arXiv:2303.03404v1 [cs.CE] 6 Mar 2023

# 人红细胞的无应力状态：可迁移红细胞模型的数据驱动推断

Lucas Amoudruz[1,2], AthenaEconomides[1,2],
GeorgiosArampatzis[1,2],和 Petros Koumoutsakos*[1,2]

[1]计算科学与工程实验室，苏黎世联邦理工学院，苏黎世，CH-8092，瑞士。[2]哈佛大学工程与应用科学学院，美国马萨诸塞州剑桥，邮编 02138。

2023年3月8日

**摘要**

红细胞（RBC）的无应力状态（SFS）是标定计算模型的基本参考构型，但目前仍未明确。现有实验方法无法在不影响细胞力学性质的情况下测量其无应力状态，而计算假设则一直存在争议。在此，我们提出了基于数据推断的红细胞无应力状态形状和黏弹性估计。我们采用来自单细胞实验的数据，其中包括平衡形状、拉伸细胞以及初始拉伸红细胞的松弛时间测量。层次贝叶斯模型考虑了这些实验和数据异质性。我们首次量化了红细胞的无应力状态，并据此提出了一种可迁移红细胞（t-RBC）模型。通过预测推断过程中未见过的实验条件，展示了所提出模型的有效性，包括剪切流中翻滚与坦克履带式运动细胞之间转变的临界应力。我们的研究结果表明，所提出的 t-RBC 模型能够以前所未有的精度预测血流，并量化预测的不确定性。

## 引言

红细胞（RBC）是血液中至关重要的组成部分，负责将氧气输送到人体全身。在穿过微循环时，红细胞会发生高度非线性变形，这些变形由

*petros@seas.harvard.edu

其黏弹性 [2]所适应。这些性质主要由红细胞膜的结构决定。红细胞膜由锚定在蛋白质网络（细胞骨架）上的脂质双层构成，并包裹着黏性溶剂（血红蛋白）。红细胞膜和血红蛋白都被视为不可压缩。细胞骨架和细胞膜的脂质双层提供弹性阻力，以抵抗局部剪切、拉伸和弯曲。过去二十年来，人们提出了许多红细胞膜数学模型，旨在解释复杂现象，并通过参数探索和系统优化补充实验研究 [3]。

当前最先进的红细胞模型会考虑细胞膜相对于某一状态的剪切变形；在该状态下，细胞膜的面内弹性能为零，即无应力状态（SFS） [4, 5, 6, 7, 8, 9]。Fischer 的实验结果证明了非球形无应力状态的存在：他发现红细胞膜具有形状记忆 [10],；Dupire 等人 [11], 则指出，形状记忆可以解释细胞在剪切流中的某些动力学转变。˘Svelc 和 Svetina [12] 提出了一种分析方法，用于比较给定无应力状态形状下细胞骨架在微量移液管中的变形与实验测得的变形 [13], ，但并未根据实验数据推断无应力状态。此外，目前的实验方法无法在不影响细胞力学性质的情况下直接测量其无应力状态（见 Lim H. W. 等人 [4] 第 2.3.3 节及其中的参考文献）。因此，先前的研究采用预先设定的无应力状态进行了参数研究。这类标定会影响红细胞的动力学，因此在比较计算数据与实验数据时至关重要 [14, 6, 7, 15, 4]。越来越多的实验和模拟证据表明，膜骨架的无应力状态既不是双凹静息形状，也不是球壳 [6, 7, 15]。目前普遍认为，无应力状态是一种扁椭球状壳，其表面积与红细胞相同，但体积更大；不过，无应力状态的确切形状仍未明了 [14, 6, 7]。

多项计算研究通过参数化调查，量化了静态和动态条件下 SFS 对红细胞响应的影响 [16, 4, 15, 6, 7, 17]。研究表明，SFS 的标定形状会显著影响对简单剪切流中红细胞动力学的预测。具体而言，计算研究 [6, 7] 表明，SFS 不仅会改变区分翻滚与坦克履带式运动的临界剪切速率，还会影响红细胞在临界剪切速率下的细胞膜运动。Peng 等人 [7] 寻找了一系列 SFS，使其能够同时再现单个红细胞的双凹静息形状，以及它们在简单剪切流中的动力学。他们的研究结果表明，与双凹圆盘相比，更接近球体的 SFS 不仅更接近实验测得的临界剪切应力，还能在坦克履带式运动过程中保留实验观察到的双凹形 [11]。这一发现与先前的计算研究相反。因此，Peng 等人 [7]设想，低剪切速率下的红细胞动力学或许有助于量化 SFS。

我们通过对健康人群中 SFS 及其潜在变异性进行数据驱动的推断，补充了上述研究

红细胞。我们采用分层贝叶斯推断，整合来自多个实验来源和条件的数据，并生成一种数据驱动的概率红细胞模型，在其预测中纳入建模和实验不确定性 [1]。该模型的结构体现了 [18]红细胞弹性性质的变异性。不同于 Economides 等人近期开展的研究[1], （其中红细胞模型被视为具有任意预定义 SFS 的“黑箱”），我们在此针对每个感兴趣的量开展全局敏感性分析。在推断过程中排除惰性因素，以降低计算成本，并避免对后验分布进行采样时产生数值伪影 [19]。贝叶斯推断所需的高计算成本通过采用神经网络（NNs）作为红细胞模型输出的模拟器而得到缓解。该方法能够同时推断所采用红细胞模型中的所有材料性质。具体而言，我们根据红细胞处于平衡状态时的实验数据，推断 SFS（以其约化体积参数化）、剪切性质（包括线性和非线性分量）以及弯曲模量 [20], ，以及处于拉伸状态时的实验数据 [21, 22]。此外，根据红细胞伸长后的松弛实验，推断细胞膜黏度 [23]。

我们将完全校准模型的预测与来自未参与推断的复杂流动条件下的实验数据进行对比验证。具体而言，校准模型能够捕捉在微管中流动的红细胞的速度和伸长 [24], 简单剪切流中红细胞的坦克履带频率（TTF）和倾斜角 [25], 以及最重要的——剪切流中红细胞从翻滚转变为坦克履带式运动时的临界剪切应力 [26]。我们的研究结果首次证明了所推断模型的可迁移性：无需针对具体问题进行调参，该模型便能够预测未参与推断的复杂流动构型。

# 方法

## 红细胞模型

我们将红细胞膜建模为一个表面，其动力学演化由脂质双层的弯曲阻力、细胞骨架的剪切弹性和扩张弹性，以及细胞膜黏度决定。红细胞的剪切弹性和扩张弹性在其 SFS 状态下达到最小值，但这一状态尚不明确。弯曲阻力由以下能量描述

$$U_{bending} = 2\kappa_b \oint H^2 dA, \tag{1}$$

其中，积分是在细胞膜上进行的， $\kappa_b$ 是弯曲模量，$H$ 是细胞膜的平均曲率。面内弹性能体现了细胞骨架的剪切弹性和扩张弹性，

$$U_{in-plane} = \frac{K_\alpha}{2} \oint \left(\alpha^2 + a_3\alpha^3 + a_4\alpha^4\right) dA_0 + \mu \oint \left(\beta + b_1\alpha\beta + b_2\beta^2\right) dA_0, \tag{2}$$

其中，积分是在SFS表面上进行的， $\alpha$ 和 $\beta$ 分别是细胞膜的局部扩张应变不变量和剪切应变不变量， $K_\alpha$ 是膨胀弹性模量， $\mu$ 是剪切弹性模量，系数 $a_3$、 $a_4$、 $b_1$和 $b_2$ 是控制细胞膜在大变形下非线性的参数 [4]。

细胞膜被离散为由 $N_v$ 个顶点组成的三角形网格，其位置为 $\mathbf{r}_i$，速度为 $\mathbf{v}_i$，质量为 $m$， $i = 1, 2, ....., N_v$，并根据牛顿运动定律演化。式（1）所述的弯曲能按照 J¨ulicher [27], Bian 等人 [28] 的方法离散化，面内能则按照 Lim H. W. 等人的描述计算 [4]。这些能量项产生的力由能量相对于粒子位置的负梯度给出。细胞膜黏度通过三角形网格中共享一条边的粒子之间的成对作用力进行建模。粒子 $j$ 对粒子 $i$ 施加的黏性力为 [29]

$$\mathbf{f}_{ij}^{visc} = -\gamma \left(\mathbf{v}_{ij} \cdot \mathbf{e}_{ij}\right) \mathbf{e}_{ij}, \tag{3}$$

其中， $\gamma$ 为摩擦系数， $\mathbf{v}ij = \mathbf{v}_i - \mathbf{v}j$ 和 $\mathbf{e}ij$ 是从$\mathbf{r}_i$ 指向$\mathbf{r}j$的单位向量。细胞膜黏度与摩擦系数呈线性关系， $\eta_m = \gamma\sqrt{3}/4$。最后，通过能量惩罚项施加约束，以保持细胞膜的面积和细胞质的体积，

$$U_{area} = k_A \frac{(A - A_0)^2}{A_0}, \quad U_{volume} = k_V \frac{(V - V_0)^2}{V_0},$$

其中， $A_0$ 和 $V_0$ 分别是细胞静止状态下的面积和体积， $A$ 和 $V$ 分别是细胞的面积和体积。系数 $k_A$ 和 $k_V$ 根据经验选取，其数值足够大，以确保红细胞的细胞膜面积和体积守恒。有关能量离散化的更多细节请参见补充材料。

红细胞的SFS通过其约化体积进行参数化 $v$，即SFS的体积与具有相同面积的球体体积之比。根据Lim H. W. 等人 [4], ，以球体为参考状态，通过最小化具有弯曲阻力、剪切和膨胀弹性能的细胞膜能量，获得SFS。SFS的面积被约束为健康红细胞的面积，而体积则通过约化体积进行参数化 $v$ （即体积与具有相同面积的球体体积之比）。当 $v$ 从0.65变化至1时，该过程分别在低、中、高约化体积下产生双凹形状、扁球体和椭球体（图1）。需要指出的是，在红细胞模型中，约化体积的取值是任意选择的，因此会影响其动力学。

控制红细胞力学的参数包括 SFS 的约化体积 $v$、剪切模量 $\mu$、剪切硬化系数 $b_2$、弯曲模量 $\kappa_b$ 和膜黏度 $\eta_m$。这些参数根据我们将在接下来的章节中介绍的实验数据集进行校准。模型的其余参数设定如下：膨胀弹性模量设为 $K_\alpha = \mu$；剪切能中的非线性系数

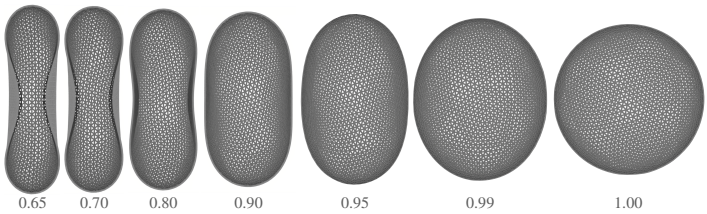


图 1：不同约化体积 $v$ （标注于各形状下方）对应的 SFS 形状。所有形状均绕水平轴轴对称。

的表达式设为 $a_3 = -1$、 $a_4 = 8$ 和 $b_1 = 0.7$ [4]；细胞的面积和体积分别固定为 $A_0 = 135\,\mu\mathrm{m}^2$ 和 $V_0 = 94\mu\mathrm{m}^3$， [20]。

## 红细胞的异质数据与概率模型：t-RBC

我们采用分层统计框架，将来自三种实验条件的七组实验数据与计算模型联系起来。第一组数据对应 Evans 和 Fung [20] 报告的单个细胞处于平衡状态时的直径 $D$、最大厚度 $h_{max}$ 和最小厚度 $h_{min}$ 测量值。第二组和第三组数据是红细胞被两颗微珠拉伸时的两个主直径测量值。微珠附着在细胞边缘两侧相对的位置，并沿相反方向受到大小为 $F_{ext}$ 的力。Mills 等人 [21] 和 Suresh 等人 [22] 报告了细胞的两个最大主直径 $D_{ax}$ 和 $D_{tr}$ 随拉伸力大小 $F_{ext}$ 的变化情况。其余数据集由 Hochmuth 等人 [23] 收集，来自初始拉伸后逐渐恢复至平衡形状的红细胞。这些数据集包含在固定时间间隔测得的细胞两个主直径之比 $D_{ax}/D_{tr}$ 。

我们假设，每个数据集都是随机变量$\boldsymbol{y}_{\alpha\text{的一个实现，}\,i}$（称为可观测量），其中 $\alpha$ 表示实验条件（平衡、拉伸或松弛），而 $i$ 表示数据集的索引（为简化记号，本节余下部分省略这些索引）。t-RBC模型将计算模型及其参数与可观测量的概率分布联系起来。t-RBC模型的结构以有向无环图（DAG）的形式表示，如图2所示。我们区分计算模型的参数 $\boldsymbol{\vartheta} = (v,\ \mu,\ \kappa_b,\ b_2,\ \eta_m)$ 与误差模型的参数（下文将予以说明），例如标准差 $\sigma$。此外，我们还引入超参数 $\boldsymbol{\psi}$ ，下文将进一步讨论。

t-RBC模型的层级结构体现了两个层次的不确定性。首先，每个数据集 $i$ 的计算参数 $\boldsymbol{\vartheta}_i$ 均从由超参数 $\boldsymbol{\psi}$, $p(\boldsymbol{\vartheta}_i \mid \boldsymbol{\psi})$ 参数化的分布中抽取，以表示细胞特性的变异性。这种变异性源于

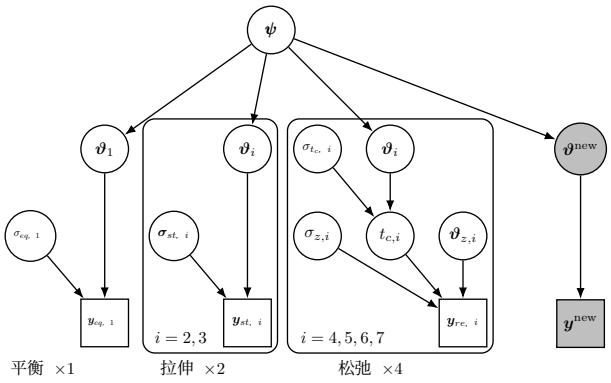


图 2：t-RBC模型的结构，以有向无环图的形式呈现。矩形和圆形节点分别表示观测量和未观测量。箭头表示变量之间的因果联系。圆角矩形会根据每种情况的数据集数量重复出现。阴影节点不属于推断的一部分，用于预测推断阶段未使用的构型。

细胞（来自不同供体）、细胞的年龄以及不同的实验条件。其次，对于每个数据集，假设可观测量围绕计算模型的输出呈正态分布。第二层不确定性反映了测量误差以及计算模型的不准确性。针对每种实验条件，分别使用参数对测量误差进行建模， $\sigma$ 如图所示。 2。我们注意到，在松弛实验中，我们引入了一个中间变量，$t_c$即细胞的松弛时间。这一补充简化了推断过程，因为实验中红细胞的初始形状未知。因此，我们假设 $t_c$ 仅取决于红细胞参数，而与细胞的初始形状无关。基于这一假设，可以从计算模型中估计 $t_c$ ，初始形状可任意设为拉伸形状。随后，数据被建模为速率为 $t_c^{-1}$的指数衰减，并包含 $\vartheta_z$中的其他参数。随机变量之间的确切依赖关系详见补充材料。

## 计算模型的离线代理模型

针对每种实验条件（细胞平衡、拉伸和松弛）对计算模型进行评估，尽管得益于 Mirheo 的高性能实现而相对快速，但对于对上述 t-RBC模型进行贝叶斯推断而言，计算成本仍然很高。因此，在贝叶斯推断过程中，我们用离线代理模型替代计算模型。

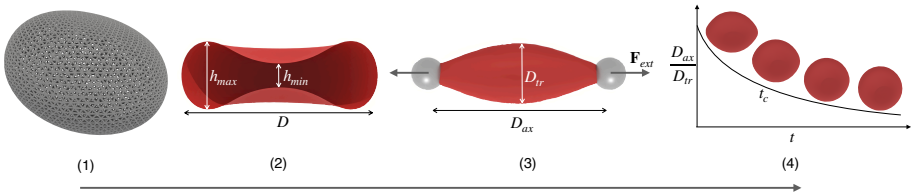


图3：用于计算一组参数 $\boldsymbol{\vartheta}$ 下所有实验结果的模拟序列。(1) 生成 SFS 网格，这是后续所有模拟所必需的。(2) 生成平衡形状。(3) 拉伸平衡细胞。(4) 松弛拉伸细胞。

该代理模型由三个神经网络组成，每个实验条件对应一个神经网络；它们以计算参数 $\boldsymbol{\vartheta}$ （对于拉伸情况，还包括拉伸力大小 $F_{ext}$ ）作为输入，并输出计算模型的可观测量（（$D$、$h_{min}$、$h_{max}$）对应平衡情况，（$D_{ax}$、$D_{tr}$）对应拉伸情况，以及 $t_c$ 对应松弛情况）。每个神经网络由三个隐藏层组成，每层包含 32 个神经元，并采用双曲正切激活门。训练数据是在代理模型输入空间中均匀分布的 50’000 个样本上生成的。随后，使用图 3 中所述的过程，利用计算模型计算相应的可观测量值。然后，使用这些样本对神经网络参数进行训练（分别划分为 80% 的训练集和 20% 的验证集），以最小化神经网络与计算模型之间的均方误差。训练采用 Adam优化器，并使用早停来避免过拟合。代理模型的预测精度见补充材料。

# 结果与讨论

## 贝叶斯推断

我们利用分层贝叶斯推断，根据合并后的实验数据集推断红细胞模型的参数。我们采用贝叶斯退火序贯重要性抽样（BASIS） [31], ——一种无偏的过渡马尔可夫链蒙特卡洛方法（TMCMC） [32]——对参数的后验分布进行采样。这种采样方法不依赖模型相对于参数的梯度。在这种情况下，似然恒定的区域会导致采样效果不佳 [33]。因此，我们剔除了在相应实验条件下不起作用的参数。我们在补充材料中对模型输出相对于参数进行了灵敏度分析。结果表明，本研究选取的三个实验案例相互补充，有助于推断细胞参数：平衡形状对 $v$ 和 FvK 敏感（其中

FvK $= \mu A_0/4\pi\kappa_b$ 是 F¨oppl-von K´arm´ann 数），拉伸细胞的直径主要随 $\mu$ 和 $b_2$ 变化（在拉伸力较低时，也随 $v$ 和 FvK 变化），而弛豫特征时间对 $\mu$ 和 $\eta_m$ 敏感。

t-RBC模型的参数按照补充材料中的描述，使用Korali框架进行采样 [34]。红细胞参数的后验分布 $p(\boldsymbol{\vartheta}^{\mathrm{new}} \mid \boldsymbol{d})$ 如图4所示，相应的均值、中位数、最大似然（ML）和最大后验概率（MAP）值列于表1中。由于数据集的异质性，所有分布都有明显的峰值，但在MAP值附近存在相对较大的不确定性。

推断得到的剪切模量均值为 $\mu = 4.99\mu\mathrm{N\ m^{-1}}$，处于先前研究所采用数值的范围内：6.3 $\mu\mathrm{N\ m^{-1}}$ [35, 36]、2.42 $\mu\mathrm{N\ m^{-1}}$ [37]、4.5 $\mu\mathrm{N\ m^{-1}}$ [38]。同样，推断得到的弯曲模量与先前研究中采用的数值一致（$\kappa_b = 2.4 \times 10^{-19}$J [35]、$4.8 \times 10^{-19}$J [36],$1.43 \times 10^{-19}$J [37]、$3.0 \times 10^{-19}$ J [38]）。此外，推断得到的细胞膜黏度接近W¨alchli等人发现的数值 [39]（0.63 Pa s µm），也接近Hochmuth等人发现的数值 [23]（$0.6 - 0.8$ Pa s µm）。参数 $b_2$ 高于Lim H. W. 等人研究中的数值 [4]（$b_2 = 0.75$）。然而，后一项研究中的细胞变形很可能小于用于推断的细胞拉伸实验中的变形。

根据这些实验数据集推断得出的 SFS 约化体积平均值约为 $v = 0.94$，这表明 SFS 更可能呈扁球形，而非双凹形。该数值接近先前研究中采用的数值（$v = 0.95$ [5]，$v = 0.96$ [9]，$0.90 \leq v \leq 0.998$ [7, 8]，$v = 0.997$ [6]）。此外，贝叶斯推断得到的数值范围与 Lim H. W. 等人 [4], 的结论一致；他们指出，为了重现通过改变细胞膜脂质双层弯曲性质时观察到的口形红细胞—盘形红细胞—棘形红细胞（SDE）序列，需要满足 $0.925 \leq v \leq 0.976$。类似地，Geekiyanage 等人 [40] 认为，要得到 SDE 序列，SFS 的约化体积应约为 $v = 0.94$ 。值得注意的是，Lim H. W. 等人 [4]的结果是在预先设定细胞膜力学性质的情况下得到的，而在本研究中，细胞膜的力学性质与 SFS 约化体积是同时推断的。此外，基于 SDE 序列推断 SFS 约化体积的研究，并未考虑红细胞在动态流动条件下的动力学 [4, 40],

随后，使用用于推断的实验数据集对推断参数进行检验。图5 展示了t-RBC模型在每种实验条件下针对一个数据集所作的预测。预测所用的参数取样自概率分布 $p(\boldsymbol{\vartheta}_i \mid \boldsymbol{d})$，其中 $\boldsymbol{d}$包含用于推断的七个数据集。在所有情况下，实验数据都落在 t-RBC模型给出的可信区间内。

## 模型泛化

与逐一方法不同，这是一种常用于验证红细胞模型的做法 [41, 42, 35], 我们测试经校准模型的预测准确性

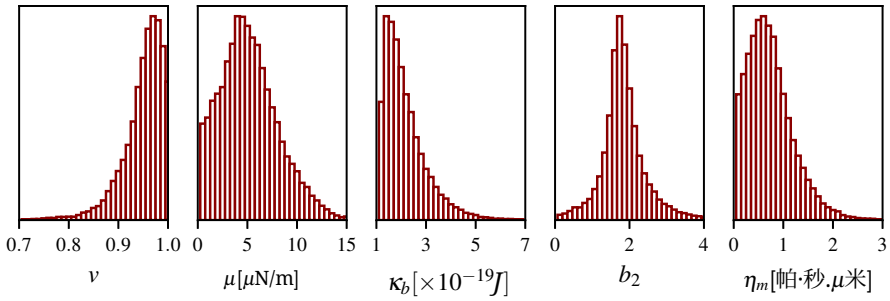


图4：RBC参数的后验分布 $p(\boldsymbol{\vartheta}^{\text{new}} \mid \boldsymbol{d})$。由于变量相互独立，因此仅显示边缘分布。

| | mean | 中位数 | ML | MAP | 标准差 |
|---|---|---|---|---|---|
| $v$ | 0.94 | 0.95 | 0.96 | 0.96 | 0.04 |
| $\mu$ | 4.99 | 4.68 | 4.60 | 4.60 | 2.24 |
| $\kappa_b$ | 2.10 | 1.85 | 1.46 | 1.46 | 0.93 |
| $b_2$ | 1.84 | 1.73 | 1.69 | 1.69 | 0.82 |
| $\eta_m$ | 0.69 | 0.62 | 0.66 | 0.66 | 0.46 |

表 1：基于所有实验数据集的参数后验分布统计信息。参数 $\mu$、 $\kappa_b$ 和 $\eta_m$ 分别以 μN m$^{-1}$、 $1 \times 10^{-19}$ J 和 Pa·s μm 表示。

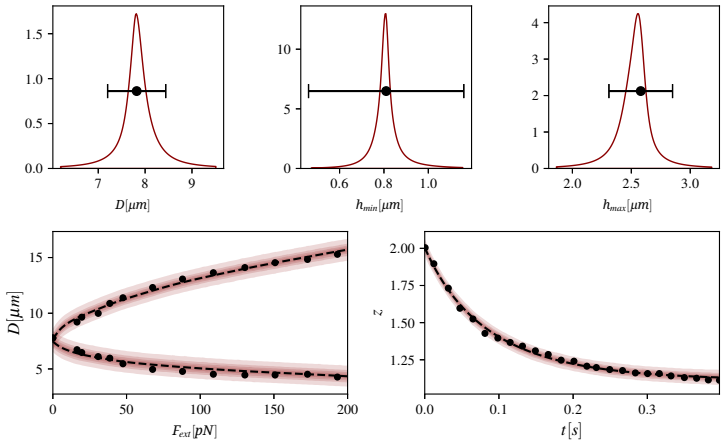


图5：t-RBC模型对单细胞实验的前向预测。上：平衡细胞的直径（左）、最小厚度（中）和最大厚度（右）的概率分布。符号和误差线表示 Evans和Fung 报告的测量值及相应的标准差 [20]，。下左：细胞直径随拉伸力大小的变化。平均预测（虚线）以及 Mills等人 的实验数据 [21] （符号）。阴影区域表示预测的50%、75%、90%和99%可信区间。下右：初始拉伸的红细胞的细胞直径比 $z = D_{ax}/D_{tr}$ 随时间的变化。符号表示 Hochmuth等人的实验数据。 [23]。

推断过程中未见过的构型下的红细胞模型。参数的后验分布是通过简单的实验条件推断得到的，在这些条件下，每种情况下只有一个或两个参数对输出有显著影响。本文在复杂的动态情形下验证校准模型，此时多个参数都会影响输出；相关情形如文献中的参数研究所示（详情见下文）。具体而言，我们测试模型对五个量的预测：简单剪切流中红细胞翻滚-摆动转变的 TTF、倾斜角和临界剪切应力，流经微管的红细胞的伸长，以及它们在不同施加压力梯度下的速度。已知 TTF 和倾斜角会受到膜黏度的显著影响 [43]。翻滚-摆动转变的临界剪切应力取决于 SFS [6, 7], ，而流经微管的红细胞长度则取决于细胞膜的弯曲刚度 [44]。我们强调，必须评估模型对来自推断阶段未见过的条件下的数据的预测能力，以检验模型的可迁移性。

以下案例的计算成本明显高于用于校准模型的案例（每次评估在单个P100图形处理器上至少需要24小时）。因此，我们不将参数的后验分布通过计算模型进行传播，而是使用后验分布的均值估计来评估每个感兴趣的量。

**圆形微管中的红细胞**

在直微管中流动的单个红细胞会呈现稳定的降落伞状形状。细胞的长度 $l$ 和速度 $v_x$ 取决于流量和微管的半径 $R$。微管两端之间的压力差 $\Delta p$ 会使溶剂和细胞发生流动。微管的长度 $L \gg R$ 足够大，因此细胞在测量前能够达到平衡形状。细胞的长度和速度， $l$ 以及 $v_x$，在不同压力梯度 $\nabla p = \Delta p / L$下通过实验记录，实验对象的 $R = 3.30\mu\mathrm{m}$ [24] 和 $R = 3.35\mu\mathrm{m}$ [45]。使用当前校准模型（采用后验分布的均值）对该系统进行模拟，模拟对象为 $R = 3.30\mu\mathrm{m}$（详情请参阅补充材料）。模拟结果与实验数据吻合良好（图6）。实验中细胞长度的变异性可能归因于细胞力学性质的变异性，也可能归因于细胞大小的变异性。

**线性剪切流中的红细胞**

悬浮在线性剪切流中的单个红细胞会表现出丰富的动力学行为。在低剪切速率下，细胞会翻滚（以近似刚体的方式旋转）。当剪切率升高并超过某一阈值时，细胞膜会发生坦克履带式运动：细胞呈细长形态，与流动方向形成夹角 $\theta$ ，同时细胞膜绕细胞旋转，频率为 $f$ （即 TTF）。

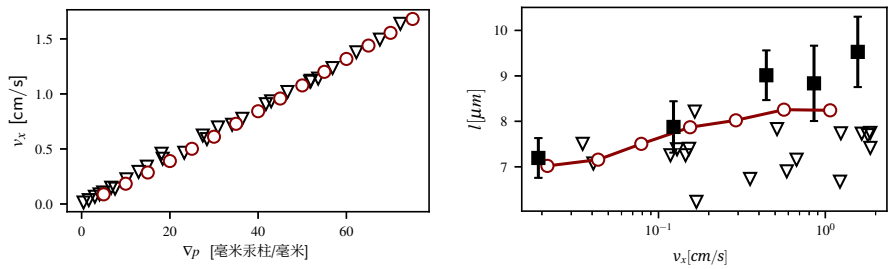


图 6：红细胞在半径为 $R = 3.3\mu m$ 的直圆形微管中流动。左：细胞速度 $v_x$ 随施加的压力梯度 $\nabla p$的变化。实验数据来自 Tomaiuolo 等人 [24]（三角形）和模拟结果（圆形）。右：红细胞长度 $l$ 随速度 $v_x$的变化。实验数据来自 Tomaiuolo 等人 [24] 和 Hochmuth 等人 [45]（分别为方形和三角形），模拟结果以空心圆表示。

下面我们给出 t-RBC 模型对倾斜角、TTF 以及翻滚到坦克履带式运动转变的临界剪切应力的预测。这些预测是在细胞质黏度固定的情况下得出的（见补充材料）。不过，我们指出，这一数值已知会随血红蛋白浓度而变化，而血红蛋白浓度会随细胞年龄显著变化；在进一步研究中，对这种变化进行建模可能很重要 [46]。

**倾斜角**。 Fischer 和 Korzeniewski 报道了简单剪切流中坦克履带式红细胞倾斜角的测量结果 [25]。 $\theta$ 图 7 展示了使用校准后的红细胞模型（采用参数的均值估计值）得到的倾斜角随剪切率 $\dot{\gamma}$ 的变化。模型预测值处于实验观测值范围内。特别是，当溶剂黏度为 $\eta = 23.9$mPa s 时，模型能够捕捉实验数据的趋势，即 $\theta$ 随 $\dot{\gamma}$ 增加，随后在超过临界剪切率后下降。无论是实验还是模拟中，在较低溶剂黏度 $\eta = 10.7$mPa s 下，这一趋势都不太明显。

**坦克履带频率**。图8 展示了无量纲 TTF， $4\pi f/\dot{\gamma}$，即处于线性剪切流中进行坦克履带式运动的红细胞的 TTF（溶剂黏度为$\eta = 28.9\,$mPas），对应不同的剪切速率 $\dot{\gamma}$。t-RBC模型的预测采用参数的均值估计。尽管 TTF 对计算参数具有复杂的依赖关系，t-RBC模型与 Fischer 报道的 TTF 实验数据仍表现出良好的一致性[47]。此外，如实验观察所示 [11]（见图 S2），在坦克履带式运动模拟中，细胞的双凹形得以保持。然而，我们注意到，实验中仅对细胞在坦克履带式运动期间的双凹性进行了定性报道，而定量实验数据将有助于进一步改善模型的标定。

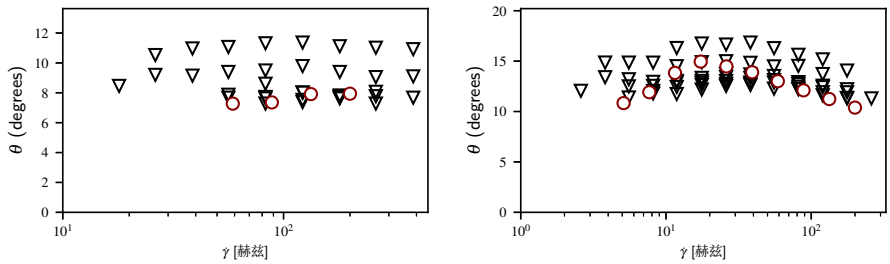


图 7：线性剪切流中坦克履带式红细胞的平均倾斜角 $\theta$ 随剪切率 $\dot{\gamma}$的变化。三角形表示 Fischer 和 Korzeniewski 的数据[25]，空心圆表示采用后验分布平均参数得到的模拟预测。左图和右图分别对应溶剂黏度为 $\eta = 10.7$mPa s 和 $\eta = 23.9$mPa s。

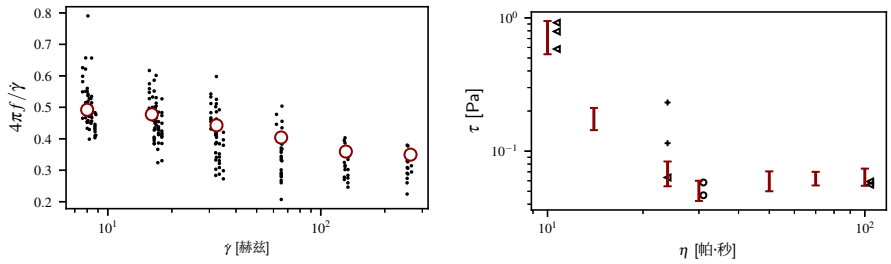


图 8：左：线性剪切流中红细胞的 TTF（以剪切流中球体的角频率归一化）随剪切率 $\dot{\gamma}$的变化，溶剂黏度为 $\eta = 28.9$mPa s。Fischer 的实验数据 [47]（实心圆点）以及采用平均参数得到的模拟结果（空心圆）。右：翻滚到坦克履带式运动转变的临界剪切应力 $\tau = \dot{\gamma}\eta$ 随溶剂黏度 $\eta$的变化。Fischer 和 Korzeniewski 的实验数据 [26]（三角形和叉号）以及 Abkarian 等人的实验数据 [48]（圆圈），模拟结果（柱形）。叉号表示因化学物质而发生形状转变的细胞。

**线性剪切流中从翻滚到坦克履带式运动的转变**。红细胞在剪切流中会根据剪切率呈现不同的流动状态 $\dot{\gamma}$以及溶剂黏度 [49]而有所不同。在较高剪切率下，细胞取向围绕一个稳定角度振荡，同时细胞膜像滚动一样绕细胞运动，即“坦克履带式运动”。相反，当剪切率低于某一临界值时，红细胞会像刚体一样旋转，即发生“翻滚”。临界剪切应力 $\tau = \dot{\gamma}\eta$ 已由 Abkarian 等人 [48] 以及 Fischer 和 Korzeniewski [26] 在不同溶剂黏度下 $\eta$ 通过实验测得。我们使用校准模型，在多个黏度值 $\eta$下针对不同剪切率进行了数值模拟。对于给定的溶剂黏度，报告了细胞在若干剪切率下的流动状态（翻滚或坦克履带式运动）。图8展示了红细胞发生翻滚和坦克履带式运动时的最高和最低剪切率。模型预测与实验数据吻合良好。与实验数据一样，当溶剂黏度低于 30 mPa s 时，临界剪切应力急剧下降；黏度高于该值后则趋于平稳。请注意，我们仅展示了 Fischer 和 Korzeniewski 数据中圆盘红细胞的转变 [26]。标记为叉号、位于 $\eta = 23.9$ mPa s 处的数据点来自此前发生过形状转变的细胞，这可能改变了它们的力学性质。这一观察结果或许可以解释在该特定黏度下，实验测得的剪切应力与模拟所得剪切应力之间的偏差。

### 局限性

为尽量降低推断的计算成本，我们将若干参数固定为特定值。具体而言，细胞膜模型假设自发曲率为零（公式 (1)），而体内观察到的单层膜组成差异通常会导致自发曲率。不过，Lim H. W. 等人图 2.45 中所示的圆盘红细胞 [4], 被发现具有接近于零的自发曲率，因此我们在本研究中忽略了自发曲率。同样，红细胞的面积和体积呈现一定的分布，反映出细胞的变异性和老化。虽然可以将这些变化纳入统计模型，但这样做会增加模型的复杂性和推断的计算成本。出于类似原因，我们将比值固定为 $K_\alpha/\mu$ Economides 等人所采用的值 [1]。尽管这一选择具有任意性，当前模型仍能准确预测各种流动条件下的表现。理想情况下，应利用额外的实验数据推断这些参数的取值，这也可以作为未来研究的课题。

## 结论

我们提出了一种可迁移红细胞模型（t-RBC），该模型通过贝叶斯推断量化健康红细胞的黏弹性细胞膜参数和SFS。t-RBC模型考虑了细胞异质性、测量误差和计算模型误差。模型参数通过以下方式进行了

校准：基于7个数据集，这些数据集包括平衡状态下红细胞尺寸、拉伸力作用下红细胞伸长以及红细胞松弛时间的测量结果。参数的后验分布具有相对较大的标准差，这可能反映了红细胞之间力学性质的变异性。SFS的约化体积取值表明，红细胞的细胞骨架在无应力状态下呈扁球形。经校准的细胞膜剪切模量、弯曲模量和黏度与既往研究结果高度一致，我们还提供了这些参数的不确定性。

校准模型能够准确预测复杂的单细胞动力学，并且与推断阶段未使用的实验数据吻合良好。具体而言，校准模型能够准确预测在狭窄管道中流动的细胞的速度和长度、线性剪切流中坦克履带式运动细胞的倾斜角和 TTF，以及线性剪切流中红细胞从翻滚转变为坦克履带式运动时的临界剪切应力。我们强调，正如文献中的大量参数研究所表明的那样，上述量高度依赖于红细胞模型的黏弹性性质。所提出的 t-RBC模型具有可迁移性，因此可用于预测红细胞在此前未见过的流动构型中的动力学，这些构型涉及大变形和/或复杂动力学。此外，推断参数的变异性可用于更真实地描述含有大量细胞的血流，其中每个细胞的参数均取自后验密度。这种方法可对血液中细胞的异质性进行建模。参数后验密度的样本以及用于生成本研究结果的代码均可在线获取 [50]。

## 作者贡献

AE、LA、PK 设计了这项研究。LA、AE 进行了红细胞模拟。LA、AE、GA 进行了贝叶斯推断。LA 构建了代理模型。LA、AE、PK 解读了结果。LA、AE、GA、PK 撰写了本文。

## 致谢

我们谨向 Xin Bian 和 Sergey Litvinov 致谢，感谢他们在红细胞建模和模拟方面提供的宝贵见解。我们感谢欧洲高性能计算联合事业通过 DComEX 项目（956201-H2020-JTI-EuroHPC-2019-1）提供的支持，并感谢瑞士国家超级计算中心（CSCS）在项目 ID“s929”下授予的计算资源。

## 利益声明

作者声明不存在利益冲突。

## 参考文献

[1] Economides, A., G. Arampatzis, D. Alexeev, S. Litvinov, L. Amoudruz, L. Kulakova, C. Papadimitriou, and P. Koumoutsakos, 2021. 红细胞模型的分层贝叶斯不确定性量化。*PhysicalReview Applied* 15:034062.
[2] Caro, C. G., T. J. Pedley, R. C. Schroter, W. A. Seed, and K. H. Parker, 2011. 循环力学。剑桥大学出版社，剑桥，第二版。[3] Freund, J. B., 2014. 流动血细胞的数值模拟。*AnnualReview ofFluid Mechanics* 46:67–95.[4] Lim H. W., G., M. Wortis, and R. Mukhopadhyay, 2008. 红细胞形状及其形状变换：复合膜的牛顿力学。*SoftMatter* 4.[5] Khairy, K., J. Foo, and J. Ho ward, 2008. 红细胞形状：将三维共聚焦图像与双层耦合模型进行比较。*Cellular and Molecular Bioengineering* 1:173–181.[6] Cordasco, D., A. Yazdani, and P. Bagchi, 2014. 不同无应力构型下红细胞在剪切流中的动力学比较。*PhysicsofFluids* 26.[7] Peng, Z., A. Mashayekh, and Q. Zhu, 2014. 红细胞在低剪切速率流动中的响应：细胞骨架非双凹无应力状态的影响。*Journal ofFluid Mechanics* 742:96–118.[8] Peng, Z., S. Salehyar, and Q. Zhu, 2015. 红细胞坦克履带模式的稳定性及其对细胞骨架参考状态的依赖性。*Journal ofFluid Mechanics* 771:449–467.[9] Mauer, J., S. Mendez, L. Lanotte, F. Nicoud, M. Abkarian, G. Gompper, and D. A. Fedosov, 2018. 剪切作用下红细胞形状的流动诱导转变。*Physical Review Letters* 121:118103–1–6.[10] Fischer, T. M., 2004. 人红细胞的形状记忆。《生物物理学杂志》86:3304–3313.[11] Dupire, J., M. Socol, and A. Viallat, 2012. 红细胞在剪切流中的完整动力学。美国国家科学院院刊109:20808.

[12] ˇSvelc, T., and S. Svetina, 2012. 红细胞膜的无应力状态及其骨架的变形。细胞与分子生物学快报17:217–227.[13] Lee, J. C., D. T. Wong, and D. E. Discher, 1999. 红细胞骨架变形过程中大幅各向异性应变的直接测量。《生物物理学杂志》77:853–864.[14] Levant, M., and V. Steinberg, 2016. 线性流中红细胞动力学的中间区间及相图。《物理评论*E*》94:1–14.[15] Tsubota, K. I., S. Wada, and H. Liu, 2014. 具有非均匀自然状态细胞膜的红细胞弹性行为：平衡形状、剪切流中的运动转变，以及坦克履带式运动过程中的伸长。《生物力学与机械生物学建模》13:735–746.[16] Li, J., M. Dao, C. Lim, and S. Suresh, 2005. 细胞骨架的血影蛋白层级建模及光镊拉伸红细胞。《生物物理学杂志》88:3707–3719.[17] Cordasco, D., and P. Bagchi, 2017. 关于红细胞的形状记忆。*Physicsof Fluids* 29:1–18.[18] Reichel, F., J. Mauer, A. A. Nawaz, G. Gompper, J. Guck, and D. A. Fe- dosov, 2019. 红细胞形状与力学变异性的高通量微流控表征。《生物物理学杂志》117:14–24.[19] Arampatzis, G., D. Walchli, P. Angelikopoulos, S. Wu, P. Hadjidoukas, and P. Koumoutsakos, 2018. 用于基于总体采样的朗之万扩散及其在药效学贝叶斯推断中的应用。《工业与应用数学学会科学计算杂志》40:B788–B811.[20] Evans, E., and Y. C. Fung, 1972. 改进的红细胞几何形状测量。《微血管研究》4:335–347.[21] Mills, J. P., L. Qie, M. Dao, C. T. Lim, S. Suresh, and Others, 2004. 光镊作用下人红细胞的非线性弹性与黏弹性变形。*MCB-TECH SCIENCE PRESS*-1:169–180.[22] Suresh, S., J. Spatz, J. P. Mills, A. Micoulet, M. Dao, C. T. Lim, M. Beil, and T. Seufferlein, 2005. 单细胞生物力学与人类疾病状态之间的联系：胃肠道癌症与疟疾。*Acta Biomate-rialia* 1:15–30.[23] Hochmuth, R. M., P. R. Worthy, and E. A. Evans, 1979. 红细胞伸展恢复及膜黏度的测定。《生物物理学杂志》26:101–114.

[24] Tomaiuolo, G., M. Simeone, V. Martinelli, B. Rotoli, and S. Guido, 2009. 微受限流动中的红细胞变形。《软物质》5:3736–3740.[25] Fischer, T. M., and R. Korzeniewski, 2015. 坦克履带式运动红细胞的倾斜角：对剪切率和悬浮介质的依赖性。《生物物理学杂志》108:1352–1360.[26] Fischer, T. M., and R. Korzeniewski, 2013. 剪切流中红细胞由翻滚向坦克履带式运动转变的临界剪切应力：其对悬浮介质黏度的依赖性。《流体力学杂志》736:351–365.[27]J¨ulicher, F., 1996. 高拓扑亏格囊泡的形态：共形简并与共形模态。《物理学杂志 *II*》6:1797–1824.[28] Bian, X., S. Litvinov, and P. Koumoutsakos, 2020. 脂质双层膜的弯曲模型：自发曲率与面积差弹性。《计算方法在应用力学与工程中的应用》359:112758.[29] Fedosov, D. A., 2010. 血流与软物质的多尺度建模。博士论文，Citeseer.[30]Alexeev, D., L. Amoudruz, S. Litvinov, and P. Koumoutsakos, 2020. Mirheo：用于微流体学的高性能介观尺度模拟。《计算物理学通讯》107298.[31] Wu, S., P. Angelikopoulos, C. Papadimitriou, and P. Koumoutsakos, 2017. 贝叶斯退火序贯重要性抽样（BASIS）：过渡马尔可夫链蒙特卡罗的一种无偏版本。《*ASCE-ASME* 风险与不确定性工程系统杂志*B*辑》.[32] Ching, J., and Y.-C. Chen, 2007. 用于贝叶斯模型更新、模型类别选择和模型平均的过渡马尔可夫链蒙特卡罗方法。《工程力学杂志》133:816–832.[33] Raue, A., C. Kreutz, F. J. Theis, and J. Timmer, 2013. 贝叶斯方法论与频率学派方法论的结合：对不可辨识情形下推断的研究。《英国皇家学会哲学汇刊*A*辑：数学、物理与工程科学》371:20110544.[34] Martin, S. M., D. W¨alchli, G. Arampatzis, A. E. Economides, P. Karnakov, and P. Koumoutsakos, 2021. Korali：用于贝叶斯不确定性量化与随机优化的高效、可扩展软件框架。《计算方法在应用力学与工程中的应用》114264.[35] Fedosov, D. A., B. Caswell, and G. E. Karniadakis, 2010. 血影蛋白尺度红细胞模型的系统性粗粒化。《计算方法在应用力学与工程中的应用》199:1937–1948.

[36] Fedosov, D. A., B. Caswell, and G. E. Karniadakis, 2010. 一种具有精准力学、流变学和动力学特性的多尺度红细胞模型。《生物物理学杂志》98:2215–2225.[37] Turlier, H., D. A. Fedosov, B. Audoly, T. Auth, N. S. Gov, C. Sykes, J.-F. Joanny, G. Gompper, and T. Betz, 2016. 平衡物理学的失效揭示了红细胞闪烁的主动性质。《自然·物理》12:513–519.[38] Yazdani, A., and G. E. Karniadakis, 2016. 微通道狭窄部血流中血小板输运的亚细胞建模。《软物质》12:4339–4351.[39] W¨alchli, D., S. M. Martin, A. Economides, L. Amoudruz, G. Arampatzis, X. Bian, and P. Koumoutsakos, 2020. 大规模贝叶斯推断中的负载均衡。载于高级科学计算平台会议——PASC '20。ACM.[40]Geekiyanage, N. M., M. A. Balanant, E. Sauret, S. Saha, R. Flower, C. T. Lim, and Y. Gu, 2019. 用于研究口形红细胞-圆盘形红细胞-棘形红细胞形态的粗粒化红细胞膜模型。《公共科学图书馆·综合》14:e0215447.[41] Kotsalos, C., J. Latt, and B. Chopard, 2019. 弥合介观与连续介质红细胞建模之间的计算鸿沟，以实现完全解析的血流。《计算物理学杂志》398:108905.[42] Dupin, M. M., I. Halliday, C. M. Care, L. Alboul, and L. L. Munn, 2007. 三维可变形颗粒高浓度悬浮液的流动建模。《物理评论*E*——统计、非线性与软物质物理》75:1–17.[43] Yazdani, A., and P. Bagchi, 2013. 膜黏度对剪切流中囊泡动力学的影响。《流体力学杂志》718:569–595.[44] Noguchi, H., and G. Gompper, 2005. 毛细管流中流体囊泡与红细胞的形状转变。《美国国家科学院院刊》102:14159–14164.[45] Hochmuth, R., R. Marple, and S. Sutera, 1970. 毛细管血流：I. 玻璃毛细管中的红细胞变形。《微血管研究》2:409–419.[46] Chien, S., S. Usami, J. F. Bertles, et al., 1970. 镰状细胞贫血中含氧血液的异常流变学。《临床研究杂志》49:623–634.[47] Fischer, T. M., 2007. 红细胞膜的坦克履带频率：对悬浮介质黏度的依赖性。《生物物理学杂志》93:2553–2561.

[48] Abkarian, M., M. Faivre, 和 A. Viallat，2007。剪切流中红细胞的摆动。《物理评论快报》98:2–5。[49] Yazdani, A. Z., 和 P. Bagchi，2011。稀释剪切流中单个红细胞和双凹胶囊的相图与呼吸动力学。《物理评论*E*》84:026314。[50]Amoudruz, L.，2022。cselab/tRBC-UQ：v1.0.0。https://doi.org/10.5281/zenodo.7320187。