使用 HemoCell 进行细胞血流建模

Gabor Zavodszky[1*]、Christian Spieker[1], Benjamin Czaja[2], 和 Britt van Rooij[3]

[1]阿姆斯特丹大学，科学园区 900，1098XH，阿姆斯特丹，荷兰；[2]SURF 合作组织，科学园区 140，1098 XG 阿姆斯特丹，荷兰；[3]飞利浦医疗系统，Veenpluis 6，5684 PC Best，荷兰；

通讯作者 *电子邮箱：
g.zavodszky@uva.nl

关键词：血液流变学、计算流体力学、细胞血液模拟、高性能计算、格子玻尔兹曼方法、浸入边界法、微流控

摘要

血液的许多引人关注的特性都源于其细胞性质。黏度等宏观效应取决于局部剪切速率以及血管的尺寸。尽管关于宏观流变学的经验性描述早已存在数十年，但其有效性仅限于观测这些描述时所处的实验条件。这些条件通常是人工构建的场景（例如，完全笔直的玻璃管道，或不存在梯度的纯剪切环境）。此类条件虽然使实验测量更加简单，但在真实系统中（即真实的人体循环系统中）并不存在。因此，随着我们努力加深对心血管系统的理解，并提高计算预测的准确性，我们需要对血液的细胞特性进行更加全面的描述。然而，这也带来了若干计算方面的挑战，而这些挑战只能通过高性能计算来解决。本章介绍 HemoCell[1], ，这是一种开源的高性能细胞血流模拟工具，它为红细胞实现了经过验证的力学模型，并能够再现这种复杂细胞系统所涌现的输运特性。我们将讨论其准确性和适用范围，并展示其在一系列人类疾病中的应用。

[1] https://www.hemocell.eu

1 血液的细胞特性

血液与人体的许多生理过程密切相关。它的三大主要功能可归纳为运输、防护和调节 [1]。血液运输氧气、营养物质以及代谢过程中产生的各种废物，从而维持全身组织的正常运作。它还在大多数防护功能中发挥重要作用，包括免疫过程和止血机制。最后，血液调节体液平衡和细胞 pH，并维持整体热平衡。

为了能够发挥多种功能，血液的组成远非简单。它是由各种细胞悬浮在血浆中形成的浓稠悬液，例如红细胞（RBCs）、血小板（PLTs）和白细胞（WBCs）[2]。血浆通常被视为一种牛顿流体不可压缩流体，其中含有水以及一系列蛋白质、激素、营养物质和气体。在某些情况下，这些溶质的影响可能变得显著，并导致非牛顿效应，例如血浆硬化 [3]。本章将不讨论这些血浆效应。红细胞是血液中数量最多的细胞，成人的正常体积分数（即血细胞比容）为 45%。红细胞呈双凹形，表面积与体积之比较大，有助于通过扩大反应表面促进氧气交换。这些细胞未变形时的直径为 6-8 μm，厚度为 2-3 μm。红细胞的可变形性源于其结构：脂质双层可动态附着于并脱离其下方的支撑性细胞骨架；该骨架由弹性血影蛋白构成，并通过肌动蛋白丝彼此连接。在低应变下，细胞膜的行为类似弹性固体；然而，在高剪切变形下，其行为更接近流体 [4]。细胞内液即细胞质，是由血红蛋白溶液构成的，其黏度是血浆的五倍。一滴血约含有 1.5 亿个红细胞（见图 1）。

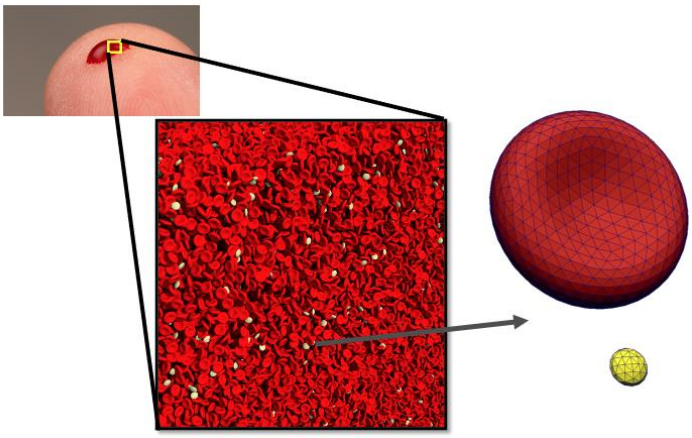


图*1* 将一滴血建模为红细胞和血小板的悬浮液。

红细胞的动力学特性和可变形性十分重要，因为它们决定了血液独特的整体性质。这些细胞在（均匀）剪切流中的一般行为可分为三个不同阶段。在低剪切率下，红细胞会翻滚和摆动，同时保持原有的双凹形状[4]。随着剪切增强，红细胞进入摆动运动阶段；当剪切率进一步升高时，细胞膜会发生变形，并（部分）脱离细胞骨架

结构，并开始像坦克履带一样绕圈旋转 [5]。在这种较高剪切的流动中，红细胞往往会排列成与流动方向一致，从而使体黏度降低。在著名的 Chien 实验 [6] 中，人们在纯剪切（远离壁面）条件下观察到了这种剪切变稀行为。实验还表明，当剪切率低于 10 s^{-1} 时，黏度会急剧上升；后来发现，这是由红细胞聚集造成的

形成柱状结构（红细胞缗钱状聚集体）[7]，已证明这是由血浆蛋白的外部压力 [8] 诱发的。红细胞倾向于从血管壁 [9] 迁移开，这会导致另一种剪切变稀现象。血液流经较小的血管时，表观黏度会降低，这一现象称为法赫劳斯-林德奎斯特效应。红细胞离开血管壁附近后，会形成富含血浆的无红细胞层（CFL），它实际上可以起到润滑层的作用。随着血管越来越小，这一层的相对影响会增大，从而使整体黏度降低 [10]。此后数十年间开展的实验印证了这些观察结果，后来 Pries 汇总了这些实验，并在其著名研究中证明它们彼此一致 [11]。红细胞向血管中心移动时，会形成高度不均匀的血细胞比容分布，其峰值位于通道中央，在靠近壁面处则降至零（CFL）。这会造成黏度分布不均，并使流动偏离泊肃叶流速分布；后者是静止牛顿流体通道流的典型特征 [12]。

鉴于这些过程主要是在合成条件下进行研究的（例如在直玻璃管中或在纯剪切条件下），而这些条件并不能代表人体循环，因此这些现象的全貌仍未完全明了。因此，研究血流中发生的生理和流变学过程时，必须考虑全血的悬浮液特性。

2 方法 - 血流的精确计算建模

2.1 细胞尺度上的血液模拟

在实验环境（体外或体内）中解析血流的完整流变学特性存在若干局限。这些局限主要源于当前测量技术在时空分辨率上的不足，以及全面捕捉血液细胞特性所需的信息量巨大。克服这些局限的一种方法是应用细胞流动模拟，也就是将实验转移到计算机中进行。近年来，人们开发了许多数值方法来模拟血液的细胞性质 [13]。这些方法通常遵循相同的结构，包含三个主要组件：用于再现血浆流动的流体模型、用于描述细胞变形的力学模型，以及一种能够高效耦合两者的流固相互作用方法。数值技术的选择及其实现方式各不相同，而大多数组合都有其特定的优缺点，因此适用于不同的研究问题。应用最广泛的一些方案包括离散粒子动力学（DPD）[14], 、格子玻尔兹曼方法（LBM）与有限元（FEM）细胞相结合，并通过浸入边界法（IBM）进行耦合 [15], ，或使用平滑粒子流体动力学（SPH）处理全部三个组件 [16]。下文将介绍 HemoCell，这是一款开源的细胞血流模拟代码，旨在再现各种微流控场景，以补充实验测量。为实现这一目标，所选数值方法应满足以下要求：

1. 支持大规模流动。为了匹配包括几何结构（例如，出血芯片中的几何结构）在内的实验条件，必须高效地模拟大量细胞。因此，HemoCell 在设计时充分考虑了可扩展性，以实现从笔记本电脑上高效模拟几十个细胞，到在最大型超级计算机上模拟数百万个细胞的能力。2. 高剪切率下的稳定性。许多研究中的现象都将生物力学过程作为其基本组成部分（例如，血栓形成的初始阶段）。为了捕捉这些现象，模拟需要再现真实的流动速度，而这些速度往往会在局部转化为高剪切率。HemoCell 的一项独特优势在于，其计算方法经过精细优化，能够在持续发生较大变形的情况下保持数值稳定性。3. 高级边界条件。为了匹配微流控场景，需要支持一系列边界条件，以实现恒定的细胞流入、产生纯剪切，或使细胞悬浮液中的边界能够旋转。此外，该解决方案还必须能够表示复杂的几何边界，例如不断生长的血栓表面。

为满足这些要求，HemoCell 由三个主要部分构成：用于模拟血浆流动的格子玻尔兹曼方法、用于模拟细胞力学的离散元方法 (DEM)，以及用于在二者之间实现灵活且精确耦合的 IBM。HemoCell 的结构如图 2 所示。

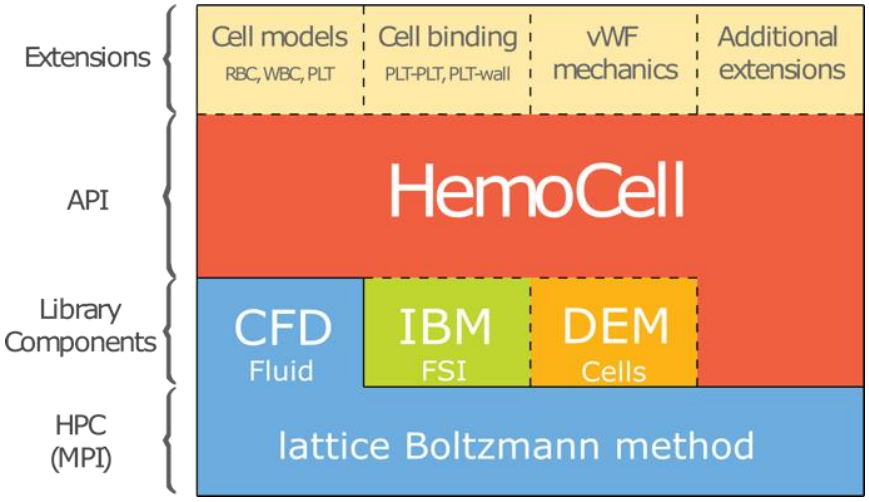


图**2** *HemoCell* 主要组件的概览与结构。

2.2 使用格子玻尔兹曼方法进行流体流动模拟

HemoCell 将血浆建模为不可压缩牛顿流体，并使用格子玻尔兹曼方法求解控制方程（纳维–斯托克斯方程）。该方法能够准确捕捉复杂血管几何结构中的流动，也非常适合高性能并行执行 [17]。

从历史上看，这种方法是格子气自动机的渐进式发展，其理论基础由巴特纳加尔、格罗斯和克鲁克（BGK）[18]提出。有关详细综述，请参阅 Chen 的著作 [19]。利用他们的碰撞算子，格子玻尔兹曼方法的核心方程描述了格子空间中的分布函数（即离散的时间、空间和速度方向）：

$$f_i(\vec{x}+\vec{e_i},t+1) = f_i(\vec{x},t) + \frac{1}{\tau}\left(f_i^{eq}(\vec{x},t) - f_i(\vec{x},t)\right),$$

其中，i 的取值由实际网格模型决定，f_i^{eq} 表示平衡分布函数，$\vec{e_i}$ 表示所选速度的方向，τ 是动力学系统的弛豫时间。流体密度 ρ 和宏观速度 $\vec{u}$ 可通过分布函数的前两个矩，在任意格点处求得：

$$\rho = \sum_i f_i$$

$$\vec{u} = \frac{1}{\rho}\sum_i f_i \vec{e_i}$$

平衡分布函数（f_i^{eq}）遵循 [20]所描述形式的玻尔兹曼分布：

$$f_i^{eq}(\vec{x},t) = w_i \rho\left[1 + 3(\vec{e_i}\vec{u}) + \frac{9}{2}(\vec{e_i}\vec{u})^2 - \frac{3}{2}\vec{u^2}\right],$$

其中 w_i 表示……通过在长波长（或低频）极限下应用查普曼–恩斯科格所述的展开[21]，可以从上述定义的系统中推导出不可压缩流动的纳维–斯托克斯方程

其理想状态方程为：$p(\rho) = \rho c_s^2$ ，运动黏度为 $\nu = c_s^2(\tau - \frac{1}{2})$，其中 $p(\rho)$表示压力，而 c_s 是依赖于数值网格的声速，在最常用的网格（例如 D3Q19）中，其值为 $\frac{1}{\sqrt{3}}$。关于格子玻尔兹曼方法的深入介绍及其最新进展，请参阅 [22] 所著的书籍。

2.3 使用浸入边界法的细胞计算模型

由格子玻尔兹曼方法（LBM）描述的流体组分在欧拉网格上运行，而细胞则由三角剖分的膜网格表示（见图 1 中的细胞），其表面顶点采用拉格朗日描述。两种方法通过 Peskin 提出的浸入边界法（IBM）[23]耦合。这是一种通过外力项实现的显式耦合：细胞因流体场的运动而发生变形，这些变形使细胞处于非无应力状态，该状态由本构模型描述。变形产生的力响应作为外力施加于流动，从而影响流动的动力学。由于流体和细胞组分是在不同的数值网格上描述的，耦合步骤在这两个环节中都包含线性插值。一个关键问题是如何描述细胞对变形的力响应。目前已有多种解决方案 [24]，[25] ，它们都基于对细胞细胞骨架结构力学特性的近似。在 HemoCell 中，这一基本思想得到拓展，以区分两类变形：较小的变形预计会根据双脂质膜的响应产生线性反作用；较大的变形则会产生高度非线性的响应，其中结合了膜和细胞骨架结构双方的贡献。该本构模型的总体力响应由四个主要组件构成：

$$F_{total} = F_{link} + F_{bend} + F_{area} + F_{volume}.$$

这些力分量对应细胞及其膜可能发生的多种形变。第一个分量（F_{link}）与细胞骨架结构中血影蛋白丝的拉伸有关。第二个分量（F_{bend}）考虑了膜的弯曲刚度，以及细胞发生大形变时细胞骨架的响应。第三个分量（F_{area}）维持双脂质膜的不可压缩性，最后一个分量（F_{volume}）则确保体积近似不可压缩。这些力的参数根据细胞的极限行为推导得出，并通过实验测量结果进行拟合（包括光镊拉伸和 Wheeler 测试）。最后，对自由参数进行微调，以确保数值稳定性。关于这些力及其数值实现的更深入说明，见[26]。所得计算模型经过一系列单细胞和多细胞实验的全面验证，实验对象包括健康和糖尿病血液[27]。为确保模型的稳健性，还对其进行了详细的敏感性分析和不确定性量化[28]。

2.4 创建细胞流动的初始条件

为细胞悬液创建初始条件是一项具有挑战性的任务。在生理条件下，静止的血液混合均匀，细胞的位置和取向均匀随机（见图 3）。

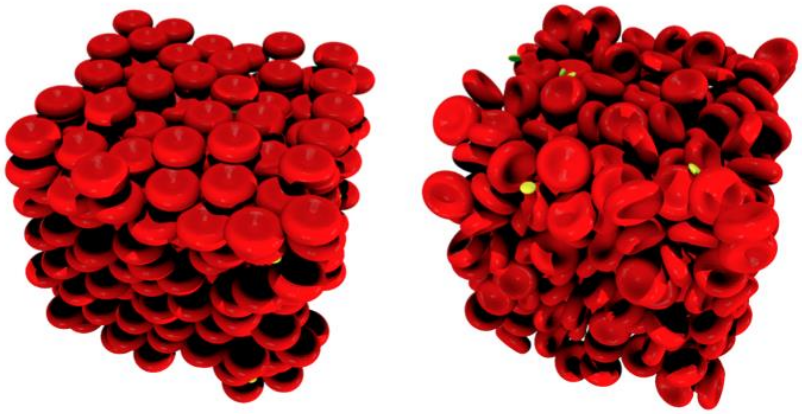


图 **3** 两种随机初始条件。左：仅对位置进行随机化。右：对位置和取向均进行随机化。

朴素的随机化程序仅在低血细胞比容条件下效率较高。随着细胞体积比增加，避免重叠会变得更加困难。实际上，这会演变成不规则细胞形状的密集堆积问题。由于 HemoCell 的设计着眼于大规模应用，因此解决这一问题的方法也必须具有足够高的性能，能够处理多达 $O(10^6)$ 个不同类型的细胞。有效降低计算成本的方法是使用更易于处理的代理对象。在此情形下，程序会对椭球形状进行密集堆积，每个椭球都包围一个单细胞。这些椭球以随机位置和取向初始化，随后通过迭代方法（力偏置法）计算它们的重叠，并在每一对发生重叠的椭球之间施加排斥力，其大小与重叠体积成正比：

$$F_{ij} = \delta_{ij} p_{ij} \frac{\vec{r_j} - \vec{r_i}}{|\vec{r_j} - \vec{r_i}|},$$

其中，δ_{ij} 在存在重叠时等于 1，i 和 j 不同时为 0，而 p_{ij} 是一个与重叠体积成正比的势函数。该方法能够高效地初始化大型、混合均匀的细胞域，同时达到较高的堆积密度（即血细胞比容）值[29]。

2.5 高级边界条件

任何具有有限域的计算模型都需要边界条件。这些条件定义了域边界处或域内不同区域交界处的行为。一个简单的例子是无滑移边界条件，即使在简单的流体流动模拟中也会采用这一条件。对于 HemoCell 这类细胞分辨流动模型，还需要引入其他边界条件，以处理细胞间、细胞与流体间以及细胞与域边界相互作用。为了让 HemoCell 模拟能够应用于更多场景，例如弯曲和分叉血管等更复杂的几何结构，需要更先进的边界条件。本文将介绍 HemoCell框架中实现的三种边界条件，即周期性预入口、旋转速度场边界和 Lees-Edwards 边界条件 [30] ，并将其与更常见的周期性边界条件一并讨论。

周期性边界条件常用于具有高度对称性的域中的细胞流动模拟，例如具有单一入口和出口的直通道段（参见例如 [26]）。通过模拟无限延伸的管道或通道，无需牺牲空间分辨率（例如通过降尺度）即可降低计算成本。举例来说，在二维模拟中应用周期性边界条件，可模拟平行板流动腔室中心处的流动剖面和细胞相互作用（见图 4 A）。

在许多情况下无法实施周期性边界条件，例如只有一个入口却有多个出口时，血管分叉段就是这种情况。对于无法应用周期性的情形，例如弯曲的（或任意形状的）血管段，则需要对流入和流出的细胞分布进行额外描述。为了实现细胞的持续流入，会在所关注域的入口处以串联方式连接一个周期性预入口。该周期性预入口是一个直通道，其沿流动方向具有周期性边界 [31]。可以将其视为在所关注域之前附加进行的一小段模拟。在周期性预入口的出口（即与主模拟域的入口相连）处传播的细胞和流体会被复制到主域中。图 4 C 通过展示空的主域和已填充的预入口在初始时间步的状态，以及随后整个域被流入的细胞填充时的阶段，直观呈现了弯曲血管模拟中的这一过程。

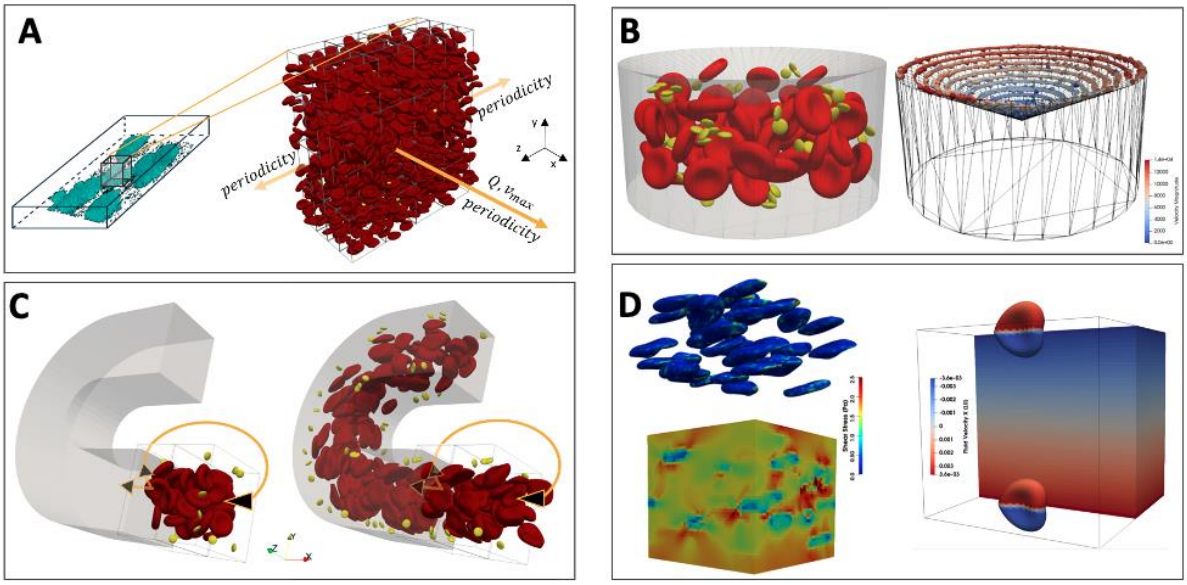


图 ***4*** *HemoCell* 中的边界条件。***A)*** 周期性边界条件。***B)*** 旋转边界条件——在此情况下为锥形顶盖。***C)*** 入口前段，用于提供混合均匀的细胞连续流入。***D)*** *Lees-Edwards* 边界条件，用于提供纯剪切环境。

许多血液学装置都包含运动或旋转部件。其中一个例子是圆柱形装置，旨在在一定体积内产生恒定剪切，以观察剪切诱导的血液行为。该装置通过旋转锥形顶盖 [32]维持恒定的剪切梯度，从而能够分析装置底部板上的血小板沉积。借助 HemoCell，可以创建该装置的虚拟复现，从而获取有关这一过程的更详细信息（见图 4B），例如细胞的轨迹或局部流体应力。该几何结构的顶盖呈锥形，并以 0° 至 45° 之间的所需角度凹入。通过在锥面表面施加旋转速度场，实现该顶盖的旋转。这样会在锥面处形成线性速度剖面，并在圆柱体内传播，从而使流体（包括浸没细胞）发生旋转。

最后，在库埃特流黏度计中实现均匀剪切环境，可以计算血液的体黏度以及细胞的扩散率。这种设置存在一个问题：边界（壁面或速度边界）的存在会对浸没细胞产生升力，进而导致无细胞层（CFL）[26]的形成。解决这一问题的一种方法是扩大计算域，直到边界的影响变得可以忽略。为避免这种计算成本高昂的扩大，采用 Lees–Edwards 边界条件来创建无边界的均匀剪切环境。模拟在所有维度上均具有周期性，同时沿剪切方向在两个平行边界上施加大小恒定、方向相反的速度。图 4D（左）显示了浸没细胞和嵌入流体上的应力分布，这些应力分布用于计算体黏度。图 4D（右）显示了一个红细胞穿过 Lees–Edwards 边界，并因此被复制到计算域的另一侧，同时承受来自两个相反方向的力。

HemoCell 中实现的高级边界条件拓宽了潜在应用范围。三维周期性预入口、旋转速度场边界和 Lees-Edwards 边界条件是针对细胞模拟的新颖实现，使其能够应用于模拟流变学装置和真实血管的复杂几何结构。

2.6 性能与负载均衡

截至撰写本文时，HemoCell 最大规模的部署展示了在超过 330,000 个 CPU 核心上运行单次模拟的能力，同时保持了超过 80% 的弱扩展效率。鉴于该代码紧密耦合了结构化（LBM）和非结构化（DEM）网格，这种性能扩展表现可谓出色。为此，采用了多种先进技术。

细胞本构模型的计算开销很大（在典型分辨率下，单个红细胞通过一个包含 5000 个方程的系统进行模拟）。由于流场和细胞组分采用不同的数值方法，它们对于时间步长的稳定性也有所不同。根据用户的选择，细胞方程采用欧拉法或亚当斯-巴什福思法进行积分。这两种方法都允许使用比 LBM 更大的积分步长。因此，细胞的计算与流体场的计算在时间上分离，从而可以降低本构模型的评估频率，显著节省计算成本。积分时间尺度的分离可以设为固定值，也可以在模拟过程中根据系统中的应力尺度进行自适应调整[29]。

随着规模扩大，还会出现另一个挑战，即计算负载分布的变化。细胞会相对于固定几何结构移动。这意味着它们可能会离开某些区域，或聚集到其他区域。初始域分解是基于模拟域的初始均匀状态进行的，但在模拟过程中，这种状态可能会逐渐变得不均匀。如果发生这种情况，原有的域分解便不再适用，因为没有细胞或细胞数量很少的区域，其计算速度远快于细胞密度较高的区域。这意味着工作量较少的 CPU 将处于空闲状态，从而显著降低并行效率。为了解决这一问题，HemoCell 具备负载均衡能力，可以监测模拟中的相对负载不平衡程度，并在其超过给定阈值时暂停模拟（进行检查点保存）、重新分配计算负载，然后使用新的域分解继续模拟 [33]。这一负载均衡步骤必然会产生额外的计算开销，因此，不平衡阈值的选择至关重要。

注释——HemoCell 的应用

3.1 细胞运输与边集

应用微观血液模拟的一个主要原因是能够获取通过实验技术无法获得的高分辨率信息。例如，获取细胞的详细轨迹，或将细胞的位置与其变形情况相关联，以解释诸如无细胞层形成之类的涌现特性。另一个重要原因是研究存在梯度的流动系统。例如，即使是在一段笔直的血管段中的简单流动（例如，参见图 5），也存在各种无法通过实验手段准确追踪的梯度 [34]。这些梯度包括细胞分布梯度、速度梯度和剪切速率梯度（注意：这种流动并非牛顿流体）。

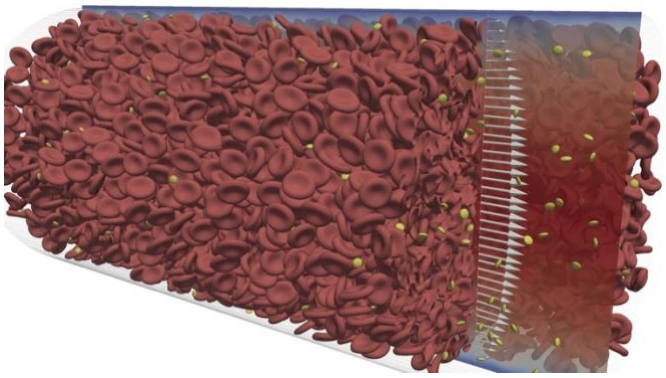


图 ***5*** 直管几何结构中的细胞流动示意图。流速以箭头表示，展示了由于血管中心附近血细胞比容增加而形成的典型“塞状”速度分布。

这些梯度对细胞运输有显著影响，因此会影响细胞分布和整体流变学。一个广为人知的影响是血小板边集这一涌现现象。红细胞主要受壁面诱导升力的作用而远离血管壁移动，并形成一种向通道中心逐渐升高的血细胞比容分布。反过来，这又会通过剪切诱导的细胞间碰撞，将血小板从血管中心推向血管壁。

碰撞。每当血小板撞上红细胞时，它就会被稍微推开（见图 6）。由于靠近血管壁处红细胞密度较低，这种位移机制更倾向于将血小板推向血管壁。

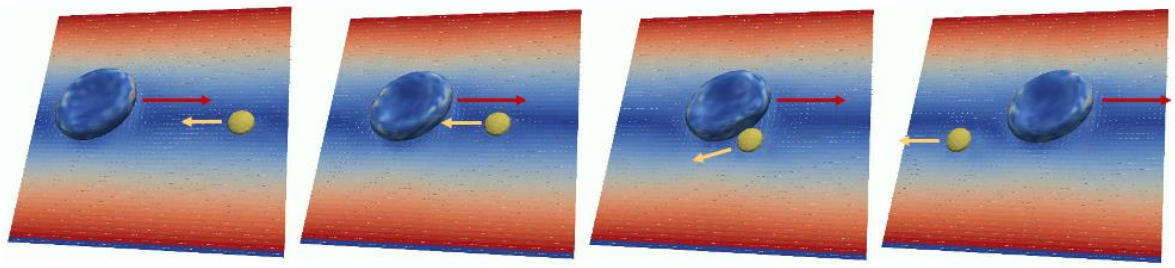


图 ***6*** 血小板位移示意 *t* 被……所取代 血小板与红细胞碰撞时发生的位移。时间从左向右推进。血小板碰撞过程中约为 *1 μm*。

经过长时间的一系列碰撞后，血小板往往会被捕获在壁面处的无细胞层中。从进化角度看，这是一种非常重要的机制，因为它会将血小板推向血管壁，使其在发生损伤时能够发挥作用，阻止出血。当这种机制

受损时，会直接导致出血性疾病；近期使用 HemoCell 并结合一系列出血实验已证实这一点 [35]。

3.2 微流控设备中的细胞流动

血液的生化过程常在微流控设备（也称为“出血芯片”）中进行研究。近年来，生物力学环境作为与生化过程相辅相成、不可或缺的组成部分，其作用日益受到关注。例如，剪切诱导的血栓形成机制 [36], 会导致大多数卒中和心肌梗死病例。机械力的作用正通过血管性血友病因子（VWF）等机械感知组分 [37], 逐渐显现，但对其进行定量描述仍然不足。主要原因在于，现有测量技术难以捕捉流体和细胞中的详细应力。数值方法可以通过高度精细地复现测量所处的微流控流动环境，提供缺失的补充信息。HemoCell 曾用于研究高剪切率血栓形成的起始阶段, 以探明促成此类血栓形成所需的条件 [38]。研究人员在多种微狭窄几何结构中考察了多种流动条件。将细胞模拟结果与实验结果进行交叉比对后发现，血栓起始位置必须同时具备多个条件：1）有血小板可供利用（边集有助于提高血小板的可用性）。2）具备适当的“无碰撞-空间”，例如狭窄处后方可通过无细胞层形成机制提供这种空间。3）（对于剪切诱导的血栓）剪切率足够高，从而能够使 VWF 解旋并活化。除了具备适宜的生物力学环境外，Virchow三联征的各组成部分（包括血栓形成表面）仍是形成完整血栓的必要条件。

血液的细胞特性会显著影响其力学响应，例如应力的产生。当前采用连续介质近似的经验性血液模型无法纳入细胞非均匀分布的影响。在研究血管壁生物力学（如血管壁重塑、炎症、内皮层破坏等）时，壁面剪切应力是关键关注量之一。连续介质方法无法解析无细胞层，因此会低估壁面剪切率，同时往往会显著高估壁面应力。产生这种预测偏差的原因是，无细胞层（形成于血管壁附近）是纯血浆层，其黏度比全血平均黏度低三倍。这一自然形成的润滑层会显著影响局部流动动力学，而细胞模型能够成功捕捉这一影响 [39]。还值得注意的是，大多数微流控实验都依据采用连续介质理论（如 Hagen-Poiseuille 流或 Poiseuille流）计算得出的壁面剪切率或壁面剪切应力进行表征。这些计算可能存在同样的缺陷，因为它们忽略了无细胞层。

3.3 弯曲微血管段中的流动

传统上，血小板黏附和聚集过程中的细胞血流力学是在直通道中进行研究的，有时也会包含局部几何变化（例如狭窄）

[39], 而更复杂血管几何形状对血流特性的影响仍未得到充分研究。本文结合计算机模拟（即 HemoCell）和体外方法，探讨了更复杂几何结构所产生的影响，重点关注初始血小板黏附与聚集。在弯曲通道模拟中，研究了剪切率、伸长率及细胞分布相关的流动行为，并将结果与在形状相似的流动腔室中开展的配套微流控聚集实验结果进行比较。模拟结果显示，弯曲部内弧处会出现高伸长流，这与实验结果中血小板聚集增加的位置相对应。

模拟采用 U形方形管道几何结构，其横截面为 25*25 μm^2 ，弯曲部的内径同样为 25 μm。计算域中初始化加入红细胞，使排出血细胞比容达到 30%。为确保血液从直管段恒定流入，采用周期性预入口（见图 7 A）。在两种不同流速下对血流进行为期两秒的模拟，其初始壁面剪切率分别为 300 s^{-1} 和 1600 s^{-1}。微流控聚集实验中则按较大比例设计了形状相似的 U形腔室。腔室表面涂覆胶原蛋白，并以与模拟相同的两种流速，用水蛭素抗凝的人全血灌流 4 分钟。更详细的实验设置方法见 [40]。

为了捕捉弯曲部的影响，我们对三个截面中的细胞分布、无细胞层宽度以及横截面流动剖面进行了量化：靠近入口处、弯曲部中心以及靠近出口处。虽然无细胞层宽度的差异仍不显著，且仅观察到红细胞浓度略微向弯曲部内壁偏移，但与入口区域相比，弯曲部的流动剖面表现出显著差异。在弯曲部内侧弧线上观察到剪切率梯度增大，从而形成局部高伸长流区域（见图 7 B 和 C）。比较两种流速时，我们观察到两种情况下均具有定性相似性，但其幅度有所不同。

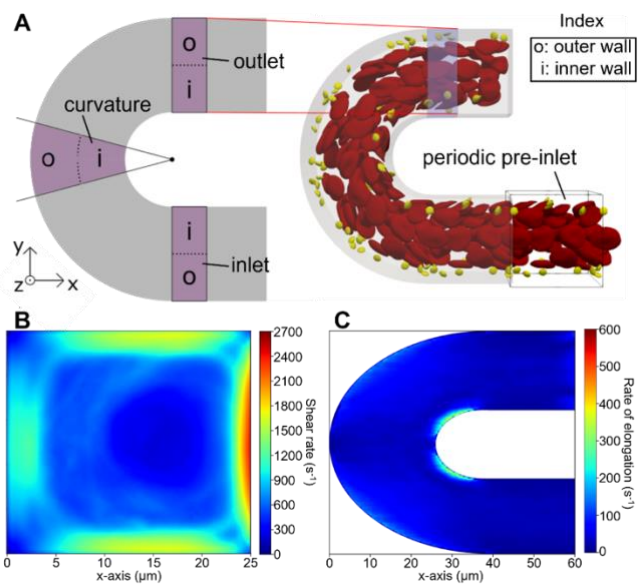


图 ***7*** 弯曲通道模拟。*A*）弯曲通道区域的设置，流体从周期性预入口沿 *x* 轴负方向流动。突出显示了感兴趣区域及相应的内外壁分区。*B*）弯曲部的横截面剪切率分布；*C*）初始壁面剪切率为 *1600 s-1* 时，通道内伸长流强度的俯视图。

为了比较模拟与实验结果，对灌流后积聚在微流控腔室中的聚集体尺寸进行量化，所选区域分别标记为入口、弯曲部和出口。结果显示，两种流速条件下的观察结果不同。低流速腔室中，不同区域的聚集体尺寸没有显著差异；而高流速腔室中，弯曲部内侧弧线处形成的聚集体更多。

微流控实验中增大的聚集体面积位于模拟中观察到的高剪切和伸长流区域。由于实验所用血液经过抗凝剂水蛭素处理，因此观察到的只有血小板黏附和聚集的初始阶段，而这一过程在很大程度上取决于悬浮于血浆中的分子——血管性血友病因子，它充当介质 [41]。剪切诱导的血小板聚集发生时的剪切率远高于模拟中观察到的水平 [42], ；伸长流则被发现能够在相对较低的剪切流下促进血管性血友病因子介导的黏附过程 [43]。由于模拟中只有在高流速条件下，伸长率峰值才达到这一临界范围，因此推测这是聚集体形成增加的原因；实验中也只有在较高流速下观察到这种现象。总之，结果凸显了伸长流的作用，以及血管几何结构对于血小板初始黏附和聚集的重要性。

3.4 糖尿病血液在血管中的流动

多种疾病会显著改变细胞的变形能力，从而影响全血的整体流变学。镰状细胞病 [44], 糖尿病 [45], 疟疾 [46],以及帕金森病 [47] 等病理状况都可能阻碍红细胞变形，使其变得僵硬。例如，糖尿病患者的血液流动中，红细胞更为僵硬，变形能力更弱，这会显著影响体黏度和血小板边集。研究人员采用一种新型的僵硬红细胞模型，研究红细胞变形能力变化所产生的影响。该模型在 HemoCell 中开发并验证：通过比较体外测得的变形指数与计算得到的单细胞剪切数值实验变形指数 *[27]*，验证了模型。体外将红细胞与叔丁基过氧化氢（TBHP）共同孵育，以诱导红细胞膜发生氧化应激，从而使红细胞膜变硬。TBHP 可作为一种通用模型，用于模拟氧化性疾病导致的细胞膜扰动

[48]。通过缩放原始且经过验证的红细胞模型中的机械参数，特别是连接力系数和内部黏度比，构建了僵硬红细胞数值模型 [26], [49]。

通过模拟全血在半径为 R = 50 μm 且血细胞比容为 30% 的周期性管道中流动，研究了硬化红细胞对宏观流变学的影响。流动由体积力驱动，壁面剪切率为 1000 s^{-1}。硬化/健康红细胞的比例（0/100，30/70、50/50、70/30 和 100/0）在每次模拟中均有所变化，同时将总血细胞比容保持在 30%。这项研究的主要发现是，流动血液中硬化红细胞的比例增加会导致红细胞自由层变薄，如图 8 左图所示。刚性更高的红细胞所受升力减小，导致无细胞层（CFL）尺寸缩小。此外，随着硬化红细胞比例增加，血管壁处的血小板定位也会减少，如图 8 右图所示。

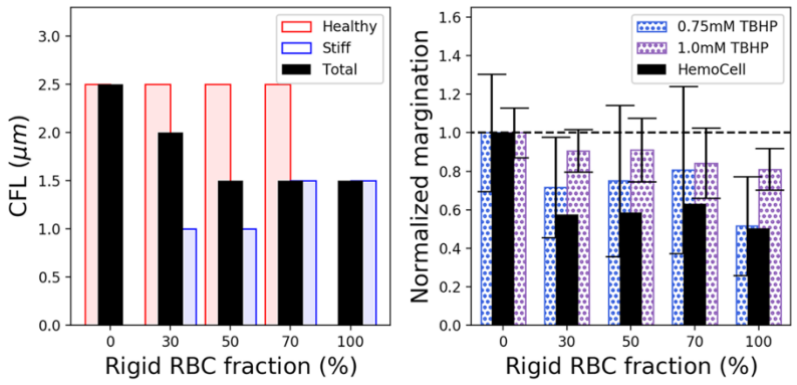


图 ***8*** 红细胞自由层（左图）和血小板边集（右图）随僵硬红细胞比例的变化。黑色曲线表示 *HemoCell* 计算得到的 *CFL*，各红细胞组分分别以红色表示健康状态，以蓝色表示 *1.0 mM* 叔丁基过氧化氢处理状态。血管壁处的血小板浓度以距血管壁体积 *4 μm* 范围内的浓度表示，并以 *100%* 健康红细胞组为基准归一化（*HemoCell*：黑色；*0.75 mM* 叔丁基过氧化氢体外实验结果：蓝色；*1.0 mM* 叔丁基过氧化氢体外实验结果：紫色）。

一方面，无细胞层（CFL）尺寸减小会影响血小板边集，因为血管壁附近可供血小板滞留的空间有限；另一方面，剪切诱导弥散减弱也会产生影响，因为该过程会驱使血小板向无细胞层移动。值得注意的是，这些变化可能显著影响止血过程，而血小板的高可用性是维持生理功能的必要条件之一。

本节提出了一种通用模型，用于研究疾病导致的红细胞变形能力改变，并通过实验和计算进行分析；同时，本节还提供了证据，表明僵硬的红细胞会对生理性血流以及血小板定位至血管壁的能力产生不利影响。本节提出的疾病状态下硬化的红细胞模型，随后还用于研究全血流经患者特异性分割视网膜微动脉瘤[50]的情况。

参考文献

[1] W. F. Boron 和 E. L. Boulpaep 编，《医学生理学》，第三版。美国宾夕法尼亚州费城：爱思唯尔，2017。[2] C. G. Caro，《循环系统力学》，第二版。英国剑桥：剑桥大学出版社，2012。

[3] S. Varchanis、Y. Dimakopoulos、C. Wagner 和 J. Tsamopoulos，“人血浆的黏弹性究竟如何？”，《Soft Matter》，第 14 卷，第 21 期，第 4238–4251 页，2018，doi：10.1039/C8SM00061A。[4] J. Dupire、M. Socol 和 A. Viallat，“剪切流中红细胞的完整动力学”，《Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.》，第 109 卷，第 51 期，第 20808 页，2012，doi：10.1073/pnas.1210236109/- /DCSupplemental.www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1210236109。[5] J. M. Skotheim 和 T. W. Secomb，“剪切流中的红细胞和其他非球形囊体：振荡动力学与坦克履带式到翻滚式转变”，《Phys. Rev. Lett.》，第 98 卷，第 7 期，第 078301 页，2007 年 2 月，doi：10.1103/PhysRevLett.98.078301。[6] S. Chien，“有效细胞体积的剪切依赖性及其作为血液黏度决定因素的作用”，《Science》，第 168 卷，第 3934 期，第 977–979 页，1970 年 5 月，doi：10.1126/science.168.3934.977。[7] R. W. Samsel 和 A. S. Perelson，“缗钱状红细胞形成的动力学。II. 可逆反应”，《Biophys. J.》，第 45 卷，第 4 期，第 805–824 页，1984 年 4 月，doi：10.1016/S0006- 3495(84)84225-3。[8] M. Brust 等，“血浆蛋白纤维蛋白原使微毛细管流动中的红细胞簇稳定”，《Sci. Rep.》，第 4 卷，第 1–6 页，2014，doi：10.1038/srep04348。[9] T. W. Secomb，“微循环中的血流”，《Annu Rev Fluid Mech》，第 49 卷，8 月号，第 443–61 页，2017，doi：10.1146/annurev-fluid-010816-060302。[10] R. Fåhræus 和 T. Lindqvist，“狭窄毛细血管中的血液黏度”，《Am. J. Physiol.-Leg. Content》，第 96 卷，第 3 期，第 562–568 页，1931 年 3 月，doi：10.1152/ajplegacy.1931.96.3.562。[11] A. R. Pries、D. Neuhaus 和 P. Gaehtgens，“管道流动中的血液黏度：对直径和血细胞比容的依赖性”，《Am. J. Physiol.》，第 263 卷，第 6 期第 2 部分，第 H1770–H1778 页，1992。[12] E. J. Carboni 等，“血流中颗粒的直接追踪与边集定量”，《Biophys. J.》，第 111 卷，第 7 期，第 1487–1495 页，2016，doi：10.1016/j.bpj.2016.08.026。[13] J. B. Freund，“流动血细胞的数值模拟”，《Annu. Rev. Fluid Mech.》，第 46 卷，第 1 期，第 67–95 页，2014，doi：10.1146/annurev-fluid-010313-141349。[14] K. Müller、D. a Fedosov 和 G. Gompper，“血流中微粒和纳米颗粒的边集及其对药物递送的影响”，《Sci. Rep.》，第 4 卷，第 4871 页，2014 年 1 月，doi：10.1038/srep04871。[15] T. Krüger、M. Gross、D. Raabe 和 F. Varnik，“红细胞致密模拟悬浮液中从翻滚到类坦克履带式运动的转变”，《Soft Matter》，第 9 卷，第 37 期，第 9008–9015 页，2013 年 7 月，doi：10.1039/C3SM51645H。[16] S. M. Hosseini 和 J. J. Feng，“用于毛细血管中红细胞输运的基于颗粒的模型”，《Chem. Eng. Sci.》，第 64 卷，第 22 期，第 4488–4497 页，2009 年 11 月，doi：10.1016/j.ces.2008.11.028。[17] G. Závodszky 和 G. Paál，“格子玻尔兹曼方法在颅内动脉瘤几何结构中三维瞬态流体流动问题上的实现验证”，《Int. J. Heat Fluid Flow》，第 44 卷，第 276–283 页，2013 年 12 月，doi：10.1016/j.ijheatfluidflow.2013.06.008。[18] P. L. Bhatnagar、E. P. Gross 和 M. Krook，“气体碰撞过程模型。I. 带电和中性单组分系统中的小振幅过程”，《Phys. Rev.》，第 94 卷，第 3 期，第 511–525 页，1954 年 5 月，doi：10.1103/PhysRev.94.511。

[19] S. Chen 和 G. D. Doolen，《用于流体流动的格子玻尔兹曼方法》，Annu. Rev. Fluid Mech.，第 30 卷，第 1 期，329–364 页，1998 年 1 月，doi：10.1146/annurev.fluid.30.1.329.[20] Y. Qian、D. D'Humières 和 P. Lallemand，《用于纳维–斯托克斯方程的格子 BGK 模型》，EPL Europhys. Lett.，第 479 卷，1992 年，访问日期：2014 年 7 月 12 日。[在线]。可访问：http://iopscience.iop.org/0295-5075/17/6/001[21] P. Rosenau，《通过正则化 Chapman-Enskog 展开拓展流体动力学》，Phys. Rev. A，第 40 卷，第 12 期，7193–7196 页，1989 年 12 月，doi：10.1103/PhysRevA.40.7193.[22] T. Krüger、H. Kusumaatmaja、A. Kuzmin、O. Shardt、G. Silva 和 E. M. Viggen，《格子玻尔兹曼方法：原理与实践》。收入《物理学研究生教材》。Cham：Springer International Publishing，2017。doi：10.1007/978-3-319-44649-3.[23] C. S. Peskin，《浸入边界法》，Acta Numer.，第 11 卷，479–517 页，2002 年 1 月，doi：10.1017/S0962492902000077.[24] J. C. Hansen、R. Skalak、S. Chien 和 A. Hoger，《基于红细胞膜骨架结构的弹性网络模型》，Biophys. J.，第 70 卷，第 1 期，146–166 页，1996 年 1 月，doi：10.1016/S0006-3495(96)79556-5.[25] J. Li、M. Dao、C. T. Lim 和 S. Suresh，《细胞骨架的血影蛋白尺度建模及光镊拉伸红细胞》，Biophys. J.，第 88 卷，第 5 期，3707–19 页，2005 年，doi：10.1529/biophysj.104.047332.[26] G. Závodszky、B. van Rooij、V. Azizi 和 A. Hoekstra，《采用改进红细胞材料模型的血液流变学细胞级计算机模拟》，Front. Physiol.，第 8 卷，2017 年，doi：10.3389/fphys.2017.00563.[27] B. Czaja、M. Gutierrez、G. Závodszky、D. de Kanter、A. Hoekstra 和 O. Eniola-Adefeso，《红细胞变形能力对血细胞比容分布和血小板边集的影响》，PLOS Comput. Biol.，第 16 卷，第 3 期，e1007716 页，2020 年 3 月，doi：10.1371/journal.pcbi.1007716.[28] K. de Vries、A. Nikishova、B. Czaja、G. Závodszky 和 A. G. Hoekstra，《利用高斯过程元模型对细胞模型进行逆向不确定性量化》，Int. J. Uncertain. Quantif.，第 10 卷，第 4 期，2020 年，doi：10.1615/Int.J.UncertaintyQuantification.2020033186.[29] G. Zavodszky、B. van Rooij、V. Azizi、S. Alowayyed 和 A. Hoekstra，《Hemocell：高性能微观细胞库》，Procedia Comput. Sci.，第 108 卷，159–165 页，2017 年 1 月，doi：10.1016/j.procs.2017.05.084.[30] A. W. Lees 和 S. F. Edwards，《极端条件下输运过程的计算机研究》，J. Phys. C Solid State Phys.，第 5 卷，第 15 期，1921 页，1972 年 8 月，doi：10.1088/0022-3719/5/15/006.[31] V. W. Azizi Tarksalooyeh、G. Závodszky、B. J. M. van Rooij 和 A. G. Hoekstra，《采用浸入边界格子玻尔兹曼方法进行二维悬浮液模拟的入口和出口边界条件》，Comput. Fluids，第 172 卷，312–317 页，2018 年 8 月，doi：10.1016/j.compfluid.2018.04.025.[32] D. Varon 等，《流动条件下全血血小板与细胞外基质相互作用定量分析的新方法》，Thromb. Res.，第 85 卷，第 4 期，283–294 页，1997 年 2 月，doi：10.1016/S0049-3848(97)00014-5.[33] S. Alowayyed、G. Závodszky、V. Azizi 和 A. G. Hoekstra，《基于细胞的并行血流模拟的负载均衡》，J. Comput. Sci.，第 24 卷，1–7 页，2018 年 1 月，doi：10.1016/j.jocs.2017.11.008。

[34] G. Závodszky、B. van Rooij、B. Czaja、V. Azizi、D. de Kanter 和 A. G. Hoekstra，《血流中存在横流方向梯度时红细胞和血小板的扩散性与边集》，Phys. Fluids，第 31 卷，第 3 期，031903 页，2019 年 3 月，doi：10.1063/1.5085881.[35] Q. Kimmerlin 等，《α4 A 型和β1微管蛋白缺失会导致严重的血小板球形变，并严重损害小鼠的止血功能》，Blood，第 140 卷，第 21 期，2290–2299 页，2022 年 11 月，doi：10.1182/blood.2022016729.[36] L. D. C. Casa 和 D. N. Ku，《高剪切率下的血栓形成》，Annu. Rev. Biomed. Eng.，第 19 卷，第 1 期，415–433 页，2017 年，doi：10.1146/annurev-bioeng-071516-044539.[37] S. Gogia 和 S. Neelamegham，《流体剪切应力在调节 VWF 结构、功能及相关血液疾病中的作用》，Biorheology，第 52 卷，第 5–6 期，319–335 页，2015 年，doi：10.3233/BIR-15061.[38] B. J. M. van Rooij、G. Závodszky、V. W. Azizi Tarksalooyeh 和 A. G. Hoekstra，《利用剪切率和无细胞层确定血小板聚集开始的时间》，J. R. Soc. Interface，第 16 卷，第 159 期，20190148 页，2019 年 10 月，doi：10.1098/rsif.2019.0148.[39] B. J. M. van Rooij、G. Závodszky、A. G. Hoekstra 和 D. N. Ku，《高剪切率血小板聚集起始时的血流动力学条件：结合体外实验与细胞级计算机模拟的研究》，Interface Focus，第 11 卷，第 1 期，20190126 页，2021 年 2 月，doi：10.1098/rsfs.2019.0126.[40] C. J. Spieker 等，《微血管弯曲部诱发的伸长流对血小板黏附的影响》，Ann. Biomed. Eng.，第 49 卷，第 12 期，3609–3620 页，2021 年 12 月，doi：10.1007/s10439-021-02870-4.[41] Z. M. Ruggeri、J. N. Orje、R. Habermann、A. B. Federici 和 A. J. Reininger，《高剪切应力下不依赖激活的血小板黏附与聚集》，Blood，第 108 卷，第 6 期，1903–1910 页，2006 年 9 月，doi：10.1182/blood-2006-04-011551.[42] L. D. C. Casa、D. H. Deaton 和 D. N. Ku，《高剪切率在血栓形成中的作用》，J. Vasc. Surg.，第 61 卷，第 4 期，1068–1080 页，2015 年 4 月，doi：10.1016/j.jvs.2014.12.050.[43] C. E. Sing 和 A. Alexander-Katz，《伸长流在生理流速下诱导血管性血友病因子展开》，Biophys. J.，第 98 卷，第 9 期，L35–L37 页，2010 年 5 月，doi：10.1016/j.bpj.2010.01.032.[44] E. N. Chirico 和 V. Pialoux，《氧化应激在镰状细胞病发病机制中的作用》，IUBMB Life，第 64 卷，第 1 期，72–80 页，2012 年，doi：10.1002/iub.584.[45] S. Shin、Y.-H. Ku、J.-X. Ho、Y.-K. Kim、J.-S. Suh 和 M. Singh，《红细胞变形能力进行性受损可作为 2 型糖尿病微血管病变的指标》，Clin. Hemorheol. Microcirc.，第 36 卷，第 3 期，253–261 页，2007 年。[46] J. S. Y. Tan、G. Závodszky 和 P. M. A. Sloot，《利用数据驱动的格子玻尔兹曼模拟理解疟疾诱导的红细胞变形》，载于《计算科学——ICCS 2018》，Y. Shi、H. Fu、Y. Tian、V. V. Krzhizhanovskaya、M. H. Lees、J. Dongarra 和 P. M. A. Sloot 编，收入《计算机科学讲义》。Cham：Springer International Publishing，2018 年，392–403 页。doi：10.1007/978-3-319-93698-7_30.[47] P. Jenner，《帕金森病中的氧化应激》，Ann. Neurol.，第 53 卷，S3 期，S26–S38 页，2003 年，doi：10.1002/ana.10483.[48] C. Rice-Evans、E. Baysal、D. P. Pashby 和 P. Hochstein，《叔丁基过氧化氢诱导的人红细胞扰动：氧化应激模型》，Biochim.

生物物理学报：生物膜，第 815 卷，第 3 期，第 426–432 页，1985 年 5 月，doi：10.1016/0005-2736(85)90370-0。[49] M. De Haan、G. Zavodszky、V. Azizi 和 A. G. Hoekstra，《数值研究红细胞细胞质黏度差异对单细胞及整体输运行为的影响》，应用科学，第 8 卷，第 9 期，文章编号 9，2018 年 9 月，doi：10.3390/app8091616。[50] B. Czaja 等，《僵硬化糖尿病红细胞对重建的三维微动脉瘤中壁面剪切应力的影响》，生物力学与生物医学工程计算方法，第 0 卷，第 0 期，第 1–19 页，2022 年 2 月，doi：10.1080/10255842.2022.2034794。