

文章编号:1004-7220(2012)06-0687-05

# 红细胞在渗透实验中的变形分析

战庆亮, 焦古月, 张若京

(同济大学 航空航天与力学学院, 上海 200092)

**摘要:** 目的 数值模拟红细胞在渗透实验中的变形具体全过程并寻找渗透压临界值。方法 建立细胞的壳体模型, 采用 Neo-Hookean 应变能形式的超弹性本构关系, 采用文献提供的细胞膜剪切模量实测数据, 使用有限元软件 ABAQUS 进行计算。结果 得到了在红细胞渗透实验中细胞膜受渗透压作用而逐渐变形的全过程, 发现当渗透压增加到 50 ~ 60 mPa 时, 细胞膜由双凹形迅速变成椭球形。该渗透压临界值落在文献给出的计算结果范围内。同时得到了在该临界值两侧细胞膜的 Mises 应力分布图。结论 红细胞由双凹形变成椭圆形的临界渗透压为 50 ~ 60 mPa。采用壳体模型以及 Neo-Hookean 形式的超弹性材料本构关系进行红细胞渗透实验的数值模拟, 可以较好地展示红细胞在渗透实验中的变形全过程。

**关键词:** 红细胞; 渗透实验; 本构关系; 超弹性模型; 变形; 有限元分析

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

## Deformation analysis of red blood cells in osmosis experiment

ZHAN Qing-liang, JIAO Gu-yue, ZHANG Ruo-jing (School of Aerospace Engineering and Applied Mechanics, Tongji University, Shanghai 200092, China)

**Abstract: Objective** To numerically simulate the specific deformation and calculate the critical pressure of red blood cells in the osmosis experiment. **Methods** The shell model of red blood cells was established. Based on the constitutive hyperelastic model of the form Neo-hookean strain-energy potential and the experimental data for shear modulus of cell membrane provided by references, the red blood cell osmosis model was calculated in finite element software ABAQUS. **Results** The whole phases of red blood cell deformation when subjected to osmotic pressure were obtained. It was found that cell membrane rapidly changed from biconcave shape to oval shape when osmotic pressure was increased to 50 – 60 mPa, with the value of critical pressure falling in the scope provided by references. Meanwhile, the Mises stress distributions of cell membrane in different phases were also obtained. **Conclusions** The critical pressure for red blood cells changing from biconcave shape to oval shape is 50 – 60 mPa. The shell model and the constitutive hyperelastic model of the form Neo-hookean strain-energy potential can be used in the simulation of the osmosis experiment to provide a clear and reasonable phase of red blood cell deformation.

**Key words:** Red blood cell; Osmosis experiment; Constitutive relation; Hyperelastic model; Deformation; Finite element analysis

成熟的红细胞在等渗溶液中呈规则的双凹形, 寿命通常在 120 d 左右。当红细胞变“老”时, 就膨胀为球形, 在脾脏中被消灭。由于红细胞的结构简单, 而且具有很大的弹性变形能力及恢复能

力, 有关红细胞的研究受到了极大的关注<sup>[1-3]</sup>。同时, 研究红细胞的力学特性是认识血液流变性质的关键, 为了解其他细胞和细胞膜的力学性质提供了范例<sup>[4-5]</sup>。

收稿日期: 2011-11-13; 修回日期: 2011-12-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(11172214)。

通讯作者: 张若京, 教授, Tel: (021) 65983591; E-mail: zhangrj@tongji.edu.cn。

测量细胞膜力学性能的实验主要有渗透实验<sup>[2]</sup>、微型吸管实验<sup>[4,6]</sup>、探压法<sup>[6]</sup>、激光衍射法<sup>[7]</sup>、激光光镊拉伸实验<sup>[8]</sup>等。其中,渗透实验是一种测量细胞膜抗弯刚度的重要实验,尤其在渗透压降低的初始阶段,细胞膜抗弯刚度的作用不可忽略<sup>[2,4]</sup>。针对血红细胞渗透实验中的变形分析, Helfrich等<sup>[9]</sup>将血红细胞膜看做液晶材料,并假设血红细胞变形过程的形状由液晶膜的自由能确定,解释了血红细胞受内压形状变化的序列问题; Zarda等<sup>[10]</sup>采用 Skalad等<sup>[11]</sup>的细胞膜本构关系和数值方法,分析血红细胞受内压变形情况,证明了血红细胞渗透实验初期细胞膜的抗弯刚度不可忽略,即需要采用壳体模型来模拟渗透试验。

针对前期的研究,本文拟采用超弹性本构关系,参考近年实验测得的细胞膜力学参数用于渗透实验的模拟计算<sup>[8,12-14]</sup>,并应用有限元软件 ABAQUS 来计算模拟血红细胞由初始双凹形变为球形的详细过程。

## 1 几何模型与网格划分

人类血红细胞膜主要由双磷脂层构成,其中包含膜蛋白等结构,双磷脂层下方是细胞骨架和细胞质。细胞膜的建模通常采用连续介质模型,分为壳体模型与薄膜模型两种。由于在不同的实验中,细胞膜有不同的变形,主导的弹性模量也有所不同,所以针对不同的实验要采取不同的模型。对于渗透实验,由于细胞膜的抗弯刚度不能忽略,故采用壳体单元模拟细胞膜。血红细胞在等渗溶液中呈双凹形,是一个旋转对称体,其母线的几何形状已经由文献<sup>[8, 10, 15]</sup>根据实测数据拟合为表达式:

$$\eta = 0.5(1 - \xi^2)^{\frac{1}{2}}(C_0 + C_1\xi^2 + C_2\xi^4)$$

$$x = 3.91\xi, \quad y = \eta \quad (1)$$

式中: $\xi, \eta$ 为临时变量, $\xi$ 取值范围为 $-1 \leq \xi \leq 1$ ;  $x, y$ 为细胞形状的2个坐标分量; $C_0 = 0.207161, C_1 = 2.002558, C_2 = -1.122762$ 为常数(见图1)。

由于对称性,在本模拟中只取图中细胞截面的1/4,用ABAQUS软件建模求解。建模时采用轴对称的模型空间,基本特征为线(见图2)。

用ABAQUS软件建模时选取轴对称壳体单元,整个模型共划分50个单元,(最多计算过200个单元,但经证实发现划分50个单元后计算精度已经稳

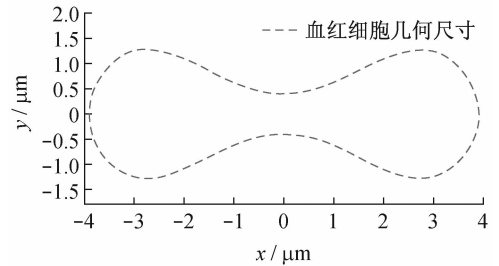


图1 血红细胞计算几何尺寸

Fig. 1 Geometric dimension of red blood cell calculation module

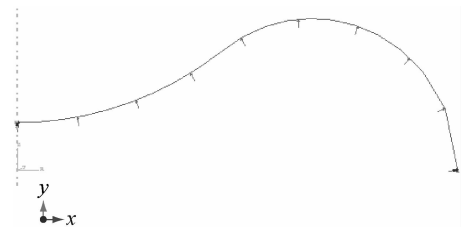


图2 ABAQUS 建模示意图

Fig. 2 Schematic modeling used in ABAQUS

定)。由于计算中涉及大变形,所以选用大变形选项。载荷为细胞内侧受均布内压 $P$ ,定解条件为轴对称条件。

## 2 细胞膜本构关系

细胞膜为非线性弹性变形,根据实验中测得的初始剪切模量 $\mu_0$ ,推导细胞膜的超弹性材料本构关系。令 $x_1$ 和 $x_2$ 是血红细胞旋转壳中面上的主坐标,定义主伸长比:

$$\lambda_1 = \frac{d\bar{x}_1}{dx_1}, \quad \lambda_2 = \frac{d\bar{x}_2}{dx_2} \quad (2)$$

式中: $dx_1$ 和 $dx_2$ 为变形前初始主坐标线的微元长度; $d\bar{x}_1$ 和 $d\bar{x}_2$ 为对应的变形后微元长度。正应变 $\varepsilon_1$ 和 $\varepsilon_2$ 以及面内剪切应变 $\gamma_s$ (拉格朗日应变)分别为<sup>[16]</sup>:

$$\varepsilon_1 = \frac{1}{2}(\lambda_1^2 - 1), \quad \varepsilon_2 = \frac{1}{2}(\lambda_2^2 - 1) \quad (3)$$

$$\gamma_s = \frac{1}{2}(\varepsilon_1 - \varepsilon_2) = \frac{1}{4}(\lambda_1^2 - \lambda_2^2) \quad (4)$$

一般认为细胞膜属于超弹性材料。对于超弹性材料,可以通过定义变形能的方法确定其本构关系。最简单的各向同性不可压缩超弹性材料的变形采用以下表达式:

$$U = \frac{G_0}{2}(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 - 3) \quad (5)$$

式中:  $G_0$  为材料参数;  $\lambda_i (i=1,2,3)$  表示主伸长比。

对于红细胞,假设细胞膜面积在变形过程中保持常数<sup>[11,17]</sup>,由此可得

$$\lambda_1 \lambda_2 = 1 \quad (6)$$

又假设细胞膜材料不可压缩,即泊松比  $\nu \approx 0.5$ ,所以  $\lambda_3 = 1$ ,即膜的厚度不变<sup>[18]</sup>。

对于红细胞膜,可以通过实验测得变形前初始剪切模量  $\mu_0$  和细胞膜厚度  $h$ 。下面用这两个可测量的量表示式中的  $G_0$ 。

超弹性细胞膜受到沿主坐标  $x_1$  的单向拉伸时,单轴拉伸应力为

$$T_1 = h \frac{\partial U}{\partial \lambda_1}, \quad T_2 = 0 \quad (7)$$

因此,膜的剪应力为

$$T_s = \frac{1}{2}(T_1 - T_2) = \frac{h}{2} \frac{\partial U}{\partial \lambda_1} = \frac{G_0 h}{2}(\lambda_1 - \lambda_1^{-3}) \quad (8)$$

面内剪切模量

$$\mu = \frac{1}{2} \frac{\partial T_s}{\partial \gamma_s} = \frac{1}{2} \frac{\partial T_s / \partial \lambda_1}{\partial \gamma_s / \partial \lambda_1} \quad (9)$$

拉伸初始时刻有  $\lambda_1 \rightarrow 1$ ,代入上式可得

$$\mu_0 = G_0 h \lim_{\lambda_1 \rightarrow 1} \frac{(\lambda_1 - \lambda_1^{-3})}{(\lambda_1^2 - \lambda_1^{-2})} = G_0 h \quad (10)$$

在 ABAQUS 软件的数据库中,与式(5)形式相近的有 Neo-Hookean 应变能表达式<sup>[19]</sup>:

$$U = C_{10}(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 - 3) + \frac{1}{D_1}(J^{el} - 1)^2 \quad (11)$$

式中:  $C_{10}$  与  $D_1$  为待定的材料参数;  $J^{el}$  为由温度引起的体积比变化<sup>[19]</sup>。本文不考虑温度对材料力学性能的影响,故第 2 项为 0。将式(11)与式(5)相比较,知  $G_0 = 2C_{10}$ 。从式(10)可得

$$C_{10} = \mu_0 / (2h) \quad (12)$$

本文不考虑温度对细胞膜材料的力学性能的影响,在 ABAQUS 操作中可以通过取消“考虑温度影响”选项来实现,但 ABAQUS 仍然要求填写式(11)中  $D_1$  的数值。为此,下面给出  $D_1$  的求法。

已知对于式(11)形式的应变能函数<sup>[19]</sup>,有:

$$\nu = \frac{3K_0/\mu_0 - 2}{6K_0/\mu_0 + 2} \quad (13)$$

$$K_0 = 2/D_1 \quad (14)$$

式中:  $\nu$  为材料泊松比;  $K_0$  为初始压缩模量。在 ABAQUS 计算中<sup>[19]</sup>,可取  $K_0/\mu_0 = 10\,000$ ,则式(13)中  $\nu = 0.499\,95$ ,可以模拟本文的不可压缩材料。从而,由式(14)得

$$D_1 = \frac{2}{10\,000 \mu_0} \quad (15)$$

最终,只要给定初始剪切模量  $\mu_0$  和细胞膜厚度  $h$ ,则 ABAQUS 软件的库存 Neo-Hookean 应变能表达式,即式(11),就完全确定了。

### 3 计算和结果分析

在现实实验中可以观察到红细胞由于渗透压作用,由等渗溶液中的双凹形变成球体,但因其变形速度极快,至今并没有各阶段变形的详细数据可用。本文针对此问题进行数值模拟。综合激光光镊实验及激光衍射实验的提供的数值范围,本文在计算中取  $\mu_0 = 7 \mu\text{N/m}$ <sup>[8,14,20-22]</sup>,  $h = 0.1 \mu\text{m}$ <sup>[4]</sup>。根据文献[10]取最大载荷  $p = 2 \text{ Pa}$ ,分  $10^5$  步加载,每步的加载增量  $\Delta p = 0.02 \text{ Pa}$ 。图 3 所示为采用上述数据用 ABAQUS 进行计算不同载荷步下红细胞变形的结果。

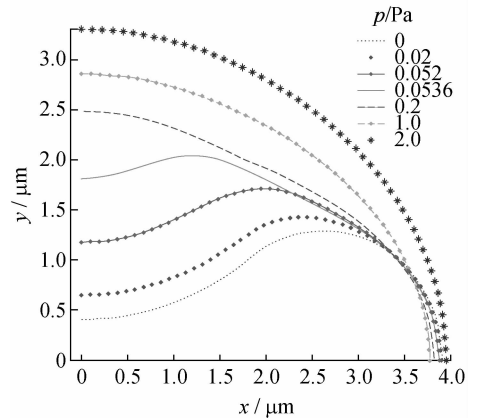


图 3 不同压力下细胞膜变形图

Fig. 3 Deformation of red blood cells subjected to different pressures

图 3 中,不同曲线表示在不同加载阶段细胞的变形情况。在加载初始阶段,细胞膜变形较小,此时弯矩的作用维持了细胞的形状,不可忽略<sup>[2,4,10]</sup>。当加载到 50 ~ 60 mPa 时,载荷增加虽然很小,而相对

应细胞膜的变形却非常大,并迅速由双凹形变成椭球形。Zarda 等<sup>[10]</sup>应用 Skalad 等<sup>[11]</sup>建议的本构关系计算得出,渗透压在 20 ~ 62 mPa 之间时细胞形状由双凹形变为椭球形<sup>[10]</sup>,这与本文计算结果相一致。

Skalad 等<sup>[11]</sup>采用的应变能表达式为:

$$U = \frac{B}{4} \left( \frac{1}{2} I_1^2 + I_1 - I_2 \right) + \frac{C}{8} I_2^2 \quad (16)$$

式中,  $I_1$ 、 $I_2$  可由主伸长比表示为:

$$I_1 = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 - 2, I_2 = \lambda_1^2 \lambda_2^2 - 1 \quad (17)$$

常数  $B = 50 \mu\text{N}/\text{m}$ ,  $C = 0.1 \text{ N}/\text{m}$ 。可以看出, Skalad 等<sup>[11]</sup>采用的应变能是主伸长比的 4 次代数表达式,而本文所采用的是相对简单的应变能是主伸长比的 2 次代数表达式。

由于加载到 50 ~ 60 mPa 时细胞变形速度很快,在现实实验中难以清晰观察到变形的各个详细过程,故至今没有详细关于细胞变形与内压关系的记录。本文采用壳体模型及超弹性本构关系,通过计算仿真的过程再现了由双凹形变为椭球形时压力变化很小变形却很大的特点,且各个变形阶段形状也很合理,说明了模型的合理性。

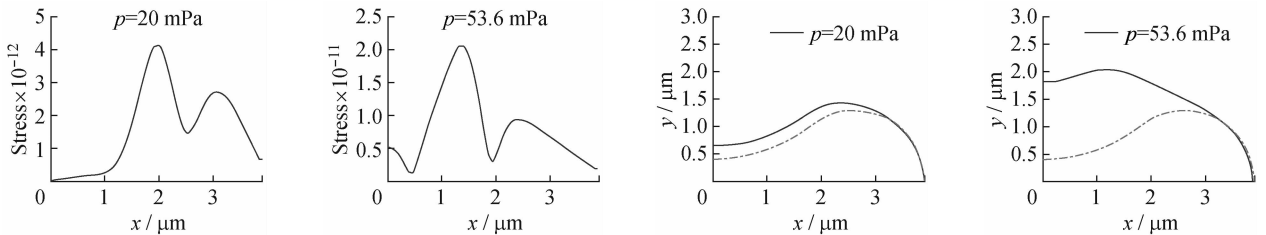


图4 压力  $p = 20$  和  $53.6 \text{ mPa}$  下 Mises 应力图与变形图

Fig. 4 Mises stress and deformation of cell membrane when  $p$  was 20 and 53.6 mPa, respectively

## 4 结论

本文采用 Neo-Hookean 形式的超弹性材料本构关系,推导得出应变能表达式中常数与实验所得参数之间的关系,实现了对血红细胞膜材料的模拟。采用壳体单元建立了有限元模型,并通过非线性有限元软件 ABAQUS 模拟血红细胞在渗透实验中的受渗透压作用的变形情况,得出了变形过程的完整图像。可以得出以下结论:

(1) 当渗透压增加到 50 ~ 60 mPa 时,细胞膜迅

分别取压力  $p = 20$  和  $53.6 \text{ mPa}$  2 个载荷情况,列出细胞膜内 Mises 应力图与对应的细胞膜变形图(见图 4)。在细胞膜变形图中,点划线表示细胞未变形时的形状。又因为 Mises 应力是一种等效应力,可以作为一点处应力大小的度量,其表达式为

$$\sigma_M = \left\{ \frac{1}{2} \left[ (\sigma_{11} - \sigma_{22})^2 + (\sigma_{22} - \sigma_{33})^2 + 6(\sigma_{12}^2 + \sigma_{23}^2 + \sigma_{31}^2) \right] \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (18)$$

由图 4 可以看出,随着压力增大, Mises 应力最大值也在不断增大;并且随着细胞膜的变形, Mises 应力最大值的位置也在不断变化,即总是出现在细胞膜主曲率由负变正的转向点附近。通过分析,可知原因是由于在转向点附近,曲率存在 0 值,该点附近的细胞膜内弯矩导致了 Mises 应力最大值的出现。这也表明了图 3 中当加载到 50 ~ 60 mPa 时细胞膜变形很快的原因是较大的弯矩引起的,而当细胞膜曲率全部为正值时,此时细胞膜主要受膜内拉力作用, Mises 应力分布相对比较均匀,变形速度也就变得缓慢。

速由双凹形变成椭球形。这与 Zarda 等<sup>[10]</sup>的结果(临界渗透压处于区间 20 ~ 62 mPa 内)相一致,且比之精准。

(2) 证实了壳体模型以及 Neo-Hookean 形式的超弹性材料本构关系适用于血红细胞渗透实验的数值模拟,可以较好地展示血红细胞在渗透实验中的变形全过程。

(3) 数值模拟显示,血红细胞在渗透压的作用下,最大(拉)应力出现在细胞膜的曲率转向点附近。这个拉应力与向外的渗透压配合,迫使细胞膜

的内凹部分改变曲率符号向外凸出。改变曲率符号的过程十分迅速,类似失稳现象。

本文只是对红细胞渗透实验的数值模拟。研究表明,当红细胞老化以后,膜结构会发生变化。氧化损伤导致失去钾离子,水大量进入细胞内,最终,膨胀为球形,在脾脏中被消灭<sup>[4, 23-24]</sup>。在该过程中,细胞也受内压作用。可以展望,本文的方法亦可用于红细胞老化机理的研究。

## 参考文献:

- [1] 秦岭. 生物力学——一门跨学科的学科[J]. 医用生物力学, 2008, 23(2): 97-98.
- Qin L. Biomechanics: A multidisciplinary discipline subject [J]. *J Med Biomech*, 2008, 23(2): 97-98.
- [2] 冯元桢. 生物力学: 活组织的力学特性[M]. 长沙: 湖南科技出版社, 1986.
- [3] 邓林红, 陈诚. 细胞骨架的普遍性动力学行为[J]. 医用生物力学, 2011, 26(3): 193-200.
- Deng LH, Chen C. Universal dynamics behaviors of the cytoskeleton [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(3): 193-200.
- [4] 陶祖莱. 生物流体力学[M]. 北京: 科学出版社, 1984.
- [5] 姜宗来. 心血管生物力学研究的新进展[J]. 医用生物力学, 2010, 25(5): 313-315.
- Jiang ZL. Recent advances in cardiovascular biomechanics [J]. *J Med Biomech*, 2010, 25(5): 313-315.
- [6] 樊学军. 细胞力学[J]. 力学进展, 1995, 25(2): 197-208.
- [7] Bessis M, Mohandas N. A diffractometric method for the measurement of cellular deformability [J]. *Blood Cells*, 1975, 1(3): 307-313.
- [8] Dao M, Lim CT, Suresh S. Mechanics of the human red blood cell deformed by optical tweezers [J]. *J Mech Phys Solids*, 2003, 51(11-12): 2259-2280.
- [9] Helfrich W, Deuling HJ. Some theoretical shapes of red blood cells [J]. *J Phys*, 1975, 36: 327-329.
- [10] Zarda PR, Chien S, Skalak R. Elastic deformations of red blood cells [J]. *J Biomech*, 1977, 10(4): 211-221.
- [11] Skalak R, Tozeren A, Zarda R, *et al.* Strain energy function of red blood cell membranes [J]. *Biophys J*, 1973, 13(3): 245-264.
- [12] Wen Z, Gao T, Yan Z, *et al.* Biophysical meanings of orientation and deformation of RBCs in shear flow field of low viscosity with new Ektacytometry [J]. *Science in China Series C: Life Sciences*, 1998, 41(2): 195-202.
- [13] 宋立川, 文宗曜. 切变流场中红细胞取向与变形行为的研究[J]. 生物物理学报, 1996, 12(2): 321-325.
- [14] 王金华, 喀蔚波, 孙大公, 等. 用激光衍射法测量网织红细胞膜剪切弱性模量(E)和表面粘度[J]. 中国生物医学工程学报, 2005, 24(4): 468-471.
- [15] 冯元桢. 生物力学[M]. 北京: 科学出版社, 1983.
- [16] 郭仲衡. 非线性弹性理论[M]. 北京: 科学出版社, 1980.
- [17] Evans E. A new material concept for the red cell membrane [J]. *Biophys J*, 1973, 13(9): 926-940.
- [18] Fung YC. Biomechanics: Mechanical properties of living tissues [M]. New York: Springer, 1993.
- [19] ABAQUS. ABAQUS Analysis User's Manual 19.5.1.
- [20] Dao M, Lim CT, Suresh S. Mechanics of the human red blood cell deformed by optical tweezers [J]. *J Mech Phys Solids*, 2005, 53(2): 493-494.
- [21] 焦古月, 张若京. 镭射光钳拉伸下受疟原虫寄生红细胞的有限元分析[J]. 计算力学学报, 2011, 28(B04): 141-146.
- [22] 施岩, 孙大公. 利用激光衍射法测量红细胞膜的剪切弹性模量和表面粘度[J]. 中国生物医学工程学报, 1997, 16(2): 103-107.
- [23] 冯立明. 氧化对红细胞老化的影响[J]. 百科知识, 1994(3): 50-51.
- [24] 刘晓华, 刘成玉, 谭齐贤. 红细胞老化与脂质过氧化的关系[J]. 青岛大学医学院学报, 2004, 40(1): 90-92.