

文章编号:1004-7220(2010)05-0352-05

血管生物反应器流场的数值分析

朱肃敬^{1a}, 郑庭辉^{1a}, 邹远文^{1b}, 李晋川^{1a}, 黄学进^{1a}, 樊瑜波²

(1. 四川大学 a. 建筑与环境学院, b. 材料科学与工程学院, 成都 610065;

2. 北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 北京 100191)

摘要: 目的 研究一种新型小口径血管生物反应器在不同工况下的流场分布。方法 采用数值方法模拟反应器外筒单独旋转、内筒单独旋转和内外筒同向等速旋转情况下其内部的流场分布,对流速和切应力等参数进行比较分析。结果 血管生物反应器工作时,培养液随内外筒的旋转而旋转流动,速度分布均匀;可为培养液内的细胞提供非破坏性的低切应力环境;并且反应器内部的切应力大小与转速呈二次函数关系。结论 该反应器能为血管培养提供良好的培养环境,本研究可为其实验研究提供指导意见和理论基础。

关键词: 血管生物反应器;数值模拟;流速;切应力;旋转流

中图分类号: R3 **文献标志码:** A

Numerical analysis on flow field in a vascular bioreactor

ZHU Su-jing^{1a}, ZHENG Ting-hui^{1a}, ZOU Yuan-wen^{1b}, LI Jin-chuan^{1a}, HUANG Xue-jin^{1a},
FAN Yu-bo² (1a. College of Architecture and Environment, 1b. College of Materials Science and Engineering,
Sichuan University, Chengdu 610065, China; 2. School of Biological Science and Medical Engineering,
Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract: **Objective** To study the flow field of a new vascular bioreactor with small diameter at different operating conditions. **Method** To investigate the flow field of a new vascular bioreactor with small diameter under three operating conditions by numerical simulation: outer-box rotating, inner-box rotating and both inner-box and outer-box rotating. A comparison of parameters such as flow velocity and shear stress was made. **Results** The culture medium in the bioreactor rotated with the inner-box and outer-box, and the velocity was uniformly distributed; the bioreactor could therefore provide a low shear stress environment that is nondestructive for the cells in the medium; the shear stress in bioreactor had a quadratic function relation with the rotation rate. **Conclusions** This bioreactor could provide a good culture environment for vascular tissue regeneration, and this study provided theoretical basis for the experimental research of bioreactors.

Key words: Vascular bioreactor; Numerical simulation; Flow velocity; Shear stress; Rotational flow

外伤、动脉粥样硬化等原因造成的周围血管异常和损伤,使得临床上需要大量小口径血管移植^[1]。组织工程学的出现和发展为解决心血管移植的不足问题提供了新的解决思路^[2]。组织工程培养技术中的核心设备是生物反应器,该生物反

应器能提供稳定的、与生物体内相似的体外环境,使培养的细胞或组织能正常生长,从而有可能得到和天然生物组织相似的体外培养人工组织^[3]。

国外的血管反应器研究起步较早, Niklason等^[4]在1997年就设计了专门用于培养小口径血管

收稿日期:2010-05-20; 修回日期:2010-07-29

基金项目:国家自然科学基金资助项目(10925208)。

作者简介:朱肃敬(1986-),研究方向:流体力学。

通讯作者:郑庭辉,副教授, Tel: (028) 85405140; E-mail: tinghuizh@ yahoo. com. cn。

的培养系统。Simon 等^[5]设计制造了能提供近生理状态的小口径血管生物反应器。国内血管生物反应器的研究起步较且晚研究较少,自制的血管生物反应器很少^[6-7]。

生物反应器内流场状态直接影响着细胞的生长。流动模型不同和局部环境不同,细胞培养的结果就不同。流速的大小及分布对于细胞培养来说至关重要,是细胞所处的力学环境和物质传递效率的重要因素,切应力的大小直接影响着组织工程化细胞或组织的培养结果,而流速的分布又是决定切应力大小的一个重要因素。然而反应器内部的实际流动情况很复杂,用实验方法检测流速代价很昂贵,误差也很大,培养物表面切应力大小无法检测,而数值模拟可以很方便快捷地得到流场内各个位置上的物理量分布。

为克服心血管组织工程领域常用反应器无法提供近生理流动状态的缺点,樊瑜波等^[8]设计了一种新型旋壁-直接灌注式小口径血管生物反应器,内外壁的旋转由步进电机驱动,而灌注可为定常流和脉动流灌注,均通过蠕动泵实现。本文采用数值模拟方法研究其内部流场分布,对培养环境做一个预测和评价,并为其实验研究提供指导意见和理论基础。因此,本研究具有一定的学术价值、经济效益和社会效益。

1 模型与方法

反应器培养腔分为血管内和血管外两大独立循环灌注系统。在血管外循环系统内,培养液将经过由 6 个入口管流入培养腔内,然后在流经整个培养腔后从另一端的 6 个出口管流出以完成一个循环。计算模型根据培养腔实际模型建立,如图 1 所示,整个培养腔呈圆桶状,水平放置,分为内筒和外筒两部分,内外筒壁均可独立旋转。外筒长为 100 mm,半径为 40 mm;内筒长为 80 mm,半径为 2.5 mm。

模型和网格划分均在 Gambit 2.2 中完成。整个模型共建立 175 104 个结构化六面体网格,共有节点 186 960 个。

整个培养室的内外筒为不可渗透的无滑移刚性壁面,假设培养液是各向同性、不可压缩、具有恒定密度和黏度的牛顿流体,培养液中无化学反应。本文研究在定常灌注情况下其血管外循环系统的流场

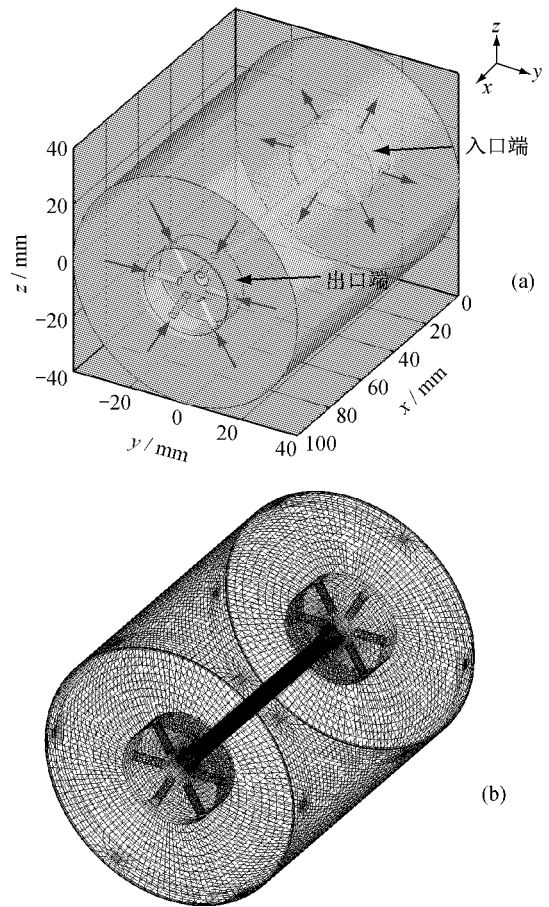


图 1 模型示意图 (a) 结构图, (b) 网格

Fig.1 The bioreactor system (a) Schematic diagram, (b) The computational mesh

分布情况,流动控制方程为:

连续性方程

$$\frac{\partial u_i}{\partial x_i} = 0 \quad (1)$$

动量方程

$$\rho u_j \frac{\partial u_i}{\partial x_j} = \rho b_i - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \nabla^2 u_i \quad (2)$$

式中: u_i 为培养液的速度分量; x_i 为位置坐标; ρ 和 μ 分别为培养液的密度和动力黏度, $\rho = 1.035 \text{ g/cm}^3$, $\mu = 3.5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$; b_i 为体积力; p 为压力。

边界条件为:

$$\begin{cases} u_i |_{\text{inlet}} = 5 \text{ mm/s}, \\ p_i |_{\text{outlet}} = 0 \quad (i = 1 \sim 6) \\ Re = VL/\nu = 16 \end{cases}$$

其中: $u_i |_{\text{inlet}}$ 表示入口速度;脚标 1~6 分别表示

1~6号入口,速度值取灌注流量36 mL/min,换算得入口速度为5 mm/s。 $p_i|_{\text{outlet}}$ 表示出口压力;脚标1~6分别表示1~6号出口。

计算采用有限体积法,在计算流体软件 FLU-ENT6.2 中完成。采用3D单精度格式,求解器采用 Segregated Solver,压力速度校正采用 SIMPLE 算法,压力项离散选用二阶格式,动量项离散选用二阶迎风格式,残差收敛阈值设为 1×10^{-5} 。

2 计算结果

在生物反应器内部,流速和切应力的大小及分布对于细胞培养来说至关重要,因此,计算完成后,选择几个关键位置的速度场和切应力等相关参数进行分析。

图2显示了当外筒单独旋转时(转速为20 r/min),反应器在 $x = 50$ mm 剖面的速度分布云图和流线图,以及 $z = 0$ mm 剖面的速度分布云图。从图中可看出,反应器内的培养液整体做单向圆周运动,这是由于反应器外筒的单向旋转而带动培养液旋转而形成的。从整个流场速度分布来看,由内到外,速度逐级递增,当到达外筒边缘处时,速度值达到最大。这是由于近外筒壁面处的培养液粘附在外筒壁上,随外筒壁以相同的速度旋转而形成。从图中还可看出,由于灌注速度较小,并未对整体流场有太大影响,对流场的影响主要来源于外筒的旋转。

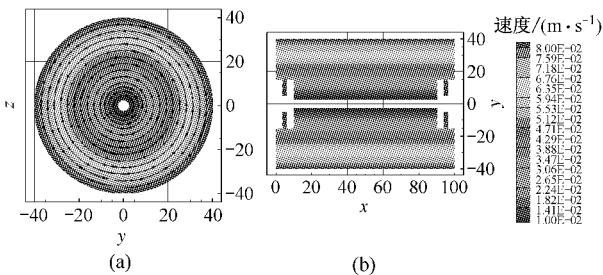


图2 外筒旋转的速度分布云图和流线图 (a) $x = 50$ mm 剖面, (b) $z = 0$ mm 剖面

Fig.2 Velocity magnitude iso-contours and in-plane streamlines when outer-box rotating (a) $x = 50$ mm section, (b) $z = 0$ mm section

图3显示了当内筒单独旋转时(转速为20 r/min),反应器在 $x = 50$ mm 剖面的速度分布云图和流线图,以及 $z = 0$ mm 剖面的速度分布云图。从图

中可以看出,内筒单独旋转时流场和外筒单独旋转时的较为相似,反应器内的培养液同样是做单向的圆周运动。但是由于内筒的半径小,与培养液的接触面积也小,因此内筒旋转对整个流场的影响不如外筒旋转明显,仅能带动内筒附近的培养液旋转。其速度分布为旋转的内筒壁面处速度较大,然后由内到外速度逐级递减。

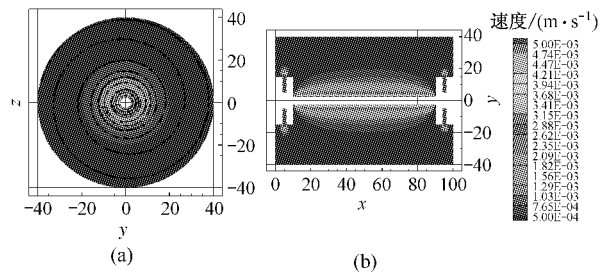


图3 内筒旋转的速度分布云图和流线图 (a) $x = 50$ mm 剖面, (b) $z = 0$ mm 剖面

Fig.3 Velocity magnitude iso-contours and in-plane streamlines when inner-box rotating (a) $x = 50$ mm section, (b) $z = 0$ mm section

图4显示了当内外筒同时旋转时(转速为20 r/min),反应器在 $x = 50$ mm 剖面的速度分布云图和流线图,以及 $z = 0$ mm 剖面的速度分布云图。当内外筒同时同向旋转时,反应器内的流场为外筒旋转时的流场迭加上内筒旋转时的流场,因此,流场与外筒单独旋转时的流场相似,也是呈单向的圆周运动,但在速度上有差异。从图中可看出,外筒壁面附近培养液的速度值最大,由外到内逐级递减,整体速度均匀分布。

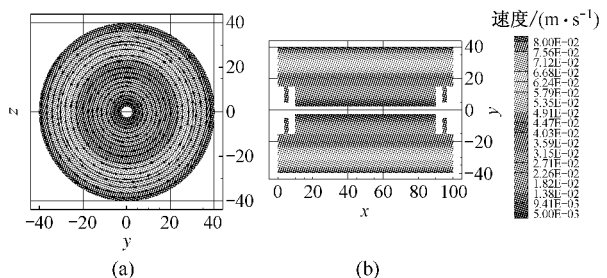


图4 内外筒同时旋转的速度分布云图和流线图 (a) $x = 50$ mm 剖面, (b) $z = 0$ mm 剖面

Fig.4 Velocity magnitude iso-contours and in-plane streamlines when inner-outer boxes both rotating (a) $x = 50$ mm, (b) $z = 0$ mm section

图5所示为反应器在3种工作状况下,靠近内筒壁一直线上的无量纲切应力沿着转动轴轴向的变化规律图,无量纲化公式为

$$X_i = (x_i - x_{\min}) / (x_{\max} - x_{\min}) \quad (3)$$

式中: x_i 为直线上各点的切应力; x_{\min} 为直线上切应力的最小值; x_{\max} 为直线上切应力的最大值。从图中可看出,当内外筒单独旋转时,切应力的变化规律相似,在 $x = 20 \sim 80$ mm 区间切应力幅值基本恒定,但在两端由于边界效应影响,幅值变化剧烈,故实验时在此区域内测量所得数据较为可靠。而当内外筒同时旋转时,其切应力在 $x = 20 \sim 80$ mm 区间依然呈波动变化,但是在此情况下,切应力值的大小极低,故波动变化产生的影响不会很明显。

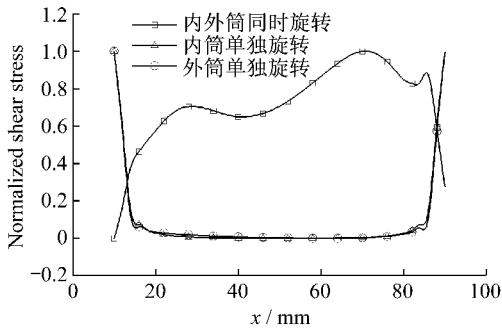


图5 切应力沿转筒轴向变化规律
 Fig.5 Distribution of shear stress in the axial direction

图6为反应器在3种工作状况下,YZ平面内一条半径上的切应力沿转筒径向的变化比较图。从图中可看出,在 $z = 2.5 \sim 5$ mm 区间,3种工作状况下的切应力都有一个突变,并在 $z = 3.5$ mm 时达到峰值;在 $z = 5 \sim 37$ mm 区间,3种工作状况下的切应力都趋于稳定,且幅值较小;在 $z = 37 \sim 40$ mm 区间,由

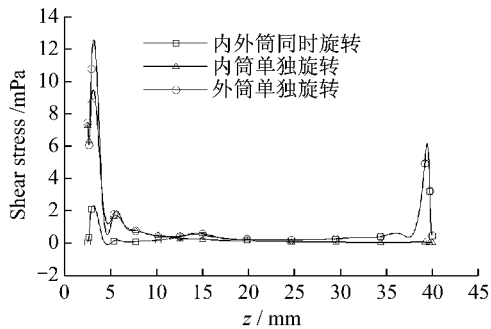


图6 切应力沿转筒径向变化规律
 Fig.6 Distribution of shear stress in the radial direction

于外筒的旋转导致切应力出现一个剧烈变化,而内筒单独旋转时,切应力依旧保持着较低状态。

图7所示为反应器在3种工作状况下,反应器内部一点的切应力随转速变化的比较图。从图中可看出,在3种工作状况下,切应力均随转速的增大而增大,但是增幅不同;当有外筒参与旋转时,切应力的增幅明显增大,说明外筒旋转对切应力的贡献很大。使用最小二乘法对数据进行拟合,可得转速和切应力的关系可用二次函数模拟:

$$\tau = A\omega^2 + B\omega + C \quad (4)$$

式中, ω 为筒旋转转速;而当下列3种情况旋转时A、B、C分别为:

内外筒同时旋转

$$A = 8.63 \times 10^{-4}, \quad B = 1.18 \times 10^{-3}, \\ C = -1.36 \times 10^{-4}$$

内筒单独旋转

$$A = 8.17 \times 10^{-6}, \quad B = 1.08 \times 10^{-3}, \\ C = 2.14 \times 10^{-4}$$

外筒单独旋转

$$A = 8.21 \times 10^{-4}, \quad B = 1.32 \times 10^{-3}, \\ C = -2.61 \times 10^{-5}$$

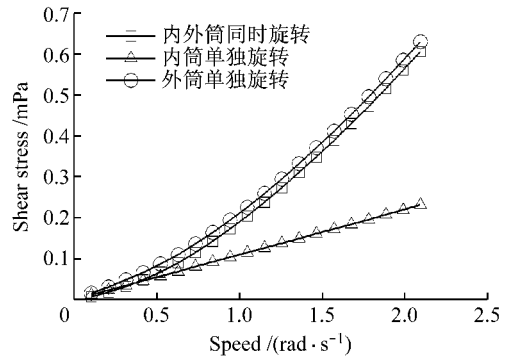


图7 切应力随转速变化比较图
 Fig.7 Variation of shear stress with different rotation rate

图8所示为3种转动情况下(转速均为20 r/min),内筒壁面的切应力分布图。总体上看,3种转动情况下,内筒壁面切应力的分布情况有较大区别。当内外筒同时旋转时,虽然内筒壁面切应力值的大小维持在一极低水平,但是其分布极为不均匀,最大和最小切应力区均凌乱分布在内筒壁面,这样将无法为吸附在内壁面上的细胞组织提供一个均匀的应力刺激,从而导致培养结果不佳。当内筒和外筒单

独旋转时,内筒壁面切应力值的大小维持在14~23 mPa之间,最大切应力都出现在两端,内筒壁中间 $x=20\sim 80$ mm区域切应力分布均匀,因此,所提供的应力刺激明显会优于内外筒同时旋转的情况。

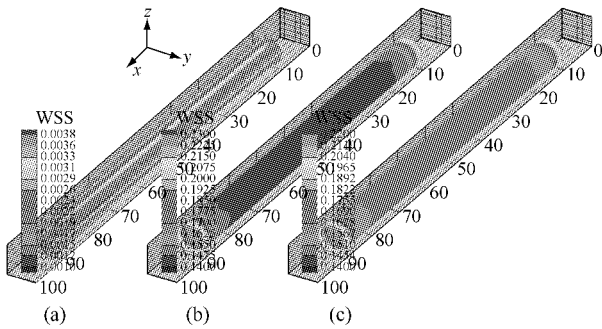


图8 内筒壁面切应力 WSS (10^{-1} Pa) 分布云图

(a) 内外筒同时旋转 (b) 内筒旋转 (c) 外筒旋转

Fig. 8 Contour map of WSS on the inner-box wall (a) inner-outer boxes both rotating (b) inner-box rotating (c) outer-box rotating

3 结论与讨论

通过利用 Fluent 软件对反应器进行数值模拟,得到了反应器在3种典型转动情况下的流场分布,并对反应器内部关键部位的流速和切应力进行了对比分析,得到如下结论:

(1) 血管生物反应器工作时,培养液随内外筒的旋转而旋转流动,速度分布均匀。

(2) 血管生物反应器工作时,能为培养液内的细胞提供了非破坏性的低切应力环境。

(3) 反应器内部的切应力大小与转速呈二次函数关系。

(4) 当反应器的内筒和外筒单独旋转时,内筒壁面上的壁面切应力分布更为均匀。

从3种转动的计算结果可以看出,反应器内部的流动主要是由于内外筒的旋转带动培养液旋转而形成的,灌注对培养液的流动影响很小,可忽略不计;整体流动为单向的圆周运动,速度大小分布均匀。在这样的流动状态下,由于细胞一直随液体旋转,处于动态的周期性的失重和超重交错运动状态中,完全悬浮在方向不断改变的力场中^[9],故使内筒附近区域的细胞处于微重力状态,增加了内筒支架材料上细胞与培养液物质交换的机会和强度,加

速了细胞对营养物质的吸收和废物的排泄,保持其原有的形态、结构、功能和遗传特性,可促进细胞的快速生长。

由于动物细胞没有细胞壁,非常脆弱,对切应力敏感。Cherry 等^[10]研究表明:切应力水平在0.3~1.0 Pa时,细胞将受到破坏且成活率降低;剪应力在92 mPa时,细胞才能增殖,但形态学和功能会受到影响;1.0 mPa时达到最佳的细胞生长水平。由图6可知,反应器在3种转动情况下,所产生的最大切应力仅为12 mPa,并且反应器内部大部分区域的切应力维持在1.0 mPa左右,说明反应器可提供非破坏性的低剪切力,减少培养液转动时对细胞产生的机械损伤。在这种无机械损伤的培养条件下,可促进细胞与细胞间的相互作用,增加细胞的自由度,更好的形成血管组织。而在靠近内筒壁面区域,由于切应力变化较大,导致此处的切应力梯度也较大。有研究^[11-12]表明成梯度增加的切应力促进内皮细胞黏附和增殖,因此这对血管组织的培养也是有利的;而低切应力状态下,过大的切应力梯度是否会影响细胞的存活率尚不能定论^[13],可通过后续的实验研究进行验证。从内筒壁面切应力的分布情况来看,由于双筒旋转会造成切应力的分布不均,因此在转动条件的选取上应优先选取内筒和外筒的单独旋转的培养方案。并且从计算结果可知,反应器内部的切应力大小随转速的变化而变化,因此在培养血管时,可通过改变转速而获得不同培养阶段所需的切应力。

生物反应器实际状况非常复杂,用数学公式难于表达,且检测困难,费用昂贵。因此本文用数值方法进行模拟。可把本文计算结果用于指导实验研究,并且通过与实验结果的对比与验证,对今后的数值模拟起到促进作用。

参考文献:

- [1] 韩本松,范存义.小口径组织工程血管的研究进展[J].国际外科学杂志,2006,33(4):309-312.
- [2] 杨平,崔磊,曹谊林.组织工程化血管种子细胞研究进展[J].组织工程与重建外科杂志,2006,2(3):177-180.
- [3] 张延芳,黄华,陈槐卿.组织工程化旋转生物反应器研究进展[J].国外医学生物医学工程分册,2005,28(6):325-329.

(下转第368页)