

# 血管数量对小血管网计算流体力学的影响

代越星<sup>1,2</sup>, 郑利钦<sup>1</sup>, 吴敏辉<sup>1</sup>, 李志鸿<sup>1</sup>, 李少彬<sup>1</sup>, 郑德声<sup>1</sup>, 林梓凌<sup>3</sup>

<https://doi.org/10.12307/2023.961>

投稿日期: 2022-11-18

采用日期: 2023-01-04

修回日期: 2023-04-03

在线日期: 2023-04-18

中图分类号:

R496; R318; R274

文章编号:

2095-4344(2024)08-01206-05

文献标识码: B

## 文章快速阅读: 血管数量影响小血管网计算流体力学

构建3种不同分支的小血管网模型, 划分网格。

管壁属性: 无滑移刚性壁  
血液属性: 层流、黏性、不可压缩

血液密度: 1 050 kg/m<sup>3</sup>  
入口流速: 0.34 m/s

获取血液流  
线、血液流速、  
质量流量及管  
壁剪切力流体  
力学信息。

血管分支数量会改变  
小血管网内流体力学  
环境, 血液流速、质量  
流量、管壁剪切力随血  
管数量增加呈现下降  
趋势。

## 文题释义:

**计算流体力学:** 将流体力学控制方程中积分、微分项近似地表示为离散的代数形式, 使其成为方程组, 再通过计算机和数值方法求解流体力学的控制方程, 获得离散的时间/空间点上的数值解, 对流体力学问题进行模拟和分析, 通过计算流体力学可以无创性地获得血流动力学指标, 广义上从属于有限元法。

**成血管-成骨偶联:** 在骨骼系统的生长发育及修复重建过程中, 血管与骨联系密切且相互作用, 骨血管系统起着为骨骼提供氧气、营养物质、生长因子及代谢废物等作用, 而成骨细胞、骨细胞等对血管生成具有调节作用, 血管生成与骨形成在时间和空间上的密切关系称成血管-成骨偶联。

## 摘要

**背景:** 力学因素会影响血管内皮细胞的成血管能力, 血管数量变化如何影响微血管流体力学性能还有待阐明。

**目的:** 基于计算流体力学探讨血管数量对小血管网流体力学的影响。

**方法:** 利用ANSYS 19.0软件Geometry模块构建3种不同血管数量的小血管网三维模型, 在Mesh模块进行网格划分, 属性设定小血管网管壁为无滑移的刚性壁, 血液为层流、黏性、不可压缩的牛顿流体, 设定血液密度、入口血液流速等物理信息, 采用Navier-Stokes(NS)方程组进行计算。分析比较在不同血管数量的情况下, 小血管网不同部位流体力学性能差异。

**结果与结论:** 血液流线、血液流速及质量流量在小血管网内均呈现出、入口处大, 血管网中间交接处小; 血管数量越多, 小血管网各部位血液流线越稀疏, 血液流速、质量流量、管壁剪切力随血管数量增加均呈下降趋势。血管数量会改变小血管网内流体力学环境。计算流体力学可以反映出小血管数量变化对血液流体力学性能的影响, 为基于成血管-成骨偶联的补肾活血法治疗骨内灌注不足引起的相关骨骼疾病(骨折不愈合、骨缺损、骨质疏松症等)提供新的思路。

**关键词:** 血管数量; 计算流体力学; 成血管-成骨偶联; 补肾活血法; 骨折不愈合; 骨缺损; 骨质疏松症

## Effect of vessel number on computational fluid dynamics in vascular networks

Dai Yuexing<sup>1,2</sup>, Zheng Liqin<sup>1</sup>, Wu Minhui<sup>1</sup>, Li Zhihong<sup>1</sup>, Li Shaobin<sup>1</sup>, Zheng Desheng<sup>1</sup>, Lin Ziling<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Laboratory of Digital Orthopedics and Biomechanics, Lingnan Medical Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China;

<sup>3</sup>Department of Orthopedic Trauma, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; Dai Yuexing, Physician, The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; Laboratory of Digital Orthopedics and Biomechanics, Lingnan Medical Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

**Corresponding author:** Lin Ziling, MD, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, Department of Orthopedic Trauma, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** Mechanical factors can affect the angiogenic ability of vascular endothelial cells. How the vessel number affects the hydrodynamic properties of microvessels remains to be clarified.

**OBJECTIVE:** To investigate the influence of vessel number on the hydrodynamics of vascular networks based on computational fluid dynamics.

<sup>1</sup>广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市 510405; <sup>2</sup>广州中医药大学岭南医学研究中心数字骨科与生物力学实验室, 广东省广州市 510405; <sup>3</sup>广州中医药大学第一附属医院创伤骨科, 广东省广州市 510405

第一作者: 代越星, 女, 1997年生, 重庆市人, 汉族, 医师, 主要从事骨与关节生物力学的研究。

通讯作者: 林梓凌, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 广州中医药大学第一附属医院创伤骨科, 广东省广州市 510405

<https://orcid.org/0000-0002-0740-7378> (代越星)

基金资助: 国家自然科学基金(81673996), 项目负责人: 林梓凌

引用本文: 代越星, 郑利钦, 吴敏辉, 李志鸿, 李少彬, 郑德声, 林梓凌. 血管数量对小血管网计算流体力学的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(8):1206-1210.



**METHODS:** Three three-dimensional models of vascular network with different vessel numbers were constructed using the Geometry module of ANSYS 19.0 software, and then the vascular network was meshed to tetrahedral elements in Mesh module. The vascular network was assumed to rigid wall without slip, and the blood was assumed to laminar, viscous, and incompressible Newtonian fluid. Blood density, velocity, and a series of blood viscosity coefficients were also established. The Navier-Stokes equation was used for calculation. Hydrodynamic properties of different parts of vascular network with different vessel numbers were analyzed and compared.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The streamline, velocity, and mass flow all had the same trend in the vascular network, that is, the outlet and inlet were higher and the middle junction of vascular network was lower. The more the number of vessels, the thinner the blood flow lines in each part of the vascular network. Also, the velocity, mass flow, and wall shear decreased with the increase of the number of blood vessels. Therefore, the changes in vessel number could influence the hydrodynamic environment in the vascular network. Computational fluid dynamics indicates that the changes in vessel numbers can influence the hydrodynamic properties of blood, and provides a new idea for treating bone hypoperfusion-induced diseases (fracture nonunion, bone defect, osteoporosis, etc.) through tonifying kidney and activating blood circulation based on the coupling between angiogenesis and osteogenesis.

**Key words:** vessel number; computational fluid dynamics; angiogenic-osteogenic coupling; tonifying kidney and activating blood circulation; fracture nonunion; bone defect; osteoporosis

**Funding:** National Natural Science Foundation of China, No. 81673996 (to LZL)

**How to cite this article:** DAI YX, ZHENG LQ, WU MH, LI ZH, LI SB, ZHENG DS, LIN ZL. Effect of vessel number on computational fluid dynamics in vascular networks. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(8):1206-1210.

## 0 引言 Introduction

目前认为骨是一种高度血管化的组织，血管系统在骨骼发育、生成和重塑的过程及维持骨量平衡中都起着重要作用<sup>[1]</sup>。骨损伤发生后，新生血管再生对修复骨损伤来说至关重要<sup>[2-3]</sup>，有研究表明，新血管生长总是先于新骨形成<sup>[4]</sup>，而新血管生长受损会导致骨延迟愈合或不愈合<sup>[5]</sup>。骨质疏松症是一类全身骨量减少、骨强度下降、骨脆性增加、骨微结构破坏的疾病<sup>[6]</sup>，骨质疏松症患者松质骨的超微结构会发生改变，导致血流量下降，血流量的下降会导致骨内血管形成减少，损害血管-成骨耦联作用，进而导致骨量丢失<sup>[7]</sup>。这都说明了血运欠佳会影响新骨形成，良好的血运对成骨有促进作用。

现代中医学认为骨内微血管改变是瘀血证的病理基础，瘀血引起的血液流变异常、微循环障碍，导致血供减少，从而不能正常营养骨组织及神经，可能与成骨减少、骨量降低、显微骨折增加、骨小梁超微结构改变以及骨内压增高等相关<sup>[8]</sup>。有研究已经证实，补肾活血的中药方剂不仅能促进成骨<sup>[9]</sup>，还能促进骨内血管形成<sup>[10-12]</sup>，因此，补肾活血法或许能在治疗骨缺损、骨不愈合、骨质疏松症等骨内灌注不足引起的相关骨骼疾病中起到重要作用。有研究显示，骨组织细胞能够对力学信号产生反应，通过细胞间通讯和分泌因子实现调控成骨细胞和破骨细胞活动，维持骨量平衡<sup>[13]</sup>。但目前仍不清楚补肾活血的中药方剂促进骨内血管生成后如何改变小血管网内的流体力学环境。计算流体力学是基于计算机数字化分析流体力学的新兴工程学科，可以对流体力学问题进行模拟和分析，无创性地获得血流动力学指标，是目前研究血液流体力学的主要方法。基于以上认识及不足，此次实验构建了3种不同数量血管分支的小血管网三维模型，运用计算流体力学模拟分析小血管网内流体力学，研究血管分支数量改变对小血管网流体力学的影响，初步探讨改善骨内血运后小血管网流体力学性能改变的机制。

## 1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 计算仿真实验。

1.2 时间及地点 实验于2021年2月至2022年4月在广州中医药大学岭南医学研究中心数字骨科与生物力学实验室完成。

1.3 材料 计算机系统配置：11th Gen Intel(R) Core(TM) i5-11400H @ 2.70 GHz 处理器、16 G DDR4 内存、NVIDIA GeForce RTX 3060 Laptop 显卡、3 TB 硬盘，Win 10 操作系统。实验步骤均在 ANSYS 19.0 软件（美国 ANSYS 公司）中完成，软件由广州中医药大学岭南医学研究中心数字骨科与生物力学实验室提供。

### 1.4 方法

1.4.1 构建小血管网模型 血管新生的模式主要分为出芽新生和套叠新生，在创伤修复的过程中，毛细血管生长主要以出芽新生这种模式，出芽是指新的血管在原有血管的基础上发芽，分头呈线性生长<sup>[14-15]</sup>。在 ANSYS 软件 Geometry 模块，初步构建分支数量为 2, 3, 4 的放大简化小血管网三维模型，模拟血管分支趋势由粗变细设置血管管径，入口及出口处为 5 mm，第一分叉后 4 mm，第二分叉后 3 mm，第三分叉后 2.5 mm，小血管网模型设计为各分支形状相同，在空间内均匀分布，以排除其他因素对实验的影响，见图 1<sup>[16-18]</sup>。

1.4.2 网格划分 在 Mesh 模块中，对 3 个小血管网三维模型进行体网格划分，网格类型为 C3D4，网格尺寸设置最大面尺寸 (Max Face Size) 为 0.008 m，最大体尺寸 (Max Tet Size) 为 0.01 m，网格最小尺寸 (Min Size) 为 0.000 08 m，在分叉处网格自动细分。2 分支的血管模型共包含 679 469 个单元及 134 311 个节点，3 分支的血管模型共包含 1 019 855 个单元及 200 940 个节点，4 分支的血管模型共包含 1 338 904 个单元及 263 834 个节点，见图 2。

1.4.3 边界条件 设置小血管网两端为血流流入口和流出口，见图 3。因小血管网搏动不明显且管壁较薄，故实验将小血管网管壁定义为刚性壁，血流和管壁之间没有相对滑移。

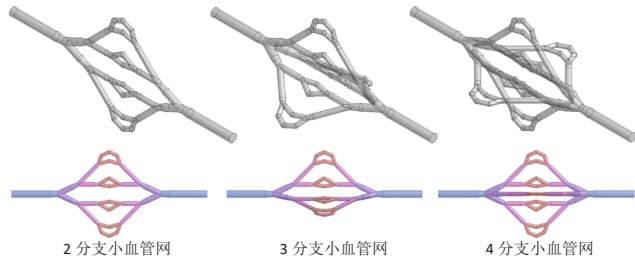
1.4.4 数值算法 Navier-Stokes(NS) 方程组采用质量及动量守恒形式的有限元法来离散，通过 SIMPLE 算法来计算质量流量，定常计算采用时间迭代法，直至达到指定的收敛标准<sup>[19]</sup>。N-S 方程组如下<sup>[20]</sup>：

$$\rho \cdot (\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} + \nabla p - \mu \Delta \vec{u} = 0$$

$$\nabla \cdot \vec{u} = 0$$

式中， $\rho$  为血液密度， $\vec{u}$  为速度向量， $p$  为压力， $\mu$  为血液黏性系数。

1.4.5 流体力学分析 在小血管网内血液多表现为层流，因此



图注：蓝色表示入口及出口处血管，管径为 5 mm；紫色表示第 1 分叉后的 1 级血管，管径为 4 mm；粉色表示第 2 分叉后的 2 级血管，管径为 3 mm；红色表示第 3 分叉后的 3 级血管，管径为 2.5 mm  
图 1 | 小血管网三维模型

Figure 1 | Three-dimensional model of the vascular network

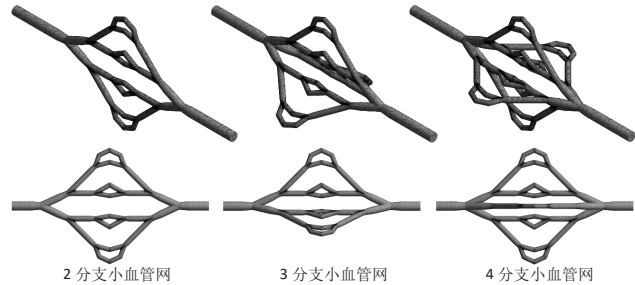
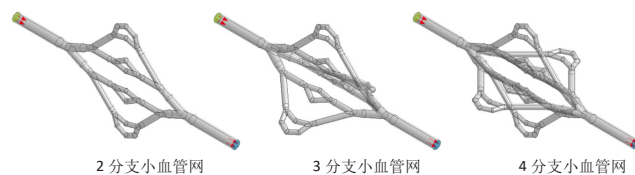


图 2 | 小血管网三维模型划分四面体网格

Figure 2 | Tetrahedral mesh for the vascular network



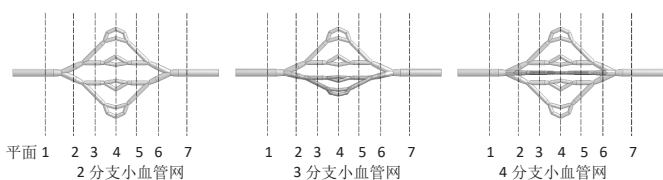
图注：绿色表示血液流入口，蓝色表示血液流出口，红色箭头表示血流方向

图 3 | 血液流入口、流出口及血流方向

Figure 3 | Inlet, outlet and direction of blood flow

设定血液为黏性、层流、不可压缩牛顿流体，实验不考虑能量传递以及重力因素的影响，流体方程由 NS 方程来控制。设定血液密度为  $1050 \text{ kg/m}^3$ ，血管网入口血流速度为  $0.34 \text{ m/s}$ <sup>[19]</sup>，正常血液黏性系数约为  $0.0035 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ 。为研究血管数量变化对血液流体力学的影响，实验共设置 3 个不同数量血管分支的小血管网模型进行流体力学分析。前处理完成后在 Fluent 模块运算求解，并通过 Results 模块输出结果。

1.5 主要观察指标 统计在不同数量血管分支下，小血管网中不同部位截面的血液流速、质量流量及血管壁剪切应力，取中位 (25%–75%) 平均值分析<sup>[20]</sup>。小血管网观察部位见图 4。



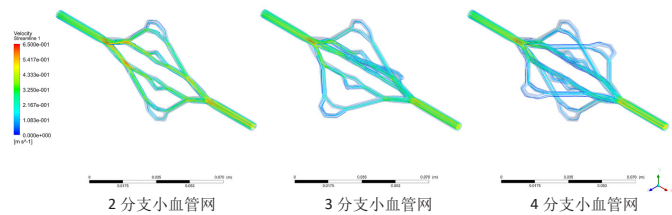
图注：平面 1 为血管网入口处，平面 2、6 为第 1 分叉后的 1 级血管处，平面 3、5 为第 2 分叉后的 2 级血管处，平面 4 为第 3 分叉后的 3 级血管处，平面 7 为血管网出口处

图 4 | 小血管网观察部位

Figure 4 | Observational sites of the vascular network

## 2 结果 Results

2.1 血流流线图 流线图能直观地表现出血液在血管网内流动的轨迹及速度。3 个不同数量分支的血管模型在血流流入时均表现为靠近血管轴中心处流线密集，近管壁处较稀疏，血流流线随分叉增加逐渐稀疏，到中间连接处时最稀疏，血流流速也降至最低；血流流出时，流线逐渐密集，血流流速也逐渐增加，仍以血管轴中心处明显，到出口处时流线密集程度达到最大。3 个血管模型随小血管分支数量增加，各级小血管处血流流线逐渐稀疏，流速也逐渐降低，见图 5。

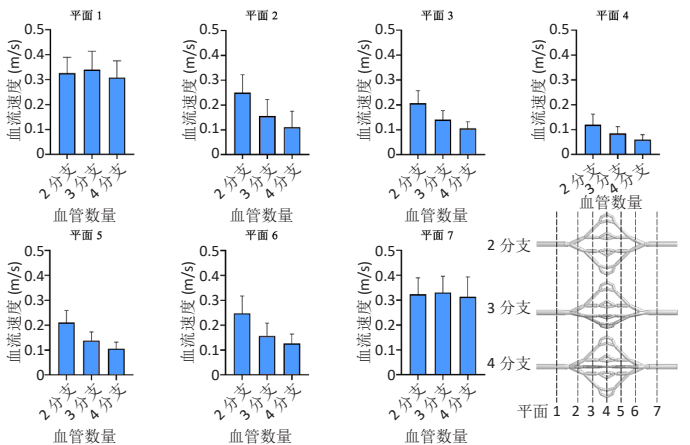


图注：随小血管分支数量增加，各级小血管处血流流线逐渐稀疏，流速也逐渐降低

图 5 | 不同血管分支下血液流线图

Figure 5 | Blood streamlines for different numbers of vascular branches

2.2 小血管网血液流速 3 个模型的血液流速在小血管网的入口及出口处均无明显差异，在小血管网各观察部位呈现出“U”型变化趋势，即入口、出口处流速高，随着血管分叉细化流速减慢，到中间连接处时血流流速降至最低。随着小血管分支数量增多，小血管网各个部位血液流速均降低，见图 6。

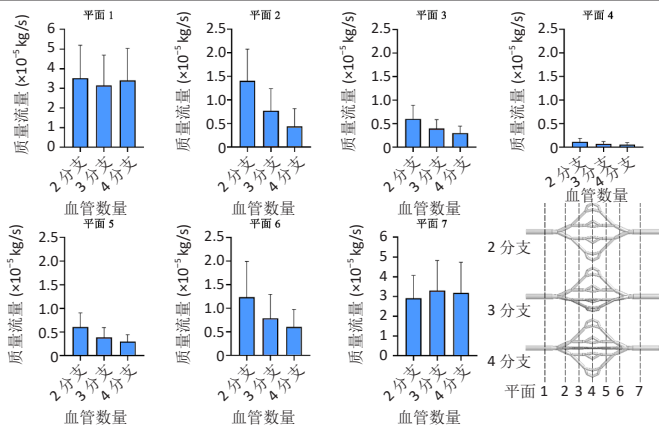


图注：随着小血管分支数量增多，小血管网各个部位血液流速均降低

图 6 | 小血管不同部位在不同血管分支下的血液流速

Figure 6 | Blood velocity at different parts of the vascular network under different number of vascular branches

2.3 小血管网质量流量 质量流量是指单位时间里流体通过管道有效截面的流体质量。3 个模型的质量流量在小血管网中亦呈现出“U”型变化趋势。小血管网入口及出口处质量流量未见明显差异；血流流入小血管网时，质量流量最大，进入小血管网第一分叉后开始减少，随着分叉细化质量流量逐渐减小，到中间连接处时降至最低；血流流出时，质量流量自中间交接处逐渐增大，至出口处时达到最大。随着小血管分支数量增多，质量流量在血管网各个部位均减小，越靠近入口及出口处变化越明显，见图 7。

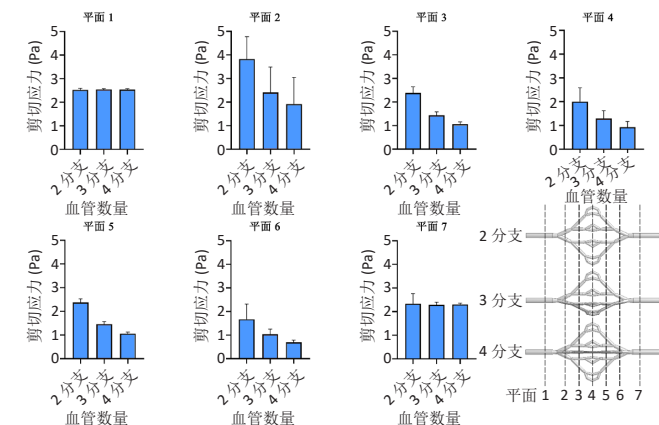


图注：随着小血管分支数量增多，质量流量在血管网各个部位均减小，越靠近入口及出口处变化越明显

图 7 | 小血管不同部位在不同血管分支下的质量流量

Figure 7 | Mass flow at different parts of the vascular network with different numbers of vascular branches

2.4 小血管网管壁剪切力 管壁剪切力在小血管网的入口及出口处未见明显差异。进入小血管网后，随着小血管分支的增多，血管网各部位壁剪切力显著减小，见图 8。



图注：随着小血管分支的增多，血管网各部位壁剪切力显著减小

图 8 | 小血管不同部位在不同血管分支下的管壁剪切力

Figure 8 | Wall shear stress at different parts of the vascular network with different numbers of vascular branches

2.5 不同分支小血管网的相对表面积 3 个不同分支小血管网模型，随血管分支数量增加，小血管网的相对表面积也随之增加，见表 1。

表 1 | 不同分支小血管网的相对表面积

Table 1 | Relative surface area of the vascular network with different numbers of vascular branches

项目	2 分支	3 分支	4 分支
表面积 (cm <sup>2</sup> )	41.122	55.416	69.242
体积 (cm <sup>3</sup> )	3.652	4.777	5.872
相对表面积 (1/cm)	11.260	11.618	11.792

### 3 讨论 Discussion

在传统中医范畴中，骨质疏松症、骨缺损、骨不愈合均无明确病名，在中医古籍中与“骨枯”“骨蚀”“骨痿”的临床表现相似，三者虽不是同种疾病，但多从肾虚、血瘀进行辨证，治法多选补肾活血法。肾虚和血瘀多互为因果，《景岳全书·胁痛》中有曰：凡人之气血犹源泉也，盛则流畅，少则壅滞，故气血不虚则不滞，虚则无有不滞。气不足不能推动血液运行，壅滞则血瘀。《素问·脉要精微论》亦云：

肾脉……其软而散者，当病少血，至令不复也。是指肾精血虚少的人会出现血生成减少，血少而血流不畅，导致血瘀，血瘀又会加重肾虚，导致疾病久久不能痊愈。

血管系统是维持机体正常代谢的基本结构，血管可以向骨细胞输送氧气、营养素、激素、神经递质和生长因子等物质，这对骨的生长、发育、重建及修复起重要作用<sup>[7, 21]</sup>。现代中医学的观点认为，血瘀的病理基础包括了微循环障碍、血液流变学异常和血液动力学障碍，血瘀会阻碍骨组织和骨内神经纤维得到足够的营养，得不到滋养的骨组织无法重建和修复<sup>[8, 22]</sup>。血液流动会对血管管壁产生剪切力、静水压力和牵张力等，其中流体剪切力很大程度上会影响血管内皮的功能。已有动物实验证明，对小鼠行动静脉分流术后，通过增加移植静脉的血流量、升高血管管壁剪切应力可以促使血管萌芽<sup>[23]</sup>。适当的剪切力可以维持血管的稳定，能够促进血管内皮细胞、成骨细胞及骨细胞的发育分化成熟，而过低或过高的剪切力可能会导致血管内皮细胞功能紊乱、动脉硬化、血管网萎缩<sup>[24]</sup>。有体外细胞研究显示，内皮细胞适应的最佳剪切力范围可能为 1–1.5 Pa<sup>[25-27]</sup>。此次实验结果显示，随着血管数量的减少，血管壁剪切力会增大，当血管管壁流体剪切力超过内皮细胞适应的正常范围，可能会导致骨内血管壁功能障碍、变形，甚至破损，而骨内血管数量的减少，会使管壁流体剪切力进一步增大，局部血管的完整性遭到破坏后，局部血管内皮损伤后不能得到快速修复，继而会刺激血小板、炎症因子及脂类物质等在血管壁上聚集，逐渐形成粥样斑块，导致血管管径减小，造成血流速度减慢、血液淤积等问题<sup>[28]</sup>，进而阻碍骨细胞正常的新陈代谢。血滞则精微不布，骨失所养，则见痿软疼痛。结合课题组前期研究结果，血液中的血小板、脂类物质的增加会使血液黏性增加，随着血液黏性系数增大，血管壁剪切力会增大，可能会进一步加重血管的负担<sup>[18]</sup>。

传统医学中，骨折愈合是祛瘀、生新、骨合的过程。有研究发现，在骨折创伤或组织缺血时，机体会释放细胞因子和趋化因子等使内皮祖细胞从骨髓进入外周循环，进而迁移到骨折部位，促进血管再生，从而促进新骨形成<sup>[29]</sup>，这与中医理论是相符的。此次实验结果显示，血管分支越少血管中的血液流速越快，血管壁剪切力越高，进入血管分支处的血管壁剪切力变化也更明显。有动物实验证明，在移植静脉中，新的血管生长需要暴露于显著增加的血液流量中，选择性增强脉动流量无法促进血管生长<sup>[23]</sup>，这表明血液流速和血管壁剪切力的改变对血管的形成可能起了决定性作用。此次实验结果显示，血管分支越少，血流流速和管壁剪切力变化幅度越明显，这或许表明在骨折血运遭到破坏后，该部位的血液流速和血管壁剪切力会明显增大，血运越差的地方变化越大，这种变化可能会刺激血管的生长。补肾活血法能够降低血液黏性、增加血流流速、改善血流动力学<sup>[30]</sup>，进而促进成骨-成骨偶联，使骨折愈合。

临床上治疗骨质疏松症多从肾论治，而活血化瘀之法也是不可或缺的治疗手段，有研究通过分析骨密度与血瘀证候、舌下络脉血瘀程度、疼痛程度、脉搏波传导速度和骨折次数

等参数的相关性，论证了骨质疏松症与中医血瘀证有着密切联系<sup>[31]</sup>。有研究发现，老龄小鼠和去卵巢小鼠在发生骨质疏松时，骨内H型血管内皮细胞、骨祖细胞和成骨细胞数目均减少<sup>[32-33]</sup>，也有多项研究表明人类骨骼中也存在H型血管，且H型血管的含量与骨密度呈正相关性<sup>[34]</sup>。有研究观测到老年骨质疏松症患者的骨微血管变形、萎缩，甚至断裂，并在骨小梁断端观察到游离的红细胞。骨的血流量减少、血液凝滞、局部微血管的损坏会影响骨骼的生长、发育、重建及修复，从而影响骨骼的生物力学性能，最后导致骨骼在轻微的外力作用或日常活动下即可能出现微骨折甚至骨压缩<sup>[8]</sup>。此次实验结果显示，随着血管数量的增加，小血管网相对表面积也增加，相对表面积能一定程度上反映出物质交换的效率，这表明随血管数量增多，骨内血管与骨组织接触面积增加，使得营养物质的交换增多，也可以缩短氧及营养物质等从毛细血管向细胞运输的距离，从而改善细胞的供养情况，促进骨骼的生长、发育、重建及修复。

随着血管结构生物学的发展，人们对于骨内血管的特点有了更深入的了解，骨内血管灌注不足与骨折不愈合、骨缺损、骨质疏松症等疾病密切相关<sup>[22, 35]</sup>。有研究表明，在大鼠股骨骨折模型中使用抑制血管生成的药物也会抑制骨折的愈合，导致骨不连发生<sup>[36]</sup>。在骨骼修复重建的过程中，骨形成与血管生长高度偶联<sup>[37]</sup>，因此，通过促骨内血管生成促进新骨形成或许是治疗相关骨骼疾病的新方式<sup>[38]</sup>。

由于目前技术手段限制，真正骨内微血管管径的获取方法较难操作，有研究通过血管微灌注方法测得猪骨髓上动脉的直径为0.31-0.35 mm，下髌动脉的直径为0.47-0.49 mm，前髌动脉的直径为0.33-0.34 mm<sup>[39]</sup>；也有学者通过CT扫描三维重建后，再解剖出骨内血管走行孔道测量得到人髌间隆突孔血管外径约1.2 mm，进入骨内穿越髓线的细小分支外径约0.3 mm<sup>[40]</sup>。故此次实验使用的血管模型是放大的简化结构，真正的骨内血管形态较此模型更小、更复杂，未来可以通过Micro-CT的微血管影像数据重建出真实的微血管模型，进行模拟仿真，探讨血管网新生后其血液流体力学改变与成骨的关系，以获取更加真实的数据。目前小血管网血液流速较难直接获取，此次模拟仿真设置的血液流速参考自较大血管，实验数值可能与实际存在差异，但实验结果展现的变化趋势仍然具有重要参考意义。在未来的研究中，结合计算流体力学，可以使人们更全面地了解血流动力学在促血管形成与成骨之间的复杂机制，为进一步研究中医药促进成骨的治疗提供理论基础。

**作者贡献：**代越星、林梓凌负责实验设计，代越星、郑利钦负责有限元模型构建及论文撰写，吴敏辉负责实验实施，李志鸿、李少彬、郑德声负责资料整理及图表绘画。

**利益冲突：**文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明：**这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让：**文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范：**该研究遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

## 4 参考文献 References

- [1] 林上进, 程群. 内皮祖细胞与骨折愈合 [J]. 国际骨科学杂志, 2016,37(1):31-35.
- [2] SCHINDELER A, MCDONALD MM, BOKKO P, et al. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(5):459-466.
- [3] KRISHNAN L, WILLETT NJ, GULDBERG RE. Vascularization Strategies for Bone Regeneration. *Ann Biomed Eng.* 2014;42(2):432-444.
- [4] SARAN U, GEMINI PIPERNI S, CHATTERJEE S. Role of angiogenesis in bone repair. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:109-117.
- [5] WAN C, GILBERT SR, WANG Y, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-1alpha pathway accelerates bone regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(2):686-691.
- [6] YANG TL, SHEN H, LIU A, et al. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):91-103.
- [7] RAMASAMY SK, KUSUMBE AP, SCHILLER M, et al. Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis. *Nat Commun.* 2016;7(1):13601.
- [8] 刘芳, 黄海, 邓伟民, 等. 从骨质疏松骨小梁微血管变化剖析瘀血疼痛的基础 [J]. 中国老年学杂志, 2011,31(5):750-752.
- [9] 翟子豪, 谢义松. 活血壮骨汤治疗肾虚血瘀型原发性骨质疏松症临床观察 [J]. 山西中医, 2022,38(4):33-35.
- [10] 黄敏玲, 卢赵琦, 申震, 等. 骨碎补总黄酮干预 Notch 信号通路影响骨重建过程中成血管-成骨耦联 [J]. 中国组织工程研究, 2021,25(32):5116-5122.
- [11] 申震, 姜自伟, 李定, 等. 基于牵张成骨技术比较两种补骨法在成血管-成骨耦联机制中的作用差异 [J]. 中华中医药杂志, 2019,34(5):2150-2155.
- [12] 王晓燕, 李冠武, 常时新. 三七皂苷通过血管生成改善绝经后骨质疏松机制探析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014,20(8):964-967.
- [13] 郎爽, 陈恒亨, 马剑雄, 等. 骨科中的细胞力学研究进展 [J]. 生物医学工程研究, 2021, 40(1):88-93.
- [14] 谢敏. 创伤愈合过程中血管新生模式研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2009.
- [15] RIBATTI D. Genetic and epigenetic mechanisms in the early development of the vascular system. *J Anat.* 2006;208(2):139-152.
- [16] LINDEMANN MC, LUTTKE T, NOTTRODT N, et al. FEM based simulation of magnetic drug targeting in a multibranched vessel model. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;210:106354.
- [17] HAN X, COURSEAU J, KHAMASSI J, et al. Optimized vascular network by stereolithography for tissue engineered skin. *Int J Bioprint.* 2018;4(2):134.
- [18] 郑利钦, 赖厚融, 代越星, 等. 血液黏性对小血管网计算流体力学的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2023,27(28):4468-4472.
- [19] 韩金涛, 乔惠婷, 韩旭, 等. 椎基底动脉延长扩张症的计算流体力学分析 [J]. 北京大学学报(医学版), 2015,47(2):302-304.
- [20] WU LT, WANG JL, WANG YL. Ophthalmic Artery Morphological and Hemodynamic Features in Acute Coronary Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(14):7.
- [21] STEGEN S, VAN GASTEL N, CARMELIET G. Bringing new life to damaged bone: The importance of angiogenesis in bone repair and regeneration. *Bone.* 2015;70:19-27.
- [22] CARANO RAD, FILVAROFF EH. Angiogenesis and bone repair. *Drug Discov Today.* 2003; 8(21):980-989.
- [23] SCHMIDT VJ, HILGERT JG, COVI M, et al. Flow Increase Is Decisive to Initiate Angiogenesis in Veins Exposed to Altered Hemodynamics. *PLoS One.* 2015;10(1):e117407.
- [24] 李佳宜, 房兵. 力学因素对血管内皮细胞成血管影响及机制的研究进展 [J]. 医用生物力学, 2020,35(6):760-766.
- [25] ALBARRAN-JUAREZ J, IRING A, WANG S, et al. Piezo1 and Gq/G11 promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation. *J Exp Med.* 2018;215(10):2655-2672.
- [26] DRIESSEN R, STASSEN O, SJOQVIST M, et al. Shear stress induces expression, intracellular reorganization and enhanced Notch activation potential of Jagged1. *Integr Biol (Camb).* 2018;10(11):719-726.
- [27] URBICH C, DERNBACH E, REISSNER A, et al. Shear stress-induced endothelial cell migration involves integrin signaling via the fibronectin receptor subunits alpha(5) and beta(1). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(1):69-75.
- [28] 亚白柳, 李林. 高脂血症与微循环功能障碍研究进展 [J]. 医学综述, 2011,17(20): 3041-3043.
- [29] MATSUMOTO T, MIFUNE Y, KAWAMOTO A, et al. Fracture induced mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for bone healing. *J Cell Physiol.* 2008;215(1):234-242.
- [30] 莫恭晓, 黄晓军, 韦邱梦, 等. 大黄和虎杖对血瘀证模型大鼠血流动力学和血脂的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018,34(1):38-40.
- [31] 高子任, 李跃华. 中医血瘀证与骨质疏松症关系的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11):5154-5157.
- [32] KUSUMBE AP, RAMASAMY SK, ADAMS RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. *Nature.* 2014;507(7492):323-328.
- [33] XIE H, CUI Z, WANG L, et al. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis. *Nat Med.* 2014;20(11):1270-1278.
- [34] 王亮, 张鹏, 姚喆, 等. 骨组织H型血管在骨质疏松与非骨质疏松骨折患者中的表现 [J]. 中华骨科杂志, 2016,36(20):1327-1334.
- [35] ALAGI KRISHNAN K, JUBY A, HANLEY D, et al. Role of Vascular Factors in Osteoporosis. *J Gerontol A-Biol.* 2003;58(4):M362-M366.
- [36] HAUSMAN MR, SCHAFFLER MB, MAJESKA RJ. Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis. *Bone.* 2001;29(6):560-564.
- [37] MAES C. Role and Regulation of Vascularization Processes in Endochondral Bones. *Calcified Tissue Int.* 2013;92(4):307-323.
- [38] 桑晓文, 詹红生. 骨内血管作为骨质疏松症治疗靶点的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021,27(8):1209-1212.
- [39] ZHANG X, DENG W, JU J, et al. A Method to Visualize and Quantify the Intraosseous Arteries of the Femoral Head by Vascular Corrosion Casting. *Orthop Surg.* 2022;14(8):1864-1872.
- [40] 程坤, 李秋尧, 高晓斐, 等. 骨内血管解剖方法及骨内血管分布的临床意义初步研究 [J]. 中华骨科杂志, 2021,41(16):1090-1099.

(责任编辑: GW, ZN, WL, LCH)