

文章编号:1004-7220(2011)05-0389-06

· 专家论坛 ·

## 剪切流定量调控细胞钙信号的研究进展

覃开蓉<sup>1</sup>, 黎懿增<sup>2</sup>

(1. 大连理工大学 生物医学工程系, 大连 116024; 2. 密歇根大学 机械工程系, 美国)

**摘要:** 细胞内的钙信号活动受细胞所处微环境的调控, 与细胞的自我更新、分化、增殖和凋亡密切相关。研究细胞钙信号的定量调控不仅有助于精确掌握在微环境影响下细胞内钙信号的动力学规律, 更能在细胞的命运控制、行为模拟、系统仿生等方面发挥至关重要的作用。本文总结了剪切流调控细胞钙信号的定量研究进展, 包括: (1) 剪切流刺激细胞钙响应的实验现象与机制; (2) 剪切流刺激细胞钙响应的数学建模与仿真; (3) 剪切流对细胞钙信号的反馈控制。

**关键词:** 剪切流; 钙信号; 数学建模; 反馈控制; 定量调控; 生物力学; 仿生

**中图分类号:** R 318.01      **文献标志码:** A

### Progress on the quantitative modulation of intracellular calcium signals induced by shear flow

QIN Kai-rong<sup>1</sup>, LI Yi-zeng<sup>2</sup> (1. Department of Biomedical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China; 2. Department of Mechanical Engineering, University of Michigan-Ann Arbor, USA)

**Abstract:** The intracellular calcium signaling, which is modulated by the microenvironment of cells, is closely related to the cells self-renewal, differentiation, proliferation, and its apoptosis. The study on the quantitative modulation of the intracellular calcium signals could not only help to understand the dynamic behavior of such kind of signaling, but also play a significant role in the control of cell fate, simulation of cell behavior and bionics of cellular biological systems. This paper briefly reviewed the progress on the quantitative modulation of intracellular calcium signals induced by shear flow, including (1) experimental phenomena and the associated mechanisms of shear-flow-activated intracellular calcium response; (2) mathematical modeling and simulation of the intracellular calcium response induced by shear flow; (3) feedback control of the intracellular calcium signals by shear flow.

**Key words:** Shear flow; Calcium signals; Mathematical modeling; Feedback control; Quantitative modulation; Biomechanics; Bionics

在体细胞暴露于一定的物理和生物化学微环境中, 其生命过程受所处微环境的调控。大量研究表明, 细胞内  $Ca^{2+}$  浓度可通过多种物理或生化因子刺激得到改变<sup>[1-4]</sup>, 其浓度随时间的升高、降低、以及振荡将影响细胞的更新、分化、增殖和凋亡<sup>[5-7]</sup>。例如:  $Ca^{2+}$  振荡幅度和频率与 NF-AT 和 NF- $\kappa$ B 等多种转录因子的激活水平、基因表达的效率 and 特异性存在明

确的定量关系<sup>[8-9]</sup>。由于胞内  $Ca^{2+}$  信号与胞外物理、生化因子刺激是可量化的动态信号, 研究细胞钙信号的定量调控不仅有助于精确掌握在微环境影响下细胞内钙信号的动力学规律, 更能在细胞的命运控制、行为模拟、系统仿生等方面发挥至关重要的作用。

细胞内  $Ca^{2+}$  信号通常处于稳恒状态, 只有当胞外物理或生化微环境发生改变, 并且这些改变能被

收稿日期: 2011-09-01; 修回日期: 2011-09-20

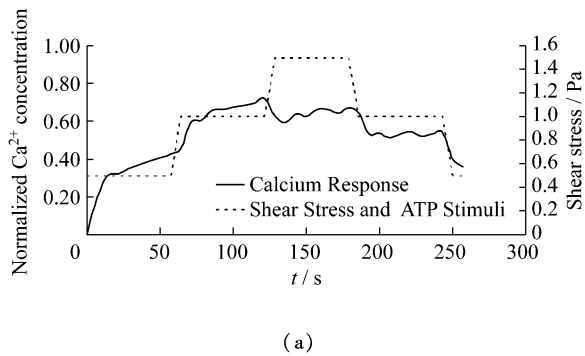
通讯作者: 覃开蓉, 教授, E-mail: krqin@dlut.edu.cn。

细胞的  $\text{Ca}^{2+}$  信号通路识别和传递时,胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号才发生动力学响应。参与  $\text{Ca}^{2+}$  信号调节的物理和生化因子种类繁多<sup>[1-4]</sup>,其中黏性流体的剪切流引起了研究者的广泛重视<sup>[10]</sup>,这主要由于无论是在体细胞还是离体构建人工组织植入物时,细胞常常暴露于剪切流环境中<sup>[10-12]</sup>。剪切流信号能诱发包括血管内皮细胞<sup>[4]</sup>、干细胞<sup>[5,13]</sup>、呼吸道表皮细胞<sup>[14]</sup>、成骨细胞<sup>[15]</sup>等多种贴壁细胞的  $\text{Ca}^{2+}$  响应,本文将简单回顾这些细胞在剪切流信号作用下的  $\text{Ca}^{2+}$  响应,以及相关的建模和控制方法。

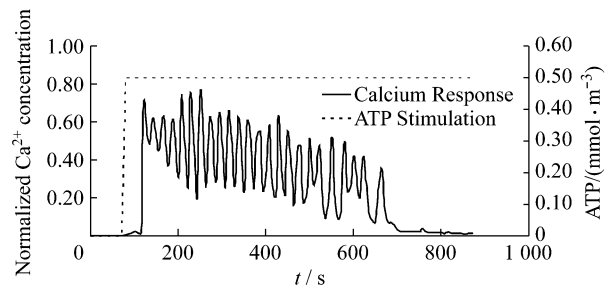
## 1 剪切流刺激细胞钙响应的实验现象与机制

自1988年 Ando 等<sup>[4]</sup>首次报告剪切流刺激血

管内皮细胞  $\text{Ca}^{2+}$  响应以来,用平行平板流动腔结合荧光显微镜检测技术研究剪切流刺激离体培养细胞的  $\text{Ca}^{2+}$  响应取得了长足进展<sup>[4-5, 15-16]</sup>。研究显示,在剪切流与激动剂三磷酸腺苷(ATP)联合或单独作用下细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号呈现多样化的动力学特性<sup>[16]</sup>。作者与合作者曾研究了 ATP 单独或与剪切流联合刺激离体培养细胞的  $\text{Ca}^{2+}$  响应。如图1所示,当 ATP 为  $0.25 \text{ mmol/m}^3$  时,  $\text{Ca}^{2+}$  浓度表现为随阶梯剪应力变化的瞬态响应(见图1(a));而当外界信号为  $0.50 \text{ mmol/m}^3$  稳态 ATP 时,则出现了  $\text{Ca}^{2+}$  振荡现象(见图1(b))。这些实验结果表明了 ATP 信号分子在剪切流刺激细胞  $\text{Ca}^{2+}$  响应过程中的重要性。



(a)



(b)

图1 剪应力和/或静态 ATP 诱导细胞  $\text{Ca}^{2+}$  响应的实验结果 (a) 阶梯剪应力和静态 ATP( $0.25 \text{ mmol/m}^3$ ) 诱导的  $\text{Ca}^{2+}$  响应, (b) 单独静态 ATP 信号( $0.50 \text{ mmol/m}^3$ ) 诱导的  $\text{Ca}^{2+}$  响应

Fig. 1 Experimental results of shear stress and/or ATP-induced intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  responses (a)  $\text{Ca}^{2+}$  response induced by stepwise shear stress with  $0.25 \text{ mmol/m}^3$  ATP, (b)  $\text{Ca}^{2+}$  response induced by  $0.50 \text{ mmol/m}^3$  static ATP

剪切流调节细胞  $\text{Ca}^{2+}$  响应的生物学机制尚未完全阐明<sup>[10]</sup>。已有研究显示,剪切流至少可能通过3种途径影响细胞的  $\text{Ca}^{2+}$  信号通路(见图2):(1)剪切流引起的剪应力激活细胞膜上的  $\text{Ca}^{2+}$  通道<sup>[17]</sup>; (2)剪应力诱发细胞分泌 ATP, ATP 激活细胞膜上的  $\text{Ca}^{2+}$  通道(受体 P2X)引起  $\text{Ca}^{2+}$  内流<sup>[18]</sup>,或与 G 蛋白耦联受体 P2Y 结合,影响下游的 PLC—PIP<sub>2</sub>—IP<sub>3</sub> 通路,IP<sub>3</sub> 进一步与  $\text{Ca}^{2+}$  库(主要是内质网和线粒体)受体  $\text{Ca}^{2+}$  通道结合,开启  $\text{Ca}^{2+}$  通道,使  $\text{Ca}^{2+}$  释放到胞质<sup>[18]</sup>; (3)剪切流的对流和扩散效应改变了细胞外激动剂和  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度分布<sup>[19]</sup>,进一步影响胞外的  $\text{Ca}^{2+}$  内流和  $\text{Ca}^{2+}$  库的  $\text{Ca}^{2+}$  释放到胞质。

剪应力所能激活的  $\text{Ca}^{2+}$  通道及激活的精确机制(途径(1))至今尚无定论。针对剪应力激活离子

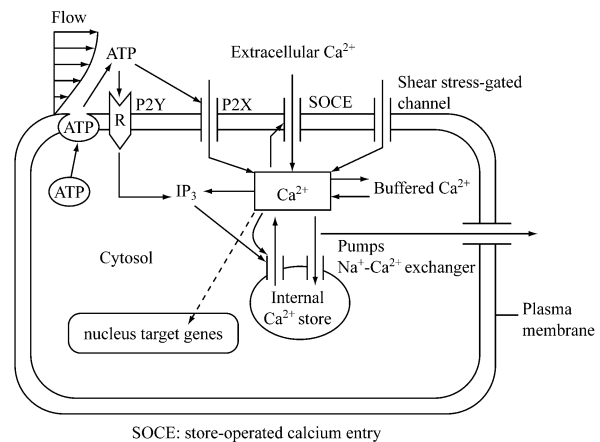


图2 剪切流激活细胞  $\text{Ca}^{2+}$  信号通路示意图

Fig. 2 Schematic of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  signaling pathway stimulated by shear flow

通道的机制,研究者认为包含以下3种可能<sup>[17]</sup>:(1)剪应力与离子通道的直接物理作用影响离子通道的激活;(2)剪应力影响细胞膜的变形,从而影响细胞膜上离子通道的激活;(3)剪应力作用于细胞骨架,引起细胞骨架变形,进而影响与细胞骨架直接连接的离子通道的激活。根据 Barakat 等<sup>[17]</sup>的理论模拟计算,机制(1)激活离子通道的可能性最小;根据生理范围的剪应力以及离子通道的尺寸,计算出的直接作用在离子通道上的应变能比通道的热能小1~2个数量级,通道本身无法直接“感受”剪应力的作用。因此,他们明确建议机制(2)或(3)才可能是剪应力激活离子通道的真正候选机制。

针对剪应力能激活的Ca<sup>2+</sup>通道,早期有部分研究者认为是细胞膜上的牵拉激活阳离子通道(stretch-activated cation channel, SACC)<sup>[20]</sup>,然而剪应力直接作用在离子通道上的应变不足以直接牵拉激活SACC。同时有实验表明,阻断SACC不影响剪切流诱发的血管内皮细胞内Ca<sup>2+</sup>响应<sup>[16]</sup>,故排除了血管内皮细胞中SACC为剪应力直接激活Ca<sup>2+</sup>通道的可能性。鉴于此,部分研究者认为在血管内皮细胞上不存在能被剪应力直接激活的Ca<sup>2+</sup>通道,而是通过剪应力激活血管内皮细胞释放ATP,ATP进一步激活嘌呤受体P2X<sub>4</sub>从而诱发Ca<sup>2+</sup>内流<sup>[18]</sup>。近年来,越来越多的研究<sup>[21]</sup>表明,剪应力能单独与其他生化因子协同激活包括血管内皮细胞在内多种细胞的非选择性阳离子通道TRPV<sub>4</sub>。然而,迄今为止还无法确定通过TRPV<sub>4</sub>的Ca<sup>2+</sup>内流在剪切流激活的细胞Ca<sup>2+</sup>响应中占多大的比重、是否还有其他的Ca<sup>2+</sup>通道能被剪应力激活、以及激活的精确机制。弄清这些问题,还需进行大量相关的细胞分子生物学实验研究工作。

## 2 数学建模与仿真

系统生物学的发展方向表明,结合数学、力学和工程学,用系统动力学的观点建立数学模型、定量分析生物系统的动力学规律,对生物学科的发展有非常积极的意义。数学模型用于细胞生物学的研究,不仅可以描述及解释已有的现象,更能在实验条件难以达到的情况下,对某些新现象进行预测,从而辅助生物学的新发现。

剪切流激活细胞Ca<sup>2+</sup>响应的数学建模与仿真

研究<sup>[22-27]</sup>通常以离体培养在平行平板流动腔底部的贴壁细胞为研究对象<sup>[23-27]</sup>(见图3)。从系统动力学的角度,图2所示的Ca<sup>2+</sup>信号通路的各种生化反应可看作一个非线性动力系统,剪应力、ATP和胞外Ca<sup>2+</sup>为系统的输入,胞内Ca<sup>2+</sup>信号则为系统的输出。整个系统的数学模型可提炼为胞外剪切流及生物物质的传输、跨膜信号转导、以及细胞内的各种生物化学反应的数学物理方程。忽略细胞几何形状对胞外剪切流的影响,将细胞外的流场及生物化学因子在流场中的传输描述为<sup>[26-27]</sup>

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{\eta}{\rho} \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \quad (1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u \frac{\partial c}{\partial x} = D \left( \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} \right) \quad (2)$$

式中: $u$ 为流速, $p$ 为压力, $c$ 为细胞外生物物质的浓度, $t$ 为时间, $x$ 和 $y$ 分别为长度和高度方向的坐标, $\rho$ 为流体密度, $\eta$ 为流体的动力黏度, $D$ 为生物物质的分子扩散系数。

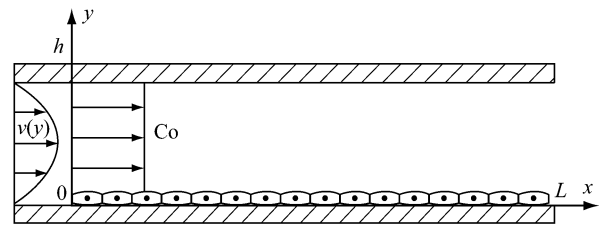


图3 平行平板流动腔示意图  
Fig.3 Schematic of a parallel-plate flow chamber

结合适当的边界条件<sup>[26-27]</sup>,方程(1)、(2)能确定细胞的输入信号(剪应力和生物化学因子刺激);跨膜信号转导用基于实验现象与机制的方程表示<sup>[26-27]</sup>;而细胞内的生化过程则可采用集中参数模型法,基于质量守恒,用非线性常微分方程描述为<sup>[23, 25, 27]</sup>

$$\frac{dC_{Ca}}{dt} = \dot{q}_{in} + \dot{q}_{rel} - \dot{q}_{res} - \dot{q}_b - \dot{q}_{out} \quad (3)$$

式中: $C_{Ca}$ 为细胞内自由钙离子的浓度, $\dot{q}_{in}$ 为细胞外流入的钙离子流量率, $\dot{q}_{rel}$ 为细胞内钙库中释放的钙离子流量率, $\dot{q}_{res}$ 是内质网上Ca<sup>2+</sup>-ATPase返回钙库的钙离子净流量率, $\dot{q}_b$ 是细胞内钙缓冲蛋白消耗的钙离子流量率,而 $\dot{q}_{out}$ 则是从细胞内流出到细胞外空间的总流量率。剪切流对细胞内Ca<sup>2+</sup>信号动力学

影响的数学建模主要体现在对方程(3)中流量率(特别是 $\dot{q}_{in}$ )的描述。

尽管对剪切流调控细胞内 $Ca^{2+}$ 响应生物学机制的理解在不断更新,有关学者10多年前就开始了剪切流激活细胞内 $Ca^{2+}$ 响应的数学建模研究。1995年,Wong等<sup>[22]</sup>最早研究了剪应力刺激血管内皮细胞 $Ca^{2+}$ 响应的规律。在他们的数学模型中,剪应力的影响体现在对G蛋白耦联受体P2Y上,但未得到强有力的实验支持。1997年,Wiesner等<sup>[23]</sup>率先提出了剪应力直接激活细胞膜 $Ca^{2+}$ 通道的数学模型: $Ca^{2+}$ 通道开放分数 $f_o(\tau_w)$ 依赖于由剪应力 $\tau_w$ 决定的细胞膜应变能密度函数 $W(\tau_w)$ <sup>[23]</sup>,即

$$f_o(\tau_w) = \frac{1}{1 + \alpha \cdot \exp\left(\frac{-f_e W(\tau_w)}{kTN}\right)} \quad (4)$$

式中: $N$ 为面积通道密度, $k$ 为 Boltzmann 常数, $T$ 为绝对温度, $f_e$ 表示打开 $Ca^{2+}$ 通道的能量部分占总能量的百分比, $\alpha$ 为描述无载荷状态下某通道开放概率大小的量。该模型从能量的角度刻画了剪应力、细胞膜应变能、 $Ca^{2+}$ 通道开放概率三者间的关系,但无法描述剪应力间接打开 $Ca^{2+}$ 通道的机制。2001年,John等<sup>[24]</sup>考虑到剪应力诱发血管细胞分泌ATP的实验事实,建立了从剪应力到ATP分泌的静态线性数学模型

$$S_{ATP}(\tau_w) = S_{max} \cdot \tau_w \quad (5)$$

和非线性模型

$$S_{ATP}(\tau_w) = S_{max} \left[ 1 - \exp\left(\frac{-\tau_w}{\tau_0}\right) \right]^3 \quad (6)$$

式中: $S_{ATP}(\tau_w)$ 为剪应力诱发的ATP释放率, $S_{max}$ 和 $\tau_0$ 为常数。该模型充分考虑了剪应力间接激活 $Ca^{2+}$ 通道的特点,从现象上描绘了剪应力与ATP释放的静态关系。2006年,Plank等<sup>[25]</sup>将John等<sup>[24]</sup>的剪应力间接激活 $Ca^{2+}$ 通道与Wiesner等<sup>[23]</sup>的剪应力直接激活 $Ca^{2+}$ 通道的模型相整合,建立了剪应力和ATP联合作用下血管内皮细胞 $Ca^{2+}$ 响应的模型。然而,在Plank等的模型中,ATP的作用主要考虑了对G蛋白耦联受体P2Y的激活,ATP门控 $Ca^{2+}$ 通道P2X<sub>4</sub>受体的作用并没有得到体现。近年来,作者及其合作者考虑剪应力诱发细胞分泌ATP的动态过程建立了相应的动力学模型<sup>[26]</sup>:

$$S_{ATP}(\tau_w) = p_1 p_2 \quad (7)$$

式中:状态变量 $p_1$ 和 $p_2$ 满足

$$\frac{dp_1}{dt} = f(\tau_w) - \frac{p_1}{\tau_1} \quad (8)$$

$$\frac{dp_2}{dt} = -\frac{p_2}{\tau_2} \quad (9)$$

$f(\tau_w)$ 为

$$f(\tau_w) = a_1 + \frac{a_2 \tau_w}{a_3 + \tau_w} \quad (10)$$

式中: $a_1, a_2, a_3$ 为常数。数值结果表明,本文的动态模型比John等<sup>[24]</sup>的静态模型模拟的细胞外ATP动力学规律更加符合实验事实。进一步考虑ATP激活 $Ca^{2+}$ 通道P2X<sub>4</sub>事实,提出了ATP激活P2X<sub>4</sub>受体引发 $Ca^{2+}$ 内流的公式<sup>[27]</sup>:

$$\dot{q}_{P2X_4} = k_{P2X_4} \left( \frac{C_{ATP}}{K_\phi + C_{ATP}} \right)^3 (C_{Ca_e} - C_{Ca}) \quad (11)$$

式中: $\dot{q}_{P2X_4}$ 是通过P2X<sub>4</sub>的钙离子流量率, $C_{ATP}$ 为细胞外表面ATP浓度, $C_{Ca}$ 和 $C_{Ca_e}$ 分别为细胞内外的钙离子浓度, $k_{P2X_4}$ 和 $K_\phi$ 为模型常数。式(11)较完整地给出了ATP释放介导的剪应力激活血管内皮细胞 $Ca^{2+}$ 响应的动力学数学模型<sup>[27]</sup>。尽管忽略了剪应力直接激活 $Ca^{2+}$ 通道的影响,但本文模型比Plank等<sup>[25]</sup>模型的仿真结果更好地再现了Yamamoto等<sup>[18]</sup>的实验结果。

随着剪切流诱发细胞 $Ca^{2+}$ 响应的实验现象与机制研究的进展,建立剪切流刺激细胞 $Ca^{2+}$ 动力学的精确数学模型还存在很大的完善空间。已有的模型还无法解释很多实验现象,例如:细胞长时间受定常剪切流刺激后,因失敏(desensitization)导致 $Ca^{2+}$ 信号逐渐减弱直到最后消失<sup>[16]</sup>等。今后的数学建模与仿真研究还需随着实验和机制研究结果的不断更新加以改进和完善。

### 3 反馈控制

通过细胞实验和数学建模,研究者不断加深了对剪切流调控细胞 $Ca^{2+}$ 响应机制的理解,同时一个新的问题也应运而生,即如何对细胞内的 $Ca^{2+}$ 响应进行调控。一方面,通过精确控制细胞内 $Ca^{2+}$ 信号来定量控制细胞内基因的表达,从而优化细胞的生命过程;另一方面,通过对细胞 $Ca^{2+}$ 信号的调控以及细胞在被调控过程中的反应,进一步加强对细胞行为的理解,从而开展细胞仿生学的工作,并对仿生

物进行有效控制。细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  响应的调控问题可归结为:给定细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  响应信号,反求系统的输入量。现代自动控制理论使得我们能回避直接求解  $\text{Ca}^{2+}$  动力学数学模型的反问题,设计合适的外部控制器动态地调控剪应力和胞外 ATP 信号<sup>[28]</sup>,使胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号充分逼近设定的目标  $\text{Ca}^{2+}$  信号参考值(见图4)。

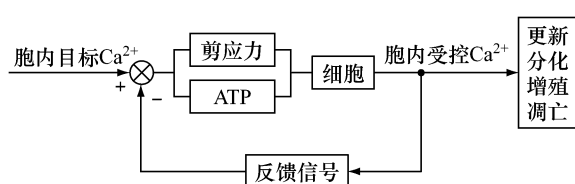


图4 剪应力和 ATP 控制细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号原理框图

Fig.4 Diagram for the control of intracellular calcium signals by shear stress and ATP

此外,由于微流控芯片技术的长足发展<sup>[13, 29]</sup>,我们不仅能在芯片上培养细胞、对细胞施加动态的生化信号刺激,而且能用光学图像检测和分析技术在线跟踪细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号。近年来,作者及其合作者构建了用于细胞体外培养的微流控芯片及外围加载、检测和控制系,对剪切流和 ATP 协同定量调控血管内皮细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  响应进行了理论和实验两方面的研究,取得了初步的成功。

#### 4 结语

本文简单总结了剪切流调控细胞  $\text{Ca}^{2+}$  信号的实验、数学建模与反馈控制的研究进展。剪切流定量调控细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号的研究至少还存在如下待解决的问题:

(1) 以往的实验研究大多局限于定性或半定量的研究。动态剪应力和 ATP 信号单独或组合刺激与细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号动力学特性有何定量关系? 实验时如何对细胞精确定量加载动态剪应力和 ATP 信号单独或组合刺激?

(2) 如何在已有关于血管内皮细胞  $\text{Ca}^{2+}$  动力学数学模型基础上发展并完善能精确描述细胞  $\text{Ca}^{2+}$  动力学的数学模型?

(3) 如何根据特定的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号动力学特性,确定胞外最佳刺激条件?

为回答上述问题,还需全面地研究细胞在动态

剪应力和 ATP 信号单独或组合刺激下胞内  $\text{Ca}^{2+}$  信号的动力学特征;考虑通道或受体的失敏动力学过程,建立描述剪应力、ATP 和  $\text{Ca}^{2+}$  信号三者关系的动力学数学模型;设计适当的外部控制器,从理论仿真和实验验证两方面研究剪应力和 ATP 信号单独或组合刺激对胞内  $\text{Ca}^{2+}$  动力学的定量控制。这些工作将为定量调控细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  动力学信号和细胞命运,以及细胞仿生学的研究提供基础,也对细胞力生物学的发展和完善具有学术意义。

**致谢:**感谢国家自然科学基金(11172060)和中央高校基本科研业务费专项资金资助。复旦大学许喆、胡徐趣,新加坡国立大学向程副教授、曹玲玲,大连理工大学李泳江、朱浩和冯俊对本课题的合作和帮助,在此一并深表感谢。

#### 参考文献:

- [1] Sun S, Liu Y, Lipsky S, *et al.* Physical manipulation of calcium oscillations facilitates osteodifferentiation of human mesenchymal stem cells [J]. *FASEB J*, 2007, 21(7): 1472-1480.
- [2] Kawano S, Otsu K, Kuruma A, *et al.* ATP autocrine/paracrine signaling induces calcium oscillations and NFAT activation in human mesenchymal stem cells [J]. *Cell Calcium*, 2006, 39(4): 313-324.
- [3] Salvi JD, Lim JY, Donahue HJ. Increased mechanosensitivity of cells cultured on nanotopographies [J]. *J Biomech*, 2010, 43(15): 3058-3062.
- [4] Ando J, Komatsuda T, Kamiya A. Cytoplasmic calcium response to fluid shear stress in cultured vascular endothelial cells [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 1988, 24(9): 871-877.
- [5] Riddle RC, Taylor AF, Genetos DC, *et al.* MAP kinase and calcium signaling mediate fluid flow-induced human mesenchymal stem cell proliferation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(3): C776-784.
- [6] Liang J, Wang YJ, Tang Y, *et al.* Type 3 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor negatively regulates apoptosis during mouse embryonic stem cell differentiation [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(7): 1141-1154.
- [7] Malmersjo S, Liste I, Dyachok O, *et al.*  $\text{Ca}^{2+}$  and cAMP signaling in human embryonic stem cell-derived dopamine neurons [J]. *Stem Cells Dev*, 2010, 19(9): 1355-1364.
- [8] Dolmetsch RE, Lewis RS, Goodnow CC, *et al.* Differential activation of transcription factors induced by  $\text{Ca}^{2+}$  response

- amplitude and duration [J]. *Nature*, 1997, 386(6627): 855-858.
- [9] Dolmetsch RE, Xu K, Lewis RS. Calcium oscillations increase the efficiency and specificity of gene expression [J]. *Nature*, 1998, 392(6679): 933-936.
- [10] Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction [J]. *Physiol Rev*, 1995, 75(3): 519-560.
- [11] 姜宗来. 心血管力学生物学研究的新进展[J]. *医用生物力学*, 2006, 21(4): 251-253.
- Jiang ZL. Recent advances in cardiovascular mechanobiology [J]. *J Med Biomech*, 2006, 21(4): 251-253.
- [12] 汤亭亭. 生物反应器在组织工程研究中的应用[J]. *医用生物力学*, 2009, 24(1): 6-7.
- Tang TT. Application of bioreactors in tissue engineering [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(1): 6-7.
- [13] Gupta K, Kim DH, Ellison D, *et al.* Lab-on-chip devices as an emerging platform for stem cell biology [J]. *Lab Chip*, 2010, 10(16): 2019-2031.
- [14] Ramsingh R, Grygorczyk A, Solecki A, *et al.* Cell deformation at the air-liquid interface induces  $Ca^{2+}$ -dependent ATP release from lung epithelial cells [J]. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300(4): L587-595.
- [15] Huo B, Lu XL, Huang CT, *et al.* Fluid flow induced calcium response in bone cell network [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2008, 1(1): 58-66.
- [16] Shen J, Lusinskas FW, Connolly A, *et al.* Fluid shear stress modulates cytosolic free calcium in vascular endothelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 1992, 262(2): C384-390.
- [17] Barakat AI, Barakat DK, Gojova A. Secrets of the code: Do vascular endothelial cells use ion channels to decipher complex flow signal [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(5): 671-678.
- [18] Yamamoto K, Sokabe T, Ohura N, *et al.* Endogenously released ATP mediates shear stress-induced  $Ca^{2+}$  influx into pulmonary artery endothelial cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H793-803.
- [19] Riddle RC, Hippe KR, Donahue HJ. Chemotransport contributes to the effect of oscillatory fluid flow on human bone marrow stromal cell proliferation [J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(7): 918-924.
- [20] Kizer N, Guo XL, Hruska K. Reconstitution of stretch-activated cation channels by expression of the alpha-subunit of the epithelial sodium channel cloned from osteoblasts [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1997, 94(3): 1013-1018.
- [21] Everaerts W, Nilius B, Owsianik G. The vanilloid transient receptor potential channel TRPV4: From structure to disease [J]. *Prog Biophys Mol Bio*, 2010, 103(1): 2-17.
- [22] Wong AYK, Klassen GA. A model of electrical-activity and cytosolic calcium dynamics in vascular endothelial cells in response to fluid shear stress [J]. *Ann Biomed Eng*, 1995, 23(6): 822-832.
- [23] Wiesner TF, Berk BC, Nerem RM. A mathematical model of the cytosolic-free calcium response in endothelial cells to fluid shear stress [J]. *PNAS*, 1997, 94(8): 3726-3731.
- [24] John K, Barakat AI. Modulation of ATP/ADP concentration at the endothelial surface by shear stress: effect of flow-induced ATP release [J]. *Ann Biomed Eng*, 2001, 29(9): 740-751.
- [25] Plank MJ, Wall DJN, David T. Atherosclerosis and calcium signaling in endothelial cells [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006, 91(3): 287-313.
- [26] Qin KR, Xiang C, Xu Z, *et al.* Dynamic modeling for shear stress induced ATP release from vascular endothelial cells [J]. *Biomech Model Mechan*, 2008, 7(5): 345-353.
- [27] Hu XQ, Xiang C, Cao LL, *et al.* A mathematical model for ATP-mediated calcium dynamics in vascular endothelial cells induced by fluid shear stress [J]. *Appl Math Mech-Engl*, 2008, 29(10): 1291-1298.
- [28] Xiang C, Cao LL, Qin KR, *et al.* Dynamic modeling and control of extracellular ATP concentration on vascular endothelial cells via shear stress modulation [J]. *J Control Theory Appl*, 2010, 8(3): 326-332.
- [29] Zhang XL, Yin HB, Cooper JM, *et al.* A microfluidic-based system for analysis of single cells based on  $Ca^{2+}$  flux [J]. *Electrophoresis*, 2006, 27(24): 5093-5100.