纤毛黏液运输中流体动力学耦合的动态更新

Jeroen Bechtold,[1] Valentijn van Zwieten,[1] Iris Verkuil,[1] Meike F. Bos,[2] Georg Rempfer,[3] Mae Nesenberend,[2]Pieter Michels,[1] Florian K.R. Gaeremynck,[1] Bart Stam,[1] Debabrata Panja,[1] 和 Joost de Graaf[2,*]

[1]*Department of Information and Computing Sciences, Utrecht University, Princetonplein 5, 3584 CC Utrecht, The Netherlands*

[2]*Institute for Theoretical Physics, Utrecht University, Princetonplein 5, 3584 CC Utrecht, The Netherlands*[3]*Institute for Computational Physics, Universität Stuttgart, Allmandring 3, 70569 Stuttgart, Germany*（日期：2026年11月24日）

哺乳动物大型气道中的黏液纤毛清除涉及富含 MUC5B、长度达毫米级的黏液丝束，它们从黏膜下腺中伸出，大致与输运方向对齐。这些丝束可在下游的横向流动网络中观察到。近期，Bos *et al.* [PNAS Nexus **2**，pgad388（2023）] 采用自由排水耦合，对纤毛诱导流动下单条黏液链的重新定向进行了建模。由此尚未解决的问题是，黏液链自身对周围液体造成的扰动究竟会促进还是阻碍其转向。在此，我们提出了研究这一问题的方法。我们将浸入边界耦合与傅里叶空间斯托克斯求解器相结合，并设计了一种专用的动态更新算法，使黏液链能够接触新的纤毛区域，同时无需扩大模拟体积。这样，我们得以克服黏液纤毛清除所面临的多尺度挑战之一。我们发现，流体动力学相互作用仅会有限地降低重新定向速率，这支持采用自由排水近似。未来的研究可在此处提出的方法学基础上，考察链丝集体动力学。

arXiv:2611.29378v1 [physics.flu-dyn] 22 Nov 2026

I. 引言

黏液纤毛运输是传导气道的主要机械防御机制，纤毛推动气道表面液体和黏液移向口腔，将吸入物质排出肺部 [2–4]。在猪和人类的大气道中，黏膜下腺分泌富含 MUC5B 的物质，其形态是长而粗的丝束，而非空间分布均匀的凝胶 [5–8]。这些毫米级MUC5B黏蛋白丝彼此连接，形成移动网络，并能启动对仅靠纤毛接触无法可靠移动的大颗粒的输运 [9]。

Ermund 等人 [7] 观察到，从腺管中伸出的 MUC5B 黏蛋白丝大致沿着黏液纤毛运输的方向排列。然而，后来发现这些丝束横跨流动方向，并参与形成横流网络。他们提出了一种基于附着的机制，其中与 MUC5AC 的结合发挥着关键作用。MUC5AC 由杯状细胞产生并附着于其上，而杯状细胞充当 MUC5B 丝束的“黏附点”。Bos 等人 [1]随后通过计算证明，使用 MUC5B 丝束的珠簧模型时，与表面上稀疏的黏附位点发生瞬时相互作用——这些位点代表附着于杯状细胞的 MUC5AC 丝束——能够产生实验观测到的重新定向。纤毛诱导的流动被近似为均匀流动，丝束则通过自由排水近似与之耦合。文献 [1] 中的计算模型还定性地再现了实验中观测到的 MUC5B 丝束速度波动，以及它们相对于流动减速的现象。

Ramirez-San Juan 等人 [10] 证明，纤毛驱动的输运本身在上皮表面也具有异质性。这种空间异质性并不会损害输运，反而通过减少局部再循环流中的颗粒滞留，并促进颗粒在组织中的输运，增强了颗粒清除。在此基础上，Bos [11]通过在预先计算的流动剖面中采用自由排水近似，证明这种异质性还会导致 MUC5B 丝束形成垂直构型。然而，这种重新定向发生在相对较长的行程尺度上，这进一步说明 MUC5AC 附着对于解释实验观测的重要性。不过，这两种描述 [1, 11],尚未解决一个问题：丝束对局部流动的改变是否足够强，足以影响重新定向所需的时间或其统计特征。

在蠕动流中，细长颗粒和细丝的取向动力学已知取决于几何形状、柔性、限域以及流体动力相互作用 [12–15]。因此，明确解析流体动力耦合十分重要，因为它可能显著影响动力学。然而，解决这一问题并非易事，因为这需要克服以下尺度差异：(i) 驱动流动的微米级纤毛细胞；(ii) 流动对毫米级MUC5B黏蛋白丝存在的响应，以及反过来亦然；以及 (iii) 该丝束所涉及的上呼吸道（长度可达数厘米）

在重新定向 [6, 16]的过程中穿行。

Bos [11] 采用格子玻尔兹曼模拟，在异质背景中推进链的耦合动力学，以确定重新定向是否包含流动耦合成分。没有高性能计算，这些模拟无法解析完整的多尺度问题。即使对于采用预先计算的流动剖面的自由排水模拟，流动剖面相较于观察重新定向所需的运动距离而言，也仅限于一个相对较小的模拟盒。

* j.degraaf@uu.nl

为绕过这一限制，将链的运动方向设为周期域中的无理方向，从而使链能够穿过系统的不同部分，同时限制其多次遇到相似的基于纤毛流的强迫景观。然而，对于足够长的重新定向时间，相关性会逐渐积累，进而干扰获得正确的统计数据。采用有限尺寸修正经证明在计算上不可行。因此，Bos 提出了动态更新 作为克服多尺度障碍的一种手段 [11]，其建立在早期可扩展的移动窗口方法之上 [17, 18]。该方法在链周围一个经过适当选择的环境中解析完整动力学，而该环境实际上与链的质心（CoM）共同移动。

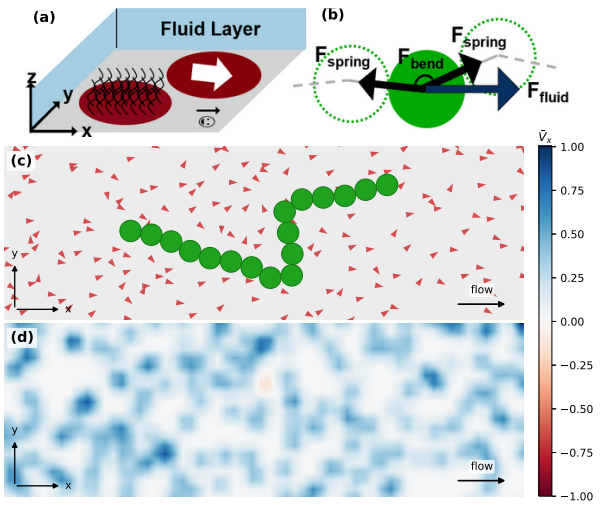

图 1。**黏液纤毛清除过程中 MUC5B 束输运的几何结构**。（a）我们的流体动力学情景示意图。底部的（灰色）表面为无滑移边界，但恒定速度的斑块（红色）除外；这些斑块代表产生沿白色箭头方向流动的纤毛细胞（示意图）。黑色箭头所指的笑脸表示整个过程中口腔的方向。（b）模型黏液链中作用于珠粒的力示意图：线性（F_{spring}）和角度（F_{bend}）弹簧定义其形状，珠子在流动（F_{fluid}）作用下被拖曳前进。（c）按比例显示纤毛表面的一部分，其中包含黏液链和无序的纤毛细胞斑块（红色箭头；序参量 $M = 0.81$）。（d）靠近纤毛表面的 x方向上的归一化流速 V_x 的大小（颜色条）。注意（c）中所示链的弯折处附近存在高速区域。

在此，我们实现了这一想法，并利用它确定流体动力学耦合是否会以可测量的方式改变一条孤立黏液链在非均匀纤毛场输运过程中发生转向的距离。我们的数值策略结合了标准的浸入边界力扩散 [19–21]，、使用基于快速傅里叶变换的框架 [22]，对周期性斯托克斯流进行谱解的方法、一种施加边界约束的手段，以及一个移动模拟域；在该模拟域中，黏液链在流动驱动下经过预先生成的纤毛纹理，从而受到其作用。该设计使我们能够直接匹配双向耦合模拟与自由排水模拟，并确保两者经历相同的基于纤毛流动的力环境。比较各种运行结果后，我们发现，重新定向统计结果在半定量意义上是一致的。

II. 链、薄膜与液体

图1a概述了我们的薄流体层几何结构，图1b则展示了黏液链的构成。我们以参考文献 [1, 11]中针对该系统提出的粗粒化链模型为基础。具体而言，我们用一条珠簧链表示一条成束的黏液链，其珠子的位置为$\boldsymbol{r}_i$ ，索引为 i ，珠子总数为 $N = 17$ 。相邻珠子通过有限可伸长非线性弹性（FENE）弹簧 [23, 24] 连接，其势能为

$$V_{\mathrm{FENE}} = -\frac{k_s \Delta r_{\max}^2}{2} \sum_{i=1}^{N-1} \log\left[1 - \left(\frac{r_{i,i+1} - r_0}{\Delta r_{\max}}\right)^2\right], \quad (1)$$

其中，$r_{ij} = |\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_j|$为平衡键长，$\Delta r_{\max}$ 为相对于 r_0的最大偏差，k_s 为
弹簧常数。FENE势可防止粗粒化链发生不符合物理规律的伸展，同时在 $|r - r_0| \ll \Delta r_{\max}$ 时退化为谐弹簧。链对弯曲的局部阻力由

$$V_{\mathrm{bend}} = k_b \sum_{i=2}^{N-1} (1 - \cos\theta_i), \quad (2)$$

其中 k_b 为弯曲系数，且

$$\cos\theta_i = \frac{(\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_{i-1}) \cdot (\boldsymbol{r}_{i+1} - \boldsymbol{r}_i)}{r_{i-1,i}\, r_{i,i+1}}, \quad (3)$$

因此，局部呈直线状的链具有 $\theta_i = 0$。这种弯曲惩罚项是必要的，因为分泌出的束在输运长度尺度上仍保持细长形态 [7, 8]。以约化单位（网格间距）计，我们取 $r_0 = 2.5$, $\Delta r_{\max}$ =2。0, $k_s = 50$, 以及 $k_b = 3$，后者对应于参考文献 [11] 中的半柔性链计算。请注意，整个 MUC5B 束的持久长度和弯曲模量尚未经过实验测量；因此， k_s 和 k_b 仍是唯象模型参数。在生产运行中未纳入珠粒间排斥体积，因为我们没有观察到重叠。

模型 MUC5B 链被限制在高度为 $H = 3$ 的薄液膜中。该液膜底部由纤毛表面限定，顶部则由液-气界面限定。每个珠粒都受到一个指向中平面的谐恢复力，该力由以下势能导出

$$V_{\mathrm{plane}} = \frac{1}{2} k_w \left(z_i - \frac{z_{\mathrm{top}} + z_{\mathrm{bot}}}{2}\right)^2, \quad (4)$$

其中，仅珠子的 z 坐标（z_i）起作用，而 z_{top} 和 z_{bot} 分别是薄液膜上、下表面的位置

。我们在全文中选择了刚度 $k_w = 50$ ，作为一种实用的建模选择，用于考虑表面张力 [25] 所带来的未量化影响。也就是说，我们选择弹簧常数并非基于生物学观察。

取明确的流体层高度 $H \simeq 75\ \mu\mathrm{m}$ 和施加的速度尺度 $U = 1.3 \simeq 32.5\ \mu\mathrm{m\,s^{-1}}$，正如我们将在第六节中论证的那样，并保守地采用类似水的黏度 $\eta = 10^{-3}\,\mathrm{Pa\,s}$ 和密度 $\rho = 10^{3}\,\mathrm{kg\,m^{-3}}$，可估算得到雷诺数为

$$\mathrm{Re} = \frac{\rho U H}{\eta} \lesssim 2.5 \times 10^{-3}. \tag{5}$$

有效气道流体黏度的任何增加都会使该值进一步降低。也就是说，在此处考虑的输运尺度下，可以忽略流体惯性。因此，我们将悬浮液建模为不可压缩的牛顿流体，并采用斯托克斯方程

$$-\boldsymbol{\nabla} p + \eta \nabla^2 \boldsymbol{u} + \boldsymbol{f} = \boldsymbol{0}; \tag{6}$$

$$\boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{u} = 0, \tag{7}$$

其中， $\boldsymbol{u}$ 为流体速度， p 为压力， $\boldsymbol{f}$ 为作用于流体的外力密度。

请注意，气道表面液含有聚合物黏蛋白 [26]，通常并非牛顿流体 [27]。不过，我们在此选择简单流体的本构定律，以便单独考察双向流体动力学耦合的影响，而不引入未知的流变参数。同样的简化已成功用于纤毛驱动的气道输运；研究发现，以剪切变稀和剪切增稠的广义牛顿流体替代牛顿流体后，空间异质性的主要影响仍然存在 [10, 25]。

III. 链丝动力学与斯托克斯流

对于模型 MUC5B 链，我们注意到热扩散可以忽略不计。考虑一个直径为 $d_{\mathrm{eff}} = 2.48 \simeq 62\ \mu\mathrm{m}$ 的粒子（见第六节），置于上述黏度同样类似水的流体中。在生理温度下，该粒子的斯托克斯-爱因斯坦扩散率为

$$D_{\mathrm{th}} = \frac{k_{\mathrm{B}} T}{3\pi\eta d_{\mathrm{eff}}} \simeq 7 \times 10^{-15}\ \mathrm{m^2\,s^{-1}}. \tag{8}$$

由此可得一个保守的珠粒尺度估算值，即 P´eclet 数为

$$\mathrm{Pe} = \frac{U d_{\mathrm{eff}}}{D_{\mathrm{th}}} \sim 3 \times 10^{5}, \tag{9}$$

若取整个链长，数值还会更大。因此，平流的作用比布朗平移强许多个数量级， $k_{\mathrm{B}} T = 0$ 实际上成立。

因此，链丝动力学按如下方式推进。对于每个珠粒 i，将弹性力、弯曲力和壁面限域力汇总于 $\boldsymbol{F}_i^{\mathrm{int}}$，而周围流体施加的斯托克斯阻力与局部流体速度和珠粒速度之差成正比。忽略珠粒惯性，可得瞬时力平衡

$$\boldsymbol{F}_i^{\mathrm{int}} + \zeta\,[\boldsymbol{u}(\boldsymbol{r}_i) - \dot{\boldsymbol{r}}_i] = \boldsymbol{0}. \tag{10}$$

在数值计算中，式（10）采用速度-维尔莱算法积分，[28], 恢复惯性项并引入珠粒质量 $m = 1$。我们将珠粒-流体摩擦系数设为 $\zeta = 10$。网格间距和耦合强度会产生一个有效粒子半径，并确保流体动力学的准确性；我们将在第六节再讨论这一点。一般来说， ζ越高，流体动力学耦合越强，硬球相互作用的再现也越准确。然而， ζ 越高，就需要采用更小的时间步长以确保数值稳定性，因为系统会变得越来越过阻尼。我们目前的选择是在这些需求之间取得折中。

速度 $\boldsymbol{u}(\boldsymbol{r}_i)$通过在全周期笛卡尔网格上使用 Rempfer等人 [22]提出的离散投影式快速傅里叶变换求解器求解斯托克斯问题得到。在这种方法中，我们逐模态强制满足离散不可压缩性。零模态的处理方式有所不同，因为非零净力下的周期性斯托克斯问题不存在有界解。我们的系统在边界条件作用下具有净流动，但没有对模型中的 MUC5B 束或流体整体施加净力。求解过程中，我们通过投影去除流体上因数值误差产生的任何虚假净力。

对于基于流动的耦合，我们采用 Peskin [20]的浸入边界构造。令 $\boldsymbol{F}_i$ 为珠粒 i 传递给牛顿流体的总力。随后，力扩散和速度插值使用相同的正则化δ函数

$$\boldsymbol{f}_{\mathrm{s}}(\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{k}}) = \sum_{i=1}^{N} \boldsymbol{F}_i\, \delta_h(\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{k}} - \boldsymbol{r}_i); \tag{11}$$

$$\boldsymbol{u}(\boldsymbol{r}_i) = \sum_{\boldsymbol{k}} \boldsymbol{u}(\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{k}})\, \delta_h(\boldsymbol{x}_{\boldsymbol{k}} - \boldsymbol{r}_i)\, \Delta x^3. \tag{12}$$

这里， $\delta_h(\boldsymbol{r}) = \Delta x^{-3} \prod_{\alpha = x,\ y,\ z} \phi(r_\alpha / \Delta x)$ 是标准的 Peskin 四点核，在每个坐标方向上覆盖四个网格节点。在式（11）和（12）中使用相同的核，可使扩散和插值成为离散伴随，并避免引入另一种不一致的粒子-流体插值规则。浸入边界方法正是为这类拉格朗日-欧拉流固耦合而开发的 [20]；较新的傅里叶谱公式则表明，这些方法与无散斯托克斯求解器兼容 [21]。

在周期求解器中嵌入物理边界，以模拟链移动所经过的纤毛表面以及液-气界面。我们通过液体区域外的多层虚拟力来处理这些边界，这一做法借鉴了用于无滑移边界的固定网格强迫方法 [29–31], ，我们将在第 IV 节中再作讨论。典型的生产网格为 $N_x \times N_y \times N_z = 128 \times 96 \times 18$,

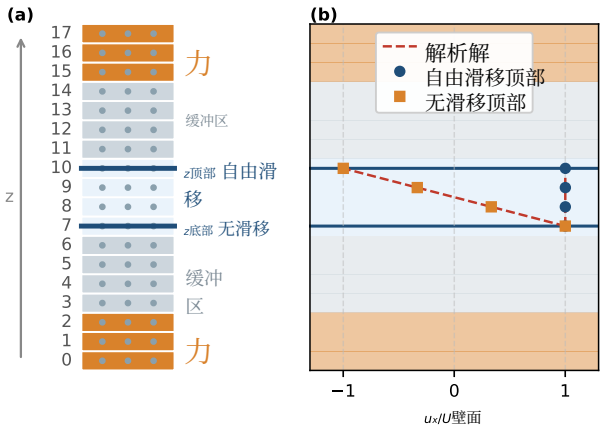

图 2. **边界几何与流动验证**。(a) 模拟盒的垂直剖面，显示 FFT 网格（深灰色圆点）、用于施加虚拟力的各行（橙色）、缓冲区（灰色）和流体区域（浅蓝色）。两条蓝色水平线表示底部和顶部边界的位置，我们在此施加流体动力学边界条件。(b) 两组边界条件下的流体速度剖面。(i) 在无滑移底部和顶部表面施加均匀速度——顶部表面的运动方向与底部相反——从而形成库埃特流剖面（橙色方块）。(ii) 在底部表面施加无滑移、均匀速度条件，同时在顶部表面施加自由滑移条件，从而形成均匀速度剖面（蓝色圆圈）。两个剖面均与解析理论（红色虚线）进行比较。

我们通过测试确定了该网格，以限制周期性伪影。我们使用三行虚拟力，并使其与顶部和底部边界之间各隔着四行缓冲行[1]，，从而将纤毛表面和液-气界面分别置于 $z_{\mathrm{bot}} = 7$ 和 $z_{\mathrm{top}} = 10$，由此得到上述 $H = 3$ 的值。

下边界表示纤毛上皮的时间平均作用。我们不解析单根纤毛的摆动。相反，底壁上设置了一个由有效纤毛位点构建的粗粒化非均匀切向速度场，采用 Ramírez-San Juan 等人 [10]提出的方法。正如我们将在第五节中讨论的那样，这一方法源自一个预生成区域。在该区域中，候选位点以间距为 $s = 2.20$ 的正方晶格为基础随机放置；该区域既非周期性，也大于模拟盒，并且每个位点均以 $\phi_c = 0.65$ 的概率独立激活。这使多纤毛细胞的平均表面覆盖率落在猪气道中观测到的范围内 [32]。图 1c 展示了一个位点位置的选取示例。

对于一个活性位点 j，面内方向 θ_j 服从冯·米塞斯分布 [10, 33]

$$p(\theta) = \frac{\exp[\kappa \cos(\theta - \theta_0)]}{2\pi I_0(\kappa)}, \tag{13}$$

其中 $\theta_0 = 0$ 和 $\kappa = 3$，且 $I_0(\kappa)$ 是第一类 0 阶修正贝塞尔函数。这里，我们选择 x 方向作为平均输运方向，另见图 1c。相应的取向序为

$$M = \left|\left\langle e^{i\theta} \right\rangle\right| = \frac{I_1(\kappa)}{I_0(\kappa)} \simeq 0.81, \tag{14}$$

其中 I_1 为上述修正贝塞尔函数的 1 阶形式。猪源数值 M 尚不清楚； $M = 0.81$沿用先前的模型 [11] ，并与在小鼠气管中测得的组织尺度数值 $M = 0.80 \pm 0.13$ [10] 相符。每个活性位点提供一个有效速度$U_c(\cos\theta_j,\ \sin\theta_j)$，其中 $U_c = 11.9$ 以格点速度单位表示[2]，并通过 Peskin 四点核的二维（2D）版本将其扩散至壁面。边界场表示为

$$\boldsymbol{u}_{\mathrm{wall}}(x, y) = \sum_j U_c \begin{pmatrix} \cos\theta_j \\ \sin\theta_j \end{pmatrix} \delta_h^{(2)} \left(\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} - \boldsymbol{p}_j \right), \tag{15}$$

其中 p_j 为活性位点的二维中心点， $\delta_h^{(2)}$ 为 Peskin 四点核的二维变体。预期的流向平均速度为

$$\langle u_{\mathrm{wall},x} \rangle \simeq \frac{\phi_c}{s^2} U_c \frac{I_1(\kappa)}{I_0(\kappa)} \simeq 1.30, \tag{16}$$

我们通过显式计算确认了这一点；图 1d 展示了一个纤毛表面所对应的流场示例。

上边界代表液-气界面。我们施加边界条件

$$\partial_z \boldsymbol{u}\big|_{z=z_{\mathrm{top}}} = 0, \tag{17}$$

从而使切向分量满足适用于由黏性远低于液体的气体所界定液体的零剪切条件；无穿透条件 $u_z = 0$ 确保界面处不存在流体质量输运。同样的理想化处理也用于纤毛驱动的气道液膜计算 [10]。

[1] Peskin 核位于网格节点上，因此会将力扩散到施力节点正上方和正下方的各一行网格点。由此，我们预计至少需要一行缓冲区，以容纳虚拟力经 Peskin 力扩散后形成的尾部。否则，虚拟力会施加在流体区域内，从而改变物理过程。其余缓冲行则是必要的，它们为伪逆提供了足够的自由度，以满足整个流体的壁面边界条件和零净力约束。结果表明，四行缓冲行加上三行虚拟力，是能够稳定通过纤毛边界条件的条件性检验，并满足 Couette 速度分布偏离线性不超过 0.1% 的线性判据的最小配置。

[2]这可通过对公式（16）求逆得到，其中 $\phi_c = 0.65$、 $s = 2.20$和 $M = 0.81$ 分别为： U_c 的每个单位使平均壁面速度增加0.109，因此 $U_c = 1.30/0.109$。

IV. 边界条件算法

边界条件通过施加在物理通道外部晶格点上的虚拟力来实现，见图 2a。令 $\boldsymbol{u}^{\mathrm{str}}(x,y)$ 表示在施加壁面修正之前，由链作用于流体的插值力所产生的速度场。我们将边界条件汇总为向量 $\boldsymbol{\mathcal{B}}$，即

$$\boldsymbol{\mathcal{B}}(\boldsymbol{u}) = \begin{pmatrix} \boldsymbol{u}(x,y,z_{\mathrm{bot}}) \\ \partial_z \boldsymbol{u}(x,y,z_{\mathrm{top}}) \end{pmatrix}, \tag{18}$$

它表示一个包含 6 个分量的向量。给定的壁面值为

$$\boldsymbol{b} = \begin{pmatrix} u_{\mathrm{wall},x}(x,y) & u_{\mathrm{wall},y}(x,y) & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}^{\mathsf{T}}, \tag{19}$$

其中 T 表示转置。因此，必须由虚拟力抵消的壁面残差为

$$\boldsymbol{r}_{\mathrm{w}} = \boldsymbol{b} - \boldsymbol{\mathcal{B}}\left(\boldsymbol{u}^{\mathrm{str}}\right). \tag{20}$$

这里，前三个分量用于在下壁面施加给定的纤毛驱动速度，而后三个分量用于在上壁面施加法向梯度为零条件。导数应理解为谱求解器 [22] 中相应的离散导数。

由于 Stokes 求解器和浸入式边界耦合都是线性的，流体在边界处对（虚拟）力的响应可以写成一个线性算子 $\boldsymbol{A}$。这包括将来自幽灵行的力进行 Peskin 力扩散至欧拉网格，以及 Stokes 求解。因此，我们可以将求取适当虚拟力的问题表示为

$$\boldsymbol{r}_{\mathrm{w}} = \underline{\boldsymbol{A}}\, \boldsymbol{f}_{\mathrm{virt}}, \tag{21}$$

其中，$\boldsymbol{f}_{\mathrm{virt}}$ 是包含所有虚拟力的广义向量。

矩阵 $A_{\alpha\beta}$ 中的一个元素因此表示单位虚拟力自由度 β 所产生的边界约束 α 的变化——即下壁面的一个速度分量，或上壁面的一个速度梯度分量。对于实际几何结构，通道两侧各使用三行虚拟力，因此每个横向位置有 18 个虚拟力分量和六个物理边界约束。因此，该系统是矩形且欠定的。我们使用 Moore-Penrose 伪逆 $\boldsymbol{A}^{+}$ [34] 在最小二乘意义下求解。如果需要，可以在构造伪逆之前，将离散谱求解器所需的额外零模约束附加到该系统中。

计算完整实空间算子 $\boldsymbol{A}$ 的伪逆 N_xN_y 在计算上难以实现，因为它涉及所有 N_xN_y 横向位置。然而，通道几何结构和 Peskin 扩散核在 x 和 y 中均具有平移不变性。因此，$A_{\alpha\beta}$ 对横向坐标的依赖仅通过相应壁节点与力节点之间的间距体现，使得 $\boldsymbol{A}$ 在两个横向方向上呈块循环结构。二维离散傅里叶变换 [35] ——使用带勾号的记号 [22]表示——因此可以将这些横向卷积对角化，并将方程 (21) 化简为每个横向波矢对应一个独立的系统，

$$\check{\boldsymbol{f}}_{\mathrm{virt}}(k_x,k_y) = \underline{\check{\boldsymbol{A}}}^{+}(k_x,k_y)\, \check{\boldsymbol{r}}_{\mathrm{w}}(k_x,k_y). \tag{22}$$

矩阵 $\check{\boldsymbol{A}}(k_x,\ k_y)$ 仅取决于固定网格、壁面几何结构、Peskin 核和离散 Stokes 算子。因此，可以在初始化时一次性计算这个（相对较小的）降维 Moore-Penrose 伪逆。之后每次进行壁面修正时，只需对残差进行一次二维快速傅里叶变换，针对各傅里叶模态进行相互独立的矩阵—向量乘法，再对得到的虚拟力进行一次逆快速傅里叶变换。

请注意，这种平移不变性适用于响应算子，而不适用于施加的壁面速度。单位虚拟力在源点和观测点共同发生任意平移后，会产生相同的壁面响应。非均匀的纤毛速度则通过残差 $\boldsymbol{r}_{\mathrm{w}}(x,y)$ 进入，因此也通过其傅里叶振幅进入。于是，即使指定壁面速度具有任意非均匀性，分块循环算子仍然可以对角化：该速度的每个横向傅里叶分量只需经过相应的小矩阵 $\check{\boldsymbol{A}}^{+}(k_x,k_y)$ 的作用。

我们发现，我们的谱 Moore-Penrose 伪逆求解器能够准确再现解析流体剖面。我们测试了库埃特流：施加均匀的底边界速度和方向相反的均匀顶边界速度（两者均为无滑移），同时也测试了将顶边界替换为自由滑移表面的相同情形。对于这两种情形，我们将数值获得的速度剖面与解析理论所预期的结果进行了比较，即库埃特流情况下为线性剖面，而存在自由滑移表面时为常数剖面，见图 2b。我们观察到，在对流体有贡献的四个晶格层中，速度场的最大差异为 2.5×10^{-14} 个约化单位，这表明我们的求解器能够达到机器精度。

V. 动态更新

由于内存容量和精度要求的限制，谱求解器必须使用较小的周期盒。这里，我们采用长度为 $\simeq 3.2$ mm 的周期盒，经经验验证，这一长度能够兼顾性能与精度。然而，在不加入表面黏附 [11] 的情况下，模拟显示，即使跨越数厘米，仍会发生重新定向。为解决尺寸限制问题，我们针对每个随机种子预先生成一个非周期性的纤毛速度边界条件区域。该预生成区域的长度设定为大于整条链轨迹的长度（此处为 10 cm），宽度则大于模拟盒。速度边界根据第 III 节所述规则计算。

当链的质心漂移达到预设阈值时，珠子坐标会被重新标记回盒子的

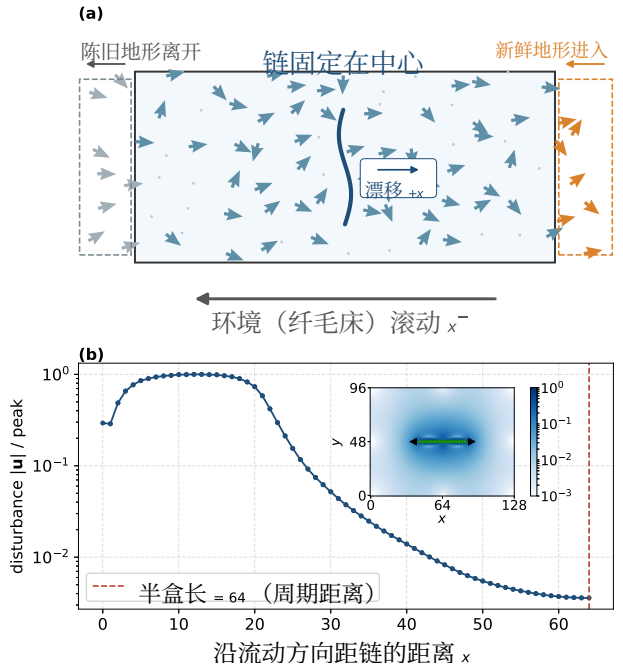

图 3. **动态更新方法。**(a) 示意图：随着链向前移动，中心模拟盒会定期补入未探索过的纤毛域，同时裁剪已通过的区域。(b) 链的速度扰动沿流动方向的衰减（见插图）。最大速度 $|\boldsymbol{u}|$ 在链附近达到峰值，随后下降两个数量级以上；在半盒距离 $N_x/2 = 64$ 处降至峰值的 0.36%（虚线）。

中心，同时壁面速度域也会沿相同的累计位移推进。也就是说，部分未探索的上皮域从前缘进入，而先前经过的、大小相等的部分域则从后缘离开。在我们的模拟中，我们发现将漂移量设为八个晶格点（$\simeq 0.2$ 毫米）能够在更新频率和准确性之间取得良好平衡。请注意，这些更新过程中不会生成随机数，因此降低了计算成本。图 3a 展示了我们采用的方法。需要特别指出的是，这里展示的是纵向的动态更新，因为我们的链在侧向没有明显漂移。不过，该方法也可以进行调整，以支持侧向更新。

这一构造有三个有用的结果。首先，它将流体求解器的周期性与生物力学驱动分离开来。流体仍然是周期性的，但链不会看到重复的纤毛区域；计算盒足够大，能够抑制边缘效应，我们稍后会再谈到这一点。其次，可以对自由排水模拟与流体动力耦合模拟进行匹配。也就是说，对于给定的随机种子，两者经历的纤毛区域和初始链构型完全相同。唯一的区别在于，Stokes 求解中是否包含链的力，这会导致长期轨迹逐渐分离。第三，有限尺寸标度在计算上变得可行。解析计算盒相对较小，因此可以改变其大小，以探究周期性和边缘的影响。

我们直接对由链与非均匀纤毛分布组成的系统所产生的流动进行了动态更新操作测试。在窗口移动过程中，发现链附近流场中的速度跃变低于 4×10^{-15}。对一系列移动距离进行扫描后发现，未被刷新的链的流体尾迹对动力学影响很小。受力链产生的测量流向扰动下降了两个数量级以上；在图像发生环绕的半盒距离处，其值降至峰值的 0.36%，见图 3b。这些检验表明，我们可以采用动态更新方法，捕捉模型 MUC5B 链在模型纤毛表面上的传播。

VI. 参数映射

我们使用 Hasimoto 有限尺寸外推 [36–38]确定四点 Peskin 核中 $d_{\mathrm{eff}} = 2.48$ 的有效珠子直径，见图 4a。这样选择后，珠子的迁移率在亚网格平移过程中仅变化 0.14%。

获得 d_{eff} 后，即可进行参数映射。MUC5B 束的实验观测为参数映射提供了参照。气道中的束可延伸至毫米级长度 [6–8]；因此，我们将模型链的轮廓长度设为 1 mm [1, 11]。为考虑测量的珠子直径，我们选择了 $r_0 = 2.5 \simeq d_{\mathrm{eff}}$，使相邻的流体动力学斑块大致相接，而不是形成一串彼此间隔较远的点颗粒。

此外，我们通过研究含有$N = 11$ 个珠子的测试纤维，验证了链内的流体动力学耦合。该纤维在三维周期性区域中受均匀重力场作用而沉降。其稳态形状呈现出预期的 U 形变形，见图 4b。我们还发现，归一化沉降速度随柔性增加 [39]。不过，速度增幅小于细长纤维参照物，这是因为测试链的有效长宽比较小（约为 10，而文献 [39]中的数值为 51 至 303），从而导致阻力各向异性减弱。我们能够捕捉到 U 形变形，这表明所选的 ς能够描述（稳态）流体动力学相互作用。

回到我们的模型 MUC5B 链，其松弛后的轮廓长度为 $L_0 = (N-1)r_0 = 40$。将 L_0设为 1 mm 后，单位长度 $\simeq 25\ \mu$m 也随之确定。这得出的有效流体动力学直径为 $d_{\mathrm{eff}} \simeq 62\ \mu$m。该数值略大于实验中通常观察到的 20 至 30 μm [7, 40]，也略大于 [5, 6, 8] 报告的约 5 至 50 μm 的更宽范围。我们目前的计算旨在验证原理，因此宽度大于通常观察到的值并非重要问题。鉴于 $H = 3 \simeq 75\ \mu$m，相关限域比为 $H/d_{\mathrm{eff}} \simeq 1.21$，即，链占据了薄膜深度中约一个数量级为 1 的比例，这与.....相

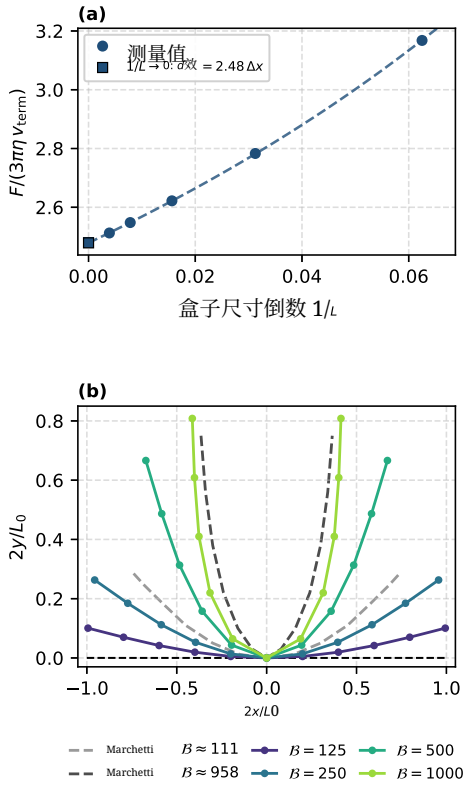

图 4. **参数映射与验证**。(a) 比值 $F/(3\pi\eta v_{\rm term})$ 随盒长倒数 $1/L$ 的变化，其中 $v_{\rm term}$ 为终端速度，F 为施加的力。虚线拟合了预期的 Hasimoto 标度关系与数据（圆点）；这些数据来自在周期性三维盒子中运动的单个珠子。外推值与格子单位下的有效珠子直径 $d_{\rm eff}$（方块）一致。(b) 单根测试纤维的形状，该纤维由 $N = 11$ 个珠子组成（对应尺寸为 $L_0 \approx 25$），在三维中受重力 f_g 作用而沉降。图中展示了弹性-重力数 $\mathcal{B} = f_g L_0^2/(k_b d_{\rm eff})$ 的若干取值（圆点），并与 Marchetti *et al.* [39] 的数据（灰色和黑色虚线）进行比较。位于 $y = 0$ 的水平虚线表示刚性杆极限。

符，定性上与气道 MUC5B 束所受的强垂直约束一致。在生物学实验中，观察到丝束比约束流体层更粗 [40], ，这在我们的 FFT 设置中将难以建模。我们进一步计算得出 $\langle u_{{\rm wall},x}\rangle \simeq 1.30 \simeq 32.5\ \mu{\rm ms}^{-1}$，与生物学文献中报告的流速一致 [41], ，不过分别比参考文献 [42] 报告的速度低 3 至 4 倍，并高于参考文献 [10], 报告的速度。

VII. 实现细节

这些模拟使用 Python 和 JAX [43] 实现，并在单个配备 12 GB 设备内存的 NVIDIA GeForce RTX 4070 GPU、AMD Ryzen 7 3800X CPU 以及 32 GB 系统内存的计算机上执行。时间

表 I. 生产网格 ($128 \times 96 \times 18$) 上的计算性能。前三个数值通过性能分析获得，而完整的生产循环还包括传送带更新和数据输出。

测量	时间（毫秒/步）
自由排水时间步	1.89
完全耦合时间步	5.36
耦合的额外开销	3.47
完整生产循环	6.17

步进循环通过 XLA 进行 JIT 编译，并使用 jax.lax.scan 分块执行，从而避免在每个时间步都进行主机与设备同步。我们采用了 $\Delta t = 10^{-3}$ 的缩减时间步，对应于物理单位下约 10^{-3} s。对于 $128 \times 96 \times 18$ 的生产网格，在性能分析中，完全耦合的时间步约需 5.4 ms 的计算时间；而完整的生产循环（包括传送带更新和数据输出）在 50 次耦合生产运行中的平均每步耗时约为 6.2 ms，另见表 I。所有生产计算均通过启用 JAX 的 64 位模式，以双精度执行。用于复现本文所述结果的材料已在随附的开放数据包 [44] 中提供。

性能分析显示，计算成本主要由谱流体求解器占据；拉格朗日丝带操作对此的贡献小得多。珠子力的浸入边界扩散在每次流体计算中约需 0.3 毫秒，而经壁面修正的 Stokes 求解是成本最高的组件。即时编译通过将扫描分块内保持不变的操作移至时间步进循环之外，进一步降低了有效计算成本。这在自由排流计算中特别有利，因为纤毛驱动流在一个分块内保持不变，因此可以重复使用完整的流体解。在完全耦合计算中，丝带力在每一步都会发生变化，因此需要反复执行谱流体求解器，这也是每步计算时间从约 1.9 毫秒增加到 5.4 毫秒的大部分原因。

VIII. 数据收集与分析

我们使用 50 个共享的随机种子来确定流体动力学耦合的影响。也就是说，每个种子分别在完整双向耦合（C）和自由排水（FD）极限下运行一次。在一次运行中，我们会跟踪链构型沿流向和横流向的归一化范围，分别记为 $\ell_\parallel$ and $\ell_\perp$。按照先前的黏液丝带研究 [1, 11], ，当链行进距离首次达到 d_i^a 且满足$\ell_\perp > \ell_\parallel$时，我们将其归类为已重新定向；其中，$i$ 表示随机种子索引，a 表示动力学模型。换言之，当有效包围盒角度超过 45°时，链即被视为已重新定向。每个实现都会持续跟踪，直到链位移达到 $L = 10$ 厘米；

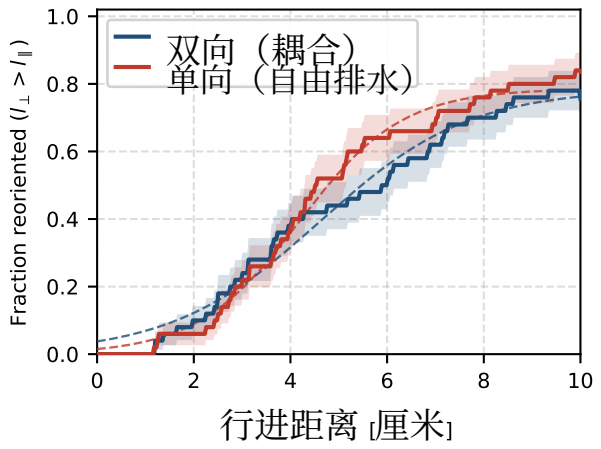

图5。**流体动力学耦合的作用**。50条模拟链条中已重新定向至垂直于流动方向（$\ell_\perp > \ell_\parallel$）的比例与行进距离$d$的关系；此处距离单位为厘米。双向耦合链条的数据以蓝色表示，而使用自由排水近似得到的数据以红色表示。实线表示均值，带状区域表示均值标准误。虚线曲线表示使用公式（23）对均值数据进行的逻辑斯蒂拟合。

根据参考文献 [11]的计算结果选定。

我们用累积重新定向曲线 $F_a(d)$ 描述该系综，该曲线表示行进距离达到 d 时已重新定向的丝束比例。为了便于可视化，我们使用双参数逻辑斯蒂形式拟合经验曲线

$$F_a^{\mathrm{fit}}(d) = \frac{1}{1+\exp[-(\beta_{0,a}+\beta_{1,a}d)]}. \tag{23}$$

这使我们能够将重新定向距离中位数提取为该拟合曲线的50%交点，$D_{50}^{a} = -\beta_{0,\,a}/\beta_{1,\,a}$。此处使用逻辑斯蒂拟合仅用于提供该特征距离的平滑且可复现的估计值。

图 5 展示了我们的比较；开放数据包 [44]包含展示个体轨迹的视频。随着行进距离达到 d，已重新定向的丝束比例在有无耦合的情况下几乎遵循相同的曲线。完全耦合的系综为 $D_{50} = 4.6$ cm，而自由排水系综为 4.2 cm。在共同的 10 cm 截止距离处，50 条耦合丝束中有 39 条、50 条自由排水丝束中有 42 条已重新定向。因此，完整的距离—重新定向曲线在统计上与共同的事件发生率相符（对数秩检验 $p = 0.48$）[45]。我们得出结论，在该系统中纳入流体动力学耦合不会显著影响重新定向时间；对个体进行比较也进一步表明，这对整体动力学的影响有限。

九、讨论

有必要区分此处采用的两种简化。动态更新简化了空间问题，而自由排水近似则简化了物理过程。动态更新使得在较长的行进距离上检验后者近似成为可能。我们的方法具有异构多尺度方法的局部性和尺度分离原理 [46, 47]。不过，从算法上看，它更接近移动窗口或自适应物理细化方法；这些方法仅在需要的地方保留详细的物理过程 [17, 18]。

动态更新所带来的计算节省源于丢弃远离物体的流体。因此，这种构造能够奏效的条件是：移动窗口遗留下的任何信息都不再对局部动力学产生显著影响。在斯托克斯流中，这一点并非必然成立，因为流体动力学流动通常具有较长的作用范围[3]。然而，在我们的受限几何中，链条诱导扰动在到达半个盒长的距离前已降至峰值的 0.36%，我们认为这是可以接受的。在其他系统中则需要验证同样的假设。同样，当前的更新方案假设表面本身对经过的物体不会产生长期响应。上呼吸道 [7, 8, 48, 49], 中可能遇到的可变形、黏附性或具有其他历史依赖性的边界，都需要在移动窗口中保留额外状态，并单独检验其影响。

鉴于这些注意事项，我们发现，采用动态更新的收益可能相当可观。若将 FFT 域扩展至覆盖完整的 10 cm 轨迹，则需要 N_x =4096，且每个耦合步约需 295 ms（根据 $\mathcal{O}(N\log N)$ 缩放关系估算）；而更新后的 $N_x = 128$ 域仅需约 5.4 ms。未来的工作将着重于进一步提高算法效率，方法是减少 Peskin 插值虚拟力所需的缓冲行数。

动态更新这一理念可应用于已知输运取决于空间分辨的表面结构的系统。白细胞滚动就是这类系统的一个例子 [50, 51]。滚动速度和附着会随局部P-选择素密度发生显著变化，而微米尺度P-选择素图案能够在细胞随流动移动时对其进行横向引导。在我们的方法中，可以让一个测量得到的或预先规定的内皮配体图谱经过局部分辨的细胞流动计算区域，而无需以细胞分辨率解析整个血管。这类似于自适应物理细化中的尺度分离：一个高分辨率的流体—结构窗口随循环细胞移动，穿过

[3] 在三维中，主导的流体动力学相互作用项按 $\propto r^{-1}$衰减；在单个无滑移边界附近，它按 $\propto r^{-3}$ 衰减，而在自由滑移边界附近则仍按 $\propto r^{-1}$ 衰减。对于受限于两面平行无滑移壁面之间的流体，以及无滑移／自由滑移组合，我们发现 $\propto r^{-2}$；对于两面自由滑移表面，则存在对数衰减 $\propto \log L/r$，其中 L 与板的延伸范围有关。请注意，对于两面平行无滑移壁面，动量会被指数屏蔽，因为这些壁面会吸收动量；但不可压缩性会保留长程的压力驱动流，其衰减为 $\propto r^{-2}$。

一个大得多的血管域 [17, 18]。活性胶体提供了第二个例子。已有研究表明，Janus 微型游动体能够停靠在亚微米表面台阶处并沿其运动，其重新定向受其与附近表面形貌之间的趋触和流体动力学相互作用控制[52]。在同一项研究中发现，超过大约三个游动体半径后，台阶的影响便可忽略不计。这具备动态更新所需的结构。

X. 总结与展望

总之，我们提出了一种移动边界策略，将其称为动态更新，用于研究气道清除中的多尺度传输过程，其传输距离远超计算域范围。这是传统多尺度方法的一种变体，专门用于研究模型 MUC5B 链动力学。我们将这一方法应用于研究该链在纤毛驱动流中的重新定向，并比较了完全耦合动力学（其中该链会改变周围流体）与忽略这种流体动力学耦合的自由排水近似。

流动采用基于 FFT 的斯托克斯求解器进行计算，并结合浸入边界耦合（针对耦合链）和虚拟边界条件。动态更新可防止平移的链反复遇到相同的纤毛表面实现，从而消除一种有限域伪影；该伪影此前限制了长距离、完全耦合的黏液链模拟 [11]。对于此处考察的孤立链和参数范围，解析流体动力学耦合仅使重定向距离分布发生了微小变化。因此，我们的结果支持在早期研究中采用成本大幅降低的自由排水近似。

展望未来，我们可以应用动态更新来研究多个相互作用的链、黏液网络的形成及其与吸入颗粒的相互作用 [8, 9]。

致谢

J.d.G. 感谢荷兰科学研究组织通过启动基金第 740.018.013 号提供资助。我们还要感谢 Anna Ermund 博士和 Gunnar C. Hansson 教授，在建立最初的建模工作 [1, 11] 过程中给予了有益的讨论。

使用 FFT 求解器实现动态更新算法涉及多个学生项目。作者贡献如下：概念构思，J.d.G.；方法学，J.B.、M.B.、J.d.G.（动态更新），J.B.、V.v.Z、I.V. 和 P.M.（复杂几何结构中的高效伪逆求解），M.N.（不可压缩条件），F.K.R.G.、B.S.、D.P. 和 J.d.G.（理解并改进边界条件），G.R.（最初的 FFT 方法），M.B.（最初的链模型）；数值计算，J.B.；验证，所有作者；调查研究，所有作者；撰写——初稿，J.d.G. 和 J.B.；撰写——审阅与编辑，J.B. 和 D.P.；经费获取，J.d.G.；资源，J.d.G.；监督，J.d.G. 和 D.P。

数据可用性

支持本文研究结果的数据已在参考文献 [44] 中公开获取。其中包含复现数值实验和验证所需的代码、较长时间运行的数据，以及根据处理后的数据生成图表的脚本和支撑图5部分数据的补充视频。

[1] M. Bos、A. Ermund、G. Hansson 和 J. de Graaf，杯状细胞相互作用重新定向成束黏液丝，以实现高效的气道清除，PNAS Nexus **2**，pgad388（2023）。[2] M. Knowles 和 R. Boucher，黏液清除作为哺乳动物气道的主要先天防御机制，J. Clin. Invest. **109**，571（2002）。[3] X. Bustamante-Marin 和 L. Ostrowski，纤毛与黏液纤毛清除，Cold Spring Harb. Perspect. Biol. **9**，a028241（2017）。[4] D. Hill、B. Button、M. Rubinstein 和 R. Boucher，人类气道黏液的生理学与病理生理学，Phys. Rev. **102**，1757（2022）。[5] J. Widdicombe 和 J. Wine，气道腺体结构与功能，Physiol. Rev. **95**，1241（2015）。[6] L. Ostedgaard、T. Moninger、J. McMenimen、N. Sawin、C. Parker、I. Thornell、L. Powers、N. Gansemer、D. Bouzek、D. Cook、D. Meyerholz、M. Abou Alaiwa、D. Stoltz 和 M. Welsh，凝胶形成型黏蛋白在气道中形成独特的形态结构，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **114**，6842（2017）。

[7] A. Ermund, L. Meiss, A. Rodriguez-Pineiro, A. B¨ahr, H. Nilsson, S. Trillo-Muyo, C. Ridley, D. Thornton, J. Wine, H. Hebert, N. Klymiuk, and G. Hansson, 《正常气管由黏膜下腺分泌、包覆着MUC5AC黏蛋白的MUC5B黏蛋白束清洁》, Biochem. Biophys. Res. Commun. **492**, 331 (2017). [8] A. Ermund, S. Trillo-Muyo, and G. Hansson, 《猪和人类气道黏蛋白的组装、释放与输运》, Ann. Am. Thorac. Soc. **15**, S159 (2018). [9] A. Fischer, M. Pino-Argumedo, B. Hilkin, C. Shanrock, N. Gansemer, A. Chaly, K. Zarei, P. Allen, L. Ostedgaard, E. Hoffman, D. Stoltz, M. Welsh, and M. Abou Alaiwa, 《黏膜下腺分泌的黏液丝启动大颗粒的黏液纤毛输运》, JCI Insight **4**, e124863 (2019). [10] G. Ramirez-San Juan, A. Mathijssen, M. He, L. Jan, W. Marshall, and M. Prakash, 《多尺度空间异质性增强气道纤毛阵列中的颗粒清除》, Nat. Phys. **16**, 958 (2020). [11] M. Bos, *Turning through disorder: Models of bundled mucus strands and microswimmers*, 博士论文，乌得勒支

大学，乌得勒支，荷兰（2024）。[12] G. Jeffery，《浸没于黏性流体中的椭球形粒子的运动》，Proc. R. Soc. Lond. A **102**, 161 (1922). [13] A.-K. Tornberg and M. Shelley，《斯托克斯流中柔性纤维的动力学与相互作用模拟》，J. Comput. Phys. **196**, 8 (2004). [14] O. du Roure, A. Lindner, E. Nazockdast, and M. Shelley，《黏性流动与流体中的柔性纤维动力学》，Annu. Rev. Fluid Mech. **51**, 539 (2019). [15] J. Cappello, M. Bechert, C. Duprat, O. du Roure, F. G{?}allaire, and A. Lindner，《受限微通道中的柔性纤维输运》，Phys. Rev. Fluids **4**, 034202 (2019). [16] W. Gilpin, M. Bull, and M. Prakash，《纤毛与鞭毛的多尺度物理过程》，Nat. Rev. Phys. **2**, 74 (2020). [17] G. Herschlag, J. Gounley, S. Roychowdhury, E. Draeger, and A. Randles，《采用可扩展移动窗口算法对动脉几何结构中的粒子追踪进行多物理场模拟》，载于 *2019 IEEE International Conference on Cluster Computing (CLUSTER)* 2019 1 (IEEE,) p. . [18] D. Puleri, S. Roychowdhury, P. Balogh, J. Goun{?}ley, E. Draeger, J. Ames, A. Adebiyi, S. Chidyagwai, B. Hern´andez, S. Lee, S. Moore, J. Vetter, and A. Ran{?}dles，《通过高性能自适应物理细化实现癌细胞轨迹的大规模追踪》，载于 *2022 IEEE International Conference on Cluster Computing (CLUSTER)* 2022 230 (IEEE,) p. . [19] C. Peskin，《心脏瓣膜周围的流动模式：一种数值方法》，J. Computat. Phys. **10**, 252 (1972). [20] C. Peskin，《浸入边界法》，Acta Numer. **11**, 479 (2002). [21] Z. Chen and C. Peskin，《具有精确平移不变性、更高边界分辨率和无散速度场的傅里叶谱浸入边界法》，J. Comput. Phys. **509**, 113048 (2024). [22] G. Re mpfer, M. Nesenberend, C. Zhu, B. Stam, D. Panja, and J. de Graaf，《利用快速傅里叶变换求解黏弹性斯托克斯流的基于投影的求解器》，Phys. Rev. Fluids **11**, 084901 (2026年). [23] H. Warner, Jr.，《有限可伸展哑铃体稀悬浮液的动力学理论与流变学》，Ind. Eng. Chem. Fundam. **11**, 379 (1972). [24] M. Herrchen and H. ¨Ottinger，《各种有限可伸展非线性弹性（FENE）哑铃模型的详细比较》，J. Non-Newton. Fluid Mech. **68**, 17 (1997). [25] S. Vanaki, D. Holmes, S. Saha, J. Chen, R. Brown, and P. Jayathilake，《黏液纤毛清除：建模技术综述》，J. Biomech. **99**, 109578 (2020). [26] J. Fahy and B. Dickey，《气道黏液的功能与功能障碍》，N. Engl. J. Med. **363**, 2233 (2010). [27] S. Lai, Y.-Y. Wang, D. Wirtz, and J. Hanes，《黏液的微观与宏观流变学》，Adv. Drug Deliv. Rev. **61**, 86 (2009). [28] W. Swope, H. Andersen, P. Berens, and K. Wilson，《一种用于计算分子物理团簇形成平衡常数的计算机模拟方法：在小型水团簇中的应用》，J. Chem. Phys. **76**, 637 (1982). [29] D. Goldstein, R. Handler, and L. Sirovich，《利用外力场模拟无滑移流动边界》，J. Comput. Phys. **105**, 354 (1993). [30] R. Mittal and G. Iaccarino，《浸入边界法》，Annu. Rev. Fluid Mech. **37**, 239 (2005). [31] M. Uhlmann，采用直接强制法的浸入边界法模拟颗粒流，《计算物理学杂志》**209**，448（2005）。[32] P. Wallace、J. Kennedy 和 J. Mendicino，猪气管来源的生长细胞和培养的上皮细胞的转分化，《体外细胞与发育生物学：动物》**30**，168（1994）。[33] K. Mardia 和 P. Jupp， *Directional Statistics* （Wiley，奇切斯特，1999）。[34] R. Penrose，矩阵的广义逆，载于 *Proc. Camb. Philos. Soc.* *Math.* ，第 51 1955 406 卷（），第页（）。[35] L. Trefethen， *Spectral Methods in MATLAB* （SIAM，费城，2000）。[36] H. Hasimoto，斯托克斯方程的周期基本解及其在立方球阵周围黏性流中的应用，《流体力学杂志》**5**，317（1959）。[37] R. Nash、R. Adhikari 和 M. Cates，格子玻尔兹曼流体动力学中的奇异力与点状胶体，《物理评论 E》**77**，026709（2008）。[38] L. Fischer、T. Peter、C. Holm 和 J. de Graaf，重新审视流体动力学相互作用的覆盆子模型：I. 周期性球阵和哑铃体，《化学物理学杂志》**143**，084107（2015）。[39] B. Marchetti、V. Raspa、A. Lindner、O. du Roure、L. Bergougnoux、 ´E. Guazzelli 和 C. Duprat，柔性纤维在静止黏性流体中沉降时的变形，《物理评论：流体》**3**，104102（2018）。[40] A. Ermund、L. Meiss、B. Dolan、A. B¨ahr、N. Klymiuk 和 G. Hansson，负责气道清洁的黏液束在囊性纤维化和胆碱能刺激下仍会滞留，《欧洲呼吸杂志》**52**，1800457（2018）。[41] L. Liu、K. Chu、G. Houser、B. Diephuis、Y. Li、E. Wilster-man、S. Shastry、G. Dierksen、S. Birket、M. Mazur、S. Byan-Parker、W. Grizzle、E. Sorscher、S. Rowe 和 G. Tearney，利用微光学相干断层成像定量研究气道功能微观解剖结构的方法，《PLoS One》**8**，e54473（2013）。[42] M. Hoegger、M. Awadalla、E. Namati、O. Itani、A. Fis-cher、A. Tucker、R. Adam、G. McLennan、E. Hoffman 和 D. Stoltz，对活体单个颗粒的黏液纤毛运输进行评估，发现其速度各异且偏向新生猪的气管腹侧，《美国国家科学院院刊》**111**，2355（2014）。[43] J. Bradbury、R. Frostig、P. Hawkins、M. J. Johnson、Y. Katariya、C. Leary、D. Maclaurin、G. Necula、A. Paszke、J. VanderPlas、S. Wanderman-Milne 和 Q. Zhang，JAX：Python+NumPy 程序的可组合变换，软件（2018）。[44] J. Bechtold，《纤毛黏液运输中流体动力学耦合的动态更新》的数据和代码（2026年），投稿前需补入仓库 DOI/URL。[45] S. Jung，配对生存数据的秩检验，《寿命数据分析》**5**，67（1999）。[46] W. E 和 B. Engquist，异质多尺度方法，《数学科学通讯》**1**，87（2003）。[47] A. Abdulle、W. E、B. Engquist 和 E. Vanden-Eijnden，异质多尺度方法，《数值数学学报》**21**，1（2012）。[48] M. Hoegger、A. Fischer、J. McMenimen、L. Ostedgaard、A. Tucker、M. Awadalla、T. Moninger、A. Michalski、E. Hoffman、J. Zabner、D. Stoltz 和 M. Welsh，黏液脱离受损会扰乱囊性纤维化仔猪模型中的黏液纤毛运输，《科学》**345**，818（2014）。

[49] E. Loiseau、S. Gsell、A. Nommick、C. Jomard、D. Gras、P. Chanez、U. D'Ortona、L. Kodjabachian、J. Favier 和 A. Viallat，活性黏液-纤毛流体动力耦合驱动人支气管上皮的自组织，《自然·物理》**16**，1158（2020）。[50] C. Herman、G. Potts、M. Michael、N. Tolan 和 R. Bai-ley，利用光化学生成的表面固定梯度探测动态细胞-基底相互作用：在选择素介导的白细胞滚动中的应用，《综合生物学》**3**，779（2011）。

[51] C.-H. Lee、S. Bose、K. Van Vliet、J. Karp 和 R. Karnik，研究 HL60细胞在不对称 P-选择素图案上滚动时的横向位移，《朗缪尔》**27**，240（2011）。[52] J. Simmchen、J. Katuri、W. Uspal、M. Popescu、M. Tasinkevych 和 S. S´anchez，地形路径引导化学微型游泳体，《自然·通讯》**7**，10598（2016）。