

2016 ~ 2018 年中国生物力学研究进展

陈维毅

(太原理工大学 生物医学工程学院, 太原 030024)

摘要:生物力学已成为生物医学工程研究最活跃的领域之一。近年来,我国生物力学在细胞分子层次机制研究、基于生物力学理论和方法发展有疗效或有诊断意义的新概念和新技术方面取得了显著进展,有效地促进了生物医学基础与临床和人类健康与疾病相关领域的研究。着重介绍近3年(2016~2018年)我国在心血管生物力学、骨肌系统生物力学、器官生物力学、细胞分子生物力学与力学生物学等方面所取得的进展情况。

关键词:生物力学;力学生物学;生物医学工程

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2018.06.001

Advances in Biomechanics in China During the Year 2016 – 2018

CHEN Weiyi

(College of Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China)

Abstract: Biomechanics has become one of the most active research fields in biomedical engineering. In recent years, remarkable progresses in biomechanics have been made in exploring the mechanism from cellular and molecular level, and developing new therapeutic or diagnostic concepts and technologies based on biomechanical theory and methods, which effectively promote the development of basic biomedical science and clinic, and relevant research fields related to human health and diseases. In this review, the advances in biomechanics of vascular, musculoskeletal system, organ, cellular and molecular research fields, etc. in China during the year 2016 – 2018 were mainly introduced.

Key words: biomechanics; mechanobiology; biomedical engineering

生物力学作为生物医学工程的重要分支和前沿学科,近年来在我国呈持续发展态势。研究队伍稳步扩大,研究的深度与广度不断增加,高水平学术论文在 *Nat Commun*、*Proc Natl Acad Sci U S A*、*Am J Resp Crit Care Med* 和 *Biophys J* 等国际知名期刊上发表,应用成果也大量涌现。经过多年发展构建了具有自己特色的学术交流平台:中国力学学会/中国生物医学工程学会生物力学专业委员会近3年主办了第六届中美生物医学工程研讨会暨海内外

生物力学研讨会(2016年,上海)、第三届全国生物力学青年学者学术研讨会(2018年,重庆)和第十二届全国生物力学大会(2018年,西安)等学术会议。自2016年以来,我国生物力学研究在国家宏观政策以及国家基金委的支持下,获得了国家自然科学基金一系列重要项目的资助,包括:国家杰出青年科学基金1项、国家自然科学基金优秀青年科学基金项目3项、重点项目5项、国际合作重点项目1项;获批科技部国家重点研发专项3项。

目前,我国生物力学研究主要集中在心血管生物力学、骨肌系统生物力学、细胞分子生物力学与力学生物学、人工器官与组织工程生物力学、生物医用材料与仿生力学、生物流变学与血液流变学、眼耳鼻咽喉生物力学、口腔生物力学以及康复与运动生物力学等研究领域,着重关注了人类健康与疾病中的生物力学与力学生物学问题。在生物力学细胞分子层次的机制研究和用生物力学理论与方法发展有疗效的或有诊断意义的新概念与新技术方面取得了显著的进展,从而促进了生物医学基础与临床和人类健康与疾病相关领域的研究。以下具体介绍2016~2018年我国生物力学在上述研究领域取得的成绩和进展情况。

1 心血管生物力学

心血管疾病是严重危害人类生命健康的疾病之一。探讨心血管疾病发病机理、更有效地防治心血管疾病是国家重大需求问题^[1]。近3年来,心血管生物力学主要以力-生物学效应-血管重建、心血管动力学及临床应用为主题开展了深入研究。复杂微力学环境对细胞生物学行为的调控机制是近几年的研究热点。上海交通大学姜宗来教授和齐颖新教授团队从细胞和分子水平揭示了细胞核骨架蛋白调控血管平滑肌细胞增殖的力学生物学机制,以及张应变对血管平滑肌细胞的形态和功能、切应力对内皮祖细胞分化的调控机制^[2-4]。华南理工大学吴建华教授团队、北京大学周菁教授团队、四川大学李良教授团队等模拟了不同力学微环境(血流剪切力、张应变等)对血管细胞力学信号转导、基因表达、细胞行为与命运的调控机制,尤其在血管病理生理学和动脉粥样硬化等病理机制研究方面取得了很好的成绩^[5-7]。这些研究使我们对血流动力学环境下生物大分子相互作用以及组装动力学对免疫识别、细胞黏附与聚集、胞内信号转导等生物学过程的影响规律有了更加深入的认识。这些成果对于认识血管生长/衰老的自然规律、阐明心脑血管疾病的发病机理以及相应的诊疗都有着重要的理论和实际意义。

在应力与生长关系的研究中,北京大学谭文长教授团队发现,心衰增加总体冠状动脉血管阻力,破坏了血管树的层次结构,导致所有动脉血管的生

长和重塑均不再遵循“均匀壁面剪切应力假设”^[8];肝脏血管瘤不仅伤害肝脏中的微循环,而且极大地恶化了腹主动脉及其主要侧枝内的血流动力学环境^[9]。北京工业大学刘有军教授和乔爱科教授团队基于力学原理建立了血流动力学体外模型实验方法和几何多尺度血流动力学数值模拟方法,并用于指导先天性心脏病 FONTAN 手术、冠脉搭桥手术等多种手术(见图1)^[10];该团队还开发了新的人工心脏,并已用于临床实验研究。此外,重庆大学杨力教授和王贵学教授团队首次建立了活体血管壁薄层的脂质浓度分布观测方法,证实血液循环系统中存在脂质浓度极化现象,为阐明动脉粥样硬化机制提供了重要依据^[11]。东南大学李志勇教授团队发现了动脉斑块内应力同其易损性的关联规律,建立了斑块病变和血管新生的理论模型和数值计算方法^[12]。

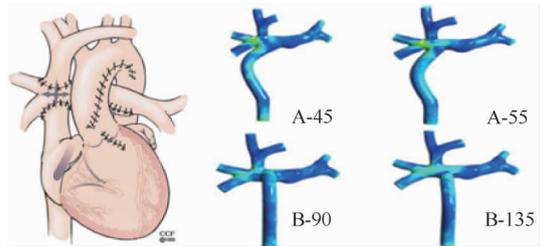


图1 先天性心脏病 FONTAN 手术血流动力学^[10]

Fig. 1 Hemodynamics of congenital heart disease during FONTAN operation

2 骨肌系统生物力学

骨肌系统生物力学主要以研究骨骼肌肉系统的结构功能、关节力学及临床应用为主要目标,重点研究肌肉骨骼的结构、功能及功能评定、创伤与安全防护的力学机制、骨/软骨重建和功能恢复的力学生物学机制等。目前,北京航空航天大学樊瑜波教授团队、香港理工大学张明教授团队、南方医科大学钟世镇院士和欧阳钧教授团队等建立了多体动力学和有限元耦合的研究方法,研究了人体不同部位骨肌系统的损伤机制与防护方法,并将其用于人体防护装备设计、人机工程设计、个性化精准化治疗与康复方案的制定;通过构建椎间盘、关节软骨和肌腱等组织退变损伤的力学失稳模型,进一步阐述了力学失稳导致骨关节系统软组织退变的

力学生物学机制^[13-14]。其中,樊瑜波教授团队关于肌骨系统损伤与康复的生物力学/骨植入器械的研究获教育部自然科学一等奖和黄家驹生物医学工程一等奖。此外,太原理工大学陈维毅教授和王长江教授团队通过研究关节软骨复杂受载环境(滚压、滑动等)下的力学行为,提出了个性化人工膝关节制备的新方法和能明显降低关节面接触应力幅值且稳定性较高的新型变弧面人工膝关节设计方案(见图2)^[15]。

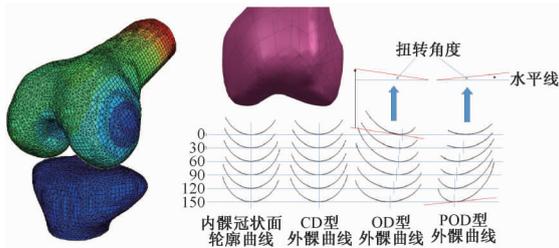


图2 新型人工膝关节股骨髌截面图^[15]
Fig.2 Sectional profiles of the femoral condyles for a novel knee prosthesis

骨/软骨组织是人体复杂的动态组织结构,组织内部存在动态流固耦合的力学微环境,特别是基质与细胞界面的物理和化学特性,其中包含细胞外基质的组成、电化学特性、力学特性、表面拓扑、动态应力和应变等。上海交通大学医学院附属第九人民医院戴克戎院士、汤亭亭教授和房兵教授团队、军事科学院卫勤保障技术研究所张西正教授团队、太原理工大学陈维毅教授团队等研究了骨/软骨基质力学微环境对骨/软骨细胞的影响、骨/软骨结构与功能的定量关系、组织缺损的修复规律等^[16-18];天津理工大学张春秋教授团队研发了多种用于骨和软骨力学生物学研究的生物反应器和组织工程支架(见图3),并以此为平台研究了力学刺激对骨髓间充质干细胞向成骨细胞定向分化、破骨细胞的骨吸收以及骨重建的机理,为原发性骨质疏松的预防和治疗提供了新的理论依据。

3 器官生物力学

目前,器官生物力学开始着重从分子-细胞-组织层次定量阐释力学刺激下(干)细胞-亚细胞层次生物学响应的内在机制和(微)重力下(哺乳动物)细胞的力学-生物学耦合规律;发展了空间细胞生物

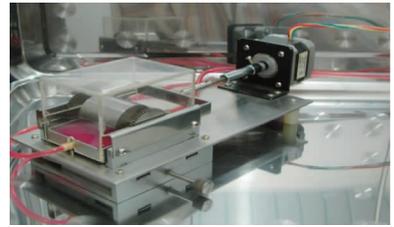


图3 仿生设计滚动加载生物反应器(来自天津理工大学张春秋教授团队)

Fig.3 Rolling loading bioreactor based on biomimetic design

学研究和空间生物技术的生物力学新概念、新方法和新装置。中国科学院力学研究所龙勉研究员团队建立了包含4种细胞、两层流道共存的体外三维肝血窦模型(见图4)^[19]。值得一提的是,该研究已经突破现有蛋白质原位、动态研究的空间4个维度的技术方法,发展了力谱与荧光谱双模态耦合技术和活细胞内蛋白质机器的超快分子力学检测技术,从5个维度解析了蛋白质机器的动态结构;最终结合肝脏免疫基础研究与工程化构建技术,建立力学优化的生物人工肝应用系统,突破了目前肝细胞来源受限及存活时间短的局限。

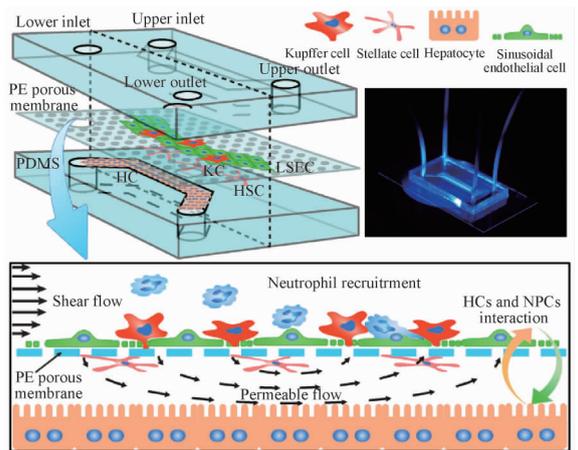


图4 体外三维肝血窦模型构建^[19]
Fig.4 Reconstruction of 3D model for the liver sinusoid in vitro

邓林红教授团队建立了气道平滑肌从细胞到器官多尺度生物力学研究体系,通过对上气道建模分析,阐释了阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)口腔矫治器的治疗机理,发现了哮喘机理的生物力学新现象,这对经气道递送药物颗粒的设计等具有重要意义^[20]。此外,大连理工大学刘迎曦教授、于申

教授和大连医科大学孙秀珍教授团队通过建立前庭导水管淋巴液流动的等效振动力学模型,解释了听力在头部外伤后下降的原因;建立了不同层次的耳结构有限元数值模型,发现了多种耳道疾病发病的生物力学机制^[21],并自主研发了无线红外眼震电仪、晕动病诊断仪和晕动病治疗仪。在眼生物力学研究中,首都医科大学刘志成教授团队建立了高眼压长期作用与眼内软组织生物力学特性的改变关系,为青光眼的诊治提供了有价值的参考^[22]。太原理工大学陈维毅教授团队通过动物实验验证了巩膜交联术治疗高度近视眼的有效性和安全性,为高度近视眼的治疗提供了潜在的解决方案^[23]。

4 细胞分子生物力学与力学生物学

细胞分子力学生物学主要关注细胞感受和响应力学信号的分子机制,即力转导过程。我国学者近年在动物细胞体积和压力的调节机制、纺锤体和细胞分裂的力学生物学研究、细胞黏附和细胞迁移、细胞-基质相互作用、生物力学与疾病之间的关联性、生物体系中的形貌演化和稳定性、力的产生和感知以及力和变形如何影响一些重要的生物化学过程等基本科学问题方面取得了长足进展。中国科技大学姜洪源教授团队使用曲线坐标系下的板壳理论阐述了杆形和螺旋形细菌的形貌发生机制^[24];该团队还揭示了细胞体积和压力变化对细胞动态黏附和脱黏以及细胞形状、可黏附区域外力分布对多极纺锤体自组装和中心体聚集的调控机制(见图5)^[25-26]。此外,军事科学院卫勤保障技术研究所张西正教授团队研究发现,淫羊藿苷可通过影

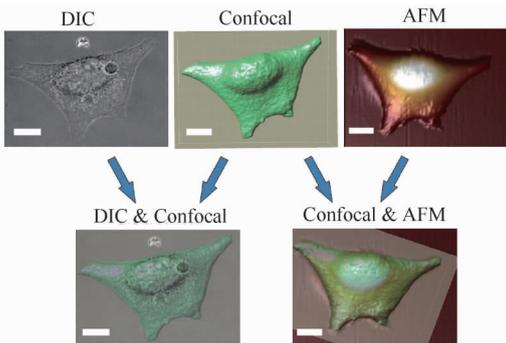


图5 基质力学特性对细胞形貌和体积的调控^[25]

Fig. 5 Shape and volume of adherent cells regulated by substrate stiffness

响经典 Wnt/ β -catenin 信号通路上调 Runx2 的表达来对抗过载力学刺激,进而促进成骨细胞的增殖、分化及矿化^[27]。

浙江大学季葆华教授和陈彬教授团队建立了单个肌球蛋白 II 工作过程力化学耦合理论模型,揭示了多个分子马达协调作用的机理,表明了细胞感受基底弹性过程中的等位移加载方式是由细丝上结合点的等间距所引起(见图6)^[28-29];并从红细胞膜微结构出发,结合临床和微流控实验数据,建立患者个性化血细胞多尺度力学模型,成功预测了红细胞力学和黏附特性及血黏度个体化差异,从分子-细胞-组织层面探索了血液疾病发生机制^[30-31]。该团队还建立了研究多细胞间协同效应的细胞链模型,发现细胞链表现为整体和分散两种收缩模式;收缩模式受基底刚度、细胞间作用强度和细胞链长度影响,揭示了力学环境对细胞间协同效应的影响规律^[32]。清华大学冯西桥教授团队以果蝇胚胎发育背部闭合过程中羊浆膜细胞为例,建立了刻画群体细胞振荡的力学-化学耦合理论,揭示了力学因素在细胞群体行为中所处的重要地位,该研究结果有助于理解伤口愈合、肿瘤转移等过程中的群体细胞迁移现象^[33]。成都电子科技大学刘贻尧教授团队通过深入研究肌球蛋白与 ROCK/肌球蛋白磷酸酶之间的关系,揭示出一条完整的生物化学调控肌球蛋白振荡的路径,清晰地展示了肌球蛋白振荡的全过程,对细胞骨架动力学的发展有重要意义^[34]。该团队还发现了肿瘤酸性微环境通过调节电荷重新分布促进整合素 β_1 活化并内化进入细胞质,影响细胞骨架网络重构,破坏了细胞膜力学平衡,从而加速了细胞突触形成和上皮-间质细胞转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)进程。该研究从生物力学视角阐明了肿瘤酸性微环境影响肿瘤进程的力学生物学基础,为肿瘤治疗提供新靶点^[35]。

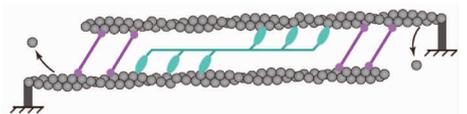


图6 通过肌动蛋白解聚产生力感受基底刚度^[29]

Fig. 6 Illustration of local force generation in rigidity sensing through actin depolymerization

此外,在口腔生物力学、康复与运动生物力学、生物医用材料与仿生力学、基于生物力学的医疗装置发明研制、航空航天等特殊环境下的生物力学等领域也都产生了一批有学术价值和临床价值的新的研究成果^[36-42]。

目前,我国生物力学研究领域已进入了研究方法和手段更先进、对问题认识更深入以及与临床应用结合更紧密的新阶段,国内生物医学工程、力学、医学和生物学专业的科技人员踊跃开展生物力学的交叉研究。2018年8月在西安举行的第十二届全国生物力学学术大会参会人员已逾千人,充分显示了我国生物力学研究队伍日益壮大。我国生物力学和力学生物学各领域研究呈现持续深入发展趋势。在未来几年,可望在康复工程的多个方面、动脉斑块易损性评判及其他心血管疾病的治疗、青光眼的机制研究和高度近视眼的微创治疗以及骨与软骨、小口径血管、义齿及其他组织工程材料研发等临床应用领域取得重大突破。我们应更多地面向国家重大战略需求,让生物力学在解决人类健康的关键科学问题中发挥更重要的作用。

致谢:在本文撰写过程中得到了国内 20 多个单位(或团队)提供的部分研究结果,特此一并感谢!

参考文献:

[1] 姜宗来. 从生物力学到力学生物学的进展[J]. 力学进展, 2017(47): 309-332.
[2] HAN Y, WANG L, YAO QP, *et al.* Nuclear envelope proteins Nesprin2 and LaminA regulate proliferation and apoptosis of vascular endothelial cells in response to shear stress [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(5): 1165-1173.
[3] QI YX, YAO QP, HUANG K. Nuclear envelope proteins modulate proliferation of vascular smooth muscle cells during cyclic stretch application [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(19): 5293-5298.
[4] HUANG K, BAO H, YAN ZQ, *et al.* MicroRNA-33 protects against neointimal hyperplasia induced by arterial mechanical stretch in the grafted vein [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(5): 488-497.
[5] LI QH, WAYMAN A, LIN JG, *et al.* Flow-enhanced stability of rolling adhesion through E-Selectin [J]. *Biophys J*, 2016, 111(4): 686-699.

[6] ZHU JJ, LIU YF, ZHANG YP, *et al.* VAMP3 and SNAP23 mediate the disturbed flow-induced endothelial microRNA secretion and smooth muscle hyperplasia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(31): 8271-8276.
[7] CAO CJ, LI L, LI HM, *et al.* Cyclic biaxial tensile strain promotes bone marrow-derived mesenchymal stem cells to differentiate into cardiomyocyte-like cells by miRNA-27a [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 99: 125-132.
[8] GONG YG, FENG YD, CHEN XD, *et al.* Intraspecific scaling laws are preserved in ventricular hypertrophy but not in heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(5): H1108-H1117.
[9] YIN XP, HUANG X, LI Q, *et al.* Hepatic hemangiomas alter morphometry and impair hemodynamics of the abdominal aorta and primary branches from computer simulations [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 334.
[10] LI B, WANG WX, MAO BY, *et al.* A method to personalize the lumped Pparameter model of coronary artery [J]. *Int J Comp Meth*. 2018, 15(1): 1842004.
[11] QIU JH, LEI DX, HU JJ, *et al.* Effect of intraplaque angiogenesis to atherosclerotic rupture-prone plaque induced by high shear stress in rabbit model [J]. *Regen Biomater*, 2017, 4(4): 215-222.
[12] GUO XY, GIDDENS DP, MOLONY D, *et al.* Combining IVUS and optical coherence tomography for more accurate coronary cap thickness quantification and stress/strain calculations: A patient-specific three-dimensional fluid-structure interaction modeling approach [J]. *J Biomech Eng*, 2018, 140(4): 041005.
[13] MO ZJ, ZHAO YB, DU CF, *et al.* Does location of rotation center in artificial disc affect cervical biomechanics? [J]. *Spine*, 2015, 40(8): E469-475.
[14] LUAN HQ, HUANG YF, LI J, *et al.* Effect of local vibration and passive exercise on the hormones and neurotransmitters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in hindlimb unloading rats [J]. *Microgravity Sci Tec*, 2018, 30(4): 483-489.
[15] LI XY, WANG CJ, GUO Y, *et al.* An approach to developing customized total knee replacement implants [J]. *J Healthc Eng*, 2017, doi: 10.1155/2017/9298061.
[16] ZHANG XH, LIU XY, YAN ZD, *et al.* Spatiotemporal characterization of microdamage accumulation in rat ulnae in response to uniaxial compressive fatigue loading [J]. *Bone*, 2018, 108: 156-164.
[17] ZHANG QY, YU Y, ZHAO HC. The effect of matrix stiffness on biomechanical properties of chondrocytes [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2016, 48(10): 958-965.
[18] WU XG, WANG NN, WANGZW, *et al.* Mathematically modeling fluid flow and fluid shear stress in the canaliculi of

- a loaded osteon [J]. *BioMed Eng OnLine*, 2016, 15 (Suppl 2): 261-273.
- [19] DU Y, LI N, YANG H, *et al.* Mimicking liver sinusoidal structures and functions using a 3D-configured microfluidic chip [J]. *Lab Chip*, 2017, 17(5): 782-794.
- [20] DENG LH, JIN Y, LUO MZ. Micro-curvature environment is a determinant of airway smooth muscle cell orientation and stiffness during early pattern formation in culture [J]. *Am J Resp Crit Care Med*, 2017, 195: A3154.
- [21] YU S, WANG JZ, GUO Y, *et al.* A numerical investigation of the effects of benign paroxysmal positional vertigo on the balance function of the inner ear [J]. *Comp Model Eng Sci*, 2018, 116(2): 315-322.
- [22] CHANG JL, HUANG JY, LI L, *et al.* Stiffness characterization of anisotropic trabecular meshwork [J]. *J Biomech*, 2017, 61: 144-150.
- [23] RONG S, WANG CY, HAN BY, *et al.* Iontophoresis-assisted accelerated riboflavin/ultraviolet A scleral cross-linking: A potential treatment for pathologic myopia [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 162: 37-47.
- [24] NI Y, YU SJ, JIANG HY, *et al.* The shape of telephone cord blisters [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14138.
- [25] XIE KN, YANG YH, JIANG HY. Controlling cellular volume via mechanical and physical properties of substrate [J]. *Biophys J*, 2018, 114(3): 675-687.
- [26] YANG YH, JIANG HY. Cellular volume regulation and substrate stiffness modulate the detachment dynamics of adherent cells [J]. *J Mech Phys Solids*, 2018, 112: 594-618.
- [27] LIU YJ, HUANG LL, HAO BH, *et al.* Use of an osteoblast overload damage model to probe the effect of icariin on the proliferation, differentiation and mineralization of MC3T3-E1 cells through the Wnt/ β -Catenin signalling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4): 1605-1615.
- [28] WU JH, LI PF, DONG CL, *et al.* Rationally designed synthetic protein hydrogels with predictable mechanical properties [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 620.
- [29] DONG CL, CHEN XF, CHEN B. Standard loading profile in matrix rigidity sensing [J]. *Biophys J*, 2018, 114(5): 1216-1224.
- [30] GAO Q, LIU ZJ, LIN ZW, *et al.* 3D Bioprinting of vessel-like structures with multilevel fluidic channels [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, 3(3): 399-408.
- [31] NIE J, GAO Q, WANG YD, *et al.* Vessel-on-a-chip with hydrogel-based microfluidics [J]. *Small*, 2018, 11: e1802368.
- [32] LI X, HE S, XU J, *et al.* Cooperative contraction behaviors of a one-dimensional cell chain [J]. *Biophys J*, 2018, 115(3): 554-564.
- [33] LIN SZ, LI B, LAN GH, *et al.* Activation and synchronization of the oscillatory morphodynamics in multicellular monolayer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(31): 8157-8162.
- [34] QIN X, HANNEZO E, MANGEA T, *et al.* A biochemical network controlling basal myosin oscillation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 1210.
- [35] LI S, XIONG NY, PENG YT, *et al.* Acidic pH regulates cytoskeletal dynamics through conformational integrin β 1 activation and promotes membrane protrusion [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(7): 2395-2408.
- [36] ZHAO Y, YI FZ, ZHAO YH, *et al.* The distinct effects of estrogen and hydrostatic pressure on mesenchymal stem cells differentiation: Involvement of estrogen receptor signaling [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(10): 2971-2983.
- [37] AN BB, ZHANG DS. An analysis of crack growth in dentin at the microstructural scale [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018, 81: 149-160.
- [38] FU WJ, FANG Y, GU YD, *et al.* Shoe cushioning reduces impact and muscle activation during landings from unexpected, but not self-initiated, drops [J]. *J Sci Med Sport*, 2017, 20(10): 915-920.
- [39] LIU H, LIU S, JIAO J, *et al.* Trichomes as a natural biophysical barrier for plants and their bioinspired applications [J]. *Soft Matter*, 2017, 13(30): 5096-5106.
- [40] DONG Y, JIN G, JI C, *et al.* Non-invasive tracking of hydrogel degradation using upconversion nanoparticles [J]. *Acta Biomater*, 2017, 55: 410-419.
- [41] BAI L, DU ZB, DU JJ, *et al.* A multifaceted coating on titanium dictates osteoimmunomodulation and osteo/angiogenesis towards ameliorative osseointegration [J]. *Biomaterials*, 2018, 162: 154-169.
- [42] JIN ML, ZHANG H, ZHAO K, *et al.* Responses of intestinal mucosal barrier functions of rats to simulated weightlessness [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 729.