

生物力学——进展和趋向

陶祖莱

(中国科学院力学研究所)

主题词 生物力学；肺循环；片流；关节软骨；本构方程；细胞膜；白细胞；内皮细胞；骨重建；骨生长；残余应力

一、综 观

今天，生物力学的发展似乎进入了一个新的时期。它有什么特点？未来如何？这是一个引人关注的问题，要回答这个问题，回顾一下它的过去是必要的。

生物力学的发展大体可分三个时期。

1. “前学科”时期

生命现象中力学问题的研究由来已久，可以追溯到亚里士多德^[1]。但成为一门独立的学科是本世纪60年代中期的事。不妨称在此以前为“前学科”时期。在此期间，不少伟大的力学家研究过人体生理过程中的一些力学问题。如伽里略用单摆测心率；牛顿对心输出量和血压的测量及动脉血管弹性功能的阐述^[2]；欧拉、杨等对脉搏波的研究；G. Taylor 关于精子泳动的分析^[3]，等等。另一方面，一些杰出的生理学家，从他们观察到的现象出发，提出了表征一些器官、组织以至系统功能特性的力学模型，以研究有关生理过程的规律。这一时期有代表性的是Frank, Hill, Womersley 和 McDonald等人的工作。

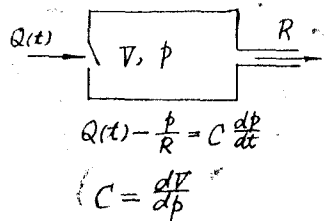


图1 风箱模型

Frank (1899)^[4] 是生理学家，他提出了关于动脉系统功能的“风箱” (Windkessel) 模型 (图1)，认为整个动脉系统可以看作一弹性腔，其容积随压力变化，其比例系数称为动脉血管顺应性，而外周循环则为纯负载。这个简单的模型体现了动脉系统的基本功能，是半个世纪以来循环生理中血液动力学的基础，也是今天形形色色集中参数模型的雏型。

不仅如此，它也是关于人体生理系统的第一个“黑箱”模型，是用综合方法研究生理系统功能的首次尝试。尽管它不足以描述血液在动脉中流动的规律，但从整体上反映了大动脉血管在血液输运过程中的基本功能。故血管顺应性概念至今仍被生理学和医学界广泛采用。

Hill (1939)^[5] 以青蛙缝匠肌为试样，测量了肌纤维张力、收缩速度以及收缩时释放的

热量，得到了著名的 Hill 方程。并在此基础上提出了表征骨骼肌收缩特性的力学模型——Hill 模型（图2）。它由一个收缩元（服从 Hill 方程）和一个弹性元串联而成。这又是一个“黑箱”模型。自30年代以来，整个肌肉力学都是建立在 Hill 模型的基础上的。Hill 本人也因此而获得诺贝尔奖。

50年代，航天技术的进展打开了人类进入空间的大门。航天医学需要知道血液动力学的具体规律。综合的“风箱”模型不够用了，人们转而求助于分析方法。Womersley^{6,7}把动脉血管看作弹性直圆管（无限长），认为血液是不可压缩牛顿流体，从线性化的 Navier-Stokes 方程出发，分析其内脉动流的规律。他的理论分析的结果得到 McDonald⁸ 动物实验的支持，从而开今日心血管流体动力学之先河。这里还有一个小小的插曲。当60年代生物力学兴起，心血管动力学成为热门时，人们发现早在1914年，Witzig⁹就对无限长弹性直圆管内不可压缩牛顿流体的脉动流作了详尽的分析，比 Womersley 早了40多年，只因未被生理学家们所知而湮没了。

总之，在这个时期，一些力学家和生理学家从各自的领域出发，对生理过程中一些力学问题，做了不少出色的工作，但未成体系。

II. 创立时期

自50年代至60年代，科学技术的发展使各学科在不断深化、分化的同时，彼此交叉、综合，形成了许多边缘学科，生物力学也应运而生。但生物力学之所以兴起于60年代中期，还有两个直接原因：①西方国家（尤其美国）医疗费用呈指数曲线上升，成为社会的沉重负担，人们指望用工程的方法使之得以控制，而生物力学是生物医学工程的基础之一；②阿波罗登月成功，空间经费大量削减，很多从事航天工程的人转向生物医学工程，一时形成了一股“热”。但坚持下来，并为生物力学的创建作出重大贡献的仅为其中的一小部分。他们有两种做法。一是从头做起，重新学习、掌握生理学和医学的有关知识，按照生物学的要求，用力学的方法来定量地研究生理运动的规律。他们形成了一套完整的方法，即：

1. 测定所研究组织、器官的构造形态，获得进行力学分析所必需的几何数据；
2. 在符合生理学要求的条件下测定活组织的力学性能，建立本构方程；
3. 根据研究对象和目标，建立合理的力学模型，并应用力学的基本原理（三大守恒定律）使之数学化；
4. 在生理范围内，谨慎地提出边界条件，并求解；
5. 实验。分两类：①模型实验，好处是条件可以控制，缺点是没有生命；②动物实验，有离体（in vitro）和在体（in vivo）之别；
6. 比较理论与实验的结果，修正理论；
7. 应用于实践。

他们的工作开创了今天的生物力学。冯元桢、钱煦（生理学家）等是其代表。软组织力学性质^[10-12]、大动脉血管本构方程^[13-15]、肺微循环、血液流变特性、红细胞力学等则是其

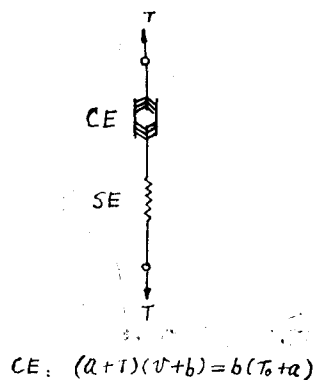


图2 肌肉收缩的Hill模型
T张力 U收缩速度 a, b, T₀均为常数

代表作。

另一种做法是以己之长，和生物学家或生理学家进行长期合作，研究其中的力学问题。具有代表性工作有 Lighthill^[16-18] 关于水生动物的泳动（和 Gray 合作）的研究，Skalak（和钱照合作）关于红细胞及毛细血管流动的研究，等等。

III. 发展时期

80 年代以来，所谓的“第二代”已进入生物力学的前列，不论其背景是医学还是工程，他们都受过这两学科的系统训练。这必然给生物力学带来新的面貌。有以下几个特点。

1. 宏观与微观相结合 生物是开放的多层次的大系统，其运动可分 8 个层次：生物大分子，亚细胞组织，细胞，组织，器官，系统，个体和群体。以往的研究集中于组织和器官。现今，除了继续用上述方法一种一种组织、一个一个器官地进行研究外，已深入到细胞（不限于红细胞）、细胞间的相互作用及亚细胞组织，并与生物化学相结合，深入到大分子层次。

2. 分析与综合相结合 分析的方法是把研究的对象（环节）从其环境（系统）中孤立出来进行研究，它与环境的关系仅体现于边界条件之中。这种分析避免了单纯黑箱模型的任意性，使人们对其运动规律得到更确定的认识。但由于生理系统是非线性的，由于生命运动本身是综合性的，单纯的分析必有其限制，故就方法论而言，生物力学的特点应该是综合-分析相结合，即把不同层次上的一个一个“单元”（器官、组织乃至细胞等）从整体中孤立出来，进行分析；然后将分析的结果作为一个环节放到系统模型中去，综合而得整体的规律。也就是说，尽可能地将黑箱变成灰箱。60 至 70 年代的工作为生理功能的系统分析创造了条件。最近 Seguchi，冯元桢等^[19] 关于肺呼吸功能的系统分析即为一例。

3. 更富有生命气息 骨科医生早就知道骨折愈合固定时加力的方式、大小有关。因而推测骨组织的生长和吸收，受其内部应力场的控制。生物力学为此提供了实验证据和理性论证。近年来，Harris 的实验证明细胞的生长连接和运动都会产生应力。因此活组织的生长和它所受的应力有密切的关系。这是生物力学领域的一个新的前沿。

4. 更密切地与医学实践相结合 这方面内容很多，如假肢，人工脏器，创伤机理，药物对微循环、血液流变性质以及血管力学性质的影响，各种微创诊断技术等，都涉及很多力学问题。

下面列举几个方面的典型来说明当前生物力学的特点。

二、肺循环力学

作为运用生物力学方法定量地说明并预测器官功能的一个成功的典型，这里介绍冯元桢和他的实验室关于肺循环的研究。

60 年代后期冯元桢开始研究肺循环时，并无完整的肺血管形态的数据可资应用。他和生理学家 Sobin 合作，以猫肺为对象，从几何形态定量观测入手，按前述方法步骤，一步一步工作了 10 多年，到 1984 年完成了整个肺循环的压力-流量关系的研究，获得了和实验相符的理论结果。

表 1 猫肺毛细血管组织几何参数

ΔP	VSTR (%)	正六边形面积 (μ^2)	支柱直径 (μ)	柱间距 (μ)
6.3	90.94±1.94	239.51±27.06	5.25±0.83	10.21±0.30
6.8	88.81±2.10	275.34±37.80	6.22±0.56	10.34±0.99
7.3	91.16±1.50	256.53±45.58	5.35±0.80	10.60±0.89
10.3	90.16±1.84	202.08±43.34	5.01±0.82	9.15±0.91
14.3	90.59±2.12	193.25±63.07	4.74±1.02	8.99±1.38
18.3	90.43±2.64	203.54±38.75	4.96±1.11	9.24±0.51

表 2 猫肺动脉血管形态和弹性 ($p_A - p_{PL} = 10\text{cmH}_2\text{O}$)

序号	右肺分支数 N_n	直径 D_{on} (cm)	长度 L_n (cm)	表观粘度 μ_n (cp)	顺应性	
					α (10^4cm p_a^{-1})	β (10^{-4}p_a^{-1})
1	300,358	0.0024	0.0116	2.5	0.00463	1.928
2	97,519	0.0044	0.0262	3.0	0.00848	1.928
3	31,662	0.0073	0.0433	3.5	0.01407	1.928
4	9,736	0.0122	0.0810	4.0	0.02352	1.928
5	2,925	0.0192	0.151	4.0	0.02154	1.122
6	774	0.0332	0.272	4.0	0.02802	0.796
7	202	0.0533	0.460	4.0	0.03807	0.714
8	49	0.0875	0.819	4.0	0.09818	1.122
9	12	0.1519	1.426	4.0	0.4045	2.663
10	4	0.2486	1.187	4.0	0.6620	2.663
11	1	0.5080	2.500	4.0	1.353	2.663

表 3 猫肺静脉血管形态 ($p_A - p_{PL} = 10\text{cmH}_2\text{O}$)

序号	分支数 N_n	直径 D_{on} (cm)	长度 L_n (cm)	表观粘度 μ_n (cp)
1	282,733	0.0025	0.0086	2.5
2	86,241	0.0046	0.0247	3.0
3	26,306	0.0077	0.0496	3.5
4	8,024	0.0127	0.1545	4.0
5	2,348	0.0251	0.2380	4.0
6	656	0.0432	0.3810	4.0
7	171	0.0642	0.4950	4.0
8	46	0.1040	0.7610	4.0
9	13	0.1727	1.5120	4.0
10	4	0.3010	1.9240	4.0
11	1	0.4491	2.5000	4.0

I. 肺血管系统的几何形态

冯元楨和 Sobin^[20,21]用硅橡胶 (silicon elastomer) 灌注麻醉状态下的猫的肺, 肺泡压为 10cmH₂O, 灌注压分别为 15mmHg 和 25mmHg, 固化后观测肺毛细血管的形态。据此提出

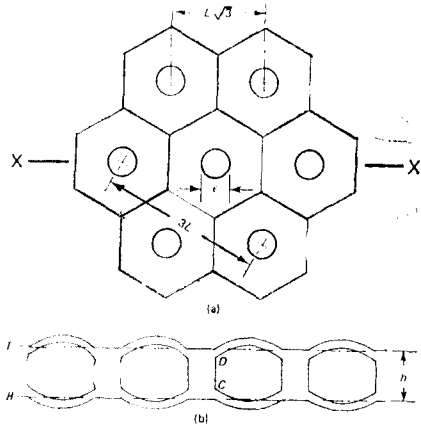


图3 肺毛细血管组织片层模型

了肺毛细血管组织的片层结构模型, 如图3所示。其形态可用三个参数表示: L 为正六边形长度; h 为片层厚度; ϵ 为支柱直径。另一个常用参数是泡间隔 (interalveolar spectrum) 血容量-组织体积比 (VSTR):

$$VSTR = 1 - (\pi/6\sqrt{3})(\epsilon^2/L^2) \quad (1)$$

测量结果见表1。

毛细血管组织两端与肺微动脉、肺微静脉相接。按 Strahler 分级制^[1], 与毛细血管连接的血管为1级; 两根 (或两根以上) 1级血管相遇形成2级血管; 一根1级血管和一根2级血管相遇亦为2级; 如此类推。颜荣次等^[22,23]用类似的方法测量了肺动脉和肺静脉血管树的形态, 其直径和长度值列于表2和表3。

此外, 还需知道肺毛细血管组织和微动脉、微静脉连接的形态, 以确定肺毛细血流的流程。庄逢源、颜荣次等^[24]用三种不同颜色的硅橡胶分别从肺动脉和肺静脉灌注猫肺, 切片后用体视学 (stereology) 方法得猫肺毛细血管组织平均直线长度、平均形态学长度以及最短路程分别为 $0.475 \pm 0.244\text{cm}$, $0.566 \pm 0.285\text{cm}$ 和 0.566cm 。

II. 肺血管的力学性质

冯元楨和 Sobin^[25]首先测量了肺毛细血管组织的弹性。实验表明, 在生理范围内肺泡间隔在其自身平面内形状几乎不变, 其厚度 h 则随跨膜压差 Δp ($= p - p_A$, p 为毛细血管内压, p_A 为肺泡压力) 而变化。图4是实验结果, 近似有

$$h = h_0 + \alpha \Delta p \quad (2)$$

h_0 和 α 为常数, 表4列出了猫、狗和人肺的 h_0 , α 值。

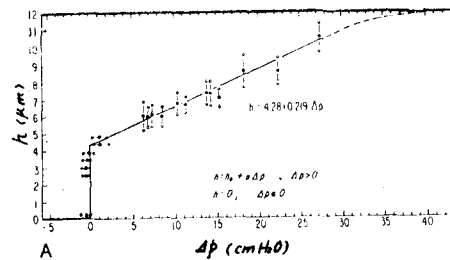


图4 猫肺毛细血管片层弹性

Sobin 和颜荣次等^[26,27]在不同压力下用 BaSO₄ 和硅橡胶从肺动脉和肺静脉灌注肺, 用 X 射线摄影, 然后用电视尺寸分析仪测量管径 D 的变化, 得

1) 参见: 冯元楨等 (程屏芬译), 有关肺循环研究的近期工作, 力学动态, 3 (1985): 1-11.

$$D/D_0 = 1 + \beta \Delta p \quad (3)$$

$$\Delta p = \begin{cases} p - p_{PL}, & \text{直径大于肺泡的血管} \\ p - p_A, & \text{直径小于肺泡的血管} \end{cases}$$

p_{PL} 为胸腔压力, p_A 为肺泡压力。猫肺各级肺动脉和肺静脉血管的 β 值列于表 2 和表 5。

表 4 肺毛细血管的 h_0 和 α 值

	$h_0(\mu\text{m})$	$\alpha(\mu\text{m}/\text{cmH}_2\text{O})$	$p_A - p_{PL}(\text{cmH}_2\text{O})$
猫	4.28	0.219	10
狗	2.5	0.122	10
	2.5	0.079	25
人	3.5	0.127	10

表 5 猫肺静脉血管顺应性 ($p_A = 0$)

序号	顺应性 $p_{PL} = -10\text{cmH}_2\text{O}$		顺应性 $p_{PL} = -15\text{cmH}_2\text{O}$	
	α ($10^{-4}\text{cm p}_a^{-1}$)	β (10^{-4}p_a^{-1})	α ($10^{-4}\text{cm p}_a^{-1}$)	β (10^{-4}p_a^{-1})
1	0.00482	1.928	0.00482	1.928
2	0.00887	1.928	0.00887	1.928
3	0.0148	1.928	0.0148	1.928
4	0.0331	2.080	0.0446	2.806
5	0.0430	1.469	0.0598	2.041
6	0.0528	1.092	0.0484	1.000
7	0.0785	1.092	0.0719	1.000
8	0.0810	0.724	0.0628	0.561
9	0.1346	0.724	0.1043	0.561
10	0.2346	0.724	0.1817	0.561
11	0.3504	0.724	0.2715	0.561

III. 肺毛细血管组织内的流动——片流 (sheet flow) 模型

肺毛细血管在肺泡间隔内形成密集的网络, 其两侧与肺泡相邻。根据形态观察, 冯元桢和 Sobin^[28,29] 提出了片流模型。据此, 肺泡间隔由两片平行的弹性膜和规则排列的支柱构成, 整个片层空间都是血液流动的通道。图 5 是管状网络和片流模型流谱的比较, 二者很相似。

取笛卡尔坐标系 $\{x, y, z\}$, 原点位于泡间隔中面, z 轴与膜平面垂直。速度场为 $\{u, v, w\}$ 。为考察血液在片层间的流动, 引进局部平均速度的概念。设

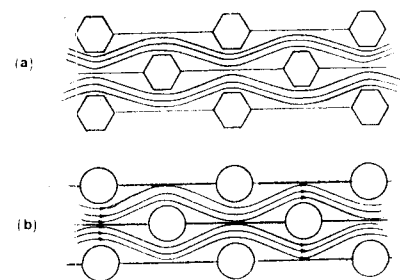


图 5 肺毛细血流片流模型 (b) 与管状网络模型 (a) 的流谱

$$\left. \begin{aligned} u(x,y,z) &= U(x,y) + u'(x,y,z) \\ v(x,y,z) &= V(x,y) + v'(x,y,z) \\ w(x,y,z) &= W(x,y) + w'(x,y,z) \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

$$\left. \begin{aligned} U(x,y) &= \frac{1}{Ah} \iint_{A(x,y)} dx' dy' \int_{-h/2}^{h/2} u(x',y',z) dz \\ V(x,y) &= \frac{1}{Ah} \iint_{A(x,y)} dx' dy' \int_{-h/2}^{h/2} v(x',y',z) dz \\ &\dots\dots\dots \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

$U(x,y), V(x,y), W(x,y)$ 是点 $(x,y,0)$ 附近某一体积内的平均速度。当 A 足够大时, $W(x,y) = 0, u' = v' = w' = 0$ 。

考虑一维情况, 并设片厚度 h 不变。此时流动阻力取决于片层几何形态 (h , 宽度 W_0 , ε , 柱间距 a , VSTR 等), 平均流动方向与支柱的夹角 θ , 血浆粘度 μ_0 , 红细胞比积 H , 红细胞直径 D_c , 细胞膜弹性模量 E_c , 血液密度 ρ , 脉动频率 ω , 平均流速 U 等。由量纲分析可得

$$\frac{h^2}{\mu_0 U} \nabla p = F \left(\frac{D_c}{h}, \frac{\mu_0 U}{E_c h}, Re, \frac{h}{2} \sqrt{\frac{\omega \rho}{\mu_0}}, H, \frac{W_0}{h}, \frac{h}{\varepsilon}, a, \text{VSTR} \right) \quad (6)$$

对肺毛细血流而言, $Re = \rho h u / \mu_0, (h/2) \sqrt{\omega \rho / \mu_0}$ 远小于 1, 可不计。冯元桢、李仁师和颜荣次^[30,32] 对此作了理论分析和模型实验, 证明有些因子是可以分离的,

$$\nabla p = -\frac{U}{h^2} \mu k \left(\frac{h}{W_0} \right) f \left(\frac{h}{\varepsilon}, \frac{\varepsilon}{a}, \theta, \text{VSTR} \right) \quad (7)$$

μ 为表观粘度,

$$\mu = \mu_0 F' (D_c/h, \mu_0 U/E_c h, H) \quad (8)$$

f 是几何摩擦因子, 李仁师给出了理论解, 并为颜荣次等的模型实验所证实, k 由模型实验确定。

为求血液在肺泡间隔片层中流动时的表观粘度, 颜荣次等^[32] 用柔性明胶颗粒模拟红细胞, 用硅橡胶液模拟血浆, 测量它们在肺泡间隔模型 (几何相似) 中流动时的阻力, 得

$$\mu = \mu_0 (1 + aH + bH^2) \quad (9)$$

a, b 随 D_c/h 变化。这样, 片流运动方程为

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial p}{\partial x} &= -\frac{\mu U}{h^2} k f_x \left(\frac{h}{\varepsilon}, \frac{\varepsilon}{a}, \theta, \text{VSTR} \right) \\ \frac{\partial p}{\partial y} &= -\frac{\mu V}{h^2} k f_y \left(\frac{h}{\varepsilon}, \frac{\varepsilon}{a}, \theta, \text{VSTR} \right) \end{aligned} \right\} \quad (10)$$

若设泡间膜无滤失且流动为定常, 则得连续方程

$$\partial(hU)/\partial x + \partial(hV)/\partial y = 0 \quad (11)$$

结合本构方程 (2), 可以求肺毛细血流的解。

进而忽略 k 和 f 随空间的变化, 并设 $f_x = f_y$, 则得

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} \right) h^4 = 0 \quad (12)$$

由此可得肺毛细血流压力-流量 Q 关系

$$\left. \begin{aligned} Q &= (1/C)[h_a^4 - h_v^4] \\ C &= 4\mu k f \alpha \bar{L}^2 / AVSTR \end{aligned} \right\} \quad (13)$$

h_a, h_v 分别为泡间隔在动脉和静脉端的厚度, A 为片层表面积, \bar{L} 为毛细血流平均流程。

IV. 肺血流阻力

在 I, II, III 的基础上, 可以计算整个肺循环的阻力^[33]。假定流动是定常的, 每一段肺血管里的流动可应用 Poiseuille 定律和血管压力直径关系求解。应用方程 (3) 可得

$$Q = \frac{\pi}{640\mu\alpha L} \{ [D_0 + \alpha p_{\text{进口}}]^5 - [D_0 + \alpha p_{\text{出口}}]^5 \} \quad (14)$$

考虑到较大血管中惯性力不可忽视, 在第 n 级末端应加一个压降 $(1/2)\rho(v_{n+1}^2 - v_n^2)$, 各级血管的 α 和 β 值见表 2 和表 3。

此外还需考虑肺血管分枝类型, 图 6 是两种典型分枝, b 型似乎更接近于实际情况。图 7 是肺血管血流阻力分布的理论结果。

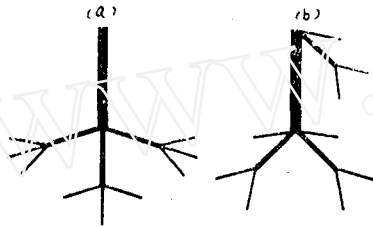


图 6 肺血管分枝模式

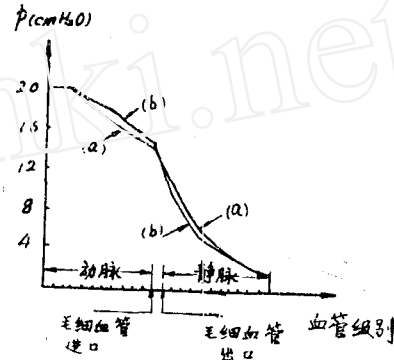


图 7 肺血流阻力分布 (理论结果)

V. 理论和实验比较

为检验上述理论, 将它和一系列动物实验的结果作了比较。

颜荣次等^[34]做了两种离体实验: ①保持肺静脉压 p_v 不变, 测 Q 随 p_a (肺动脉压) 的变化; ②保持 p_a 不变, 得 $Q-p_v$ 关系。图 8 和图 9 是理论和实验结果的比较。图 8 理论与实验相当一致; 图 9 理论曲线和实验结果趋势近似。差异原因在于 $p_v < p_a$ 时, 毛细血管被压瘪, 此时流动性状复杂。而回线的出现则说明压瘪过程和开启过程不一样。

除此之外, 冯元桢等还将按肺毛细血管片流模型算出的肺泡间隔血容量、血液在肺内流动时间等和 Permut, Maseri 等人的实验结果作了比较, 趋势一致。

冯元桢和他的实验室关于肺循环力学的研究是生物力学的一个成功的典型。它体现了生物力学的特点, 说明力学和生理学是如何一步步地结合起来的。他们穷 10 余年之心力, 做到这个程度, 其中甘苦很值得我们寻味。当然, 肺循环的研究还有很多事情要做, 比如肺血流动力学阻抗、肺动脉高压、加速度对肺血流的影响等等。而且现有工作限于猫肺, 如何扩展到人肺? 现在他们已着手研究人肺循环问题。颜荣次、陶祖莱、冯元桢等^[35]最近测量了人肺小动脉和小静脉血管的弹性。

(未完待续)