大基质密度 |
| $\tilde{Q}_x$ | | 1.5 | | | 吸收速率 |
| 对于生长因子 | | | | | |
| $\tilde{D}_{gx}$ | | | 0.06125 | 6.125 | 扩散率 |
| $\tilde{G}_{gbx}$ | | | 1000 | | $\tilde{g}_b$ 生成速率 |
| $\tilde{G}_{gvx}$ | | | $5 \times 10^{-5}$ | | $\tilde{g}_v$ 生成速率 |
| $\tilde{H}_{gx}$ | | | 1 | 0.03 | 生长因子生成阈值 |
| $\tilde{d}_{gx}$ | | | 100 | 30 | 衰减速率 |
| $\tilde{d}_{gvx}$ | | | | 20 | $\tilde{g}_v$的消耗速率 |
| $\tilde{\epsilon}_{hyp,x}$ | 1 | 1 | 1 | | H-D $\tilde{g}_v$ 生成速率 |
| $K_{hyp,x}$ | 0.167 | 0.375 | 0.33 | | H-D $\tilde{g}_v$ 生成阈值 |
| $\tilde{\epsilon}_{clot}$ | | 30 | | | $\tilde{g}_v$ 血凝块的生成速率 |
| $\tilde{K}_{clot}$ | | 0.350 | | | 血凝块生成的阈值 $\tilde{g}_v$ |

*成纤维细胞恒定扩散率的取值（忽略 $K_{hf}$） **内皮细胞恒定触觉趋性参数的取值（忽略 $K_{v,\ HT}$）

表 A.4：模拟中使用的无量纲分化参数。

| 参数 | 数值 | 描述 |
|---|---|---|
| $\tilde{Y}_{11}$ | 20 | 间充质干细胞向成骨细胞分化速率 1（见 [13]） |
| $\tilde{H}_{11}$ | 0.1 | 间充质干细胞向成骨细胞分化参数 1（见 [13]） |
| $\tilde{Y}_{12}$ | 2.3 | 间充质干细胞向成骨细胞分化速率 2（见 [13]） |
| $\tilde{H}_{12}$ | 0.1 | 间充质干细胞向成骨细胞分化参数 2（见 [13]） |
| $\tilde{I}_v$ | 0.667 | 分化所需的最低血管化程度 $c_m \to c_b$ |
| $\tilde{F}_{mf}$ | 0.01 | 间充质干细胞向成纤维细胞分化速率 |
| $\tilde{F}_{bo}$ | 0.01 | 成骨细胞向骨细胞分化速率 |