

- II: experiments, calculation and analysis. *Science in China*, Series A, 1999, 42(12): 1193~1200
- 17 Fang Dai-Ning, Lu W, Inoue T, Yan W Y, Hwang K C. Stress-strain relation of CuAlNi SMA single crystal under biaxial loading——constitutive model and experiments. *Acta Mater*, 1999, 47(10): 2913~2926
- 18 Fang Dai-Ning, Lu W, Hwang K C. Pseudoelastic behavior of CuAlNi single crystal under uniaxial loading. *Metall Mater Transaction A*, 1999, 30A(8): 1933~1943
- 19 黄克智, 邱信明, 姜汉卿. 应变梯度理论的新进展(一) 偶应力理论和 SG 理论. *机械强度*, 1999, 21: 81~87
- 20 黄克智, 邱信明, 姜汉卿. 应变梯度理论的新进展(二) 基于细观机制的 MSG 应变梯度塑性理论. *机械强度*, 1999, 21: 161~165
- 21 Yu S W, Wang G F. On the strain jump in shape memory alloys—a crystallographic-based mechanics analysis. *Euromech 492# Proc*. Seeheim, Germany, 1999. 89~90
- 22 Wang G F, Yu S W. The boundary layer solutions of the interface problem considering the strain gradient. *Acta Mechanica Solida Sinica*, 1999, 12(3)
- 23 Huang J, Yang W. Three dimensional evolution of interfaces under evaporation- condensation kinetics: a finite element simulation, element simulation. *Modelling and Simulation in Materials Science and Engineering*, 1999, 7: 87~105
- 24 Huang J, Yang W. Interconnect damage by electromigration: Experiment and numerical simulation. *Acta Mater*, 1999, 47: 89~99
- 25 Jiang Bing, Fang Dai-Ning, Hwang Keh-Chih. A unified model for piezocomposites with non-piezoelectric matrix and piezoelectric ellipsoidal inclusions. *Inter J of Solids & Structures*, 1999, 36(18): 2707~2733
- 26 Jiang Bing, Fang Dai-Ning, Hwang Keh-Chih. The constitutive model of ferroelectric composites with a viscoelastic and dielectric relaxation matrix. Part I: theory. *Science in China*, Series A, 1999, 42(11): 1193~1200
- 27 Jiang Bing, Fang Dai-Ning. The effective properties of piezoelectric composite materials with transversely isotropic spherical inclusions. *Applied Mathematics and Mechanics*, 1999, 20(4): 371~380
- 28 周铭伟, 杨卫, 方岱宁. 内聚力界面单元与复合材料的界面损伤分析. *力学学报*, 1999, 31(3): 372~377
- 29 Shi H J, Liu S L. Low cycle fatigue and fatigue-creep behavior of a high temperature alloy on notched specimens. *Acta Metallurgica Sinica (English Letters)*, 1999, 12(1): 37~42
- 30 施惠基, Korn C. 铝合金在高温热机械应力循环下的疲劳性能. *航空材料学报*, 1999, 19(2): 13~19
- 31 Shi H J, Niu L S. Mixed mode fatigue behavior under inclined loading conditions for an austenitic 304L steel. *Scripta Metallurgica et Materialia*, 1999, 40(2): 153~158
- 32 施惠基, 马俊昆, 卿新林. 环形含钝缺口试件在斜加载作用下弹塑性场的分布特征. *应用力学学报*, 1999, 16(2): 54~60

生物力学与组织工程实验室研究工作进展

徐世荣 龙勉 蔡绍哲

重庆大学生物工程学院, 生物力学与组织工程教育部重点实验室, 重庆 400044

生物力学与组织工程教育部重点实验室挂靠重庆大学, 是专门从事生物力学与组织工程研究的开放性实验室。近 2 年, 实验室以组织工程研究为主线, 以细胞力学、分子动力学、生物材料、体液流变学、组织 / 器官力学、生物医学仪器各研究方向为基础, 以国家自然科学基金重点项目“应力-生长关系及其应用”和教育部“211 工程”生物力学及组织工程重点学科建设为龙头, 在相关领域研究工作中取得了一定的新进展。

1 体液流变学及其应用研究

近年的工作重点是: 深化血液流变学的研究,

完善和改进血液流变检测仪; 以心脑血管疾病为对象, 以药物流变学为重要研究内容, 开发药物治疗机理与疗效的流变学评价方法体系。主要进展有:

(1) 血流动力学和微循环流变学。首先在理论上较全面地研究了粘弹血管的入口流动问题^[1,2], 推导出了适用于粘弹血管的入口流动公式及一些重要结论; 其次, 研究了烧伤病人血容量变化问题^[3], 我们将“血容量”区分为微循环血容量、大血管血容量和总血容量, 提出了临床血容量变化定量考察的更准确的公式, 在临床应用中得到验证。第三, 研究了脾脏的血流动力学问题^[4,5]。研究发现脾动脉血流量增加时, 脾的体积增大、脾内血球压

积增加、储存的红细胞增多,并提出了脾血循环的并联流动模型。

(2) 药物流变学. 我们建立了一套流变学活性药物、特别是心血管药物的筛选、测试实验系统;在此基础上,开展了对新药 ASPA、丹皮酚等药物流变学研究^[6],研究表明 ASPA 具有多种血液流变学活性,且比阿斯匹林作用谱广,作用强度更大,有较大的预防和治疗心血管疾病的潜力;此外,还从细胞层次上研究了丹皮酚等药物对内皮细胞功能、对红细胞变形性的影响。

(3) 血液流变检测技术. 我们一方面建立了符合国际流变学会检测规范的标准化指标体系,另一方面开发出一系列血液流变检测仪器,如 Fasco3010 与 Fasco3020 全自动血液流变快测仪、Fasco-J 型血流变微循环一体检测仪等,1999 年 FASCO 全自动表观粘度快测仪获教育部科技进步三等奖。此外,我们研制出了一种基于声阻抗和声速测量的新型的超声波式血液密度计^[7],具有对血液流动没有限制、可实现动态在线测量、响应快、精度高等优点。

2 组织 / 器官力学研究

我们的研究目标是了解生物体内组织和器官的应力和应变分布,包括零应力状态,重点是应力应变分布发生改变时细胞、组织、器官的生理变化和生长的关系。

2.1 生物组织零应力状态研究

生物组织零应力状态在研究各种因素诱导发生的生物组织重建中有重要应用价值。近两年我们进行了:(1) 鼠肝动脉和门静脉的零应力状态研究^[8]。通过研究,基本了解了鼠肝血管的零应力状态、零应力状态展开角随血管延伸分叉的规律。(2) 静脉异位移植和原位移植的零应力状态变化研究。研究发现,异位移植和原位移植静脉的展开角有不同的变化规律,异位移植静脉的展开角小于原位移植静脉的展开角。(3) 此外还进行了食道的零应力状态展开角和轴向应变分布规律研究、异种动脉血管移植过程中的零应力状态变化和超极性排斥问题研究、鼠小肠随年龄变化的生物力学重建过程研究。

2.2 应力 - 生长关系

围绕血管组织工程和骨组织工程研究,我们着重从组织和细胞 2 个层次研究了血管和骨组织的应力 - 生长问题。

(1) 动脉血流增大时,血管壁组织的重建过程和生长响应函数研究。研究表明,动脉血流增大对

血管壁组织的重建有很大的影响,其生长响应函数可用时间的指数函数表征。

(2) 血管平滑肌细胞的应力 - 生长关系研究。通过对表面上培养有血管平滑肌细胞 (VSMC) 的硅胶膜施加变形的办法,研究了机械拉伸对 VSMC 的粘附力、铺展及表型、分泌能力的影响^[9,10],研究表明:应变对 VSMC 形态变化呈双向影响,VSMC 可能通过调节细胞铺展行为、胞内应力纤维发育等主动机制,实现对机械拉伸的适应性改建;被施加周期应变的 VSMC 的血管紧张素 II 的分泌能力明显高于对照组。

(3) 采用平行子板流动装置,研究了剪应力及其作用时间对培养的人胚肾小球血管单层内皮细胞代谢的影响^[11,12]。结果表明:剪切作用时间与内皮细胞内皮素 (ET) 的代谢活动密切相关,ET 分泌量高低不仅取决于剪应力大小,而且还取决于剪切作用时间的长短。

(4) 利用自制的四点弯曲单向交变应变加载装置,我们研究了交变应变对 Wistar 大鼠成骨细胞生长的影响,加载应变幅值分别为 $500\mu\epsilon$, $1000\mu\epsilon$, $1500\mu\epsilon$, 加载频率为 0.8 Hz。结果表明,Wistar 大鼠成骨细胞在加载 12 h 时,其相对增殖指数最大。

3 细胞力学与分子动力学研究

近年来我们围绕细胞的力学性质,受体与配体分子、细胞与细胞、细胞与胞外基质 / 生物材料间相互作用及其生物物理机制开展了大量工作,研究的重点是细胞粘附分子动力学及其结构 - 功能关系。

3.1 细胞力学研究

(1) 不同细胞周期大鼠肝实质细胞癌细胞 (HTC) 粘弹性研究^[13]。研究表明:HTC 具有高弹性和低粘性的总体特征; G_1 期细胞与 S 期细胞相比具有高 K_1 值和低 μ 值的特点,从而显示 G_1 期细胞比 S 期细胞具有更大的强度和更快的被动变形能力。

(2) 遗传球形红细胞增多症 (HS) 红细胞膜力学特性研究^[14]。用微管吸吮法和 SDS-PAGE 电泳研究表明:HS 红细胞膜的弹性模量与正常对照组相比无明显差异,而粘性系数显著高于正常值;红细胞膜骨架蛋白的巯基含量及收缩蛋白、带 3、5 蛋白的含量低于正常细胞。

(3) 白细胞粘弹性模型研究^[15]。用我们提出的三参数粘弹性模型描述粒细胞粘弹性,结果表明能比标准固体模型更好地描述粒细胞发生小变形时初始变形的粘弹性行为。

(4) 采用微管吸吮技术测量了心肌细胞粘弹性系数, 以及严重烧伤早期心肌细胞骨架损伤、缺氧、烧伤血清对心肌细胞粘弹性的影响^[16~18]。研究表明: 细胞骨架损伤可引起细胞脆性增加、粘弹性下降。

(5) 此外还进行了运动力竭对多形核中性粒细胞 (PMN) 粘弹性的影响研究^[19] 和人成骨细胞粘弹性研究^[20]。

3.2 细胞与材料的粘附作用及其影响因素

(1) 肝细胞在 IV 型胶原 / 层粘蛋白 (LN) 复合裱衬表面的粘附特性研究^[21], 得到了肝癌细胞和正常肝细胞与其 IV 型胶原粘附的浓度依赖性 & LN 协同效应。同时, 还研究了秋水仙素和细胞松弛素等两种细胞骨架干扰剂对这两种细胞粘附力的浓度依赖性影响^[22]。

(2) 转化人胚腱细胞 (THETCs) 与聚乳酸 (PLA) 和聚乳酸与羟基乙酸共聚物 (PLGA) 粘附特性研究^[23]。结果表明: PLGA 85/15 膜更易于 THETC 的粘附, 提示 PLGA 85/15 预涂聚赖氨酸是一种新型的 THETC 贴附基。

(3) 结合骨组织工程, 我们研究了体外培养的 Wistar 大鼠成骨细胞在改性聚乳酸 (MPLA) 材料表面的粘附特性。研究表明: 改性聚乳酸基底比聚乳酸、胶原及玻璃对成骨细胞的早期粘附更有利。

3.3 细胞粘附的分子动力学

建立了一个细胞粘附分子相互作用的生物力学理论。该理论的基础是小系统动力学的概率模型, 以及描述化学动力学系数对力依赖性的本构关系。采用了各种不同的实验来验证该理论, 包括使用不同的细胞和分子, 选取定常和非定常状态。采用离心、微管吸吮及玫瑰花结形成 (Rosetting) 等技术。理论预计值和实验数据的一致性不仅验证了该理论, 而且还能确定分子的化学动力学常数。该理论主要包括: (1) 剪切诱导的由受体 - 配体键交联的二聚体形成和解离的概率模型^[24]。(2) 一个重要的分子现象: “拉紧键” (catch bond) 存在的直接观察。(3) 玫瑰花结形成的概率模型。

4 组织工程研究

这是我们近年重点发展的研究领域, 目标是研制能维持、改进生物体功能或修复缺陷的组织工程材料和组织工程制品, 重点是基质材料和工程型骨组织与工程型血管组织。主要进展有:

(1) 组织工程基质材料研究。首先, 初步完成了聚乳酸基质材料的合成与改性、力学性质和与细胞粘附性质研究。结果表明: 聚乳酸改性改善了它的

脆性和对细胞的粘附性, 更适于作组织工程的基质材料。其次, 结合几种有机合成材料、无机材料及蛋白质, 制备成了一种复合组织工程材料 (CTEM), 用于动物实验中能有效地防止椎板骨手术后易形成的纤维瘢痕粘连, 并诱导成骨细胞生长。

(2) 细胞三维培养研究。用聚乳酸纤维与人脐静脉内皮细胞株和聚乳酸纤维与小鼠成骨细胞原代的三维培养表明, 细胞在纤维上生长良好。

(3) 工程性骨组织研究。在兔子桡骨制造缺损后植入 PLA 棒和狗 L₁、L₃、L₅ 椎板破坏后植入明胶海绵。复合组织工程材料 (CTEM), 实验表明动物状况良好, 已可正常行走。

5 生物医学仪器和装置研究

我们围绕心肌收缩能力的无创检测和评估、远程监护系统、听觉诱发电位检测、计算机辅助心音教学等进行了研究。主要进展有:

(1) 心肌收缩能力的无创性检测和评估方法研究^[25,26]。作为一种新方法, 提出了心肌收缩能力变异的概念和测试分析方法, 利用第一心音幅值来表征心肌收缩能力的强弱, 经医院试用于心功能分级、评估心力储备、监护麻醉等, 效果良好。

(2) 对我们提出的心音图运动试验 (PCGET) 定量方法进行了研究^[27]。结果表明, 对 PCGET 运动前后心脏变力性状态评估的预测准确性为 100%, 敏感性和特异性分别为 97% 和 100%。

(3) 从脑干听觉诱发电位检测听阈的方法研究^[28]。提出了一种新的听阈检测方法: 基于小波变换的神经网络检测方法, 实验证明这种方法可以在较低信噪比下得到满意的正确检测率。

(4) 睡眠呼吸暂停监测仪研究^[29]。研制了一种成本低、体积小、耗电少、使用方便的睡眠呼吸暂停监测仪, 经试用具有计数准确、可靠、安全的效果。

(5) 计算机辅助心音教学系统研究^[30]。以数据库为基础, 采用数字声音技术, 配以相应的心音图显示和心音特点说明, 研制成功的计算机辅助心音教学系统, 比传统的实习法和讲授法有更好的教学效果。

6 植物生物力学与细胞、组织工程研究

这是我们近两年新发展的方向, 主要研究植物细胞的形态、结构、功能; 植物细胞、组织培养; 植物细胞和组织的应力 - 生长关系等, 为现代农业提供新方法和新技术。主要进展有:

(1) 超声刺激下, 细胞生长行为研究^[31,32]。采用 28 kHz、功率 100 W 的超声波刺激胡萝卜

细胞,发现超声对细胞生长有抑制和促进的双重效应,作用时间小于2s时有促进生长作用,作用时间大于2s时有抑制生长作用。

(2) 水稻茎秆细观结构及其抗倒伏性研究. 初步研究表明: 农丰1号、桂朝2号、广陆矮4号、桂优99等水稻品种的抗倒伏能力与抗折断力、外茎粗、茎壁厚、茎壁大维管束数目等性状显著或极显著正相关,与株高呈极显著负相关。

结束语

进入新千年,我们规划以组织工程研究为主线,促使体液流变学、组织/器官力学、细胞力学和生物医学仪器各研究方向朝纵深发展,将研究领域扩展到创伤生物力学、医学超声工程、植物生物力学和植物细胞/组织工程,并更加注意基础研究和应用研究的结合。

参考文献

- 1 刘肖珩等. 血管发展流动问题的研究进展. 生物医学工程学杂志, 1999, 16(1): 91
- 2 刘肖珩等. 关于血管入口流动公式的进一步研究. 生物物理学报, 1999, 15(2): 414
- 3 Cai Shaoyi, et al. Blood volume redistribution on fluid treatments after burn-blast combined injury, especially with respect to the regulation role of microcirculation due to the Fahraeus effect. *Clinical Hemorheology and Micro-circulation*, 1998, 18: 125~133
- 4 龙天俞等. 增加脾动脉流量对脾脏储存红细胞的影响. 重庆大学学报(自然科学版), 1999, 22(1): 72
- 5 龙天俞等. 脾动脉流量和脾静脉压力的变化对脾脏储存血液和红细胞的影响. 医用生物力学, 1999, 14(1): 11
- 6 李薇等. 丹皮酚和阿斯匹林对大鼠血液流变性影响的比较. 中草药, 2000, 31(1): 29
- 7 吕霞付等. 一种高精度微量体液密度传感器的研制. 传感器技术, 1998, 12: 1~3
- 8 叶志义等. 鼠肝门静脉残余应变研究. 医用生物力学, 1999, 14(4): 208
- 9 黄岂平等. 周期应变对动脉平滑肌细胞分泌血管紧张素II的影响. 生物物理学报, 1999, 15(3): 584
- 10 王红兵等. 基底膜拉伸应变对培养的大鼠血管平滑肌细胞形态的影响. 中国应用生理杂志, 2000, 16(1): 37
- 11 王贵学等. 剪切应力对毛细血管内皮细胞代谢的影响. 生物物理学报, 1999, 15(1)
- 12 王贵学等. 内皮细胞代谢与剪切作用时间的相关性. 生物物理学报, 1999, 15(2): 407
- 13 俞为群等. 不同细胞周期大鼠肝实质细胞癌细胞粘弹性研究. 生物物理学报, 1999, 15(2): 431
- 14 宋关斌等. 遗传球形红细胞增多症红细胞膜力学特性研究. 重庆大学学报(自然科学版), 1999, 22(4): 1
- 15 秦廷武等. 一种新的颗粒白细胞粘弹性模型的理论和实验探讨. 生物医学工程学杂志, 1999, 16(1): 71
- 16 迟路湘等. 应用微管吸吮技术进行心肌细胞力学实验. 第三军医大学学报, 1998, 20(5): 392
- 17 迟路湘等. 严重烧伤早期心肌细胞骨架损伤的力学研究. *Chin J Traumatol*, 1998, 14(1): 6
- 18 王旭等. 缺氧复合烧伤血清刺激对新生大鼠心肌细胞粘弹性影响的初步研究. 第三军医大学学报, 1998, 20(2): 104
- 19 秦廷武等. 大鼠运动力竭后 PMN 在自体血浆及交叉血浆中粘弹性研究. 中国医学物理学杂志, 1998, 15(2): 72
- 20 张西正等. 人成骨细胞粘弹性试验研究. 固体力学学报, 1998, 19(增刊): 186
- 21 吴泽志等. 肝癌细胞在IV型胶原衬衬表面的粘附特性. 中华医学杂志, 1999, 79(5): 369
- 22 邵开峰等. 秋水仙素和细胞松弛素对肝癌细胞粘附性的影响. 重庆大学学报(自然科学版), 2000, 23(1)
- 23 秦廷武等. 转化人胚腱细胞在PLA和PLGA表面上的粘附特性研究. 生物医学工程学杂志, 1999, 16(2): 154
- 24 Long Mian, et al. Probabilistic modeling of shear-induced formation and breakage of doublets cross-linked by receptor-ligand bonds. *Biophysical Journal*, 1999, 76: 1112~1128
- 25 Liu Guochuan. A study on noninvasive method for measuring and evaluating cardiac reserve of athletes. *Chinese Journal of Biomedical Engineering (English Edition)*, 1999, 8(3): 61
- 26 Liu Guochuan. A preliminary study on cardiac contractility variability. *Chinese Journal of Biomedical Engineering (English Edition)*, 1999, 8(4): 71
- 27 刘国传. 心音图运动试验的定量方法研究. 重庆大学学报(自然科学版), 1999, 22(4): 87
- 28 郑俊等. 从脑干听觉诱发电位检测听阈-基于小波变换的神经网络检测方法. 仪器仪表学报, 1999, 20(5): 455
- 29 郭兴明等. 睡眠呼吸暂停监测仪的研究. 电子技术应用, 1999(2): 34~36
- 30 邬晓岗等. 计算机辅助心音教学系统. 生物医学工程学杂志, 1999, 16(3): 388
- 31 Wang Bochu, et al. Carrot cell growth response in a stimulated ultrasonic environment. *Colloids and surface B: Biointerfaces*, 1998, 12: 89~95
- 32 王伯初等. 植物应激效应的研究. 中国学术期刊文摘(科技快报), 1999, 5(7): 924