**2.1研究内容**

**3. 骨支架体内外再生效能评价及多参数系统优化**

**（1）支架体内外实验及骨再生功能评价数据库构建**

构建“支架结构—打印工艺—再生效能”的闭环数据驱动优化体系，以实现骨支架多参数协同优化和可解释设计规则提取。首先基于逆向设计输出的支架参数与关键打印工艺参数，制备系统性测试件，于体外进行成骨分化诱导实验，采集早期细胞/分子学指标（如ALP活性、胶原分泌）并用高通量显微成像与自动化图像分析提取定量表型特征。

在大鼠临界尺寸骨缺损模型中植入不同参数支架，结合Micro-CT定量分析（BV/TV、BMD、支架降解率）、生物力学测试（如推出试验、压缩试验）、硬组织切片与多重染色（HE、Masson、免疫组化）等方法，系统评估新生骨长入、血管生成及力学功能恢复程度，构建支架再生效能的多维评价指标体系。

**（2）结构及打印参数与再生效能映射关系挖掘与系统优化**

在数据层面，整合设计参数（如孔隙率ξ、孔径d、拓扑类型）、打印参数（如打印速度V、挤出压力P）、体外实验和体内评价等多源数据，建立结构化数据库，开展特征工程与数据标准化处理。采用极端梯度提升（XGBoost）等高性能集成学习算法，分别训练以各再生效能指标（如失效载荷、BV/TV）为目标的预测模型，探索输入参数与输出性能之间的复杂映射关系，并利用SHAP等可解释性AI工具揭示关键特征与作用机制。将再生效能预测模型作为代理模型嵌入多目标优化器，结合特征重要性结果与生物学约束条件，实现孔隙率、孔径、打印速度、挤出压力等多参数的协同优化。通过迭代式数据采集与模型更新，建立“实验—建模—优化—反馈”的闭环体系，实现骨支架设计规则的提炼与最优参数方案的动态收敛。

**2.2 研究目标**

通过系统的体内外实验，定量评价不同设计参数下支架的再生效能，并基于数据挖掘与机器学习，解析“结构-工艺-效能”间的复杂映射关系，从而建立一套驱动多参数协同优化的智能反馈机制

**2.3 拟解决的关键问题**

**3. 骨支架体内外再生效能评价及多参数系统优化**

(1) 构建体外仿生培养体系，动态监测体外成骨细胞分化与矿化;

(2) 建立大鼠骨缺损模型评价体系，验证智能打印支架的成骨效果;

(3) 整合全流程产生的多模态数据（结构、工艺、生物学性能），构建专用数据库，为领域发展提供数据支撑并反哺AI模型优化。

**3．拟采取的研究方案及可行性分析**

**3.1 技术路线**

**3.2 研究方案**

根据上述技术路线，制定以下研究方案：

**3.** **骨支架体内外再生效能评价及多参数系统优化**

**(1)支架体内外实验及骨再生功能评价数据库构建**

利用前期资料与预实验数据，建立“支架结构参数（孔径梯度、连通度、孔隙率、曲率/粗糙度、比表面积等）→早期成骨活性”初始预测模型，采用多目标算法生成候选参数集并 3D 打印制备微型阵列化测试件。对打印样品进行微 CT 与显微表征，提取真实结构特征回填数据库校正模型。在体外与骨髓间充质干细胞（BMSCs）共培养并进行成骨分化诱导。开展 1–10天早期分化评估，通过高通量活细胞成像系统动态监测细胞在复合界面处的粘附、铺展及迁移行为，并采用微孔板检测技术同步定量评估早期成骨活性指标，包括碱性磷酸酶（ALP）活性、胶原分泌（I型胶原荧光标记）及钙结节沉积（茜素红定量分析）。数据经自动图像分析与特征归一化后输入迭代机器学习回路，实时更新结构—生物响应映射，筛选高潜力结构参数，为后续中晚期矿化与体内验证提供精确候选。

建立大鼠临界尺寸骨缺损模型，植入具有不同结构参数（如孔隙率、孔径、孔几何形状）的3D打印支架组，并设置对照组（空白组、临床常用材料及非智能梯度对照），在术后不同预设时间点（如2、4、8、12周）开展系统性评价。通过显微CT（Micro-CT） 定期扫描，定量分析新骨体积（BV/TV）、骨矿物密度（BMD）、骨小梁数量（Tb.N）与厚度（Tb.Th）、支架降解率等三维形态计量学参数，综合评价骨再生效果与材料降解行为。取材后，通过生物力学测试（如推出试验或压缩试验），精确测量骨-植入物界面的最大失效载荷、弹性模量和刚度等力学性能指标，评估新生骨组织与宿主骨的整合强度及修复区域的力学功能恢复程度。同时，制备不脱钙硬组织切片，采用HE、Masson三色染色观察新骨长入、胶原排列及骨组织成熟情况；通过免疫组化（IHC）或免疫荧光（IF）染色定量检测成骨相关因子（如ALP、OCN、Runx2）及成血管因子（如CD31、VEGF）的表达与空间分布，从组织形态和分子水平揭示支架的骨诱导与血管化机制。从骨微结构、新骨质量及与宿主骨整合三个维度系统揭示支架的修复效能，同时实现代表性组合的纵向跟踪与不同材料/设计的横向对比。

**(2)结构及打印参数与再生效能映射关系挖掘与系统优化**

通过系统的实验设计与多模态数据采集，构建一个涵盖支架设计、制备及体内评价全流程的完整数据库。重点采集的输入变量包括支架的孔隙率、孔径分布、拓扑类型、比表面积及渗透率等关键结构特征，以及打印速度、挤出压力、层厚和光固化强度等核心工艺参数。输出指标则包括植入后的生物力学性能（如界面失效载荷和抗扭刚度）、Micro-CT三维形态计量参数（如骨体积分数、骨矿物密度、骨小梁数量与厚度）以及基于硬组织切片的组织学量化结果（如新生骨面积、血管密度和特定因子表达水平）。所有数据将依托关系型数据库进行标准化管理，每条记录均包含完整的设计参数、工艺参数、多尺度表征数据及相应元数据。在预处理阶段，采用自动化脚本校验数据质量，剔除异常值和重复样本，同时对类别型特征进行编码，对连续型特征进行归一化处理，并计算应力集中系数、比表面积体积比等衍生特征。

在数据分析阶段，针对支架参数与骨再生效能之间存在的复杂非线性关系，采用极端梯度提升（XGBoost）算法构建多目标预测模型，分别以生物力学性能、成骨量及血管化程度作为预测终点。模型构建过程中，通过贝叶斯优化算法对XGBoost算法的超参数进行优化，并基于测试集评估其泛化能力。模型训练后运用 SHAP 值进行全局与局部特征重要性分析，明确各参数对再生结果的正/负贡献及影响程度，并结合部分依赖图（PDP）和个体条件期望图（ICE）可视化关键特征的响应规律。此外，还将通过贝叶斯集成、蒙特卡洛 Dropout 或高斯过程回归等方法对模型输出进行不确定度估计，并在后续优化阶段将预测不确定性作为约束条件或惩罚项，以避免对低置信度预测的过度依赖，提升优化结果的稳健性与可靠性。

在此基础上，将预测模型作为代理模型嵌入多目标优化器中，结合SHAP解析得到的设计规律作为约束或奖励项，开展多目标设计空间搜索，推动力学强度、成骨效能与血管化等多重指标协同优化。优化器在每一轮迭代中生成新方案并反馈到实验端进行验证，形成数据—模型—优化—实验的闭环迭代。