

文章编号:1004-7220(2010)05-0313-03

· 述 评 ·

## 心血管生物力学研究的新进展

姜宗来

(上海交通大学 力学生物学与医学工程研究所, 上海 200240)

**摘要:** 心血管生物力学研究领域最重要的新进展有两个方面:一是心血管力学生物学研究。阐明力学因素如何产生生物学效应而导致血管重建,研究心血管信号转导通路和力学调控途径,从细胞分子水平深入了解心血管活动和疾病发生的本质;二是以临床影像为基础的心血管生物力学建模与个体化手术设计研究。应用流体力学理论,结合医学影像和先进的流场测试技术,进行心血管建模与定量分析,研究心血管功能新的无创检测技术和个体化治疗体系设计,为心血管病的诊断、治疗和预警提供生物力学的解决方案。本期"心血管生物力学"专刊发表了7篇国内同行的相关研究论文。这些论文的内容涵盖了血管壁细胞力学生物学和紧密结合临床的心血管生物力学建模研究,反映了我国心血管生物力学研究的一些新进展。

**关键词:** 心血管生物力学; 力学生物学; 计算流体力学; 数值模拟; 切应力

**中图分类号:** R318.01 **文献标志码:** A

### Recent advances in cardiovascular biomechanics

JIANG Zong-lai (*Institute of Mechanobiology & Medical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*)

**Abstract:** There are two important recent advances in cardiovascular biomechanics. One is cardiovascular mechanobiology, which illustrates how mechanical factors can generate biological effects resulting in vascular remodeling. By studying signal transduction pathway in the cardiovascular system and means of mechanical control, cardiovascular mechanobiology aims to investigate the nature of cardiovascular disease at cellular and molecular level. The other is cardiovascular numerical simulation and individual design of surgery operation on the basis of clinical images. Based on fluid mechanics, clinical images as well as advanced measuring and testing methods of flow field, cardiovascular numerical simulation and quantitative analysis can be conducted. New in vivo techniques for studying cardiovascular function and the design of individual surgery system can provide biomechanical solutions for the diagnosis, therapy and prewarning of cardiovascular disease. In this special issue, seven papers on cardiovascular biomechanics are published, covering vascular cell mechanobiology and cardiovascular numerical simulation connected with the clinical problems tightly. These papers show us some recent advances in cardiovascular biomechanics in China.

**Key words:** Cardiovascular biomechanics; Mechanobiology; Computational fluid dynamics (CFD); Numerical simulation; Shear stress

心血管病是危害人类生命健康最严重的疾病之一。2008年我国居民主要疾病死亡率构成中,心脏病和脑血管病合计占39.27%(城市)和35.84%

(农村),均居城乡居民主要疾病死亡率的首位<sup>[1]</sup>,且呈逐年上升趋势。这些疾病治疗的巨额费用已成为家庭、社会和国家的沉重负担。人类健康与疾病

收稿日期:2010-08-06

作者简介:姜宗来,上海交通大学教授,现任中国生物医学工程学会副理事长、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(分会)主任委员、世界生物力学理事会(WCB)理事等。E-mail: zljjiang@sjtu.edu.cn。

的生物学基础和心脑血管疾病等非传染疾病防治是国家的重大战略需求问题。

长期以来,国内外学者对心血管疾病的发病机制和防治进行了大量深入研究,取得了很重要进展。然而,心血管疾病都具有遗传和环境等多致病因素的复杂性,这些因素各有其自身的重要性,且又相互影响,以至于对心血管疾病的防治始终未能取得重大突破。随着现代科学技术的进步,新兴交叉学科出现,多学科的综合交叉研究所产生的新思路、新技术和新突破,有望为最终实现对心血管疾病进行有效地预警、诊断和防治做出贡献。

人体处于力学环境之中,力学因素影响机体各层次的生命活动过程。心血管系就可以视为是一个以心(机械泵)为中心的力学系统。血液循环过程包含着血液流动、血细胞和血管的变形、血液和血管的相互作用等,其中均蕴藏着丰富的力学规律。很显然,力学因素对人类的心血管系统的生理病理过程的作用是最直接和最明显的。现代生物力学就是对生命过程中的力学因素及其作用进行定量的研究。冯元桢(Y. C. Fung)在谈及生物力学对健康科学有何贡献时写道,“绝大多数生物力学工作的目的是为了丰富生命系统的基本知识并对其进行某种人为干预”<sup>[2]</sup>。上世纪90年代初,他又提出了著名的“应力-生长”学说,即包括细胞和细胞外基质生长和吸收在内的活组织(器官)的重建过程是和组织内的应力状态密切相关的<sup>[3]</sup>。这一学说已成为指导当今生物力学研究的理论基础。

近十年来,随着生物力学研究深入到细胞分子水平,生物力学学科自身也在不断发展,又逐渐形成了一个新兴的研究领域“力学生物学(mechanobiology)”,并已成为生物力学重要的学科发展前沿<sup>[4]</sup>。力学生物学研究力学环境(刺激)对生物体健康、疾病或损伤的影响,研究生物体的力学信号感受和响应机制,阐明机体的力学过程与生物学过程如生长、重建、适应性变化和修复等之间的相互关系,从而发展有疗效的或有诊断意义的新技术,促进生物医学基础与临床研究的发展。

心血管生物力学研究领域最重要的新进展有两个方面:一是心血管力学生物学研究。从基因-蛋白-细胞-器官-整体不同层次上综合探讨血管的“应力-生长”关系,以血管重建为切入点,着眼于力学环境对心血管系统作用,阐明力学因素如何产生生物

学效应(即血管活性物质的变化)而导致血管重建,研究心血管信号转导通路和力学调控途径;血管活性多肽的功能及其分子网络调控机制;寻找力学因素对心血管作用潜在的药物靶标或生物标记物。从细胞分子水平深入了解心血管活动和疾病发生的本质,为寻求防治心血管疾病的新途径奠定力学生物学基础。二是紧密结合临床,以临床病例(影像)为基础的心血管生物力学建模与个体化手术设计研究。应用流体力学理论、系统生物信息和控制理论,结合先进的流场测试和医学影像技术,宏观与微观相结合、动物实验与力学模型及数值模拟相结合,研究人体主要血管的血流动力学及力学因素与血管组织生物效应的关系,心血管系统建模与定量分析相结合,建立精确规范的心血管功能新的无创检测和分析技术,以及个体化治疗方案的生物力学设计体系,为临床心血管疾病的诊断、治疗和预警提供生物力学的解决方案。

这些研究不仅对于揭示正常血液循环的生物力学机理,认识血管生长、衰老的自然规律,而且对于阐明心血管疾病的发病机制以及提供诊断、治疗的基本原理都将有重要的理论和实际意义。这些研究可以促进生物力学和带动心血管基础学科的发展,产生重大的理论意义和社会效益。

本期“心血管生物力学”专刊发表了7篇国内同行心血管生物力学研究的论文。这些论文的内容涵盖了血管细胞力学生物学和紧密结合临床的心血管生物力学建模研究。从这些论文中,我们可以了解一些我国心血管生物力学研究的最新进展。

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)和内皮细胞(endothelial cells, ECs)是血管壁的主要细胞成分,在血管的生理病理活动中扮演极为重要的角色。ECs的管腔面与血流直接接触,受到流体切应力的作用,其基底面又与VSMCs相邻,VSMCs和ECs在功能上相互影响,以维持血管壁功能的稳定<sup>[5]</sup>。血管壁细胞的生物学行为受生物、化学和物理等多种体内外因素的影响,其中力学因素的影响及其力学生物学机制是目前仍需深入探讨的重要科学问题。《切应力与血管平滑肌细胞对内皮细胞增殖的影响及TGF $\beta$ 1与p-Akt信号通路在其中的作用》一文研究了正常切应力与VSMCs对ECs增殖的影响,认为正常切应力对ECs起到保护作用,VSMCs通过旁分泌作用诱导了ECs增殖,

TGF $\beta$ 1 及 PI3/Akt 信号通路参与了其调节过程。《力-化学耦合作用在血管内皮细胞迁移中的作用及其力学生物学机制》一文的研究表明, CXCR1、CXCR2、Rac1 和 RhoA 是调节 ECs 迁移的关键信号分子。这些研究为探讨力学因素调节血管壁细胞功能的力学生物学机制提供了一些很好的实验资料。临床研究表明, 体内动脉粥样硬化多发生于血管分叉和弯曲的部位。这些部位的血流呈现低或紊乱的状态, 即扰动流<sup>[6-8]</sup>。血管分叉处的扰动流区存在较低的壁面切应力、较高的壁面切应力梯度、壁面切应力随时间振荡等特点<sup>[9]</sup>。切应力的大小、脉动性、时间和切应力梯度等因素在动脉粥样硬化等心血管疾病的发生发展过程中发挥重要作用。低切应力及振荡的切应力对 ECs 的影响, 已有较多研究<sup>[10-11]</sup>, 但对于切应力梯度对 ECs 的影响, 还有待探讨。《流体切应力梯度对血管内皮细胞排列和形状的影响》一文介绍了一种具有切应力梯度的流动腔系统, 并初步观测了切应力梯度对 ECs 形态的影响, 为我们的后续研究提供了一个很好的实验模型。

血管重建局部性血流动力学成因的基础研究已经有几十年历史, 但仍有许多问题至今尚未探索清楚<sup>[6-7]</sup>。研究发现, 升主动脉-主动脉弓处的血流呈旋动流态。这种旋动流是血流做螺旋运动, 它与通常所讲的血流受扰动后产生的涡流完全不同<sup>[12]</sup>。动脉血流的旋动现象决非偶然, 它可能使血流稳定, 减小湍流, 抑制有害物质(如脂质等)向血管壁的输运, 从而对血管具有保护功能。动脉血流的旋动现象研究不仅对心血管病局部性血流动力学成因的认识有重要科学意义, 而且将为心血管病介入治疗和个体化手术的计算机优化设计提供有力的理论依据。《动脉血流旋动原理在人造血管研制和血管移植术中的应用》一文将动脉血流旋动原理用于心血管介入治疗, 应用生物力学的原理和技术, 明显改善其中的血流流场, 提高壁面切应力, 抑制血小板粘附和血管内膜增生, 对于解决小口径人造血管的急性血栓堵塞和血管移植术(搭桥术)后下游血管内膜增生引起的血管再狭窄问题具有重要意义。《法洛三联症根治术后对左肺动脉狭窄影响机理的数值分析》一文通过对患者 CT 和主肺动脉血流量等临床数据, 模拟伴有不同狭窄程度的肺动脉模型内血流细节, 分析了法洛三联症根治术后对左肺动脉狭窄影响机理, 得出了合理进行分支扩大在法洛三联症

根治术中有重要意义的结论。以血管内支架植入治疗颅内动脉瘤在临床逐渐普及, 为了提高治疗效果, 《5 种支架对颈内动脉瘤血液动力学影响的数值研究》一文研究了在相同通透率条件下不同网状截面形状的支架对颈内动脉瘤血液动力学影响。临床上, 外伤和动脉粥样硬化等疾病造成血管病变和损伤的外科治疗, 需要大量的小口径血管移植物。血管组织工程的发展为解决血管移植物供给不足的问题提供了新的解决思路。生物反应器是组织工程技术中的核心设备。为了克服血管组织工程领域常用的反应器未能提供近生理流动状态的缺点, 樊瑜波等设计了一种新型旋壁-直灌式小口径血管反应器<sup>[13]</sup>。《血管生物反应器流场的数值分析》一文, 采用数值模拟方法研究了该反应器内部的流场分布, 对血管培养环境做出预测和评价, 为实验研究提供了指导意见和理论基础。

今后, 心血管生物力学研究要将生物医学基础研究的精细量化与力学的模型数学化有机结合, 体现学科交叉和综合, 深化生物力学学科前沿-力学生物学研究的内涵。强调生物力学研究在解决关键科学问题, 明确力学因素在疾病发生发展中作用的同时, 致力于发展相关的新技术方法, 紧密联系临床防治提出具有生物力学特色的新思路, 为取得心血管疾病预防的重大突破做出我们应有的贡献。

致谢: 感谢国家自然科学基金(10732070, 10928206)资助。

#### 参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部:2009 中国卫生统计年鉴. 269-307. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/200908/42635.htm>.
- [2] Fung YC. Biomechanics: mechanical properties of living tissues, 2ed. Springer-Verlag New York Inc, 1993; 10.
- [3] Fung YC. Biomechanics: motion, flow, stress and growth. Springer-Verlag New York Inc, 1990; 499-546.
- [4] Fung YC. Celebrating the inauguration of the journal: biomechanics and modeling in mechanobiology. Biomechan Model Machanobiol, 2002, 1(1): 3-4.
- [5] Wang HQ, Bai L, Shen BR, et al. Coculture with endothelial cells enhances vascular smooth muscle cell adhesion and spreading via activation of  $\beta$ 1-integrin and Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt. Eur J Cell Biol, 2007, 86; 51-62.
- [6] Ross R. Cell biology of atherosclerosis. Ann Rev Physiol, 1995, 57: 791-804. (下转第 351 页)