

- cose[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23(3):234-238
- 8 Wang JS, Yin HJ, Huang Y, *et al.* Panax quinquefolius saponin of stem and leaf attenuates intermittent high glucose - Induced oxidative stress injury in cultured human umbilical vein endothelial cells via PI₃K/Akt/GSK-3 β Pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013, 196283
 - 9 Chen X, Feng L, Jin H. Constant or fluctuating hyperglycemias increases cytomembrane stiffness of human umbilical vein endothelial cells in culture: roles of cytoskeletal rearrangement and nitric oxide synthesis[J]. *BMC Cell Biol*, 2013, 14: 22
 - 10 Hou ZQ, Li HL, Gao L, *et al.* Involvement of chronic stresses in rat islet and INS-1 cell glucotoxicity induced by intermittent high glucose[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 291(1-2):71-78
 - 11 Shi XL, Ren YZ, Wu J. Intermittent high glucose enhances apoptosis in INS-1 cells[J]. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011, 754673
 - 12 Cheong YH, Kim MK, Son MH, *et al.* Glucose exposure pattern determines glucagon-like peptide 1 receptor expression and signaling through endoplasmic reticulum stress in rat insulinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414(1): 220-225
 - 13 Sun J, Xu Y, Deng H, *et al.* Involvement of osteopontin upregulation on mesangial cells growth and collagen synthesis induced by intermittent high glucose[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(6): 1210-1221
 - 14 Zhong Y, Wang JJ, Zhang SX. Intermittent but not constant high glucose induces ER stress and inflammation in human retinal pericytes [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 723: 285-292
 - 15 Masumoto A, Takamoto N, Masuyama H, *et al.* Effects of intermittent high glucose on BeWo choriocarcinoma cells in culture[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011, 37(10): 1365-1375
 - 16 Li-Bo Y, Wen-Bo Q, Xiao-Hong L, *et al.* Intermittent high glucose promotes expression of proinflammatory cytokines in monocytes [J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(4): 367-370
 - 17 Mita T, Otsuka A, Azuma K, *et al.* Swings in blood glucose levels accelerate atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358(3): 679-685
 - 18 Horváth EM, Benko R, Kiss L, *et al.* Rapid 'glycaemic swings' induce nitrosative stress, activate poly(ADP-ribose) polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(5): 952-961
 - 19 涂白青, 翁宇静, 童智, 等. 糖尿病小鼠血糖波动模型的建立及其对脏器损伤的研究[J]. *复旦学报:自然科学版*, 2008, 47(5): 647-651
 - 20 Wang J, Yin H, Huang Y, *et al.* Influence of high blood glucose fluctuation on the endothelial function of type 2 diabetes mellitus rats and the effects of panax quinquefolius saponin of stem and leaf[J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(3): 217-222

(收稿日期:2013-09-30)

(修回日期:2013-10-07)

生物力学模型在医学研究中的应用与展望

文 彬 邓 鑫

摘 要 力是人类生存不可避免的自然因素,生物体时刻处在力学环境之中,力学因素调控机体组织、器官、细胞及分子各层次的生物学过程。因此力学模型的建立理应综合考虑力学因素的影响,现代科学实验技术的逐步深入,为我们了解生物体多级别的生物力学特性提供了条件,本文就生物力学模型在医学研究应用进展作一综述。

关键词 生物力学 力学模型 医学研究

[中图分类号] R318 [文献标识码] A

生物力学成为一门独立学科,虽然在 20 世纪 60 年代才出现,但它所涉的内容,却是古老的话题。伽利略利用摆长模拟人的脉搏率,用与脉搏合拍的摆长来表达脉搏率,希尔因肌肉力学的研究成就获得诺贝尔奖等,这些科研成果的取得均与力学模型密切相关。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160433);广西壮族自治区科技厅基金资助项目(2011GXNSFD018035);广西壮族自治区卫生计生厅重点课题(重 20122032)

作者单位:530001 南宁,广西中医药大学(文彬);530011 南宁,广西中医药大学附属瑞康医院消化内科(邓鑫)

通讯作者:邓鑫,电子信箱:dwx857@163.com

关。近年生命工程学(基因材料学、组织工程学,电子信息学等)广泛应用于生物力学、科学、可靠的生物力学模型在医学研究应用等领域获得了更加广阔的发展前景,推动生物医学工程迈向新高度。

一、生物固体力学研究走向微观化

生物力学在医学研究的诞生尤侧重生物固体力学研究,该领域目前仍备受关注。骨关节组织是人体最大的固态物质,研究力学改变对骨关节生长、发育、重建的影响意义重大,我国在该领域取得了丰硕的成果。Wang 等^[1]应用 CT 计算机三维重建技术,分析了中国南方正常人群的下肢力线,为定制型人工膝关节

节假日模型的安装和设计提供了理论依据。Guo 等^[2]通过建立精细的腕管三维有限元应力分析模型,分析了腕横韧带的生物力学特性,通过计算分析腕管松解术对腕骨运动的影响,为腕管综合征的临床手术、术后康复等提供了相关可靠的实验数据。目前生物力学已成为口腔正畸医学的重要理论及临床技术基础,近年三维有限元分析及计算机辅助设计与制造(CAD/CAM)技术得以在口腔微种植支抗的定位中发展,预示口腔正畸学走向微观化,广泛应用于隐形矫治器制造,为临床应用微种植钉支抗移动牙齿提供了可靠实验依据,使得正畸治疗进入一个更加舒适、美观、快捷、有效、安全的时代^[3,4]。此外眼部的微观力学研究也得到进一步发展,Huang 等^[5]通过研究眼部力学行为,发现蚀变的胶原蛋白在房水流出过程中会改变周围器官组织及增加房水流出阻力,导致眼内压(IOP)的波动,结果发现胶原蛋白的突变在原始青光眼的发病中扮演重要角色。

二、微观生物力学模型的构建是近期研究焦点

1. 生物流体力学研究经久未衰:生物流体力学的研究可追溯到 17 世纪,英国生理学家哈维根据流体力学中的续性原理,从理论上论证了血液循环的存在。生理学家黑尔斯测量了马的动脉血压,解释了心脏泵出的间歇流如何转化成血管中的连续流,引进了外周阻力概念。当前血液流变学的发展特点,即从原来侧重血液黏度与血浆黏度的观点转为重视血液、血流与血管壁的相互作用等微观生物力学^[6,7]。基于此杨金有等^[8]通过三维重构技术实现了真实人体主动脉弓模型的血流动力学数值模拟分析,运用计算流体力学研究方法获得了主动脉弓内血流在心动周期内不同时刻的壁面压力、流线分布、壁面切应力等血流动力学参数,最终确立的三维模型为进一步研究血流动力学奠定了基础。流体剪切力对血管壁的形态及功能结构具有重要影响已经得到较多证实^[9,10]。因此,构建此方面的力学模型,将对研究血管的重塑及血管生物反应器起着重要作用。黄艳等^[11]通过研究流体剪切应力与心肌细胞裂解液联合应用对骨髓间充质干细胞心肌向分化的影响,结果表明剪切应力与心肌细胞裂解液联合应用可诱导 BMSCs 分化为心肌样细胞,为科研和临床应用提供种子细胞,有助于今后生物反应器的合理设计。姜宗来^[12]通过对高血压和低切应力诱导下的血管重建研究也取得了巨大硕果,得出低切应力可能通过抑制 Rho - GDI alpha 在平滑肌细胞(VSMCs)的表达,促进 VSMCs 迁移和

凋亡,从而诱导血管重建。通过对流体力学的微观研究,从更深层次上揭示正常生理活动及疾病的发病机制,为研究微循环系统疾病开拓新的思路。

2. 细胞力学 - 信号转导机制成为当前微观力学研究核心:细胞是生命活动的基本单元,研究细胞力学行为,核心研究细胞感受力学刺激(细胞黏附、信号转导机制和变形),并且将力学刺激传递和转化为化学信号和生物学效应,使之适应环境改变成为近期研究的焦点^[13]。Gautam 等^[14]研究发现跨膜蛋白整合素在细胞黏附斑内是一种对力敏感的蛋白,较细微的力学失衡均会导致蛋白构型改变,通过影响自身活性和亲和力,从而改变细胞 - 细胞、细胞与细胞外基质之间的黏附行为。Hu 等^[15]研究了细胞间的间隙连接和 ATP 在钙传递过程中的作用,运用微模式化及流动腔对细胞施加流体剪切力的方法,结果胞间间隙连接并非胞间钙传递的必需路径,此类模型的研究成果加深了对细胞钙响应及信号传递的理解。基于力学信号转导方式,有报道在力学环境改变下,离子通道蛋白构型也随之改变,最终影响到细胞力敏感离子通道及离子通道对离子的传导率,最终使离子顺利通过离子通道,实现力信号向化学信号的转化,进而完成生物力学行为^[16]。

三、构建生理特性的力学模型是今后发展方向

微观生物力学模型的发展为生物力学的发展带来了新契机,但单细胞、单基因的微观力学研究仍是主导,较少综合考虑机体生理状况及力学环境的影响。因此建立宏观表征和微观过程相统一,综合考虑社会、心理、环境因素的整体 - 系统动力模型,考察其功能状态成为今后发展的任务。骨科移植技术在此领域处于前沿,目前复合骨移植替代物在动物实验及临床中已得到广泛应用^[17,18]。虽然与自体骨皮质移植仍存在一定差距,目前没有哪种复合骨移植替代物可以完全将骨生长因子、促成骨细胞、移植骨支架和骨的生物力学作用融合,但复合骨移植替代物模型在构建过程中考虑了移植骨的诱导性(形成新骨的能力),骨传导性(新骨的支架),成骨作用(成骨细胞来源)等正常骨的生理特性,复合骨移植替代物所存在缺陷正慢慢得到解决,相信今后定能构建出合乎人体骨性特征、生物相容性好及生物力学结构稳定的复合骨替代物。国际上数字化虚拟模型人的建立正成为世界强国研究焦点,其将生物医学基础研究的精确定量化与力学的模型数字化有机结合,构建完整的人体生物力学系统,该系统可以模仿人体的各种运动行

为和操作行为,当前国际研究已经从物理人阶段步入了生理人阶段,其较好的融入了部分人体生理特性的元素,建立了具有特定生理功能的数字化人模型^[19]。这个模拟平台将会不断完善、成熟,成为国内外发展的方向标。近年来所开展的的不同应力对骨髓间质干细胞心肌向、骨向分化的力学模型正是利用组织工程反应器、细胞力学实验技术及一系列细胞力学实验系统,模拟近生理脉动流及动脉组织为主的生理力学环境,研制了可提供近生理力学环境的心肌组织工程反应器及动-静态压缩-剪切灌注的软骨组织工程反应器的力学模型^[20]。这些力学模型研究的一个趋势化正是沿着建立一个可具人体生理特性的智能型空间生物舱平台发展,而且这方面的研究必将成为世界研究趋势。

四、力学模型不足及解决方案

生物力学模型终究是探讨生物体的力学性质与其功能特点之间的关系。人作为一个特殊生命体,易受组织代谢及所生存的力学环境诸多因素调控。而细胞生长于多种胞外基质包绕的微环境中,研究表明细胞微环境的力学性质对细胞的结构或功能都具有较大的影响^[21]。因此模型的构建仍存在众多不足之处,而且不同时期,不同生理、病理状态下,生物力学模型也将发生改变,甚至在研究结果上会产生相互矛盾的结论。我们要克服这种缺陷,就要在构建具有生物活性的力学模型中,模型参数的确定均要遵循力学的基本规律及生理规律,在特定的力学环境中进行多次实验、反复观察、仔细分析,抓住问题的本质,做出正确的优化设计方案,用趋向人体生理状态标准去验证生物力学模型。

当前力学对机体的调控机制尚未完全明确,而且力学建模仍处于探索阶段,也没有一套完整的理论和成熟的技术路线,但生物组织器官的生长、重建与力学环境改变密切相关已得到公认,创建具有生理特性的力学模型正得到国内外极大的关注,给我们揭示生命现象的奥秘,了解人体生长、发育、正常生理活动及各种疾病的病因及发病机制提供重要的指导意义。

参考文献

- Wang Y, Zeng Y, Dai K, *et al.* Normal lower extremity alignment parameters in healthy southern Chinese adults as a guide in total knee arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2010, 25(4): 563 - 570
- Guo X, Fan Y, Li Z. Effects of dividing the transverse carpal ligament on the mechanical behavior of the carpal bones under axial compressive load: a finite element study [J]. *Med Eng Physics*, 2009, 31(2): 188 - 194
- 孙红丽, 杨建军, 徐国皓, 等. 三维有限元分析不同生物力作用的上颌第一前磨牙 [J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(24): 4451 - 4456
- Miyazaki T, Hotta Y, Kunii J, *et al.* A review of dental CAD/CAM: current status and future perspectives from 20 years of experience [J]. *Dent Mater J*, 2009, 28(1): 44 - 56
- Huang W, Fan Q, Wang W, *et al.* Collagen: a potential factor involved in the pathogenesis of glaucoma [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2013, 19(4): 237 - 240
- Han HC. Twisted blood vessels: symptoms, etiology, and biomechanical mechanisms [J]. *J Vasc Res*, 2012, 49(3): 185 - 197
- Shi Z, Abraham G, John M. Shear stress modulation of smooth muscle cell marker genes in 2-D and 3-D depends on mechanotransduction by heparan sulfate proteoglycans and ERK1/2 [J]. *PLoS One*, 2010; 5(8): e12196
- 杨金有. 胸主动脉内血液流动的计算流体力学方法研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010
- Qi Y, Jiang L, Jiang X, *et al.* Paracrine control of PDGF-BB and TGF- β 1 on cross-talk between endothelial cells and vascular smooth muscle cells during low shear stress induced vascular remodeling [J]. *PNAS*, 2011, 108(5): 1908 - 1913
- Han HC. The theoretical foundation for artery buckling under internal pressure [J]. *J Biomech Eng*, 2009, 131(12): 124501
- 黄艳, 樊瑜波. 剪切应力与心肌细胞裂解液联合诱导骨髓间充质干细胞向心肌分化的研究 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26(3): 211 - 216
- 姜宗来. 我国生物力学研究现状与展望 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2011, 30(2): 161 - 168
- 杨建鑫, 马超, 张春林. 生物力学的发展现状和未来趋势 [J]. *临床合理用药*, 2010, 3(1): 127 - 128
- Gautam M, Gojova A, Barakat AI. Flow-activated ion channels in vascular endothelium [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2006, 46(3): 277 - 284
- Hu M, Li P, Gao YX, *et al.* Calcium response in osteoblast network without gap junction under shear flow [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(5): 402 - 407
- Puklin - Faucher E, Sheetz MP. The mechanical integrin cycle [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(2): 179 - 186
- Chen Z, Ba G, Shen T, *et al.* Recombinant human bone morphogenetic protein-2 versus autogenous iliac crest bone graft for lumbar fusion: a meta-analysis of ten randomized controlled trials [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012; 132(12): 1725 - 1740
- Parizi AM, Oryan A, Shafiei - Sarvestani Z, *et al.* Human platelet rich plasma plus Persian Gulf coral effects on experimental bone healing in rabbit model: radiological, histological, macroscopical and biomechanical evaluation [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2012, 23(2): 473 - 483
- 吕婷. 数字人体研究及其应用 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 48(14): 9041 - 9045
- Wang L, Zhang X, Guo Y, *et al.* Involvement of BMPs / Smad signaling pathway in mechanical response in osteoblasts [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26: 1093 - 1102
- Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, *et al.* Matrix elasticity directs stem cell lineage specification [J]. *Cell*, 2006, 126: 677 - 689

(收稿日期: 2013 - 08 - 26)

(修回日期: 2013 - 10 - 08)