

文章编号: 1004-7220(2022)03-0568-07

微粒子成像测速在生物医学工程领域的研究进展

傅 怡^{a,b}, 乐佳美^a, 韩秋琴^a, 马玉洁^a, 丁 皓^b, 吕 杰^b, 杨戈尔^b

(上海健康医学院 a. 协同科研中心; b. 医疗器械学院, 上海 200240)

摘要: 血液是生物体内重要组成部分, 肩负着物质输送和传递的任务。血流微环境影响着心血管发育、红细胞聚集及血液黏度、癌症转移和动脉粥样硬化等生理病理过程, 在药物输送、细胞分选、人工器官设计和生物体运动等研究领域, 流场环境也起到重要作用, 这使得微流场的测量和定量分析变得尤为重要。微粒子成像测速 (micro-particle imaging velocimetry, Micro-PIV) 将传统的粒子成像测速和显微技术结合起来, 通过对高速相机在不同时刻拍摄的两组图像进行互相关分析, 能够计算得到微流场环境的速度场。与其他速度测量方法相比, Micro-PIV 技术具有较高的时间分辨率和空间分辨率。本文介绍 Micro-PIV 系统的主要组成及相关原理和分析方法, 并总结其近年来在生物医学工程领域的研究进展, 对 Micro-PIV 的不足和应用前景展望进行探讨。

关键词: 微粒子成像测速; 互相关分析; 微流体; 速度场

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.03.029

Research Progress of Micro-PIV in Biomedical Engineering Field

FU Yi^{a,b}, LE Jiamei^a, HAN Qiuqin^a, MA Yujie^a, DING Hao^a, LÜ Jie^b, YANG Geer^b

(a. Collaborative Innovation Center for Biomedicines; b. School of Medical Instruments, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China)

Abstract: Blood is an important component of living organism which is responsible for material transportation. The microenvironment of blood flow plays an important role in physiological and pathological processes of angiogenesis and cardiac development, erythrocytes aggregation and blood viscosity, tumor metastasis and atherosclerosis. Besides, micro-fluid environment significantly affects drug delivery, cell screening, and artificial organ design. Thus, the measurement and quantitative analysis of micro-fluid contribute to the biomedical engineering field. Micro-particle imaging velocimetry (Micro-PIV) combines conventional PIV with microscopy technique. Correlation analysis is conducted in two groups of images captured by high speed camera at different time intervals, and the velocity profiles in micro-fluid environment are successfully measured. Compared with other velocity measurement methods, Micro-PIV has high temporal resolution and spatial resolution. The main setup of Micro-PIV and its principle analysis method were introduced in this review. Recent studies of Micro-PIV applications in biomedical engineering field were then summarized. Moreover, the drawbacks of Micro-PIV technique and prospect of its applications were discussed.

Key words: micro-particle imaging velocimetry (Micro-PIV); correlation analysis; micro-fluid; velocity profile

收稿日期: 2021-06-02; 修回日期: 2021-07-30

基金项目: 2020年上海高校青年教师培养资助计划(A3-2601-20-201001-20), 上海健康医学院师资人才百人库(B3-0200-20-311008-23), 上海健康医学院校级科研基金(E3-0200-21-201011-42)

通信作者: 傅怡, 助理研究员, E-mail: fuy_18@sumhs.edu.cn

血液在生物心血管系统中的连续循环流动形成了血流,这一过程保证了营养物质、荷尔蒙、代谢废物、氧气和二氧化碳在体内的输送,从而得以维持细胞层面的新陈代谢、调控全身 pH 值、渗透压和体温,以及避免微生物和机械带来的损伤^[1]。血液由血浆和血细胞组成,这些血细胞以及它们与血浆中分子的相互作用是血液有别于理想牛顿流体的主要原因。通常情况下,血流是层流,其流速在血管中部最大,在血管壁最小,而血液在血管中流动会向血管壁施加力,因此,对血流速度的研究将有助于理解血管内的受力情况。动脉粥样硬化研究需要通过测量血流速度的空间分布来了解内皮细胞所受的剪切力以及血管内瞬时流动形态;而剪切力测量也有助于研究心脏发育和血管新生中的流体-机械刺激,空间分布速度测量更可应用于优化灌注监测及体积速率的确定^[2]。肿瘤的复杂发展过程中,血流微环境的变化起着重要作用。此外,流体环境对药物输送、细胞分选、人工器官设计等研究的作用也不可忽视,微流场的测量和定量分析能够进一步促进对流体环境所起作用的了解,从而对设计进行优化。

20 世纪末期,随着人们对微流体研究兴趣的日益增长以及科学技术的逐步发展,粒子成像测速 (particle imaging velocimetry, PIV) 技术开始应用于微流体的可视化及速度测量。现今广泛应用于微流体测量的 Micro-PIV 技术,最初是由 Santiago 等^[3-4]从传统的 PIV 技术发展而来,通过改进和扩展后发展成为经典的微流体测速技术,广泛应用于各个领域。Micro-PIV 技术以其较高时间和空间分辨率得到生物医学研究者的青睐。本文将介绍 Micro-PIV 系统及其测量分析原理,并总结近年来 Micro-PIV 技术在生物医学工程领域的应用。

1 Micro-PIV 技术介绍

1.1 Micro-PIV 系统的构成及粒子成像测速基本原理

目前,商业化的 Micro-PIV 系统主要由美国 TSI、德国 LaVision 以及丹麦 Dantec 三大国外厂商等公司或研究机构提供,而国内则有北京立方天地科技公司。Micro-PIV 系统的典型结构如图 1 所示,主要包括荧光显微镜系统、高速相机、激光发生器、

同步器、电脑和必要的光学部件。应用于 Micro-PIV 分析的软件,有商业化的 TSI 公司的 INSIGHT,以及 LaVision 和 Dantec 等公司自己开发的配套分析软件。同时,也有基于各种语言平台的开源软件,如 Matlab PIV toolbox、PIVlab、GPIV、JPIV 等等。在图像的前后处理过程中,还可选择相应的图像软件,如美国 NIH 开发的 Image J 等。

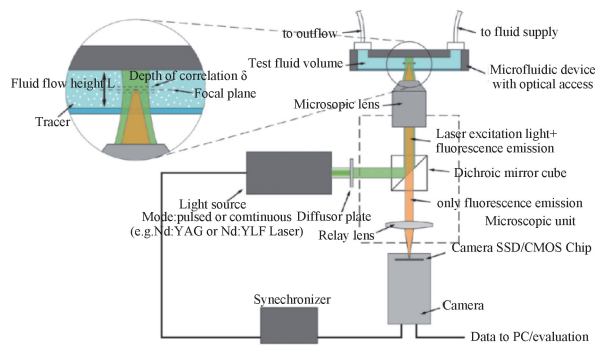


图 1 Micro-PIV 装置示意图^[5]

Fig.1 Schematic diagram of Micro-PIV setup^[5]

在 t 时刻,绿色激光光源进入到荧光显微镜中,依次照射到充满示踪粒子的微流体上。荧光粒子受到激发发出红光被高速相机捕捉并由电脑记录下来。当到达 $t+\Delta t$ 时刻,流动腔内的粒子移动了一段距离,而激光再次照亮流动区域,得到第 2 张粒子图像。最后,对两张不同时刻的粒子图像进行互相关分析,便可得到目标流场的速度场分布(见图 2)。互相关分析首先将测量区域划分为大小合适并含有足够示踪粒子的判读窗口,对于每一个判读窗口中的示踪粒子,取互相关计算中峰值最大的位移来代表这一判读窗口的粒子位移,并依据

$$U = \frac{\Delta X}{M\Delta t}$$

$$V = \frac{\Delta Y}{M\Delta t}$$

计算平均速度^[6]。其中, M 为测量系统中的放大倍数; ΔX 、 ΔY 分别为示踪粒子在 x 和 y 方向的位移; Δt 为两张图片的间隔时间。

1.2 Micro-PIV 技术的特点

与传统的 PIV 技术相比, Micro-PIV 技术有 3 个不同点:① 示踪粒子的尺度很小,与照明光源的波长具有可比性;② 照明光源不再是典型的片光源照明,而是体积光源照明;③ 示踪粒子的尺度足够小,因此

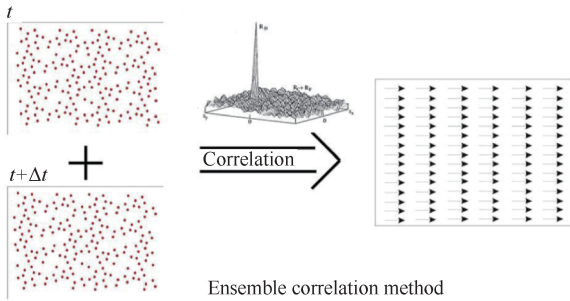


图2 Micro-PIV原理图

Fig.2 Principle diagram of Micro-PIV

需要考虑布朗运动的影响^[7]。因此,示踪粒子的选择和照明光源的处理成为 Micro-PIV 技术两个非常关键的问题,对成功的 Micro-PIV 实验具有非常重要的指导意义^[5,7-9]。微流体的相对长度尺度在 100 nm 到 100 μm 范围内,具有较小的雷诺数,可以简化为准静态或者周期性问题。因此,可将整体相关分析(ensemble correlation)应用于 Micro-PIV 技术,这种分析方法对平均粒子位移的计算结果比采用标准相关算法分析单对图片的结果要更为准确可靠,尤其是在低粒子浓度和强布朗运动的实验条件下,文献[10-12]的实验结果充分证实了平均相关算法的准确性和可靠性。图片的前处理也是 Micro-PIV 数据分析不可缺少的环节,对背景噪音进行去除或弱化能增加信噪比。图像叠加方法能显著增加单幅图片粒子密度并提高信噪比,弥补其粒子密度过低的缺陷,减少相关运算的样本量从而缩短分析时间。此外,在叠加后的图片上应用带通滤波能够除去不在焦平面的粒子图像叠加后形成的大块光斑^[13]。

2 Micro-PIV 技术在生物医学工程领域的研究应用

2.1 微流场对心血管发育及动脉粥样硬化的影响

在胚胎发育进程中,血流诱导的力学环境变化对心血管形成、发展和重建起到了调控作用。Ghaffari 等^[14]将延时显微技术和 Micro-PIV 技术相结合,实现了同时观察禽类胚胎毛细血管丛血管新生过程中的血管重建和局部水动力学环境的变化;结合计算流体力学模拟结果,该研究发现新生血管出芽发生在血管压力较低区域中剪切力最低(均小于 50 mPa)的部位,并避开两条血流汇合之处^[15]。Bark 等^[16]用 Micro-PIV 测量斑马鱼心脏发育

looping 阶段心房和心室的速度场并进行时空分析,从而实现无创描绘心脏发育过程中的水动力学特征,测得房室管中的最大流速为 5 mm/s,对应的雷诺数为 0.017,并采用速度场数据定量分析低雷诺数环境下心房和心室的压力分布,发现心房收缩时房室管的压差可达 0.04~0.25 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。Goktas 等^[17]在鸡胚胎模型中研究 3 个连续的早期胚胎发育阶段血管中水动力环境、基因表达和胚胎血管发育三者间的联系。结合光学相干断层扫描和 Micro-PIV 技术发现,最大壁面剪切力(0.1~0.3 Pa)在第 1~2 阶段呈现出先显著升高,然后下降的趋势。对血管新生、凋亡、心血管发育、力学响应及 TGFβ/BMP 信号通路相关分子的表达水平检测表明,只有 TIMP-2 和 CASP-3 的表达水平没有随发育的 3 个阶段发生变化。

动脉粥样硬化易发生在血管血流紊乱处,内皮细胞受流体剪切力变形且伴随力-信号传导。Lafaurie-Janvore 等^[18]利用 Micro-PIV 技术测量微流控装置中内皮细胞对流场的影响,发现内皮细胞表面的剪切力比无内皮细胞区域的壁面剪切力高 4.1%;结合对内皮细胞形状变化、板状伪足形成及流体诱导钙信号产生的观察结果,还发现流体诱导的细胞内钙信号传播方向是由细胞极化而非流体流动方向决定。低振荡流引起的壁面剪切力与动脉粥样硬化的早期进展有关, Lee 等^[19]采用 Micro-PIV 技术实时观察高胆固醇血症斑马鱼模型中的血流情况,发现壁面剪切力较低(120 mPa)的血管壁附近的相对脂质密度超过 23,而壁面剪切力较高(826 mPa)的血管壁附近的相对脂质密度小于 5,低剪切力血管壁附近发生脂质堆积,证实高胆固醇血症斑马鱼模型可作为研究低壁面剪切力与动脉粥样硬化斑块早期进展的体内模型。动脉粥样斑块的形成会导致血管狭窄,进而影响局部水动力学环境。为研究血液黏度对血管狭窄处局部水动力学环境的影响, Hong 等^[20]采用 Micro-PIV 测量狭窄度为 60% 的微通道中的振荡流体(0.4~3.0 mL/h)的速度场,结果表明,非牛顿流体的速度剖面图更钝,而黏度更高的流体在经过狭窄处后,其最大壁面剪切力比最小壁面剪切力增加了 716.6 mPa,与黏度较小流体的相应数值(461.6 mPa)相比,变化更大,这与斑块的不稳定性和组织层的断裂或损伤有着紧密的联系。

2.2 血液流变性质的研究

红细胞的聚集影响血液黏度和微循环中的血流,血液黏度的增加导致的高黏综合征与多种病理状态相关,如镰状细胞性贫血、动脉高血压和糖尿病等,但人们对病理相关的水动力学环境的具体了解还不多。Yeom 等^[21]用 Micro-PIV 技术监测红细胞聚集过程中血流流速随时间的变化。Kaliviotis 等^[22]通过对红细胞聚集微管中的流场进行测量,发现红细胞聚集在剪切率超过 31 s^{-1} 时将消失,而红细胞聚集的程度与整个流场和壁面区域的流速局部变化都具有强相关性,近壁面区域的局部高流速和低剪切力导致大量红细胞的聚集,而整个流场中大量聚集则发生在流速低和红细胞浓度高的区域,说明红细胞的聚集现象是血细胞压积和速度场分布共同作用的结果。Kaliviotis 等^[23]还发现,当主管的流速为 $320 \mu\text{m/s}$ 时,红细胞聚集的程度并不直接由主管传递到分岔管,故分岔管中血流的红细胞聚集得以维持正常的生理状态。

分析微血管中红细胞流动的动力学有助于进一步阐明红细胞和血液黏度的密切关系。Cairone 等^[24]利用 Micro-PIV 技术对微流控芯片中不稳定流动的红细胞的动力学从时空两个维度进行测量分析,根据测到的平均速度分布图 ($v_x: 0 \sim 1.4 \text{ mm/s}; v_y: 0 \sim 0.2 \text{ mm/s}$) 将红细胞的流动分为 3 种流动形态:微弱流动状态 (Weak Activity)、涡旋流动状态 (Vorticity) 和有序流动状态 (Alignment)。Mehri 等^[25-26]利用 Micro-PIV 技术动态观察红细胞聚集导致的非牛顿流体行为,观测的剪切率范围为 $1 \sim 50 \text{ s}^{-1}$,在红细胞压积为 10% 条件下观察到血液典型的非牛顿流体剪切变稀现象。Kang 等^[27]设计了 1 个 T 型微流腔用于同时测量血液黏度和红细胞沉降速率, Micro-PIV 被用于 T 型微流腔两侧流速的测量,测得的最大平均流速为 $25 \sim 40 \text{ mm/s}$ 。

2.3 肿瘤微流场环境的测量

癌症转移是导致癌症死亡的主要因素之一,血液中的循环肿瘤细胞首先需要牢固黏附在血管壁上,然后才有可能外渗到组织中形成肿瘤^[28]。在微血管中,流动血液中的肿瘤细胞很难直接与内皮细胞形成稳定黏附,而白细胞可以增强肿瘤细胞与内皮细胞的相互作用并形成稳定黏附,这一过程还受到剪切流、纤维蛋白及纤维蛋白原等的调控。Fu

等^[29]将 Micro-PIV 与侧视成像技术结合起来,成功测量低剪切流 (62.5 s^{-1}) 和高剪切流 (200 s^{-1}) 环境中相互作用的白细胞和肿瘤细胞微流场的侧视速度分布图,并以此计算黏附细胞上方的相对剪切率;实验结果表明,纤维蛋白原和纤维蛋白影响了相互作用的白细胞和肿瘤细胞上方的相对剪切率,而纤维蛋白使得黏附细胞上方的相对剪切率曲线变得更为平直。该研究结果为进一步阐释白细胞介导肿瘤细胞在内皮细胞上的黏附这一肿瘤转移“两步假说”提供了新的依据。

三维肿瘤球常被用于体外微流实验来检验药物治疗效果。为了研究坏死核大小对疗效的影响,Baye 等^[30]在体外培养出具有不同大小坏死核而物理性质维持不变的三维肿瘤球,并将其放入微流体装置中。结果表明,在 $25, 125 \text{ nL/s}$ 流速条件下,肿瘤球前部的血流速度约为后部的 3 倍,且纳米颗粒在肿瘤界面的聚集呈现出异质性,在肿瘤球前部的聚集颗粒更多;同时,纳米颗粒在肿瘤中的渗透程度与颗粒大小和周围流场有关。

2.4 细胞分选技术

现有的细胞分选技术多基于细胞的大小,而对于直径仅为几微米的细胞,相似的大小使得有效分选成为难题。Du 等^[31]设计了一种收缩-扩张微流通道分选装置,分岔入口的流速分别为 $0.8, 0.2 \text{ mm/s}$,并加载磁场分离直径为 $3, 4, 5 \mu\text{m}$ 的微粒子。在计算流体力学模拟结果的基础上,该研究通过 Micro-PIV 实验来测量粒子带的宽度和间距,进一步验证了模拟结果的正确性和可靠性,能够将大小接近的小微粒进行成功分选。

介电泳 (dielectrophoresis, DEP) 技术有着无需标记和无创的优点,是取代传统流式细胞仪的有力竞争者,这种技术不但能区分不同类型的细胞,还能区分在不同状态的同一类细胞。Fikair 等^[32]开发了一种新的分布式介电泳细胞计数法 (2DEP 细胞计数法),并结合工作流速为 $40, 50 \text{ nL/s}$ 的微流控装置来使用,同时采用 Micro-PIV 测量细胞的速度,并根据模型计算作用于整个细胞群体的 DEP 力分布,从而成功测得白血病细胞系 K562 和 KG1 的介电特征值。此方法具有实时连续测量、高效和高通量的优点,可用于细胞标志物的鉴定。

2.5 药物输送系统及其他生物微流控装置设计

流体剪切力可以打开红细胞的膜孔,有助于药物扩散。Piergiovanni 等^[33]发展了一个新的红细胞封装模型(流速 0.25~100 $\mu\text{L}/\text{min}$, 雷诺数 0.1~20),采用计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)模型计算红细胞对药物分子的封装系数,并用 Micro-PIV 实验结果对模型进行验证。结果表明,在合适的剪切率和液体黏度条件下,药物大分子封装系数大于 0.2,可以顺利被红细胞封装,且红细胞的性能没有发生改变。使用靶向药物输送系统将药物输送进生物体内前,需要将药物和药物载体混合均匀。Wu 等^[34]设计了一种应用于微流体的混合及推进的人造纤毛微流控装置,并采用 Micro-PIV 技术观察流体在人造纤毛微流控装置中的混合及推进现象。结果表明,混合效率可以达到 0.84,最高流速则为 89 mL/min ,在低花费和低能量消耗的条件下可以实现高效混合及稳定推进。

生物体内的血流与血管相互作用,与许多生理和病理现象密切相关。Miali 等^[35]设计了一款常春藤螺旋叶微流控芯片用于观察入口流速为 500 mL/min 的微血管网络中的流场情况,并采用 Micro-PIV 技术测量流体的流线、速度和速率,测得的速度范围为 0~350 $\mu\text{m}/\text{s}$,观察到流线紧跟血管网的几何形状,没有发现再循环区域,同时还观察到管腔中呈抛物线分布的速度场分布,肿瘤细胞黏附实验和溶栓实验进一步验证了这款叶型芯片能很好地在体外模拟生理状态下的复杂微血管网血流环境。人体内的血流和血管是相互作用并相互影响的,并与许多生理和病理现象密切相关。Kiran 等^[36]用 Micro-PIV 技术测量一个可变形微流控系统中(流速 0~1 mL/min ; 雷诺数 0~40)的稳定流的压力和速度场,用于研究非牛顿流体和变形血管。结果表明,壁面的微小变形对局部的水动力学环境产生影响,变形管道中的最大速度要低于刚性管道,这对于流体中的悬浮粒子(如红细胞)的迁移有显著影响。该研究结果为动脉的流固耦合研究装置的设计提供实验参考。

2.6 人工器官的设计优化

临床上人工器官的使用对挽救患者生命和提高生存质量起到很大的作用,而人工器官与其周围力学环境的作用是相互的,这对于人工器官的设计

优化尤为重要。Micro-PIV 技术被应用到人工心脏瓣膜水动力环境研究中。Li 等^[37]测量生理脉动流环境中双叶式人工心脏瓣膜和三叶式人工心脏瓣膜的壁面剪切力分布,结果表明,双叶式人工心脏瓣膜的最大壁面剪切力(0.1 Pa)是三叶式人工心脏瓣膜(0.04 Pa)的 2.5 倍,最大壁面剪切力是由瓣膜和上升动脉血管壁作用时形成的喷射流的冲击导致,且受不同瓣膜设计的影响极大。Vennemann 等^[38]对生理条件下脉动流中的 Triflo 机械心脏瓣膜旋转区域的水动力学环境进行观察,收缩期的最大黏性剪切力达到 40 Pa,并未发现流动停滞和高剪切流结合区域,说明 Triflo 机械心脏瓣膜具有较好水动力学性质,引起血栓现象的可能性很低。

Viola 等^[39]在体外将连续轴流式血泵(输出流量为 0、3.1、4.1、4.8 L/min)连接到硅胶心室模型顶端,来观察心室辅助装置的效果, Micro-PIV 被用来测量心室内的流场分布。结果表明,持续的泵流有效减轻心室的负担,改变心室内的血流动力学,并影响左心室的涡旋分布,在其顶点形成一个停滞区。Shu 等^[40]用 Micro-PIV 对离心式血泵叶轮内的水动力学环境受非稳定流的影响进行研究,发现脉动流在叶轮内产生了周期性的瞬时再循环区域,在出口扩散处形成了流动分离;并成功用流动系数 Φ 和流动系数一阶时间导数 $\dot{\Phi}$ 这两个无量纲参数描绘不同条件非稳定流的特征(平均流速 1~10 L/min),为离心式血泵的设计优化提供了依据。Shu 等^[41]还用 Micro-PIV 对微型混流旋转血泵的泰勒涡开展研究,发现临界泰勒数与轴向速度和周向速度的比值密切相关并随之升高。而泰勒涡的存在可以促进环形间隙中血流的混合,减少高剪切率区域血细胞的停留时间,这对降低血泵中的溶血和血小板活化现象是有益的。作为动脉瘤闭塞的常用治疗手段的支架辅助线圈栓塞,它产生的分流效应对降低动脉瘤中的血流并防止断裂起到关键作用。Kojima 等^[42]用 Micro-PIV 和 CFD 分析对其设计的一种新型医用分型支架的分流效应进行测试,发现这款支架不但将动脉瘤中的最大血液流速从 80 mm/s 降低到 20 mm/s ,还能消除漩涡现象,优于商用分流支架只能将血流最大速度降到 60 mm/s 而漩涡仍然存在的效果;同时,该研究还成功在分形支架中插入微型导管,在降低流速的同时实现支架辅助线圈栓塞功能。

3 结论

Micro-PIV 技术的发展使得对微流体的直接测量成为可能。Micro-PIV 技术在微流体测量中展现出其强大的速度分布图测量能力,通过有效实验和数据处理,将测得的速度分布图与模型参数、CFD 模拟结果和其他生物实验技术相结合,可计算得到壁面剪切力、压力等其他水动力学参数,使得研究者们能更好地认识和了解生物体的生理和病理现象是如何受到流体动力学的调控。通过对动物模型(如斑马鱼、鸡胚胎)体内血流速度进行测量,能更好地探究心血管发育过程中的血流环境变化和动脉粥样硬化发生发展过程中水动力学环境的改变及其对整个过程的影响。通过对各种微流控装置的流场进行测量,能在体外对红细胞聚集现象及其对血液黏度的影响进行更为细致的观察研究,深入了解血管的结构与血液流动之间的关系,分析不同流体环境和内皮细胞之间的相互作用,研究不同狭窄程度的斑块是如何受剪切力作用发生损伤乃至断裂,探求血流微环境如何影响肿瘤细胞转移和肿瘤的发展,以及研究物质输送等现象。对微流体流动的定量分析还为细胞分选仪器、药物输送装置及人工器官的设计优化提供依据。

经过 20 多年的发展, Micro-PIV 已成为体内体外微流场环境进行定量分析的有力工具。它对于湍流和复杂流体环境下流体速度分布的测量,很好地弥补了计算流体力学模拟在这一方面的不足,二者的有力结合使得微流体的水动力学环境研究更为细致与深入。诚然, Micro-PIV 也有着其局限性,高质量图片是获得准确 Micro-PIV 结果的重要前提,显微镜系统的焦距深度、近壁面大的速度梯度和背景噪音等多种因素均会使得局部的速度测量结果产生误差,如何在硬件(如照明方式、示踪粒子,高速相机等)和软件(如背景噪音去除、互相关计算算法的改进等)两方面进行改进,从而提高初始图片质量以及信噪比,对提高 Micro-PIV 测量结果的准确性至关重要。此外,在生物医学工程领域,还应关注如何将三维 Micro-PIV 变得更为容易实现,怎样更好地将 Micro-PIV 和生物体内微流场相结合,如何将 Micro-PIV 与超声和核磁共振等成像技术有机结合实现不透明物体体内微流场的测量。最后,

还应看到我国虽然在 Micro-PIV 技术的硬件和软件方面有一定发展,在微流体研究方面也进行了一些探索,但与国外学者相比, Micro-PIV 在生物医学工程领域的相关研究还较少,尚有很大的发展空间,这需要国内生物流体力学研究者的共同努力。

参考文献:

- [1] TORTORA GJ, DERRICKSON BH. Principles of anatomy and physiology [M]. New York: John Wiley & Sons, 2008.
- [2] VENNEMANN P, LINDKEN R, WESTERWEEL J. *In vivo* whole-field blood velocity measurement techniques [J]. Exp Fluids, 2007, 42(4): 495-511.
- [3] SANTIAGO J, WERELEY S, MEINHART C, et al. A particle image velocimetry system for microfluidics [J]. Exp Fluids, 1998, 25(4): 316-319.
- [4] MEINHART C, WERELEY S, SANTIAGO J. PIV measurements of a microchannel flow [J]. Exp Fluids, 1999, 27(5): 414-419.
- [5] LINDKEN R, ROSSI M, GROSS S, et al. Micro-particle image velocimetry (PIV): Recent developments, applications, and guidelines [J]. Lab Chip, 2009, 9: 2551-2567.
- [6] ERGIN FG, WATZ BB, GADE-NIELSEN NF. A review of planar PIV systems and image processing tools for lab-on-chip microfluidics [J]. Sensors, 2018, 18(9): 3090.
- [7] RAFFEL M, WILLERT C, WERELEY S. Particle image velocimetry: A practical guide [M]. Berlin: Springer Verlag, 2007.
- [8] WERELEY S, MEINHART C. Recent advances in micro-particle image velocimetry [J]. Annu Rev Fluid Mech, 2010, 42: 557-76.
- [9] MIELNIK M, SÆTRAN L. Micro particle image velocimetry-An overview [J]. Turbulence, 2004, 10: 83-90.
- [10] MEINHART C, WERELEY S, SANTIAGO J. A PIV algorithm for estimating time-averaged velocity fields [J]. J Fluids Eng, 2000, 122(2): 285-289.
- [11] WERELEY S, MEINHART C. Micron-resolution particle image velocimetry [M]//Microscale Diagnostic Techniques. Heidelberg: Springer Berlin, 2005: 51-112.
- [12] DEVASENATHIPATHY S, SANTIAGO J, WERELEY S, et al. Particle imaging techniques for microfabricated fluidic systems [J]. Exp Fluids, 2003, 34(4): 504-514.
- [13] NGUYEN C, FOURAS A, CARBERRY J. Improvement of measurement accuracy in micro PIV by image overlapping [J]. Exp Fluids, 2010, 49(3): 701-712.
- [14] GHAFARI S, LEASK RL, JONES EA. Simultaneous imaging of blood flow dynamics and vascular remodelling during development [J]. Development, 2015, 142(23): 4158-4167.
- [15] GHAFARI S, LEASK RL, JONES EA. Flow dynamics control the location of sprouting and direct elongation during developmental angiogenesis [J]. Development, 2015, 142(23): 4151-4157.

- [16] BARK DL, JOHNSON B, GARRITY D, *et al.* Valveless pumping mechanics of the embryonic heart during cardiac looping: Pressure and flow through micro-PIV [J]. *J Biomech*, 2017, 50: 50-55.
- [17] GOKTAS S, USLU FE, KOWALSKI WJ, *et al.* Time-series interactions of gene expression, vascular growth and hemodynamics during early embryonic arterial development [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161611.
- [18] LAFAURIE-JANVORE J, ANTOINE EE, PERKINS SJ, *et al.* A simple microfluidic device to study cell-scale endothelial mechanotransduction [J]. *Biomed Microdevices*, 2016, 18(4): 63.
- [19] LEE SJ, CHOI W, SEO E, *et al.* Association of early atherosclerosis with vascular wall shear stress in hypercholesterolemic zebrafish [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142945.
- [20] HONG H, SONG JM, YEOM E. Variations in pulsatile flow around stenosed microchannel depending on viscosity [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210993.
- [21] YEOM E, LEE SJ. Microfluidic-based speckle analysis for sensitive measurement of erythrocyte aggregation: A comparison of four methods for detection of elevated erythrocyte aggregation in diabetic rat blood [J]. *Biomicrofluidics*, 2015, 9(2): 024110.
- [22] KALIVIOTIS E, DUSTING J, SHERWOOD JM, *et al.* Quantifying local characteristics of velocity, aggregation and hematocrit of human erythrocytes in a microchannel flow [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015, 63(2): 123-148.
- [23] KALIVIOTIS E, PASIAS D, SHERWOOD JM, *et al.* Red blood cell aggregate flux in a bifurcating microchannel [J]. *Med Eng Phys*, 2017, 48: 23-30.
- [24] CAIRONE F, ORTIZ D, CABRALES PJ, *et al.* Emergent behaviors in RBCs flows in micro-channels using digital particle image velocimetry [J]. *Microvasc Res*, 2018, 116: 77-86.
- [25] MEHRI R, MAVRIPLIS C, FENECH M. Controlled microfluidic environment for dynamic investigation of red blood cell aggregation [J]. *J Vis Exp*, 2015, 100: e52719.
- [26] MEHRI R, MAVRIPLIS C, FENECH M. Red blood cell aggregates and their effect on non-Newtonian blood viscosity at low hematocrit in a two-fluid low shear rate microfluidic system [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0199911.
- [27] KANG YJ. Microfluidic-based biosensor for blood viscosity and erythrocyte sedimentation rate using disposable fluid delivery system [J]. *Micromachines*, 2020, 11(2): 215.
- [28] GUPTA GP, MASSAGUE J. Cancer metastasis: Building a framework [J]. *Cell*, 2006, 127(4): 679-695.
- [29] FU Y, LI A, WU J, *et al.* Fibrinogen and fibrin differentially regulate the local hydrodynamic environment in neutrophil-tumor cell-endothelial cell adhesion system [J]. *App Sci*, 2021, 11(1): 79.
- [30] BAYE J, GALVIN C, SHEN AQ. Microfluidic device flow field characterization around tumor spheroids with tunable necrosis produced in an optimized off-chip process [J]. *Biomed Microdevices*, 2017, 19(3): 59.
- [31] DU J, LI L, ZHUO Q, *et al.* Investigation on inertial sorter coupled with magnetophoretic effect for nonmagnetic microparticles [J]. *Micromachines*, 2020, 11(6): 566.
- [32] FIKAR P, GEORGIEV V, LISSORGUES G, *et al.* 2DEP cytometry: Distributed dielectrophoretic cytometry for live cell dielectric signature measurement on population level [J]. *Biomed Microdevices*, 2018, 20(1): 12.
- [33] PIERGIOVANNI M, CASAGRANDE G, TAVERNA F, *et al.* Shear-induced encapsulation into red blood cells: A new microfluidic approach to drug delivery [J]. *Ann Biomed Eng*, 2020, 48(1): 236-246.
- [34] WU YA, PANIGRAHI B, LU YH, *et al.* An integrated artificial cilia based microfluidic device for micropumping and micromixing applications [J]. *Micromachines*, 2017, 8(9): 260.
- [35] MIALI ME, COLASUONNO M, SURDO S, *et al.* Leaf-Inspired authentically complex microvascular networks for deciphering biological transport process [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(35): 31627-31637.
- [36] RAJ MK, CHAKRABORTY J, DASGUPTA S, *et al.* Flow-induced deformation in a microchannel with a non-Newtonian fluid [J]. *Biomicrofluidics*, 2018, 12(3): 034116.
- [37] LI Q, HEGNER F, BRUECKER C. Comparative study of wall shear stress at the ascending aorta for different mechanical heart valve prostheses [J]. *J Biomech Eng*, 2020, 142(1): 011006.
- [38] VENNEMANN BM, ROSGEN T, CARREL TP, *et al.* Time-resolved micro PIV in the pivoting area of the trifo mechanical heart valve [J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2016, 7(3): 210-222.
- [39] VIOLA F, JERMYN E, WARNOCK J, *et al.* Left ventricular hemodynamics with an implanted assist device: An *in vitro* fluid dynamics study [J]. *Ann Biomed Eng*, 2019, 47(8): 1799-1814.
- [40] SHU F, VANDENBERGHE S, BRACKETT J, *et al.* Classification of unsteady flow patterns in a rotodynamic blood pump: Introduction of non-dimensional regime map [J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2015, 6(3): 230-241.
- [41] SHU F, TIAN R, VANDENBERGHE S, *et al.* Experimental study of micro-scale Taylor vortices within a co-axial mixed-flow blood pump [J]. *Artif Organs*, 2016, 40(11): 1071-1078.
- [42] KOJIMA M, IRIE K, MASUNAGA K, *et al.* Hybrid stent device of flow-diverting effect and stent-assisted coil embolization formed by fractal structure [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2016, 54(5): 831-841.