

“路漫漫其修远兮，
吾将上下而求索。”
——屈原

“不尽长江滚滚来”

陶祖莱

(中国科学院力学研究所, 北京 100080)

《医用生物力学》已经步入了第十六个年头,她在我国生物力学前进的道路上留下了深深的脚印。当此际,中国的生物力学也进入了一个新时期,受过良好的学科交叉训练的新一代,已经成为领军主流。可以预期,《医用生物力学》亦将以崭新的风姿展现於世人之前。

“不尽长江滚滚来”,20世纪60年代,生物力学因医学发展的需要而应运崛起。她服务於医学,而又推动医学的进步。诸如,人工关节、人工心瓣、人工肾、人工肺、假肢等的设计和制造,骨科(大)手术的个体化设计和预演,血管生物学(Vessel Biology),力学细胞生物学(Mechano-cytobiology)和分子生物力学(Moleculer Biomechanics)等新领域的出现,等等。从宏观到微观,从临床到基础,现代医学的方方面面都留下了生物力学的深深记印。於今,在组织工程(Tissue Eng.)、细胞工程(Cellular Eng.)、生物微系统(Bio-Mems)技术、生物功能材料(Functional Biomaterials)、生物分子设计和内源性药物开发、制备等前沿领域中,她已经崭露头角,并必将发挥大于目前人们所想象的作用。

三十余年来,生物力学已经由一股股涓涓细流汇成滚滚长河,融入生命科学的时代洪流之中。於今,生物力学已经成为生命科学的一个有机的组成部分,其学科范畴依然是:生命科学的原理和方法与力学的原理和方法相结合,认识生命过程的规律(定量),并用以维持、改善人的健康。但实际内涵已经发生了很大的改变,主要是:

1. 研究的对象从宏观向微观深入,与生命科学的进展同步。生物力学兴起阶段(20世纪60年代到80年代中期),以组织、器官为主要研究对象。冯元桢等关于活组织力学性质和肺微循环规律的研究,奠定了生物力学作为一门独立的分支学科的方法学基础;而组织、器官应力-生长关系的发现(冯元桢假说,1983),则揭示了物质运动的最基本形式——机械运动和最高级形式——生命运动的内在联系,从而使“力学应用于生物”进化为力学与生命过程有机结合——真正的生物力学。

20世纪80年代中后期以来,生物力学的发展进入了一个新的高潮,以动脉粥样硬化、血栓形成、癌细胞转移等为背景,以应力-细胞生长、细胞粘附及相关生物大分子相互作用等的研究为切入点,细胞、亚细胞结构、生物大分子等成为生物力学的主题。力学-化学耦合效应(Mechano-Chemical Effects)的揭示,将生物力学和生物化学、分子生物学有机地结合在一起。在这一方面,钱煦(S. Chien)、R. Nerem、D. E. Ingber、L. McIntire 等是杰出的代表。90年代中期以来,以细胞生物学、细胞工程、结构生物学和生物微系统技术的需求为背景,分子、细胞生物力学进入了单分子(Single Moleculer)、单细胞水平。

[收稿日期]2002-11-15

[作者简介]陶祖莱,男,研究员,博士生导师,中国生物医学工程协会常务理事、学术工作委员会主任,全国生物力学专业委员会主任

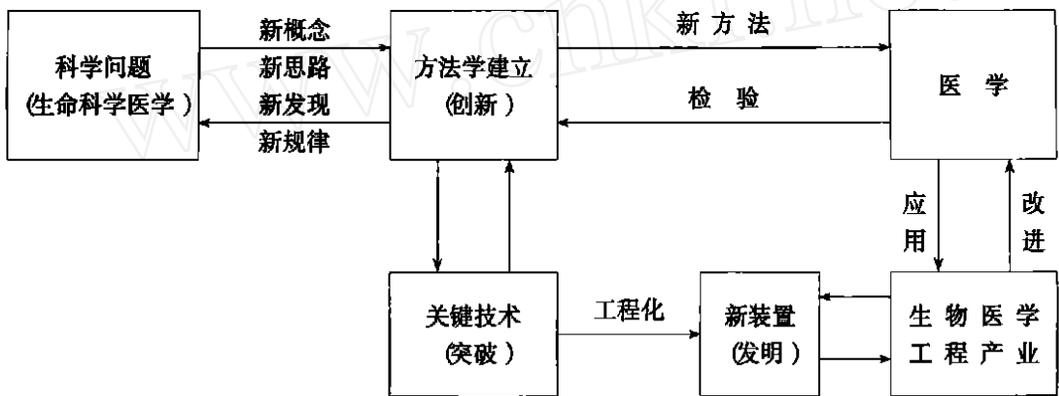
2. 方法学的建立是关键。在生物力学创始阶段,其方法学特点是力学的原理和方法与解剖学、组织学、生理学的原理和方法相结合;而随着研究对象从宏观向微观深入,今天的生物力学要求:力学-化学-物理学-细胞生物学-分子生物学,乃至信息技术、控制论方法的综合运用。在当今细胞、分子生物力学领域里,谁肯在方法学上下苦功夫,谁就能有所创建而位列这一领域的前沿。在这方面,鲍刚(G. Bao)、朱承(C. Zhu)、汪宁(N. Wang)、董澄(C. Dong)、聂书明(S. M. Nie)等为其佼佼者。

3. 认识世界和改造世界的辩证统一。

认识生物体(不同层次)结构-功能关系,目的是为了应用它来发展新的医疗方法和/或装置,以维持、改善机体的功能。在生物力学创建阶段,以认识生理(含病理生理)的规律为主;而 80 年代中后期以来,则更强调解决实际问题,在改造世界的过程中深化对世界的认识,并产生实际的效益(社会的和经济的)。这体现在两个方面:

(1) 生物力学和医学临床紧密结合。当代医学正进入以个体化医疗为特征的新时期,它要求用系统的观念,针对患者个体来设计医疗方案,并作预演和疗效预测;这要求生物力学(系统建模、定量分析)和医学临床密切结合。在这方面,骨科和创伤外科是先行领域,毛昭宪(Van Mow)、胡流源(Savi. Woo)等为其杰出代表。

(2) 生物力学和生物医学工程是一而二、二而一的系统整体。两者的关系可简示为下



4. 交叉 综合 融合

“问渠那得清如许,为有源头活水来”。生命科学,尤其是医学的实际需要,是生物力学创新的源头活水。生物力学的奠基人冯元桢先生对此十分强调。三十余年过去,一脉相承,但因时有异。如果说当初主要是‘你’(医学、医学界)提出问题,‘我’(生物力学)/‘我们’来解决;那么於今在相当程度上,是‘我’从不同的角度提出生命科学(医学)的问题,‘我’/‘我们’一起解决问题。这体现了学科交叉 结合 融合的发展过程。而这一点,正是我国生物力学的薄弱环节。如果不改变观念,在结合上下真功夫、苦功夫,我们将永远跟踪,而无缘问津前沿。

“不尽长江滚滚来”,如果说宏观向微观深入是 20 世纪生命科学进步的标志,那么,宏观与微观并进将成为 21 世纪生命科学的主流。生物力学的未来发展必将融入这一主流并推波助澜。这意味着:

1. 继续向微观深入。在未来 5~10 年内,分子生物力学将获得长足的进展,但应注意:

(1) 定位明确:为认识生物大分子结构-功能关系别开生面,但这不是生物力学的终极;

(2) 有限目标:寻求规律,寻求生命过程与分子事件的关联,以解决实际问题为度,不是盲目地追求什么‘分子机制’;

(3) 面向实际:除了基因治疗,药物分子设计外,生物微系统技术和生物功能材料(表面活性

组装技术等)的发展提供了更广阔的天地。这里,基本科学问题是:生物大分子与表面之间的力学-化学耦合作用(Mechano-Chemical Coupling)。

应该清醒地看到,在以经济为主导的现代物质文明社会里,科学已经被经济炒作得远远地偏离了自然。奥妙的‘微观’正是商业炒作的大好题材。因此,向微观深入,务以解决有限目标实际问题为度,切忌陷于盲目而当追‘新’族。

2. 宏观与微观相结合。这有两方面的意思:

(1) 认识细胞、组织、器官、(生理)系统乃至个体生理、病理过程与生物大分子作用的关系,建立关联,寻求规律,目的在于解决实际问题,而不在于追求分子机制。因为,任一层次的生命体都是高度非线性的复杂系统。非线性科学的一般原理告诉我们,对于同一外来作用,系统作出同一响应(应答)的内部途径和作用过程(机制)不是唯一的,而是多种多样的,是可变的。如果‘机制’不唯一,而且有相当大的可变异度,则必然丧失其普遍性;那么,‘机制’的追求究竟还有多大意义呢?同时,非线性系统的不可叠加性也注定了生命体各层次的规律具有不可或缺性。

(2) 宏-微观相结合,也是向微观深入的需要。当前分子生物学研究的都是处于特定介质体系中的孤立的生物大分子或大分子二元组合(如配体-受体、抗体-抗原等等),其行为和它在生命体(如细胞)内的行为不同。因为,从方法论而言,从系统整体中孤立出来的局部不等于处于系统整体之中的同一局部。所以,宏-微观结合实乃真正认识生物大分子在生命过程中的作用的必需。

这里,细胞作为生命活动的基本单元起着特殊作用,细胞生物力学/力学细胞生物学/细胞工程大有用武之地,孕育着新的突破。主要是:

亚细胞过程的力学-化学耦合作用,及其与机械信号传递、传导、转录、表达的关系;

亚细胞环境中生物大分子的力学行为和力学-化学耦合作用;

细胞力学行为与亚细胞过程的关系;

细胞-细胞之间、细胞-表面之间的力学-化学耦合作用(以血栓形成、肿瘤转移、炎症反应等医学需要和组织工程、生物功能材料、生物微系统技术等为背景目标);

力学环境对细胞发育、分化的影响及相关生物大分子的作用;

细胞力学行为与组胚发育(发育生物学)和组织构建(组织工程)的关系;

力学环境对生物学图式(Biological Patterns)形成的作用,等。

3. 宏观:上升的螺旋。

从细胞、组织、器官、(生理)系统到个体,任一层次的生命体都是结构复杂的、多层次的巨系统,不仅内部存在着多尺度、跨尺度的相互作用,和多种运动形式的耦合;而且,系统内部和外部环境之间存在多种(多重)形式的物质、能量和信息的交换。只有这样,系统才能维持其稳态;而“生命在于稳态的维持之中”(N. 维纳)。显然,对于这样的高度非线性系统,“整体大于局部之和”(亚里士多德)。试图通过对构成系统的各个局部的认识的积累来把握系统整体,那是缘木求鱼。整体主导下的综合-分析,基于局部分析的系统整合,这是真正认识生命运动的必由之路。

因此,以组织、器官、系统乃至个体为对象的宏观生物力学将得到进一步的发展。但这决不仅仅是已有知识的延拓,而是螺旋的上升。这主要体现在:

(1) 以器官力学为核心,综合(主导)组织力学研究,并将生理系统动力学推进到一个新的高度。

这里,有一个思路的转变。早期生物力学的思路是:组织-器官-系统(生理)。所遵循的方法论原则是:“整体由局部构成”。但实际上这条路非常繁难,除了少数情况外,往往难以走通。然而,正是由于过去数十年以组织力学为基础的研究积累,加上信息技术、医学影像技术和生物

技术等的飞速发展,使我们有可能以人体生理系统的核心环节——器官为突破口,以器官力学为主导,带动未来(5~20年)宏观生物力学的发展。它有两个目标:

认识器官生理(病理)的定量规律。为此,需要一方面以器官为整体背景,考察作为其组元的活组织的力学行为,并将它和离体的组织力学性能联系起来,进而建立有限功能目标的器官力学模型(功能为主导的简化结构模型);另一方面,把它放在相关的生理系统之中,以考察器官-(特定的生理)系统、器官-器官之间的相互作用的动力学规律。至於器官力学的研究对象,当前主要是:骨-关节系统;脊柱系统;心脏-血管系统;肺-呼吸系统;等等。

为器官生物工程(组织/器官工程)的发展提供科学基础,解决相关的关键技术,提供新的技术装备。

世纪之交,日本《产业竞争力振兴委员会》提出的战略研究报告里,将生物工程(注:不限于 Biotechnology)列为四大推动力之一。在这一方面,他们认为“在以基因组技术为核心的分子生物学领域里,美国的优势是不可动摇的”。因此,日本的重点是“器官生物工程”,其战略目标是:“2015年,(器官生物工程)产业化技术(Industrial Technology)领先於世界”。

在这两个方面,应力-生长关系都是器官力学的活的灵魂。

(2) 生物力学的原理和方法融合於医学临床之中,推动个体化医疗的发展。主要是:

系统建模、定量分析和临床医学结合,为个体化医疗提供技术平台。骨科、口腔、创伤外科和康复工程等是先行领域,我国生物力学工作者应及早进入角色;

应用生物力学的原理和方法,对有关的医疗方法和装置(如介入治疗等)进行客观的审视、评估,并作改善。

等等。

(3) 力学方法和控制论方法相结合。

在器官(含组织)、(生理)系统、人体个体的层面上,生物力学要真正解决实际问题,必须把力学的方法和控制论的方法结合起来。前者长於分析,所得结果确定性强,且具有普遍性(理性);但其方法论基础是“局部构成整体”,完全用它来解决生命问题显然是片面的、不够的。后者着眼于所研究对象的整体行为,而认为具体结构无关宏旨,因而,特别适合于研究复杂系统。但缺点是带有一定的主观任意性;而且模型的建立,因功能目标而异。二者结合,优势互补,相得益彰。

综言之,在生物力学的未来发展中,力学的概念、原理和思维方式将发挥越来越重要的作用,而力学的具体方法、技巧,则居于次要地位。经典的、完美的力学形式,只有在极少数特例中,才有可能出现。

“不尽长江滚滚来”,20世纪60年代,生物力学和生物医学工程(Biomedical Engineering, BME)几乎同时崛起。除了医学的需要外,医疗器械(Medical Devices, MD)产业发展的需求是另一个重要动因。作为产业,医疗器械的发展已有百年的历史,本质上它是工程技术应用于临床医学。但随着航天技术、电子技术、计算机技术、信息技术、材料科学等的迅速发展,大量高新技术向医学潮涌而来。在这种形势下,仅仅是‘工程技术应用于医学临床’不能满足需要,必然导致工程科学与医学科学的有机结合,生物医学工程应运而生。医疗器械产业的结构亦发生了质的变化,演变为生物医学工程产业。

生物力学是生物医学工程的一个组成部分,必然具有工程科学的共性。主要是:

发明和发现并重。20世纪90年代,创新能力(Innovation Power)已经成为发达国家 BME 产业技术进步的标志,也是现代 BME 企业竞争力的根本所在;而这正是我国 BME 产业的薄弱环节。中国的生物力学(生物力学工程)应及时为此作出努力;

‘Engineering’本来就具有经济的涵义。以最低的成本实现预定的目标,是工程先进性的

重要指标。生物力学、生物医学工程应以医疗费用的控制为己任,这一点对我国尤为重要。

21 世纪,医学正面临着重大的变革。它必将导致生物力学和医学工程方向性的变化。

医疗费用恶性膨胀引起的全球性的医疗危机必然导致医学目的(GOM, Goals of Medicine)的调整。未来医学发展的优先战略,将从以征服疾病为目的的高新技术追求,调整为“预防疾病和损伤,维持和提高健康”。这一转折,必将成为生物医学工程和生物力学未来发展的重要导向。对于医学工程来说,‘亚健康’状态的检测、辨识和调整是首要的重大课题。这需要生物力学(尤其是生理系统动力学等)、生物电子技术、信息技术等的结合。

现代社会流行病谱的改变(70%以上为心-身失调所改)导致医学模式的转变,即从生物医学-生理-心理-社会三结合的医学模式。促进、推动医学模式转变的进程,是21世纪医学工程、生物力学工程的历史责任。这里,必然面临科学方法论基础的难题。(广义)生物力学方法与知识工程、经验表达技术结合将发挥重要的作用。

综言之,在医学的未来变革中,生物力学(生物力学工程),有着广阔的发展空间。关键在于:在不断地否定自我的过程中,重新塑造自我;而不是以我已有之长来取我所好。

“不尽长江滚滚来”。生物力学之所以能在20世纪60年代兴起,还因为由航空、航天工程带动的连续介质力学已趋成熟,为生物力学提供了必要的力学基础。然而,生物力学的研究也给力学本身提出了一系列新问题。例如,连续性假设如何用于多层次结构的生物体?由于生物的生长,生物体内的质点是可以‘新生’,亦可消亡的,怎样规范?等等。最近,冯元桢先生为使连续介质力学适应研究生物世界的需要,提出了三条公理。并用离散的事件关联来建立宏观的力学作用和基因表达之间关系(《纪念周培源诞辰一百周年科学论坛》P. 14, 2002. 7),为力学原理和方法应用于生物大分子作了有益的探索。当然,这仅仅是开始,适用于分子生物力学的力学方法,还有待于有志者在实践中创建。以力学的思维为构架,力学方法与信息论相结合,可望起重要作用。

不仅如此,真正的宏-微观结合更面临着现代科学方法论基础的危机。按照科学的常规,通常把比研究对象时-空特征尺度小得多的事件层面作统计平均,低层次事件的作用以系统‘内秉’参数的形式出现。在此过程中,‘低层次’中高强度、小概率事件必然被统计所淹没;另一方面,对于比研究对象时-空特征尺度大得多的“背景”,则忽略其本身的变化,归纳为若干恒定的或按规定规则改变的初、边界条件。这种方法在正常状态下,是卓有成效的。然而,当非线性系统处于某种状态(亚临界状态)的时候,‘低层次’高强度小概率事件,和/或‘高层次’背景涨落都可能触发系统的突变。对此,现有的科学方法、原理、范式均无能为力。对生物力学(乃至生命科学)来说,这意味着‘灾变’是不可预测的(现代科学范式内)。

总之,对于科学来说,已知的世界比未知的世界小得多得多得多。“路漫漫其修远兮,吾将上下而求索”。这是一切真正的科学探索者的共同道路,亦是其生命价值的体现。

“不尽长江滚滚来”,这是自然的规律,也是历史的必然。当此际,让我们向以冯元桢先生为代表的、大力推动我国生物力学发展的生物力学的开创者们致敬,“但愿人长久,千里共婵娟”;向艰难创业的我国第一代生物力学工作者致意,“东隅已逝,桑榆未晚”,勉为未竟之业传薪播火。

“不尽长江滚滚来”,对于继往开来、身居当今中国生物力学发展主流之中的新一代,则请记取荀子的一段话:“无冥冥之志者,无昭昭之明,无昏昏之事者,无赫赫之功”。我们深信,经历了“衣带渐宽终不悔,为伊消得人憔悴”的努力之后,必能达于“独上高楼,望尽天涯路”的境界。

至于刚刚投身、或将要进入生物力学、生物医学工程的年轻人,则谨以印度伟大诗人泰戈尔的诗以赠:“我不能选择最好的,是那最好的选择我”。但亦请记住:“好东西从不独来,它总是伴着所有的东西一起来”(《飞鸟集》)。