

# 微通道中细胞的运动与微环境的耦合机制研究 Study on the Coupling of Cell Motion with Its Surrounding Fluids in Microchannel

余艺 龚晓波

Y. Yu X. Gong

船舶海洋与建筑工程学院

School of Naval Architecture, Ocean and Engineering

## 摘要

本文采用计算机数值模拟的方法,研究二维泊肃叶流动下,单个细胞在无狭窄的微血管中的运动、在有狭窄的微血管中的运动以及在多个红细胞为背景下的运动,并讨论了流场剪切速率对细胞运动行为的影响。采用浸入式边界法处理流固耦合问题,采用 SMAC 法解 Navier-Stokes 方程。红细胞膜、白细胞膜都采用超弹性模型。结果表明,细胞的初始位置、流场剪切速率、狭窄的存在、Ht 的取值都会对单个细胞的运动、变形产生很大的影响。本文的研究结果对于揭示炎症、血栓等生理疾病的机理有着重要的意义,同时也为构建细胞生物力学分析平台打下基础。

关键词: 微血管流动, 浸入式边界法, 白细胞运动与变形, 耦合

## ABSTRACT

The movement of single cell in a two-dimensional no-sten micro-vessel is studied numerically compared to it in a capillary with sten. In addition, the effect of red blood cells on the movement of white blood cells is discussed. The shear rate of flow field is of great significance in the behavior of cells. Here Immersed Boundary Method is applied to solve the problem of the coupling of fluid and solid. SMAC is used to solve the Navier-Stokes Equation. Hyper elastic model is used in modeling the membrane of red blood cells and white blood cells. It's proved that the initial place of white blood cells, shear rate of flow field, the existence of stenosis and the value of Ht will have effect on cell's movement and shape-changing. It's expected that our results will aid in the elucidation of inflammation and thrombosis, as well as the building of the platform for the biomechanical analysis at cell scale.

## 1 引言

血液 (Blood) 是在人体的循环系统、心脏、血管中循环流动的一种结缔组织,具有物质运输交换、内环境稳态维持、免疫等重要功能。它由血浆 (Plasma) 和血细胞

组成。红细胞 (Erythrocyte) 是数目最多的血细胞, 数量密度约为 $4\sim 6$ 百万/ $\text{mm}^3$ , 是运输氧气的主要媒介。成熟、健康红细胞无细胞核, 扁平、卵状, 中间凹陷, 直径通常为 $6\sim 8\mu\text{m}$ 。白细胞 (Leukocyte) 是一种球形的血细胞, 有细胞核, 由于细胞核形态以及细胞功能的不同, 可分为粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等。由于种类的不同, 白细胞直径在 $7\sim 20\mu\text{m}$ 之间变化。作为免疫细胞, 白细胞具有帮助身体抵抗传染病及外来物质的作用。人体血液中, 白细胞的数目比红细胞要少得多, 数量密度仅为 $5000\sim 7000/\text{mm}^3$ 。

血液流动中细胞对血管内皮的粘附 (Adhesion) 行为常发生在众多生理反应及病理过程中, 如中性粒细胞 (Neutrophil) 参与的炎症 (Inflammatory) 反应、淋巴细胞 (Lymphocyte) 输运、癌细胞转移 (Metastasis)<sup>[1]</sup>。白细胞作为免疫细胞, 在炎症反应 (Inflammatory Response) 中发挥着关键的作用。炎症反应的过程与粘附有着密切的联系, 所以又称炎症反应为粘附级联 (Adhesion Cascade)。粘附级联分为四步<sup>[2]</sup>: 第一步称为捕获 (Capture), 表现为血管内皮上的配体 (Ligand) 与白细胞上的受体 (Receptor) 结合, 使得原本在血液中循环的白细胞与血管内皮发生联结、捆绑; 第二步表现为被捕获的白细胞在血管内壁上的缓慢滚动 (Rolling); 第三步, 白细胞与血管内皮细胞的粘附作用变得更紧密 (Firmly Adhere), 同时继续在血管壁上运动; 第四步中, 白细胞穿过血管壁, 转移 (Transmigrate) 到炎症发生的组织并聚集、修复。以上的这四步都是对白细胞在炎症发生处的募集 (Recruitment) 必不可少的, 缺少其中任何一步, 白细胞在组织受损处的作用就不能顺利完成。在前三步中, 受体-配体 (Receptor-Ligand) 机制对白细胞-血管内皮细胞粘附过程起着重要的作用。而 M.B. Lawrence<sup>[3]</sup>指出, 血管中的剪切流场需要达到一定的阈值, 白细胞上的受体才会激活并与血管内皮上的受体发生粘附。所以, 白细胞对血管内皮细胞的粘附, 是在血流动力以及白细胞膜上受体与血管壁上相应配体结合而产生的粘附力的共同作用下达到平衡的一个复杂过程<sup>[4]</sup>。循环癌细胞 (Circulating Tumor Cell, CTC) 在血管中的运动、对血管内皮的粘附以及之后从血管壁外渗 (Extravasation) 形成次级肿瘤<sup>[5]</sup>也有与上述炎症反应中白细胞粘附级联类似的机理过程。

根据冯元桢<sup>[6]</sup>的研究, 在大尺寸血管中的血液流动中, 血液可看成牛顿型流体; 但是在微尺寸血管的血液流动中, 就必须考虑血细胞的存在对血液流动的影响。Jonathan B. Freund<sup>[7]</sup>在一篇综述中指出, 在相同的流动情况下, 白细胞的变形远小于红细胞。同时由于红细胞的大量存在, 其变形对流场的扰动要远大于白细胞及血小板。所以, 要研究血液中细胞的粘附行为, 必须考虑细胞在以红细胞为背景的扰动流下的运动及变形。

### 1.1 研究意义及目的

由上述背景可知, 研究血液流动中细胞粘附行为, 从生理学的角度来说, 有助于明确与细胞粘附有关的一系列生理反应或病理过程 (如癌症、炎症、免疫反应等) 的

内在机理，为相关的临床治疗提供诊疗依据；从力学的角度来说，以计算流体力学（Computational Fluid Dynamics, CFD）为手段，建立一个可视化的力学分析平台，模拟血流中细胞的运动以及粘附，可以弥补相关在体（In Vivo）实验难以操作实现或是实现代价太大的缺憾与不足。所以，本文的工作无论是对力学还是生理两大方面的研究都有重要的意义。

本文的研究将耦合细胞尺度的血液流体动力学与血液中细胞粘附的生物学理论知识，涉及多尺度（Multi-scale）、多物理现象（Multi-physics）。一方面，在明确了解血液流动中白细胞、循环癌细胞配体—受体机制的基础上，找到适合描述粘附机理的力学模型，实现力学与生物学的耦合；另一方面，研究在给定流场的情况下，血管中血液流动对细胞运动、变形、粘附行为的影响，以及血管中运动、变形、粘附的细胞对血液流场的影响，实现宏观流场与微观粘附分子的多尺度、多物理现象耦合。

## 1.2 国内外研究现状

由于细胞膜可视为弹性固体，而细胞是在血液流体中运动的，同时细胞内也充满了细胞液，细胞膜在血液流动的作用下发生运动或变形，细胞膜的运动或变形又会影 响血液流体载荷的分布，所以在数值模拟血液流动下细胞变形及运动时，首先需要解决的就是流固耦合（Fluid-structure Interaction）问题。目前生物流体力学上应用较多的流固耦合数值计算方法有：边界元方法（BEM, Boundary Element Method）、浸入式边界法（IBM, Immerse Boundary Method）、全欧拉法（Full Eulerian Approaches）、格子玻尔兹曼法（Lattice Boltzmann Method）等。在边界元方法中，流体与膜的动力学耦合是通过解在降低的维度空间中满足膜边界节点上运动及受力状况的积分方程来实现的<sup>[9-11]</sup>，然而流动在 Stokes 流动域内受限制，所以不可能将此种方法直接拓展到大尺寸血管内的流动模拟中，否则将会受到惯性效应或是时间不稳定效应不可忽略的影响。而浸入式边界法是在拉格朗日坐标下利用动网格来解决膜的变形，并且能将膜上节点所受到的力计算到网格中，用于求解 Navier-Stokes（NS）方程<sup>[12]</sup>。全欧拉法引入了膜的变形量以及用来描述多相的 VOF<sup>[13]</sup>（Volume of Fluid）方法，并在计算中将它们的数据及时更新，用于预测笛卡尔坐标系下的物理变量，省去了使用拉式网格的步骤。格子玻尔兹曼法是建立在边界动力学规律上的，并且与紧密接触的润滑模型耦合<sup>[7]</sup>，能以简单的形式描述微观粒子的运动。Pozrikidis<sup>[14]</sup>用边界元法模拟了轴对称假设下红细胞在毛细血管内的血液流动；Gong<sup>[15]</sup>等运用浸入式边界法模拟了血液剪切流动下内皮祖细胞（Endothelial Progenitor Cell）对血管内皮细胞的粘附行为；Satoshi II<sup>[12]</sup>等则将全欧拉法运用到多个红细胞与血小板在毛细血管中的血液流动数值模拟分析中；Zhang<sup>[16]</sup>等用格子玻尔兹曼法模拟了血液二维流动中多个红细胞的聚集现象。

血液流动中细胞的粘附机制已经从生物化学的角度得到了比较全面的认识。白细胞表面有着许多粘附分子，作为受体，它们会在一定的条件下与血管内皮细胞上的配体结合，使白细胞粘附在血管内壁。Konstantopoulos<sup>[4]</sup>在一篇综述中从细胞生物学的角

度详细地阐释了白细胞的粘附过程：白细胞最初与血管壁的接触以及在血管壁上的滚动是以选择素(Selectin)为媒介引起的，如 P 选择素(P-Selectin)、E 选择素(E-Selectin)等；随后牢固的粘附作用需要白细胞  $\beta 2$  整合素(Integrin)激活并与内皮细胞表面的配体细胞间粘附分子 1(ICAM-1, Intercellular Adhesion Molecule-1)的紧密结合，最后白细胞再从血管壁转移到血管外的组织处。而 McEver<sup>[17]</sup>总结了白细胞分别由选择素、整合素、人类白细胞分化抗原(CD44)调控的在血管内壁上的三种滚动方式。关于血液中循环癌细胞的生物化学粘附机理，Wirtz<sup>[18]</sup>指出，循环癌细胞能够模拟白细胞的粘附行为，通过选择素调控，直接与血管内皮粘附，并且在滚动中加强与血管壁的粘附作用力。循环癌细胞在被捕获以及滚动的过程中，其表面上的作为的配体人类白细胞分化抗原、癌胚抗原(CEA)、足细胞蛋白(PODXL)与血管内皮细胞上的受体 E 选择素、P 选择素结合并作用，而在随后运动粘附加强的过程中，是癌细胞表面的整合素作为配体与内皮细胞上的受体细胞间粘附分子 1、血管粘附分子 1(VCAM-1)作用。

在白细胞粘附行为的研究及数值模拟方面，Dong<sup>[19]</sup>等人在侧视流动腔中进行了早幼粒细胞对流动腔表面固定的 P 选择素(P-selectin)粘附的体外实验，P-selectin 是用来模拟血管内皮的。他们观察并记录了白细胞滚动、变形、粘附等行为，并用二维计算程序模拟了这一实验过程，发现粘附在高壁面剪切应力( $20\text{dyn/cm}^2$ )下发生的概率接近低壁面剪切应力( $0.5\text{dyn/cm}^2$ )情况下的两倍，这是因为前者情况下，白细胞的变形较大，与管壁的接触面积较大，就为自身表面的作为受体的粘附分子与血管内皮上的选择素等配体的接触提供了更多的机会，从能量的角度来说，更大的接触面积，就有更多的能量分配到粘附联结处以及粘弹性细胞膜表面。Pappu<sup>[2]</sup>等人在三维计算流体力学程序中，用浸入式边界方法模拟了单个白细胞在血液中的滚动、粘附及变形行为，在处理细胞膜变形时采用了新胡克模型(Neo-Hookean Model)，在建立配体—受体粘附模型时采用了蒙特卡罗随机方法(Stochastic Monte Carlo Method)，键(Bond)采用胡克模型(Hookean Model)模拟。他们的工作验证了白细胞在血管壁上的滚动不是连续的，而是一个走走停停(Stop and Go)的间断过程。在多个白细胞粘附血管壁的研究中，Chapman<sup>[20]</sup>等人的研究表明，白细胞对血管内皮的粘附会引起血液流动阻力和拖拽力的变化。

在循环癌细胞粘附行为的研究及数值模拟方面，Cheung<sup>[21]</sup>等人基于微通道中乳腺癌细胞的粘附实验，数值模拟了单个癌细胞粘附的三个过程：自由滚动、粘附滚动，牢固粘附，并指出癌细胞处于哪个粘附阶段是由血液流场的剪切速率(Shear Rate)决定的，并通过拟合数值模拟的数据结果，求得粘附癌细胞与管壁的平均距离以及平均粘附作用力。Rejniak<sup>[22]</sup>等研究了血液流动中单个循环癌细胞的粘附行为，在癌细胞模型建立的工作中，他们用内外两个有厚度的同心圆环分别代表细胞核以及细胞膜，小圆环内、两圆环之间及大圆环外分别为核质、细胞质及血液，在数值方法上采用了与上述 Pappu<sup>[2]</sup>等人的工作类似的方法，结果表明细胞膜、核膜的刚度决定了循环癌细胞有无粘附在内皮上的可能性，并控制变量研究何种情况下的细胞容易粘附以及相应的

粘附行为表现。

前面在 1.1 中本文提到过，要研究血液流动下白细胞或是循环癌细胞的粘附行为，必须考虑红细胞变形对流场的影响。所以红细胞的建模也成为工作的重要组成部分。Mori<sup>[23]</sup>等、AlMomani<sup>[24]</sup>等分别用简单球形、椭球形来模拟红细胞。但实际情况是，红细胞是双凹碟形，所以冯元桢与 Evans<sup>[6]</sup>早在 1972 年就在大量实验数据的基础上总结建立了红细胞膜的二维函数图形。Sugiyama<sup>[12]</sup>等运用全欧拉法，模拟了三维状态下血管中大量可变形的红细胞扰动下的血液流场。Sun<sup>[25]</sup>运用格子玻尔兹曼方法，模拟了血管扩张的情况下，流场中的红细胞引发的白细胞滚动粘附，并证明粘附的引发受前后两种血管管径比以及红细胞形状结构的影响。

通过了解上述国内外研究现状，可以知道虽然目前为止运用计算流体力学对血液流动中红细胞、白细胞以及循环癌细胞的变形研究分别取得了长足的进展，在白细胞、循环癌细胞的粘附机制的研究方面也大有突破，但是耦合细胞尺度的血液流体动力学和白细胞、循环癌细胞力学生物学影响的研究仍是充满挑战性的问题。再者，以往的工作通常是在简单剪切流动下讨论细胞的运动、变形及受力，往往忽略了大量存在的红细胞对流场及白细胞、循环癌细胞行为的影响。所以本文的工作要从细胞生物学、分子生物学出发，了解血液流动中细胞粘附过程的相关机理，选用合适的数值模拟方法及模型，以流体力学的角度，模拟红细胞变形扰动下血液流动中细胞粘附行为。

### 1.3 本文工作介绍

本文采用计算流体力学的方法手段，首先模拟血管中无红细胞时，单个白细胞（或循环癌细胞）在有无粘附作用下的运动、变形情况；然后模拟含多个红细胞和单个白细胞（或循环癌细胞）的血液流动，并通过改变红细胞的体积比（分别取值 0、24% 和 44%），探究血液中红细胞的力学特性对白细胞（或循环癌细胞）粘附行为的影响。本文不仅讨论红细胞力学特性对白细胞（或循环癌细胞）运动、变形行为的影响，还探讨血液流动中白细胞（或循环癌细胞）的粘附行为。

本文的数值模拟工作在二维条件下进行。血管假设为刚性固壁，红细胞、白细胞和循环癌细胞都采用薄壳模型，细胞内包裹的液体的粘度及密度假设与细胞外的血液相同。红细胞膜、白细胞膜及循环癌细胞膜都采用超弹性模型（Hyper-elastic Model），粘附的配体-受体模型采用弹簧模型，粘附过程中采用随机蒙特卡罗方法。采用浸入式边界法处理血液流体与细胞膜的流固耦合，并采用标志点和格子法（Simplified Mark and Cell, SMAC）求解 Navier-Stokes 方程。

最后对本次研究工作进行归纳总结。

## 2 数值模拟方法

### 2.1 基本假设

本文在数值模拟时假设血浆为均质不可压缩粘性牛顿型流体，流动简化为平行平

板间的二维流动，简化为平板的血管壁为刚性固壁，流体在固壁边界上满足无滑移、不可渗透条件，进出口满足周期性边界条件，压力驱动。入口处的速度剖面为二次抛物线，在管道中心处达到最大值。血液流动中只存在两种细胞：红细胞与白细胞组合或是红细胞与循环癌细胞组合。细胞膜是可变形的。只有白细胞膜和循环癌细胞膜上附有粘附分子，在满足一定条件时能与血管壁发生粘附作用。如图 2-1 所示。

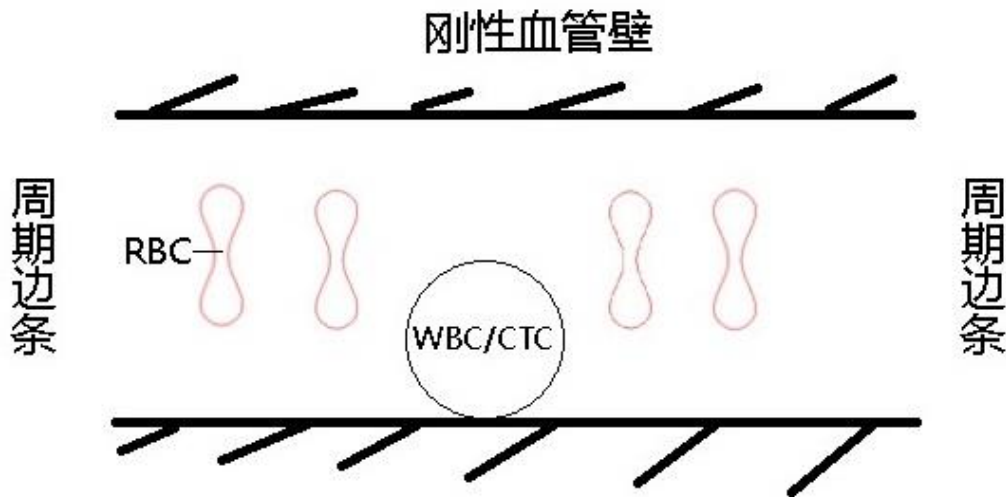


图 2-1 血液流动问题的简化模型示意图

## 2.2 控制方程及浸入式边界法

### 2.2.1 流动控制方程

对于粘性不可压缩均质流体，流体密度  $\rho = \text{const}$ ，其次设动力粘性系数  $\mu = \text{const}$ 。 $\mathbf{u}$  为流场速度矢量， $p$  为流场压强， $t$  代表时间，于是粘性不可压缩均质流体的 Navier-Stokes 方程为：

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (2-1)$$

$$\rho \left( \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \nabla \cdot \mu [\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T] + \mathbf{F} \quad (2-2)$$

其中，(2-2) 的  $\mathbf{F}$  表示流体和膜的相互作用力，源自细胞膜的变形。本文中假设细胞内外的液体密度、粘度都相同。

### 2.2.2 浸入式边界法

在浸入式边界法中，我们需要用到两套网格系统来离散化处理流体及细胞膜。一方面，由于流体力学中是采用欧拉法来描述流场的，所以本文采用固定的结构化笛卡尔网格来解全流场 N-S 方程；另一方面，拉格朗日法适合用于分析运动边界，所以本文采用位置、形状随时间变化的拉格朗日网格描述作为交互界面的细胞膜。在数值模拟的过程中，两套网格系统的变量之间（比如流体和膜的相互作用力、速度等）需要进行信息交换，这就要用到近似光滑函数  $\delta$  (Dirac Delta Function)。如图 2-2 所示。

有了  $\delta$  函数，我们便能将  $t$  时刻膜表面动网格受到的力  $\mathbf{f}(\mathbf{x}', t)$  进行转换，计算出

(2-2) 中右边最后一项  $\mathbf{F}(\mathbf{x}, t)$  的值, 其中  $\mathbf{x}$ 、 $\mathbf{x}'$  分别代表笛卡尔坐标、拉格朗日动坐标, 式中的  $\Gamma$  代表细胞膜边界:

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}, t) = \int_{\Gamma} \mathbf{f}(\mathbf{x}', t) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}') d\mathbf{l} \quad (2-3)$$

在笛卡尔网格上解 N-S 方程得到欧拉速度场后, 拉格朗日动网格点上的速度可用  $\delta$  函数求得:

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}', t) = \int_S \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}') d\mathbf{s} \quad (2-4)$$

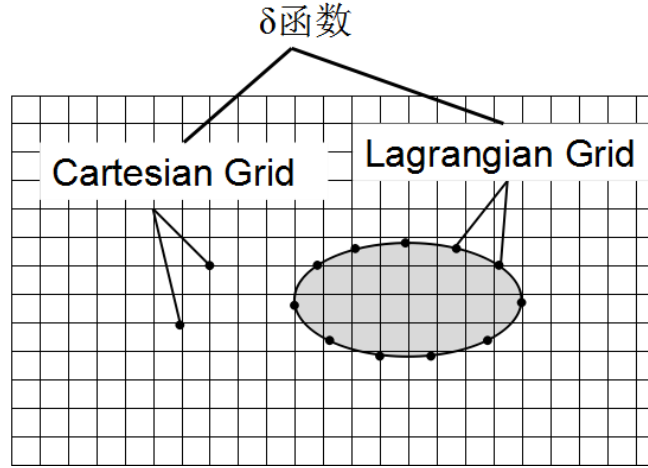


图 2-2 固定的笛卡尔网格、拉格朗日动网格及将两者联系的  $\delta$  函数

那么动网格上各点的新位置  $\mathbf{x}'_t$  便可求得:

$$\mathbf{x}'_t = \mathbf{x}'_0 + \int_0^t \mathbf{u}(\mathbf{x}', t) d\tau \quad (2-5)$$

那么依照上述思路, 细胞膜上的应力及变形可以先在动网格上计算出来, 然后再运用 Tryggvason<sup>[26]</sup> 分布函数 (Distribution Function)  $D$ , 将上述变量分配到结构化的固定网格上:

$$D(\mathbf{x} - \mathbf{x}') = \begin{cases} (4h)^{-n} \prod_1^n \left[ 1 + \cos \frac{\pi}{2h} (\mathbf{x} - \mathbf{x}') \right], & |\mathbf{x} - \mathbf{x}'| < 2h, \\ 0, & |\mathbf{x} - \mathbf{x}'| \geq 2h, \end{cases} \quad (2-6)$$

其中  $h$  是笛卡尔网格尺寸,  $n$  代表空间维度, 由于本文的研究是在二维情况下进行的, 所以取  $n=2$ 。运用这个离散的  $\delta$  函数, 式 (2-3)、(2-4) 现在可用如下形式表示:

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}_i) = \sum_j \mathbf{f}(\mathbf{x}'_j) D(\mathbf{x}_i - \mathbf{x}'_j), \quad (2-7)$$

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}'_i) = \sum_j \mathbf{u}(\mathbf{x}_j) D(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}'_i). \quad (2-8)$$

## 2.3 建立细胞模型

### 2.3.1 红细胞模型

在不受外力作用时, 红细胞呈双凹碟形, 本文在数值模拟过程中设此为红细胞的初始形状。根据 Evans 和 Fung<sup>[27]</sup> 的研究, 二维情况下红细胞有如下形式的形状函数:

$$\begin{cases} x = \frac{a_0}{2} (c_1 + c_2 \cos^2 \theta + c_3 \cos^4 \theta) \sin \theta \\ y = a_0 \cos \theta \end{cases} \quad (2-9)$$

其中参数为  $a_0=3.91$ ,  $c_1=0.207$ ,  $c_2=2.003$ ,  $c_3=-1.123$ ;  $\theta$  表示膜上的点与红细胞中心的连线对  $x$  轴的夹角。如图 2-3 所示。

红细胞膜采用 Skalak<sup>[28]</sup>等提出的超弹性模型。细胞膜变形后会产生弯曲应力, 使细胞膜恢复初始形状。该弯曲应力  $q$  按如下过程计算<sup>[29,30]</sup>:

$$\kappa = \nabla \cdot \mathbf{n} \quad (2-10)$$

$$m = E_B (\kappa - \kappa_R) \quad (2-11)$$

$$q = \frac{dm}{dl} \quad (2-12)$$

其中  $\mathbf{n}$  为细胞膜上的单位外法向量,  $\kappa$ 、 $\kappa_R$  分别表示当地曲率、膜不受外力时的当地曲率,  $m$  表示膜上所受的弯矩,  $E_B$  代表膜的弯曲模量, 为沿着细胞膜单元的长度。如图 2-4 所示。

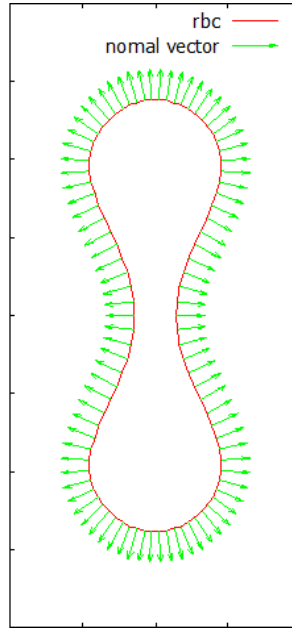


图 2-3 红细胞形状及其表面外法向量

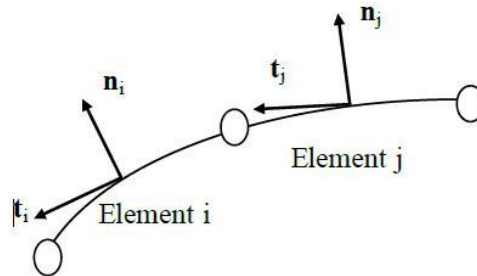


图 2-4 细胞膜表面的节点、单元及单元法向量、切向量

由于本文讨论的是二维情况下细胞膜的变形, 所以膜所受的平面内应力应在假设膜仅为单向拉伸<sup>[29,30]</sup>的前提下计算, 即其中一个主应力方向  $t_1$  的, 另一个主应力方向



上  $t_2$  的, 此时有:

$$\tau_1^{SK} = E_s \lambda_1 (\lambda_1^2 - 1) \sqrt{\frac{1 + C\lambda_1^2}{1 + C\lambda_1^4} \left( \frac{1 + C\lambda_1^4}{1 + C\lambda_1^2} + \frac{C}{1 + C\lambda_1^4} \right)} \quad (2-13)$$

其中是主应变, 即变形状态下单元主应力方向的长度与该单元初始长度的比值, 可按计算;  $E_s$ 、 $C$  分别为膜的剪切模量、膜的表面扩张系数。Gong<sup>[31]</sup>等以及 Pozrikidis<sup>[32]</sup>等的相关研究表明, 对于 Skalak 模型, 细胞的硬度主要由其剪切模量  $E_s$  决定, 表面扩张系数  $C$  的影响甚小。所以本文采用改变红细胞膜的剪切模量的方法, 研究不同硬度的红细胞对白细胞或循环癌细胞粘附行为的影响。

根据 Pozrikidis<sup>[9]</sup>对细胞膜抗弯刚度的研究, 细胞膜上每个单元受到的力, 即 (2-3) 中表示拉式网格节点所受力的  $\mathbf{f}$  可用下面的式子计算:

$$\mathbf{f}l = (\tau_i \mathbf{t}_i - \tau_j \mathbf{t}_j) + (q_i \mathbf{n}_i - q_j \mathbf{n}_j) \quad (2-14)$$

其中, 下标  $i, j$  代表细胞膜上节点两侧的单元编号,  $\mathbf{t}$  和  $\mathbf{n}$  分别为单元的单位切向量、单位外法向量, 即 (2-13) 中计算出的面内应力, 而  $q$  即 (2-12) 中的弯曲应力。

### 2.3.2 白细胞模型

本文根据前人关于白细胞变形模拟的工作经验, 在白细胞建模过程中作了一些适当的简化: 将一厚度可忽略的弹性膜包裹的粘性液滴作为白细胞数值模拟的模型, 忽略细胞核、细胞器; 其初始形状假设为圆形; 类似 2.3.1 中对红细胞膜内外液体的处理, 假设白细胞内外的液体粘度、密度相同。仿照红细胞膜, 假设白细胞膜采用 Skalak 超弹性模型, 所以满足 (2-10) ~ (2-13) 各式, 但是相应的各项参数: 膜的弯曲模量  $E_B$ 、剪切模量  $E_s$ 、表面扩张系数  $C$  等, 则从以往的实验或研究中白细胞的数据选择适当的数值。(2-14) 式中, 由于白细胞膜表面受力还需考虑下面即将讨论的粘附力作用, 所以按此式计算出的仅是白细胞膜形变产生的变形力, 不能像红细胞膜那样同时也代表式 (2-3) 中力  $\mathbf{f}$ , 为区别起见, 采用下述式子, 计算白细胞膜表面的点所受变形力  $\mathbf{f}_e$ :

$$\mathbf{f}_e l = (\tau_i \mathbf{t}_i - \tau_j \mathbf{t}_j) + (q_i \mathbf{n}_i - q_j \mathbf{n}_j) \quad (2-15)$$

白细胞模型如图 2-5 所示。

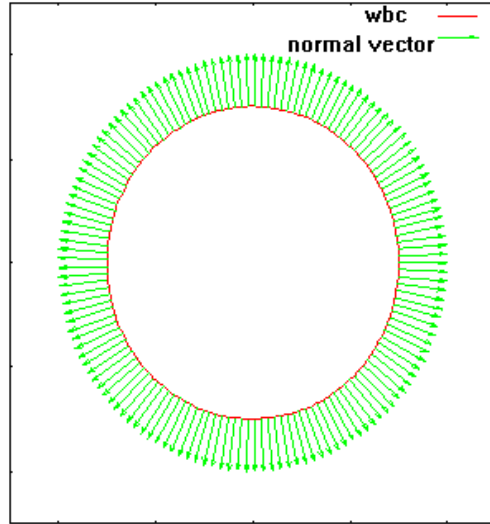


图 2-5 白细胞形状及其表面外法向量

## 2.4 数值计算方法

为使以下描述简单，这里先将式 (2-2) 改写成如下形式：

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = -\nabla p - \mathbf{adv} + \mathbf{vis} + \mathbf{F} \quad (2-22)$$

其中压力项  $\nabla p$  相当于 (2-2) 中的  $\frac{1}{\rho} \nabla p$ ，扩散项  $\mathbf{adv} = \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}$ ，粘性项

$\mathbf{vis} = \frac{1}{\rho} \nabla \cdot \mu [\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T]$ ，而最后一项  $\mathbf{F}$  相当于 (2-2) 中的  $\frac{1}{\rho} \mathbf{F}$ 。

将 (2-22) 的时间离散化，有如下形式：

$$\frac{\mathbf{u}^{n+1} - \mathbf{u}^n}{\Delta t} = -\nabla p^{n+1} - \mathbf{adv}^\phi + \mathbf{vis}^\phi + \mathbf{F}^n \quad (2-23)$$

其中  $\mathbf{adv}^\phi$ 、 $\mathbf{vis}^\phi$  可采用显式或是隐式格式，分别如下面 2.5.1 中 (1)、(2) 所示。

### 2.4.1 SMAC 法解 Navier-Stokes 方程

步骤如下：

(1) 在时间步长  $\Delta t$  内，为获得时间上的二阶精度，使用 Adam-Bashforth 格式，求得一个用于迭代的速度初值  $\mathbf{u}^p$ ：

$$\mathbf{u}^p = \mathbf{u}^n + \Delta t \left[ -\nabla p^n - \left( \frac{3}{2} \mathbf{adv}^n - \frac{1}{2} \mathbf{adv}^{n-1} \right) + \left( \frac{3}{2} \mathbf{vis}^n - \frac{1}{2} \mathbf{vis}^{n-1} \right) + \mathbf{F}^n \right] \quad (2-24)$$

(2) 采用二阶 Crank-Nicolson 格式求解预估速度场  $\mathbf{u}^*$ ：

$$\mathbf{u}^* = \mathbf{u}^n + \Delta t \left[ -\nabla p^n - \left( \frac{3}{2} \mathbf{adv}^n - \frac{1}{2} \mathbf{adv}^{n-1} \right) + \left( \frac{1}{2} \mathbf{vis}^n + \frac{1}{2} \mathbf{vis}^* \right) + \mathbf{F}^n \right] \quad (2-25)$$

其中  $\mathbf{vis}^*$  是含有未知量  $\mathbf{u}^*$  的项，整理 (2-24) 可得关于  $\mathbf{u}^*$  的泊松方程，所以可采用逐次超松弛迭代法 (SOR) 求解，迭代初值为 (1) 中得到的速度初值  $\mathbf{u}^p$ 。

(3) 求解压力修正值  $dp$  :

(2-23) 式整理后与 (2-25) 式相减, 得:

$$\mathbf{u}^{n+1} = \mathbf{u}^* - \Delta t \cdot \nabla(p^{n+1} - p^n) = \mathbf{u}^* - \Delta t \cdot \nabla dp \quad (2-26)$$

然后两边同时取散度, 有:

$$\nabla \cdot \mathbf{u}^{n+1} = \nabla \cdot \mathbf{u}^* - \Delta t \cdot \nabla^2 dp \quad (2-27)$$

由于连续性方程, 于是可由 (2-27) 得关于的泊松方程:

$$\nabla^2 dp = \frac{\nabla \cdot \mathbf{u}^*}{\Delta t} \quad (2-28)$$

仍可用逐次超松弛迭代法求解。

(4) 求解  $\mathbf{u}^{n+1}$ 、 $p^{n+1}$  :

$$p^{n+1} = p^n + dp \quad (2-29)$$

$$\mathbf{u}^{n+1} = \mathbf{u}^* - \Delta t \cdot \nabla dp \quad (2-30)$$

经过以上四步, 在已知上一时刻的速度分布和压力分布的条件下, 结合边界条件, 就可以得到下一时刻的速度分布和压力分布。重复上述过程直至得到满足 (为一个极小值) 收敛解, 否则就令回上面 (3) 继续计算。

图 2-6 为本文算法的流程图。

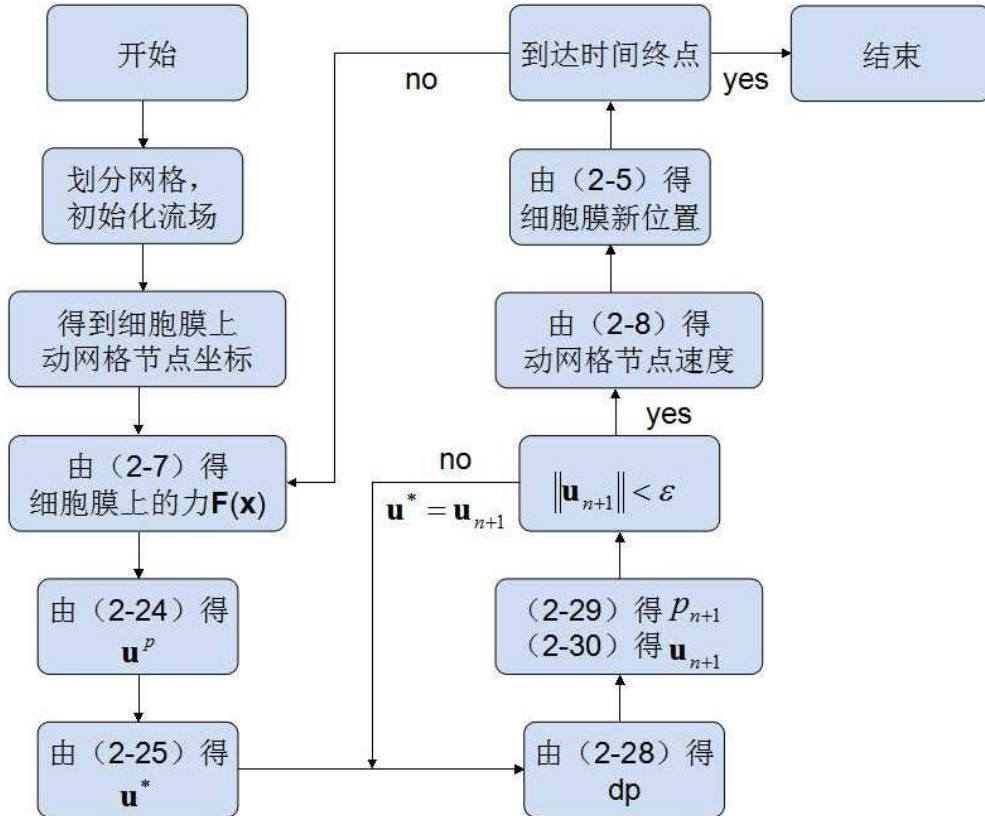


图 2-6 算法流程图

### 2.4.2 边界条件的处理

(1) 在 x 方向上采用周期性边界条件:

$$u_{0,j} = u_{nx,j}, v_{0,j} = v_{nx,j} \quad (2-31)$$

$$u_{nx+1,j} = u_{1,j}, v_{nx+1,j} = v_{1,j}$$

$$p_{0,j} = p_{nx,j} + p_{drive}, dp_{0,j} = dp_{nx,j} \quad (2-32)$$

$$p_{nx+1,j} = p_{1,j} - p_{drive}, dp_{nx+1,j} = dp_{1,j}$$

其中定常值是上下游的驱动压差。

(2) 在 y 方向上采用固壁边界条件:

$$u_{i,0} = -u_{i,1}, v_{i,0} = 0, v_{i,-1} = v_{i,1} \quad (2-33)$$

$$u_{i,ny+1} = -u_{i,ny}, v_{i,ny} = 0, v_{i,ny+1} = v_{i,ny-1}$$

$$p_{i,0} = p_{i,1}, dp_{i,0} = dp_{i,1} \quad (2-34)$$

$$p_{i,ny+1} = p_{i,ny}, dp_{i,ny+1} = dp_{i,ny}$$

## 2.5 数值模拟适用参数

表 2-1 数值计算使用参数表

参数[单位]	值	参考文献
血管尺寸 $L \times L [\mu\text{m}]$	20×20	
网格数量 $n_x \times n_y$	128×128	
网格尺寸 $\Delta x \times \Delta y [\mu\text{m} \times \mu\text{m}]$	0.15625×0.15625	
时间步长 $\Delta t [\mu\text{s}]$	$2.5 \times 10^{-3}$	
驱动压强 $p_{predriv} [\text{pa}]$	3.12	
雷诺数 Re	$5.42 \times 10^{-2}$	
血液、细胞液密度 $\rho [\text{kg/m}^3]$	1000	[12]
血液、细胞液动力粘度 $\mu [\text{N} \cdot \text{s/m}^2]$	$1.2 \times 10^{-3}$	[12]
红细胞体积比 Ht	0,24%,44%	
红细胞等效半径 $a_r [\mu\text{m}]$	3.07	
红细胞膜剪切模量 $E_{sr} [\text{N/m}]$	$1.0 \times 10^{-4}$	[12]
红细胞膜弯曲模量 $E_{br} [\text{N} \cdot \text{m}]$	$1.0 \times 10^{-17}$	[12]
红细胞膜表面扩张系数 $C_r [\text{N/m}]$	0.1	[28]
白细胞半径 $a_w [\mu\text{m}]$	4.0	[19]
白细胞膜剪切模量 $E_{sw} [\mu\text{N/m}]$	$1.0 \times 10^{-3}$	[19]
白细胞膜弯曲模量 $E_{bw} [\text{N} \cdot \text{m}]$	$1.15 \times 10^{-16}$	[19]
白细胞膜表面扩张系数 $C_w [\text{N/m}]$	0.1	[12]
玻尔兹曼常数 $K_b [\text{J/K}]$	$1.38 \times 10^{-23}$	
绝对温度 $T [\text{K}]$	310	

## 3 计算程序验证

### 3.1 模拟血管内血液的二维平面泊肃叶流动

本文数值模拟研究中,血液流动模式采用的是二维平面泊肃叶流动,由压力驱动。由于本文对血管进出口采用的是周期性边条,所以驱动压力通过周期性边界条件,加于血管进出口两端。根据二维平面泊肃叶流动的理论,压力驱动  $p_{drive}$  的表达式为:

$$p_{drive} = \frac{2\mu U_{max} L}{R^2} \quad (3-1)$$

其中，血液动力粘度  $\mu$ 、血管长度  $L$  取值如表 2-1 所示， $R$  代表的是血管半径，在本文中取  $R=L/2$ ，这样就与表 2-1 中血管尺寸  $L \times L$  相对应了。而  $U_{max}$  为血管中泊肃叶流场的最大速度，位于血管的中心位置，取值为  $6.5 \times 10^{-3} \text{m/s}$ 。计算出值为  $3.12 \text{Pa}$ 。按式 (3-2) 计算出流场的雷诺数为  $5.42 \times 10^{-2}$ ：

$$Re = \frac{\rho U_{max} R}{\mu} \quad (3-2)$$

其中， $\rho$  为血液密度，取值如表 2-1 所示。分别取不同的网格密度计算流场，得到各自相应的数值解。如图 3-1 是网格密度为  $128 \times 128$  情况下的流场矢量图：

根据二维平面泊肃叶流动的规律，在驱动压力给定的情况下，速度是定常的，且仅为纵坐标  $y$  的函数。速度场满足的式子为：

$$u(y) = -\frac{1}{2\mu} \frac{p_{predriv}}{L} (R^2 - y^2) \quad (3-3)$$

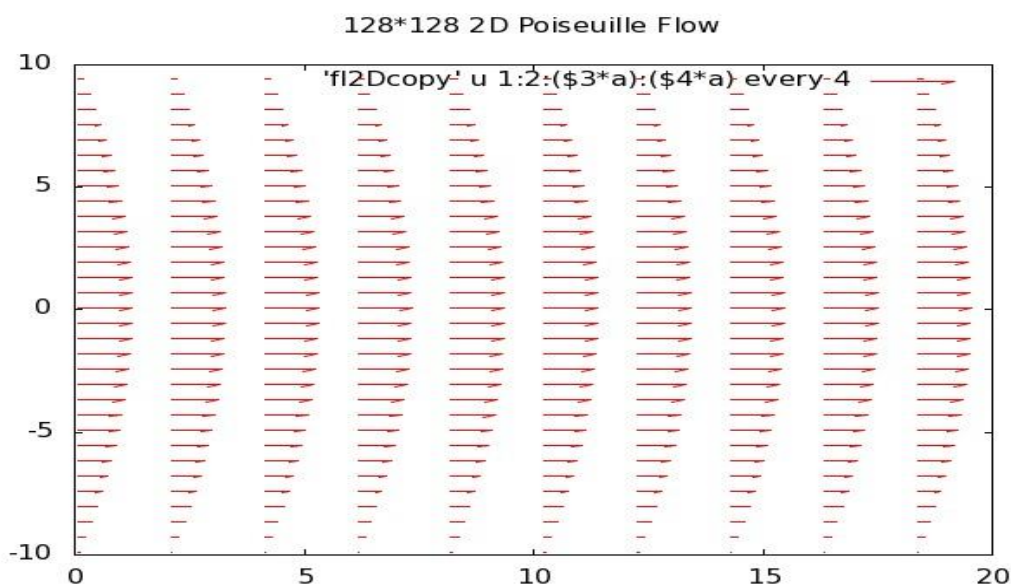


图 3-1 流场矢量图

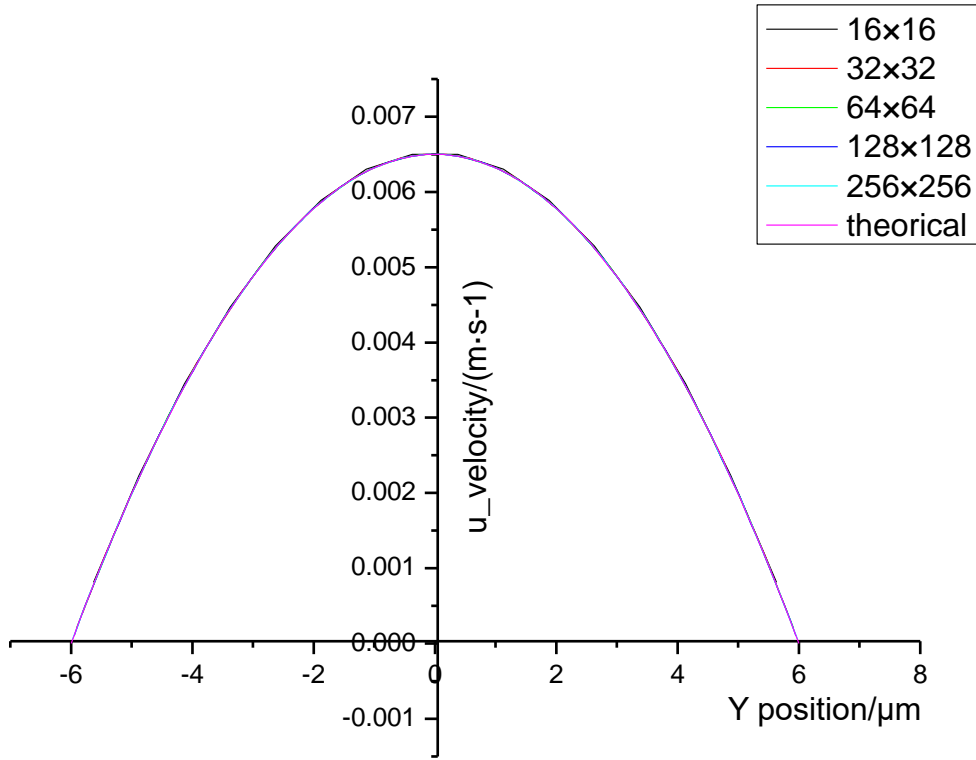


图 3-2 2D 平面泊肃叶流动解析解与数值解比较图

由上图 3-2 可知, 不同网格密度下的数值解十分接近, 且与二维平面泊肃叶流动的解析解相当吻合。为了进一步证实流场的精度, 本文引进 L1、L2 两个量, 分别代表二维平面泊肃叶流动的数值解与解析解的误差的一范数、二范数, 用以衡量数值解与解析解两者的接近程度:

$$L1 = \frac{\sum_{i=1}^N |X_i - x_i|}{N} \quad (3-4)$$

$$L2 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - x_i)^2}{N}} \quad (3-5)$$

其中为数值计算结果, 为解析解的值, 为网格数目。L1、L2 的值越小, 代表数值计算结果与解析解越接近。

为了了解数值计算结果的精度, 作出 L1、L2 随网格数目变化的趋势图, 分别如图 3-3、图 3-4:

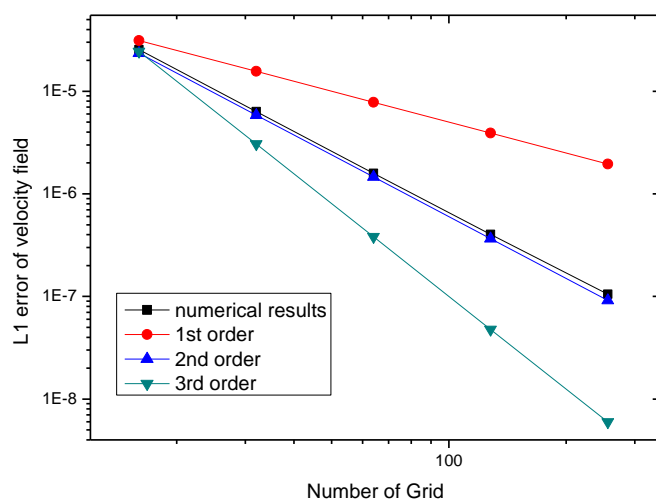


图 3-3 L1 与网格密度的关系

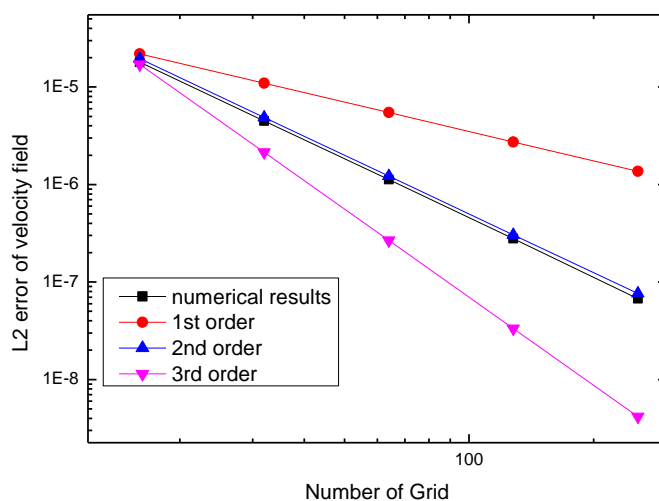


图 3-4 L2 与网格密度的关系

其中作图取的都是双对数坐标。可以看出，数值模拟计算结果趋近与二阶精度。这说明本研究中的流场是符合数值模拟的基本要求的。

为了检验压力输出结果正确与否，作出流场中压力随流动方向变化的曲线，如图 3-5 所示：

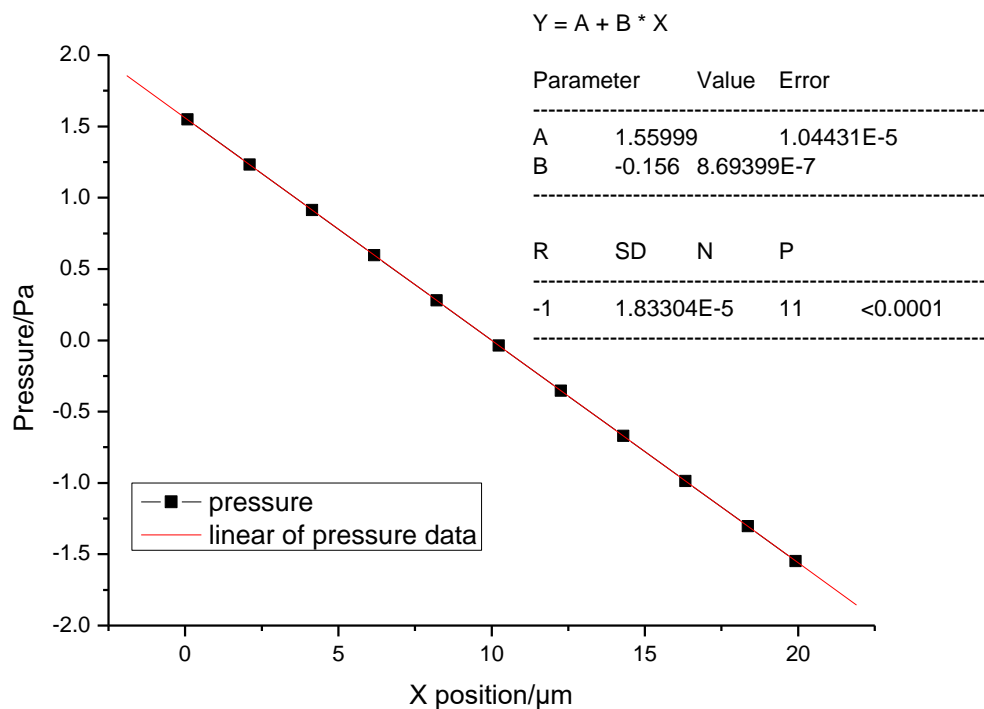


图 3-5 压力沿流动方向的变化趋势

由上图可知，压力随着 X 轴数值的增加而线性减少。由线性拟合的结果可知，压力减小的幅度为  $0.156\text{Pa}/\mu\text{m}$ ，而根据式 (3-1) 的计算，理论上压力减小的幅度应该为， $0.156\text{Pa}/\mu\text{m}$ 。二者相符。

### 3.2 本章小结

本章讨论并验证了模拟血管中血液流动的计算程序。重点在于对流场的验证上。首先得到二维平面泊肃叶流动的速度场，然后改变网格密度，对比数值解与理论解的差别，发现  $16 \times 16$ 、 $32 \times 32$ 、 $64 \times 64$ 、 $128 \times 128$ 、 $256 \times 256$  网格下的数值解都能与理论解有着较好的吻合度，并且从一范数、二范数两个角度，验证了随着网格数的增加，数值解与理论解的误差有着二阶精度；而在压力场方面，压力确实是呈线性下降趋势的，且线性拟合的结果表明，压力减小的幅度与理论解极为接近。本章所得到的结果为接下来对细胞运动、变形、粘附行为的数值模拟提供了流场上的正确性保证，对我们接下来的工作是必不可少的。

## 4 计算结果及分析

### 4.1 单个白细胞/循环癌细胞在血管中运动及变形情况模拟

本文采用的白细胞/循环癌细胞模型是弹性薄膜包裹的粘性液滴，薄膜内液体的密度、粘度均分别与薄膜外血液的密度、粘度相同。此种模型的细胞在剪切速率为常数的简单剪切流场中的运动、变形理论已经十分完善。但是本文采用的是压力驱动的二维泊肃叶流动，简单剪切流场中的理论并不能完全适用。如式 (4-1) 所示，剪切速率



$\dot{\gamma}$  是随着纵坐标  $y$  线性变化的:

$$\dot{\gamma}(y) = \frac{1}{\mu} \frac{p_{predriv}}{L} y \quad (4-1)$$

而壁面剪切力  $\tau_w$  有如下计算方式:

$$\tau_w = \frac{p_{predriv} R}{L} \quad (4-2)$$

由前面第三章的工作可知, 在没有血细胞存在的情况下, 压力驱动的血管中血液流场的分布在靠近壁面处和流动对称中心处是有着显著的差异的。自然地, 单个白细胞/循环癌细胞的初始位置对其运动、变形行为会有着一定程度的影响。根据 Kaoui<sup>[37]</sup> 等人的研究, 在假设液滴内外粘度相同的情况下模拟无限大泊肃叶流场中液滴的运动, 液滴会逐渐向对称中心靠近, 且液滴的形状、上升速度与其所处位置  $y$  有关。在模拟血液流动中血细胞的运动、变形、粘附行为时, 有必要将初始位置分为靠近壁面、位于对称中心这两种情况。出于流动对称性的考虑, 靠近上、下壁面这两种情况只需讨论一种。

#### 4.1.1 初始位置位于流动对称中心

单个白细胞/循环癌细胞质心初始位置设定为  $x_c=4.2$ ,  $y_c=0.0$ 。其运动情况可从图 4-1 中直观地看出来:

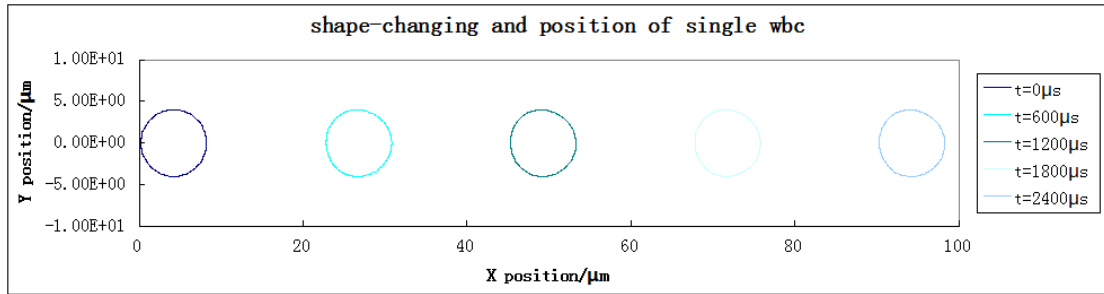


图 4-1  $\tau_w=10\text{N/m}$ , 初始位置位于流动对称中心的细胞运动情况;

图中已将周期性边条展开

本文将从运动轨迹、质心运动速度、细胞转动的角速度三个方面讨论初始位置位于流动对称中心的细胞运动情况。

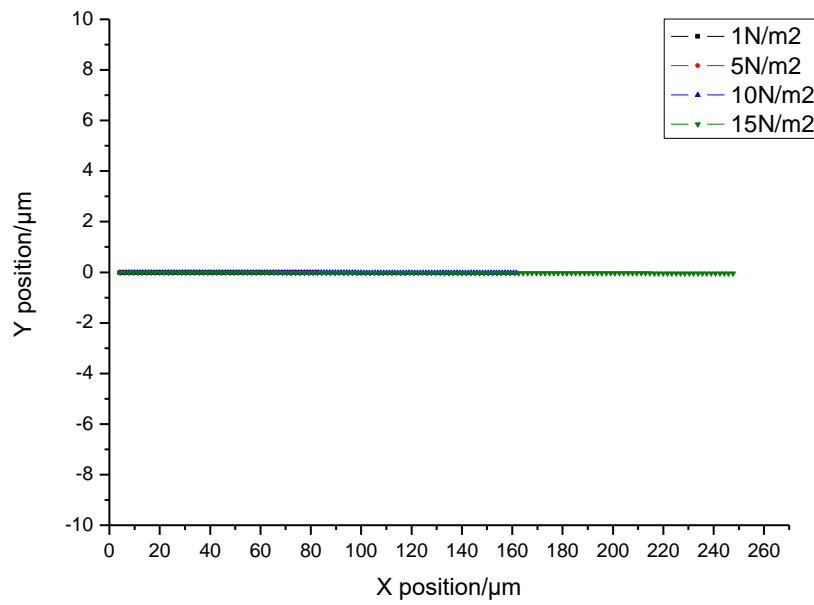


图 4-2 不同壁面剪切力  $\tau_w$  ( $1\text{N/m}^2$ 、 $5\text{N/m}^2$ 、 $10\text{N/m}^2$ 、 $15\text{N/m}^2$ ) 的流场下，初始位置位于流动对称中心的细胞运动轨迹

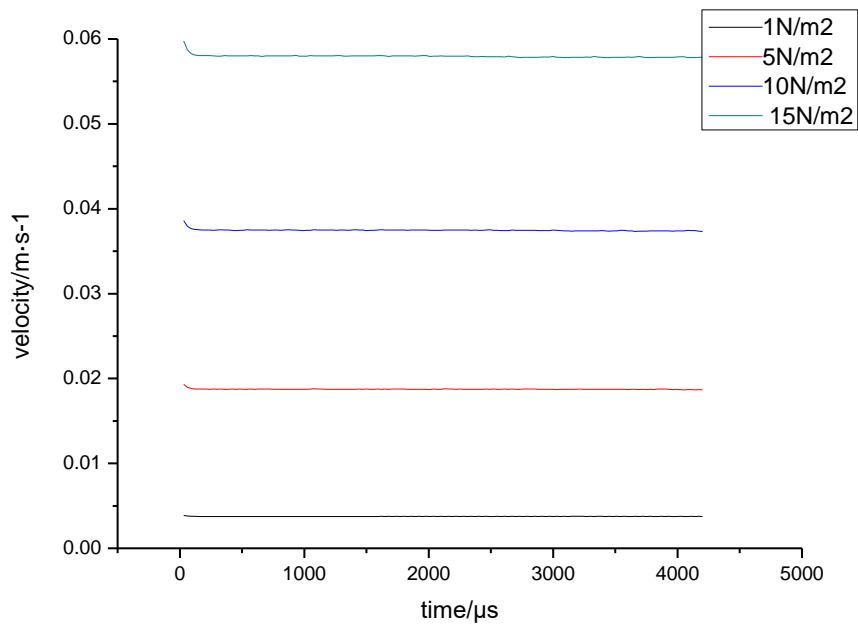


图 4-3 不同壁面剪切力  $\tau_w$  ( $1\text{N/m}^2$ 、 $5\text{N/m}^2$ 、 $10\text{N/m}^2$ 、 $15\text{N/m}^2$ ) 的流场下，初始位置位于流动对称中心的细胞运动速度，四种壁面剪切力分别对应于初始流场最大速度  $0.0042\text{m/s}$ 、 $0.021\text{m/s}$ 、 $0.042\text{m/s}$ 、 $0.065\text{m/s}$

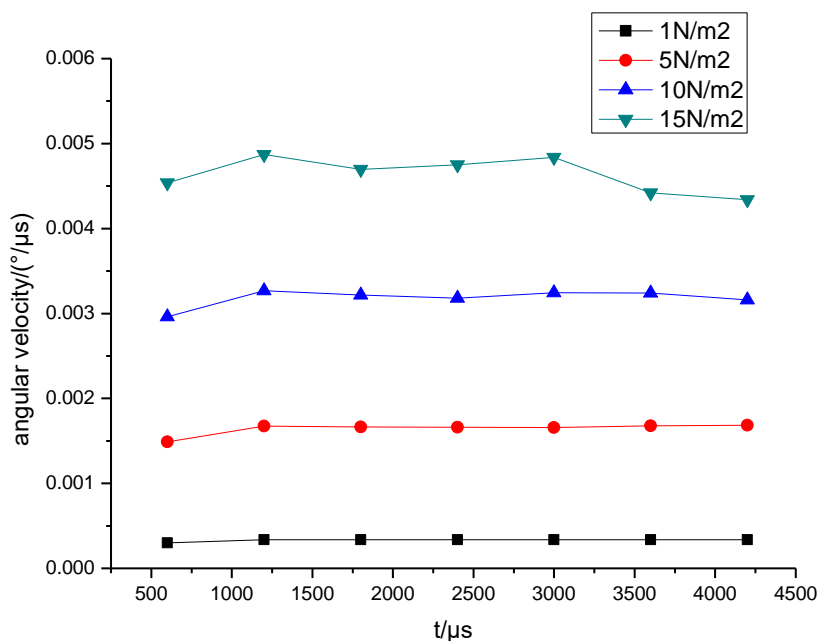


图 4-4 不同壁面剪切力  $\tau_w$  ( $1\text{N/m}^2$   $5\text{N/m}^2$   $10\text{N/m}^2$   $15\text{N/m}^2$ ) 的流场下, 初始位置位于流动对称中心的细胞角速度变化情况 (逆时针为正)

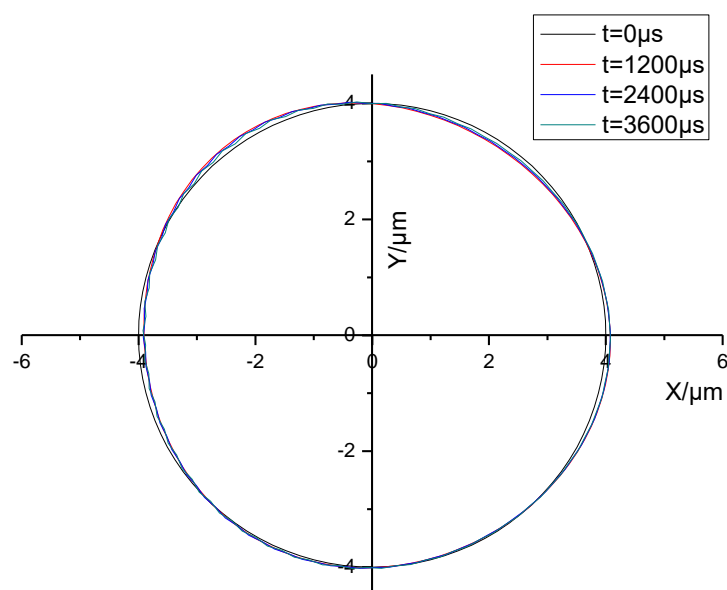


图 4-5  $\tau_w = 15\text{N/m}$ , 初始位置位于流动对称中心的细胞变形情况

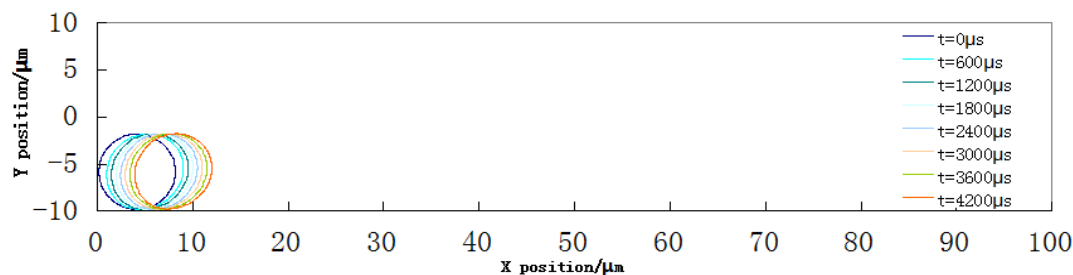
由图 4-1、图 4-2 可知, 单个球形细胞从血管中心开始运动时, 形心运动轨迹没有偏离流动对称中心, 即  $x$  方向上保持直线运动,  $y$  方向上的位移很小; 由图 4-3 可知, 形心在  $x$  方向上保持着略小于无细胞扰动时流场最大速度的速度运动; 由图 4-4 可知, 整个细胞膜以较为均匀的速度滚动, 虽然这个角速度的值很小, 但大小随着来流速度的增大而相应增大; 由图 4-5 可知, 其形状只是略微有所改变。而在 Kaoui<sup>[37]</sup>等人的研

究中, 细胞在沿流动对称中心运动时, 其形状会顺着泊肃叶流场变为上下对称的凹陷形状, 凹侧位于细胞面向来流方向的一侧。这是由于白细胞膜的弯曲模量  $E_{bw}$ 、剪切模量  $E_{sw}$  都较大的缘故, 所以其变形程度很小, 在沿泊肃叶流动对称中心方向运动时, 其变形可以忽略。

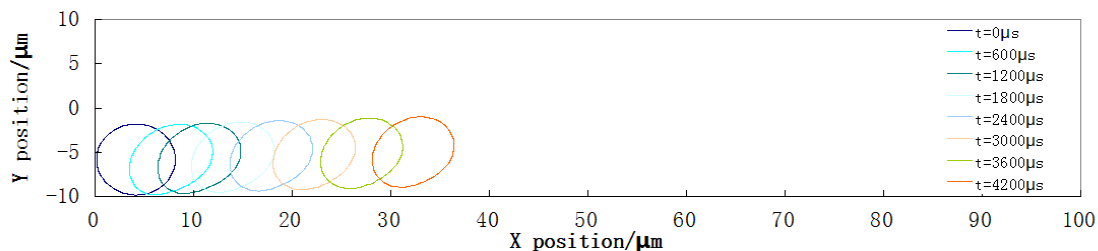
#### 4.1.2 初始位置位于下固壁附近

单个白细胞/循环癌细胞质心初始位置设定为  $x_c=4.2$ ,  $y_c=-5.8$ 。其运动情况如图 4-6:

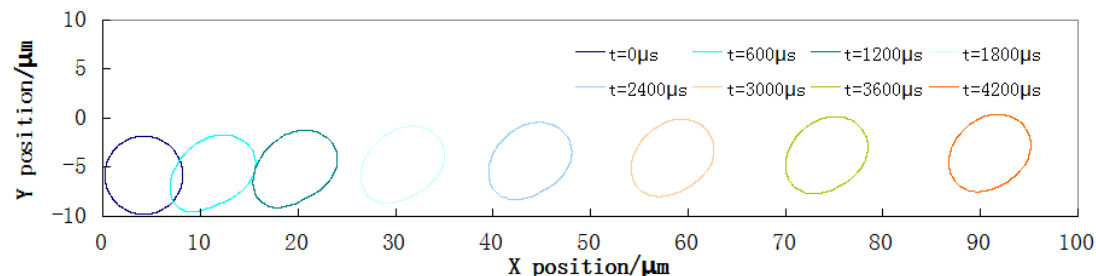
(a)



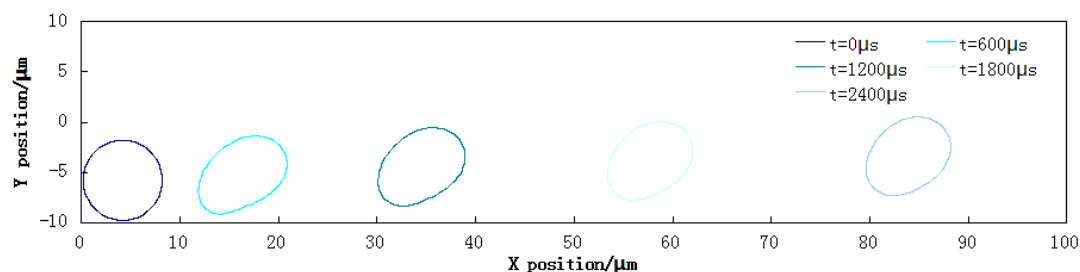
(b)



(c)



(d)



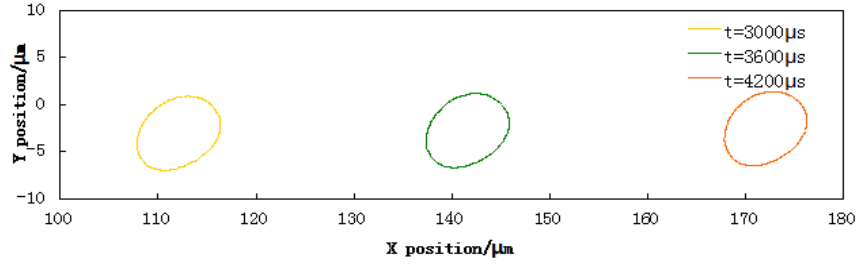


图 4-6 不同壁面剪切力下，初始位置位于血管壁面附近的细胞运动情况；

(a)  $\tau_w = 1\text{N/m}^2$ ; (b)  $\tau_w = 5\text{N/m}^2$ ; (c)  $\tau_w = 10\text{N/m}^2$ ; (d)  $\tau_w = 15\text{N/m}^2$ ; 图中已将周期性边条展开

#### (1) 不同壁面剪切力对细胞运动位置的影响

通过观察细胞的运动轨迹，如图 4-7，可以发现，初始位置在血管壁面附近的细胞向流动对称中心靠近，在离对称中心较远处时，在 y 方向近似保持着做匀速直线运动，然而在逐渐靠近流动对称中心的过程中，向上的运动速度逐渐减小；由图 4-7 (b) 可知，时间足够长时，细胞最终会在流动对称中心上沿轴向运动；由图 4-7 (a) 可知，泊肃叶流场的速度越大（相应的，在管径一定的情况下，壁面剪切力会随着速度的增大而相应增大），细胞向对称中心靠近的运动就会越快。这与 Kaoui<sup>[37]</sup>等人的研究中关于泊肃叶流场中细胞径向运动趋势的曲线是一致的。

(a)

(b)

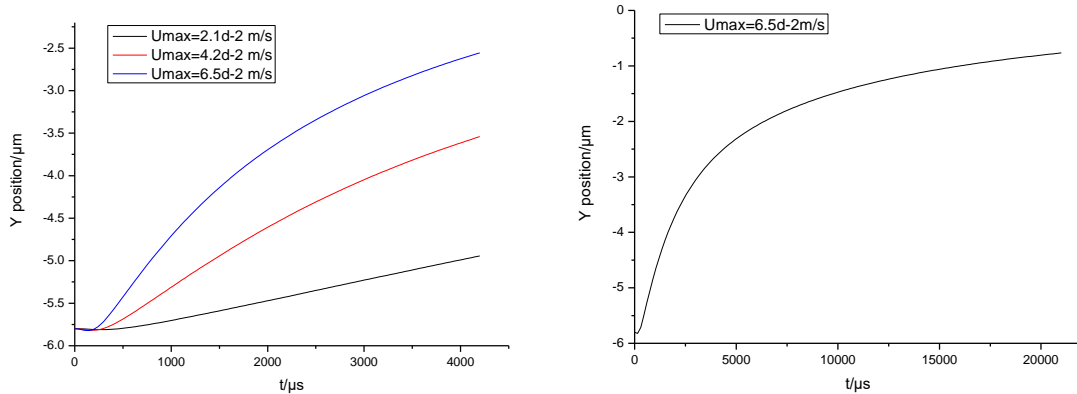


图 4-7 (a)不同壁面剪切力  $\tau_w$  ( $5\text{N/m}^2$ 、 $10\text{N/m}^2$ 、 $15\text{N/m}^2$ ) 的流场下，

初始位置位于血管壁附近的细胞径向位移随时间的变化，

三种壁面剪切力分别对应于初始流场最大速度  $0.021\text{m/s}$ 、 $0.042\text{m/s}$ 、 $0.065\text{m/s}$ ；

(b)时间较长时， $\tau_w = 15\text{N/m}^2$ ， $U_{\max} = 0.065\text{m/s}$ ，细胞径向位移随时间的变化曲线

Skotheim<sup>[38]</sup>等指出，剪切流中的粘性液滴有两种运动模式：tank-treading（细胞膜作类似坦克履带的转动）、tumbling（整个细胞转动），tank-treading 运动模式下液滴保持上升，但 tumbling 运动模式下液滴质心保持水平移动，径向上升运动停止。由式 (4-1) 可知，剪切速率的绝对值大小随着细胞到流动对称中心的距离的减小而减小，在管壁附近时值是最大的。对比本文的数值模拟结果，可以说明，当剪切速率减小时，运动模式由 tank-treading 逐渐向 tumbling 转变。而对比 4.1.1 中的结果，可知细胞保持仅沿轴向运动时，运动模式为 tumbling。

## (2) 不同壁面剪切力对细胞运动速度的影响

显然,随着壁面剪切力的增大,细胞在  $x$  方向上运动的平均速度  $U_{avg}$  会随着增大,且近似呈线性关系。值得注意的是,  $x$  方向上速度的增大,会引起  $y$  方向上平均速度  $V_{avg}$  的增大,也同壁面剪切力的增大近似的线性关系。其实这是由于  $x$  方向上速度的增大会引起细胞所受  $y$  方向上的升力的增大而引起的。在接下来的部分将会详细地讨论轴向的流动速度与升力的关系。

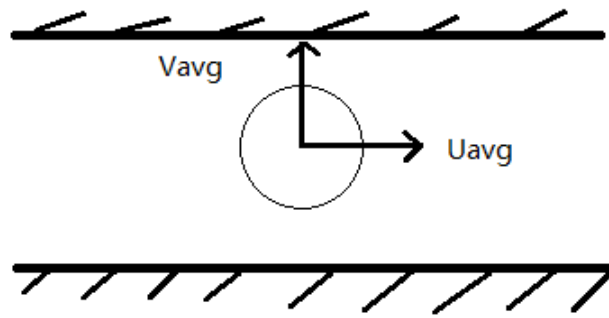


图 4-8 X、Y 方向上的平均速度  $U_{avg}$ 、 $V_{avg}$  示意图

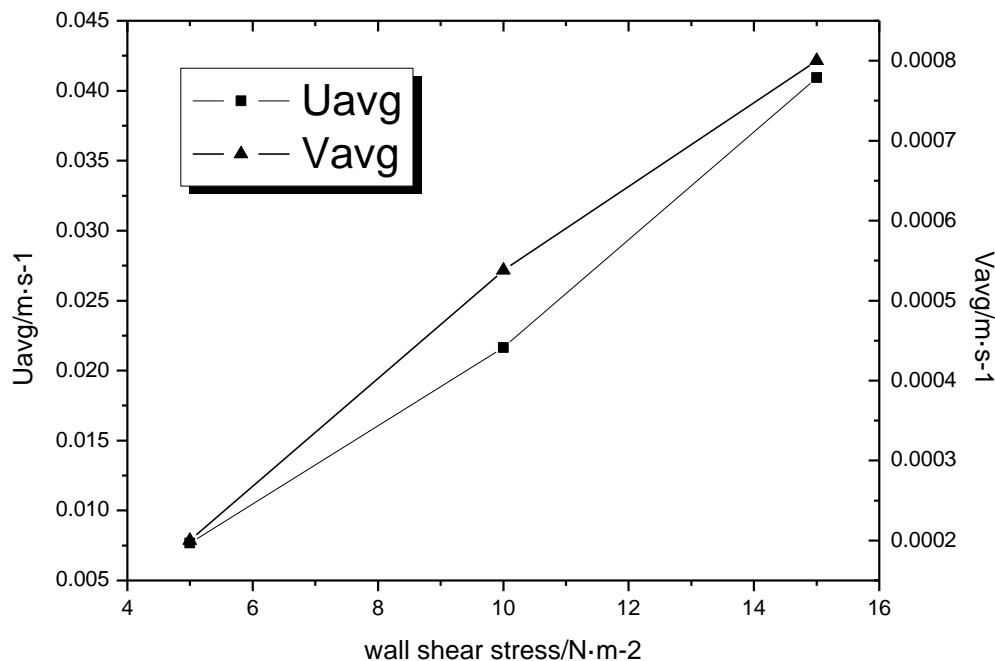


图 4-9 壁面剪切力对细胞运动速度的影响;

从左至右,依次为 ( $5N/m^2$   $10N/m^2$   $15N/m^2$ ),

三种壁面剪切力分别对应于初始流场最大速度  $0.021m/s$ 、 $0.042m/s$ 、 $0.065m/s$

由上面的分析可知,  $x$  方向上速度的增加是由于流场轴向速度的增加而引起的,所以相对于  $x$  方向,本文研究更为关注细胞在  $y$  方向上的运动情况。在泊肃叶流场中,剪切速率与坐标  $y$  呈线性关系,如式 (4-1),所以考察细胞  $y$  方向的速度  $v$  和所在位

置的  $y$  坐标的关系，如图 4-10 所示，在靠近血管壁的位置，径向速度  $v$  迅速增大，壁面剪切力越大，增大的幅度越大，经过一段相对平缓的短暂过程后， $v$  又迅速减小，相应的，壁面剪切力越大，减小的幅度越大。

单个圆形细胞在血管中运动，随着离血管壁的距离的增大，竖直  $y$  方向上的速度  $v$  先是迅速增大，保持一段时间不变后，又减小。本文假设细胞内的细胞液与细胞外的血液粘度、密度相同，所以这一过程主要是受到流场剪切速率的影响。在血管壁附近，流场剪切速率的影响较大，壁面附近流场的剪切速率越大（即壁面剪切力越大），上升速度越快；随着细胞位置的上升，剪切速率减小，细胞运动模式由 **tank-treading** 变为 **tumbling**。Abkarian<sup>[39]</sup>等人的实验证明，流场中的液滴以 **tank-treading** 模式运动时，液滴上升速度与剪切速率成正比。本文图 4-7 中，细胞在离血管壁较近的部分（即图 4-7（a） $U_{\max}$  分别为  $2.1 \times 10^{-2} \text{m/s}$ 、 $4.2 \times 10^{-2} \text{m/s}$  时的图像、 $U_{\max}$  为  $6.5 \times 10^{-2} \text{m/s}$  图像的前半部分，图 4-7（b）图像的前半部分），很好地印证了上述的实验结果。

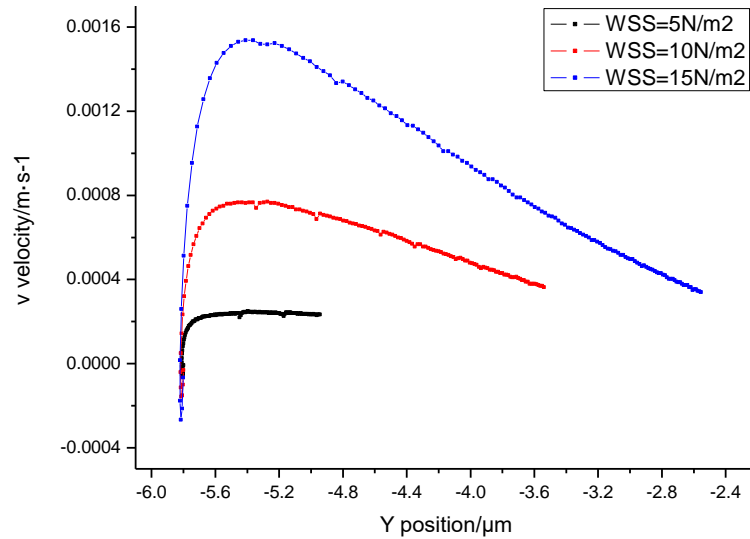


图 4-10 不同壁面剪切力（Wall Shear Stress, WSS）下，  
细胞径向运动速度  $v$  与纵坐标  $y$  的关系

### （3）不同壁面剪切力对细胞变形的影响

通常从两个角度描述剪切流场中悬浮液滴的变形（如图 4-11），即：长轴与流动方向的夹角  $\theta$ ，以及变形后液滴长半轴  $L$  与短半轴  $S$  的比值  $D$ ，按式（4-3）计算。

$$D = \frac{L - S}{L + S} \quad (4-3)$$

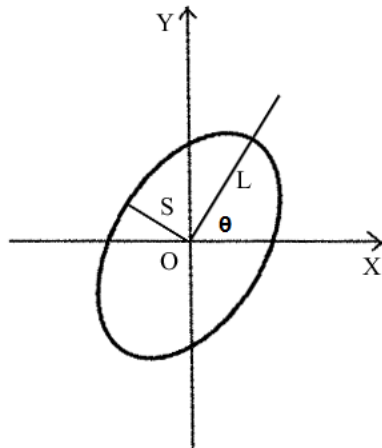


图 4-11 剪切流场中粘性液滴变形分析方法示意图

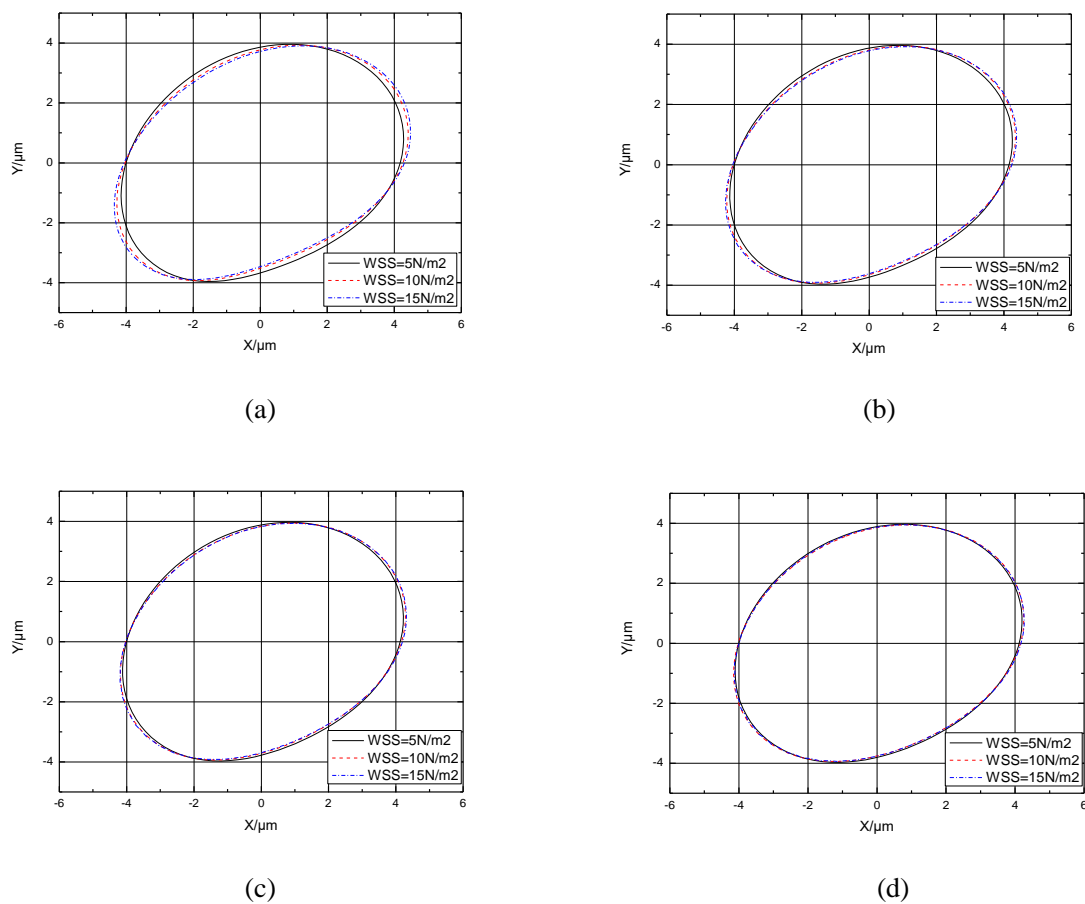


图 4-12 不同壁面剪切力 (WSS) 对细胞变形的影响;

(a)、(b)、(c)、(d) 分别是  $t=1050\mu\text{s}$ 、 $t=2100\mu\text{s}$ 、 $t=3150\mu\text{s}$ 、 $t=4200\mu\text{s}$  时的情况

将  $t=1050\mu\text{s}$ 、 $t=2100\mu\text{s}$ 、 $t=3150\mu\text{s}$ 、 $t=4200\mu\text{s}$  时,不同壁面剪切力下的细胞质心都置于原点  $(0, 0)$ , 分别如图 4-12(a)、(b)、(c)、(d)所示。可见在较为初始的时刻, 细胞在不同的壁面剪切力下, 变形后的形状略有区别, 但随着时间的推移, 这种由于壁面剪切力不同而产生的变形差异会越来越小。这是因为, 在较为初始的时刻, 细胞离血管壁面的距离较近, 细胞变形受流场剪切速率的影响较大, 壁面附近流场的剪切速率越大 (即壁面剪切力越大), 细胞的变形就会越为明显, 由图 4-12(a)可见, 为  $15\text{N/m}^2$



时,细胞的变形是最大的,因为它的形状最为“瘦长”。但是在接下来的三张结果图中,显然这种差别在逐渐减小。从细胞运动模式转变可以很好地解释这样的现象:细胞由 tank-treading 变为 tumbling, 前一种运动模式,细胞质心在向前运动的同时向上运动,细胞膜作类似坦克履带的运动,所以变形较为剧烈;后一种运动模式,细胞质心向前平移,细胞膜连带着包裹的液滴一体运动,所以变形程度较为轻缓。以  $\tau_w = 15\text{N/m}^2$  为例(图 4-13),细胞膜的变形在初始时刻(图 4-13(a))是较为剧烈的,而在后期逐渐由 tank-treading 转变为 tumbling 之后,变形程度开始变得轻缓(图 4-13(b))。

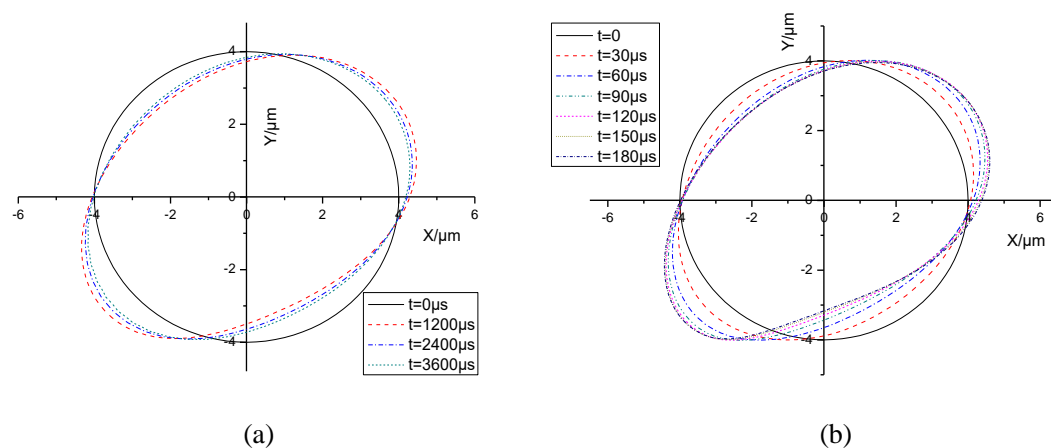
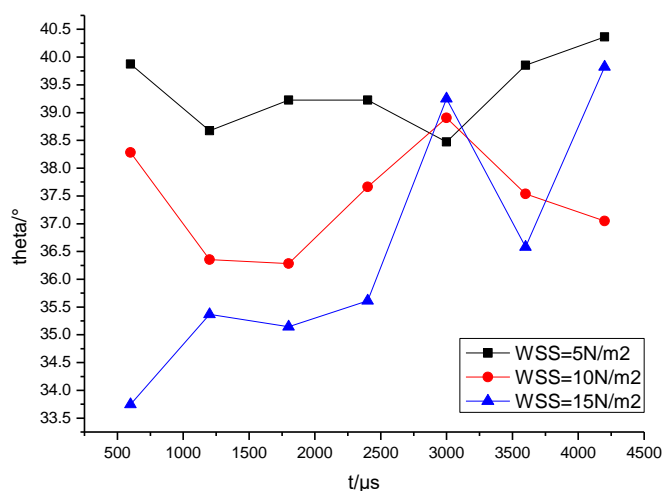


图 4-13 壁面剪切力为  $\tau_w = 15\text{N/m}^2$  时:

(a)细胞 0-3600 $\mu\text{s}$  全过程变形图; (b)细胞最初 180 $\mu\text{s}$  内变形图

(a)



(b)

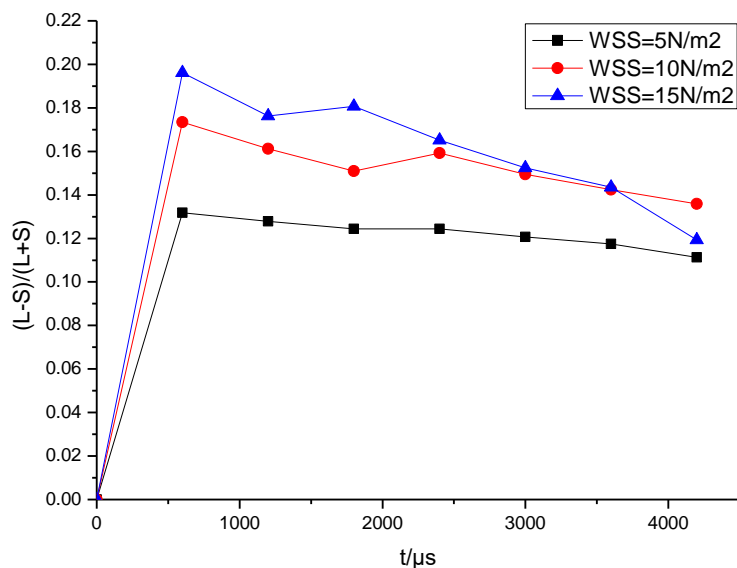


图 4-14 不同壁面剪切力 (Wall Shear Stress, WSS) 对细胞变形的影响:

(a)长轴与 x 轴正向夹角  $\theta$  随时间的变化图;

(b)变形指数  $D = (L-S) / (L+S)$  随时间变化图

作出不同壁面剪切力流场下,  $\theta$ 、 $D$  随时间变化的图像。由图 4-14(a)可以看出, 流场的初始剪切速率越大,  $\theta$  在初始阶段的值反而越小。这是因为, 流场剪切速率越大, 液滴的质心就越有向前、向上运动的趋势; 反之, 流场剪切速率越小, 液滴向前、向上的运动就越不明显, 运动行为以细胞膜的变形为主。这与前面关于液滴运动模式的分析是一致的: 当液滴所受流场的剪切速率减小时, 运动模式由 tank-treading 向 tumbling 转变。流场剪切速率大时, 运动以 tank-treading 为主, 主要是向上、向前运动; 流场速度小时, 剪切速率小, 运动以 tumbling 为主, 整个细胞向前运动。同时也可以看出, 为  $5\text{N/m}^2$  时, 角度  $\theta$  的变化较为平稳, 而为  $10\text{N/m}^2$ 、 $15\text{N/m}^2$  时, 角度  $\theta$  的波动相对较大, 由图 4-6(b)可以看出, 前一种情况中, 液滴在壁面附近运动, 总体还是偏向 tumbling 模式, 所以角度  $\theta$  保持稳定; 后一种情况, 液滴由剪切速率较大的区域往剪切速率较小的流动对称中心运动, 运动模式由 tank-treading 向 tumbling 转变, 转变并不是瞬时的事情, 而是一个动态平衡的过程, 所以角度就会随着这个过程不断改变。可以预见, 当液滴运动到流动对称中心, 就完成了 tank-treading 向 tumbling 转变, 这时  $\theta$  就能保持一个较为稳定的数值。

由图 4-14(b)可知, 初始时刻变形指数  $D$  的大小与流场剪切速率正相关, 即, 流场剪切速率越大, 细胞的变形就越剧烈。但是随着时间的推移, 变形指数  $D$  又会逐渐回到一个较小的稳定的数值。也就是说, 泊肃叶流场中, 从壁面附近开始运动的液滴, 首先会经历较为剧烈的变形, 但是随着运动模式由 tank-treading 向 tumbling 转变, 变形又会稍有恢复, 所以在较末的时刻, 无论流场剪切速率大小如何, 细胞的变形指数  $D$  都逐渐接近。这是与图 4-12 中的四张图反映的情况是一致的。

## (4) 不同壁面剪切力对细胞所受升力的影响

Abkarian<sup>[39]</sup>等人的实验证实了剪切流场中升力的存在，并给出了相应的计算公式。实验初始时，将粘附在基底上的液滴置于简单剪切流场中，当剪切速率足够大时，粘性液滴会离开基底。这说明液滴在流场中受到一个向上的力，即升力  $F_l$  (lift force)。至于升力大小的计算，则是根据液滴离开基底后保持水平运动，从而得出升力、重力、浮力三力平衡，所以升力  $F_l = \Delta \rho g V$ 。其中  $\Delta \rho$  是液滴内外密度差， $g$  是重力加速度， $V$  为液滴体积。根据实验结果总结出的升力计算公式为：

$$F_l = \mu \dot{\gamma} \frac{R^3}{y} \cdot f(1-V) \quad (4-5)$$

其中， $y$  为液滴到基底的距离， $\mu$  为液滴粘度（其文中也假设细胞膜内外液体粘度相同），为简单剪切流场的剪切速率， $R$  为液滴的特征长度，是一个关于液滴体积  $V$  减小量的单调递减函数。

与 Abkarian<sup>[39]</sup>等人的实验结果不同，本文的数值模拟中假设细胞内外液体的密度相同，并且忽略重力的影响，通过对白细胞周围压强的积分，得到白细胞在径向受到的合力  $F_l$ ：

$$F_l = \oint_{\Gamma} p_y dl \quad (4-6)$$

其中  $p_y$  是白细胞周围压强， $\Gamma$  是整个细胞膜表面。

本部分假设的背景情况是，血管中没有红细胞，且细胞内外粘度相同，那么从理论上来说，细胞始终受到指向流动中心的力，即  $F_l > 0$ 。

## 4.2 血管狭窄对细胞运动行为的影响

## 4.2.1 血管中模拟血栓的狭窄的生成及形状参数的选取

本文模拟的血管狭窄形状函数如式（4-7）所示：

$$h(x) = \frac{1}{2} h_{sten} [\cos(\zeta^2 \pi) + 1] \quad (4-7)$$

$$\zeta = \left| \frac{x - c_{sten}}{0.5 l_{sten}} \right|$$

其中  $h$  代表横坐标为  $x$  处狭窄的高度， $h_{sten}$  为狭窄最高处的高度， $\zeta$  是根据所在位置到狭窄中心  $x$  坐标  $c_{sten}$  的距离与预设狭窄长度  $l_{sten}$  的一半的比值。决定狭窄形状的各参数的取值如表 4-2 所示。

表 4-2 血管狭窄模拟的相关参数表

参数	数值 [ $\mu\text{m}$ ]
狭窄最高处高度 $h_{sten}$	10, 12, 14
狭窄总长度 $l_{sten}$	20
狭窄中心 $c_{sten}$	50

生成的狭窄形状如图 4-15 所示。其中狭窄总长度  $l_{sten}$  长度固定，改变狭窄最高处高度，使狭窄处血管的上下宽度分别为：略大于细胞初始直径、等于细胞初始直径、略小于细胞初始直径。

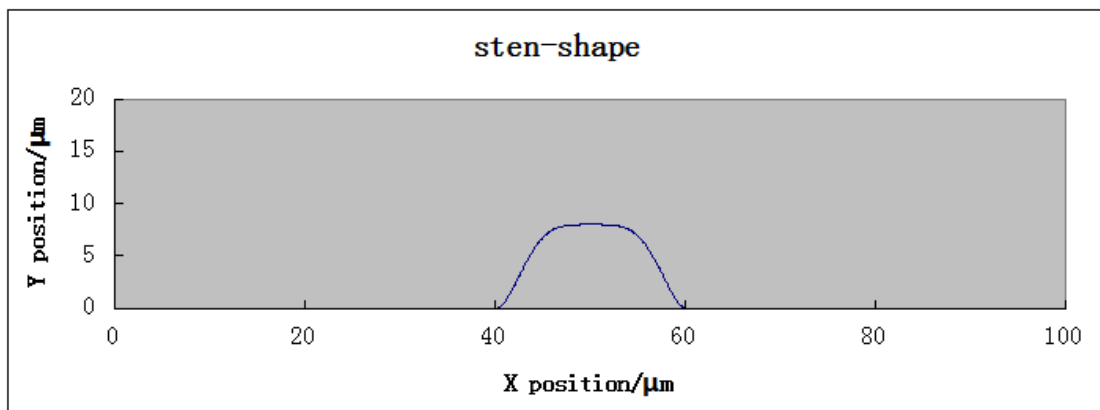
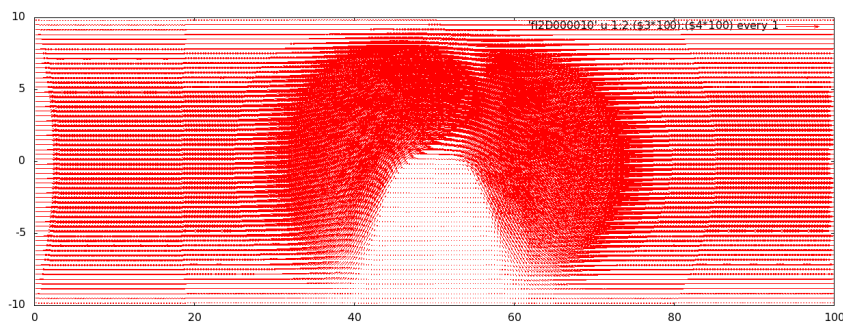


图 4-15 血管狭窄形状示意图

#### 4.2.2 狭窄对压力驱动的二维平面泊肃叶流动的影响

初始流场仍为压力驱动的二维泊肃叶流场。其中初始泊肃叶流场的壁面剪切应力取  $\tau_w = 15 \text{ N/m}^2$ ，此时流动对称中心的速度（即初始流场的最大速度）为  $6.5 \times 10^{-2} \text{ m/s}$ 。生成的流场、压力场情况如图 4-15 所示。

(a)



(b)

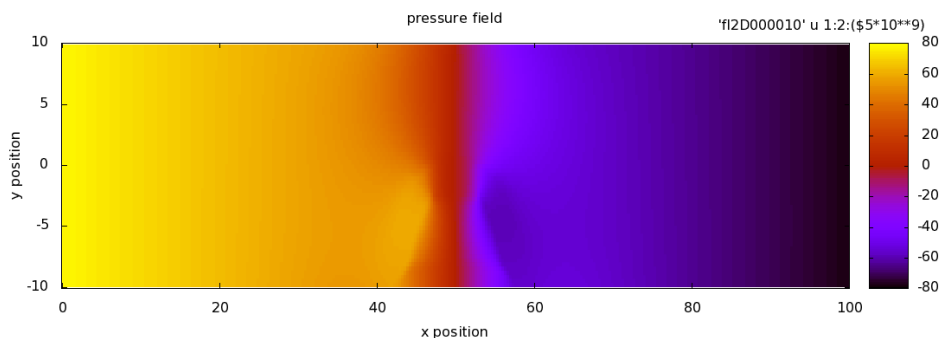


图 4-16 加入血管狭窄后的：(a)速度场；(b)压力场；

(a)中 x、y 单位为  $\mu\text{m}$ ，速度的单位为  $\text{m/s}$ ，图中为了显示方便将速度矢量大小适当放大

(b)中 x、y 的单位为  $\mu\text{m}$ ，压力单位为  $\text{Pa}$

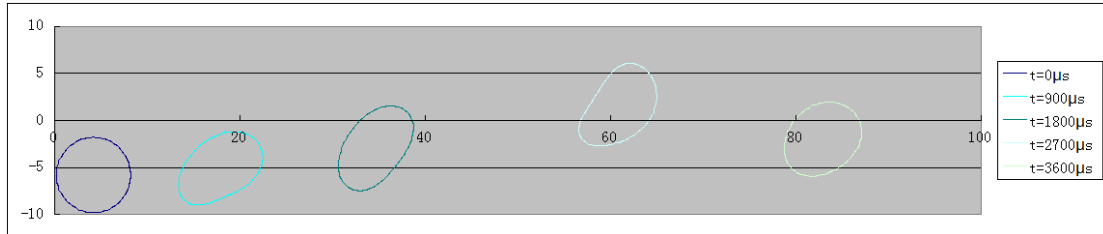
由图 4-16(a)可见，加入狭窄之后，血管中原本规律的泊肃叶流动在狭窄附近受到了很大的扰动，产生了涡旋，这将对细胞的运动产生很大的影响；此外由图 4-16(b)可知，压力场在狭窄附近也产生了一些扰动，从压力云图上看，狭窄前壁面的压力略有增大，狭窄后壁面压力略有减小，由式(4-6)知，必然会对细胞受到的升力产生一些影

响。这也是接下来的工作所要探讨的部分。

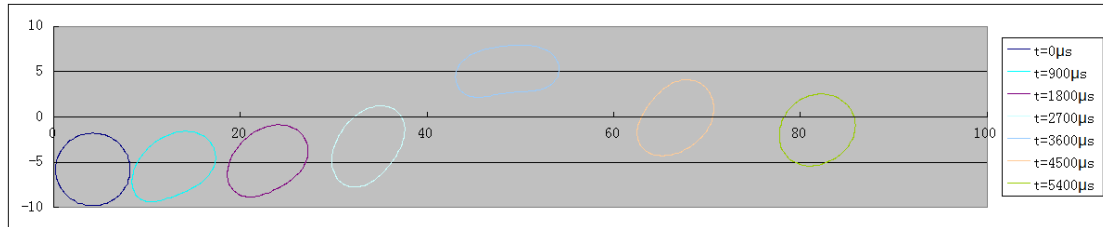
#### 4.2.3 狭窄对初始位置位于壁面附近的单个白细胞的运动影响

单个圆形白细胞的初始位置位于壁面附近，形心坐标为  $x_c=4.2$ ,  $y_c=-5.8$ 。初始泊肃叶流场的最大速度取  $6.5 \times 10^{-2} \text{m/s}$ ，对应于无狭窄的直血管中  $\tau_w=15 \text{N/m}^2$  的情况。如表 4-2 所示，改变狭窄最高处高度  $h_{\text{sten}}$ 。其运动情况如图 4-17 所示：

(a)



(b)



(c)

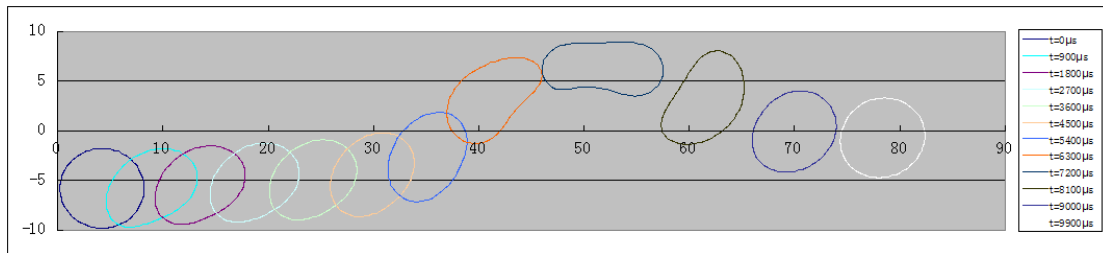


图 4-17 取不同狭窄高度  $h_{\text{sten}}$ ，初始位置位于血管壁面附近的细胞运动情况 ( $\tau_w=15 \text{N/m}^2$ ，图中横纵坐标的单位都为  $\mu\text{m}$ )：

(a)  $h_{\text{sten}}=10 \mu\text{m}$ ，狭窄处管径略大于细胞直径；(b)  $h_{\text{sten}}=12 \mu\text{m}$ ，狭窄处管径略大于细胞直径；

(c)  $h_{\text{sten}}=14 \mu\text{m}$ ，狭窄处管径略小于细胞直径

可见，在存在狭窄的血管直通道中，细胞的运动情况要比不存在狭窄的直通道复杂得多，且变形更为剧烈。血栓的存在，对于其前后的流场都有着不可忽视的影响，从而引起细胞运动、变形、受力上的差异。细胞在通过狭窄时，变形最为剧烈，且不同狭窄高度下，有着程度不一的相类似的变形行为。

##### (1) 不同狭窄高度对细胞运动位置的影响

由图 4-18 可以看出，细胞在有狭窄的通道中运动时，运动轨迹会因狭窄的存在，在狭窄附近抬高，经过狭窄之后，又大致沿着血管对称轴所在直线继续向前运动。所以，狭窄的存在，其实加快了细胞沿对称轴运动的进程。显然，在细胞能通过狭窄的范围内，狭窄高度越高，细胞运动的最高点就越高。

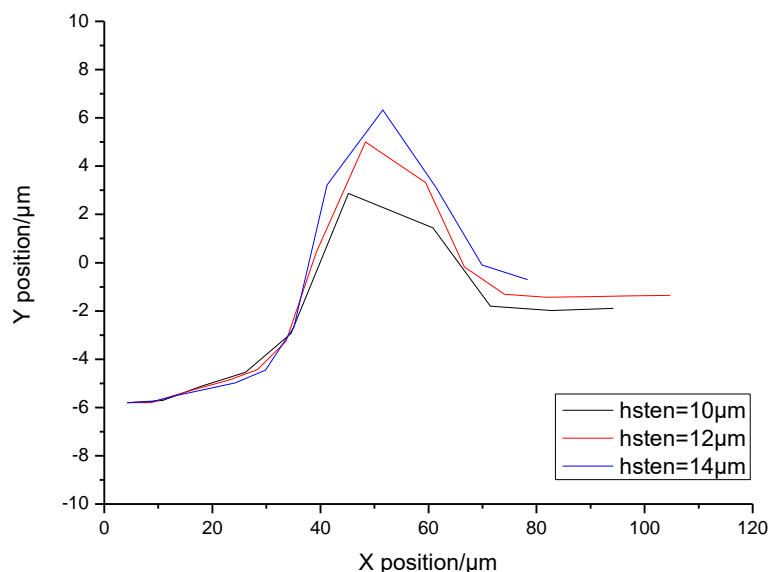


图 4-18 取不同狭窄高度  $h_{sten}$ , 初始位置位于血管壁面附近的细胞质心大致的运动轨迹

## (2) 不同狭窄高度对细胞运动速度的影响

由图 4-19(a)可看出, 血管中狭窄的存在影响了狭窄左端流场, 表现为狭窄越高, 流场的速度就越小, 也就是说, 狭窄起到了阻碍血流顺畅流动的作用。所以在狭窄处管径小于细胞初始直径的时候,  $x$  方向的运动速度是最小的。在细胞接近狭窄的时候,  $x$  方向的速度会陡然增大, 在通过狭窄处时, 细胞的水平速度是最大的, 作类似于在微吸管 (micropipette) 中的运动。通过狭窄后, 速度急剧下降, 由于是在靠近流动对称中心处运动, 且位于狭窄处的右方, 所受到的流场的阻力比通过狭窄之前的阻力要小, 所以通过狭窄后的速度要比通过狭窄之前的要大。

由图 4-19(b)可见, 在通过狭窄之前, 细胞以缓慢的竖直方向的速度上升, 狭窄越高, 上升速度越小, 也就是说, 细胞在以偏向 tumbling 的模式运动。在靠近狭窄时, 细胞会沿着狭窄固壁向上运动, 竖直方向的速度急剧增大。通过狭窄之后, 会向下运动到接近流动对称中心的位置, 从而  $y$  方向上的速度又逐渐减小至 0。

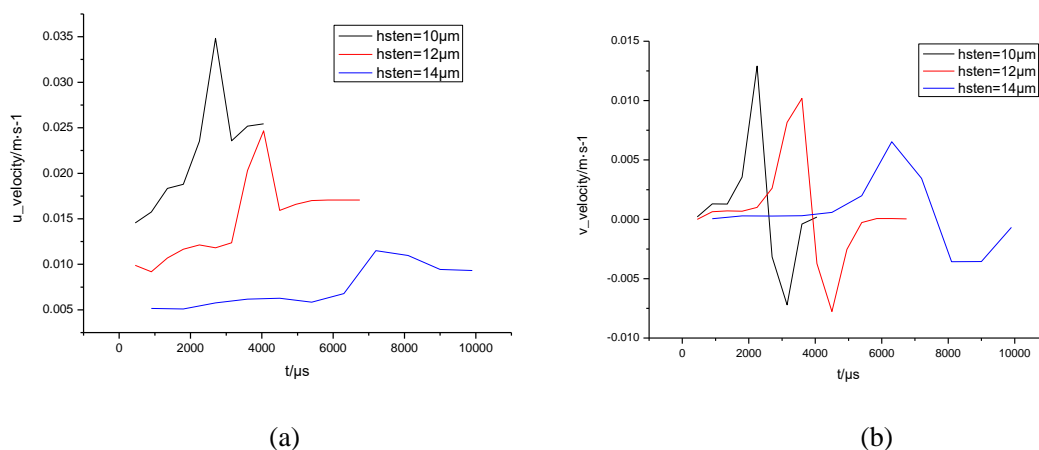


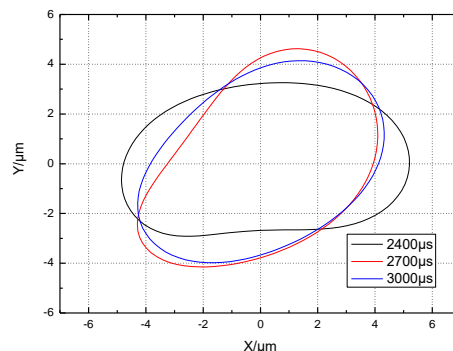
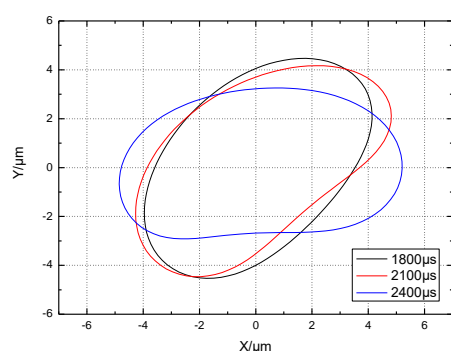
图 4-19 取不同狭窄高度  $h_{sten}$ , 初始位置位于血管壁面附近的细胞:

(a)水平速度随时间变化图; (b)竖直方向上的速度随时间变化图

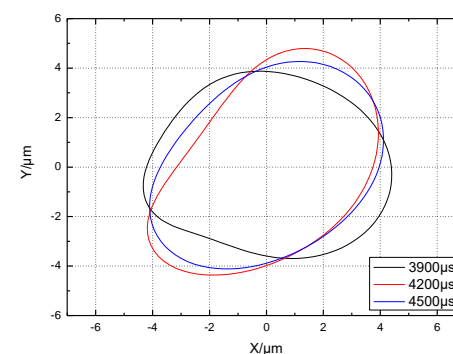
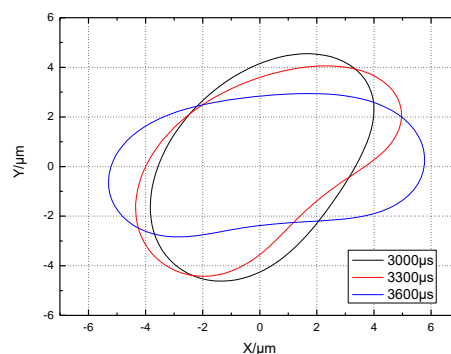
由于细胞在通过无狭窄部分时的形状变化已经在 4.1.2 (3) 中详细论述过, 这部分我们将重点讨论细胞在临近狭窄、通过狭窄、刚离开狭窄这一过程中的变形情况。

结合图 4-20 以及前面部分的图 4-17, 我们可以清楚地看到单个细胞通过模拟的血管狭窄时, 大致可以分为以下几个步骤: 从血管壁运动到狭窄附近时, 长半轴与水平轴的夹角增大 (逆时针为正), 越靠近狭窄, 细胞上升的速率越快; 沿狭窄上升的阶段, 类似于“爬坡”, 夹角近似与狭窄形状的倾角平行, 出现细胞前上段较为尖细, 后下段较为圆润的状况; 通过狭窄顶端时, 根据由狭窄造成的管径的不同, 细胞有不同程度的被压细、拉长的情况, 整个细胞呈长条状, 且贴近狭窄的部分略有凹陷; 刚离开狭窄固壁时, 细胞变得较为饱满, 呈现出前上段较为圆润, 后下段较为尖细的情况; 最后, 细胞渐渐回到流动的对称中心上, 以较为圆润而对称的形状运动。整个过程中, 长轴与水平轴线的夹角  $\theta$  先减小 (逆时针方向为正), 后增大。最后根据细胞在轴线上水平运动的事实, 可知最后的运动模式为 tumbling。

(a)

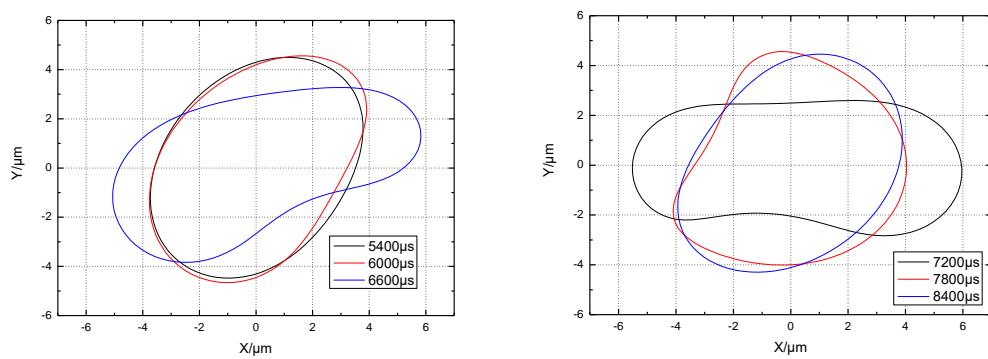


(b)



(c)

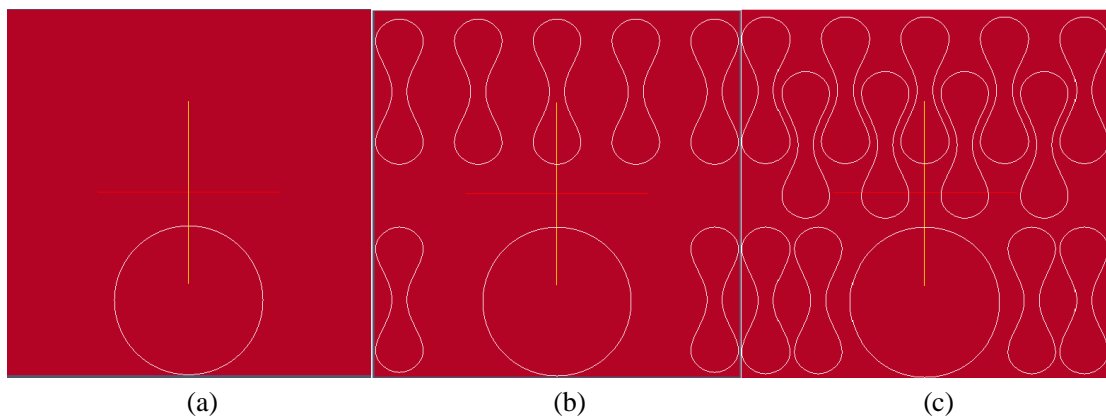


图 4-20 不同狭窄高度  $h_{sten}$  下，细胞通过狭窄时形变情况：(a)  $h_{sten}=10\mu m$ , (b)  $h_{sten}=12\mu m$ , (c)  $h_{sten}=14\mu m$ 

### 4.3 不同红细胞数量对细胞运动行为的影响

在 4.1 中本文模拟了单个细胞在血管中的运动、变形等行为，过程中假设血液中红细胞的体积比  $H_t=0$ 。但是在人体血液循环中，红细胞是不可忽略地大量存在着的。细胞与血管壁的平均距离，以及它们在近血管壁区域的运动速度，都与  $H_t$  密切相关。红细胞的大量存在会引起血液流场以及剪切力的显著变化；红细胞之间间隔的缩小，会改变区域的细微剪切流场结构。这是本文考虑不同红细胞数量对血液中其它细胞运动行为影响的原因。

本文研究选取的三个不同的  $H_t$  的值为：0，24%，44%。对应的红细胞的数量分别为 0，7，13。类似于前面 4.1.2 部分，将从轨迹、速度、受力三个不同角度，分别说明  $H_t$  对白细胞运动的影响。如图 4-21 所示。

图 4-20  $t=0$  时刻，白细胞和红细胞的形态；(a)  $H_t=0$ , (b)  $H_t=24\%$ , (c)  $H_t=44\%$ 

在设置初始时刻血管内血细胞情况的时候，为了尽可能单一地研究  $H_t$  对白细胞运动的影响，需要尽可能地控制会影响白细胞运动的变量。所以，在只改变  $H_t$  下，初始时刻白细胞的位置相同，红细胞的剪切模量  $E_{sr}$  都取  $1.0 \times 10^{-4} N/m$ ，壁面剪切力  $\tau_w$  都取  $15 N/m^2$ 。



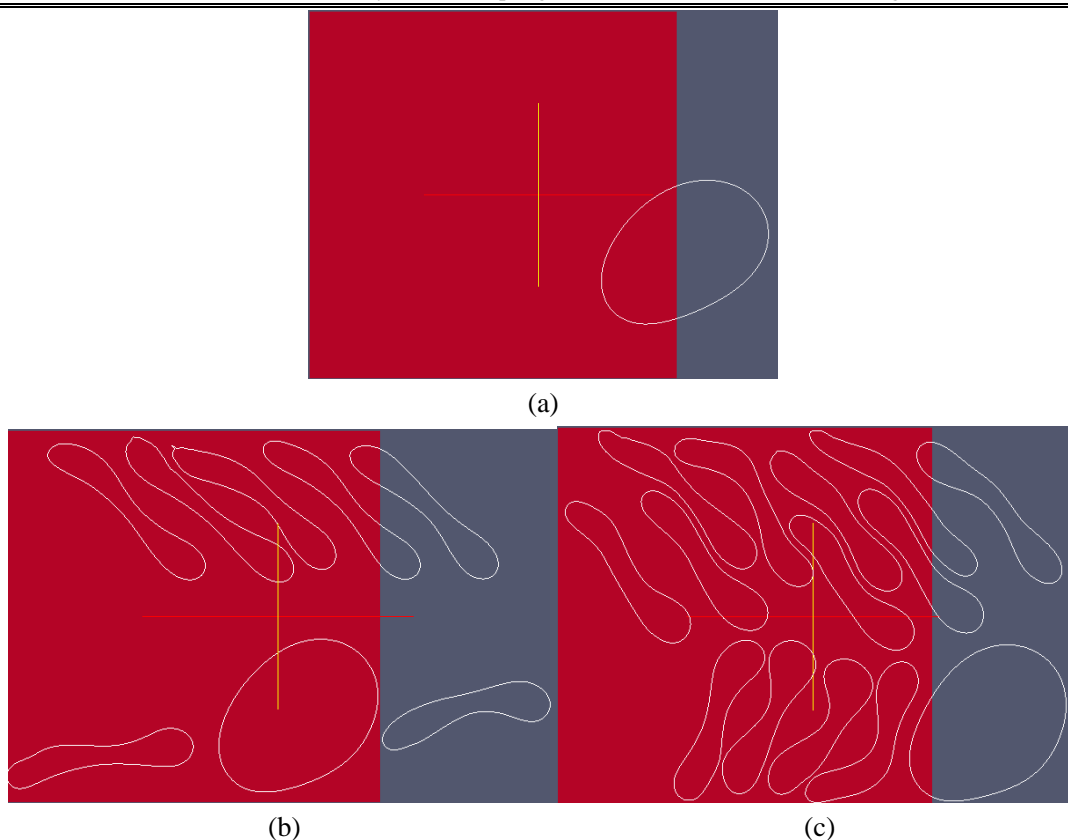


图 4-21  $t=2400\mu s$  时刻，白细胞和红细胞的形态：(a) $Ht=0$ ，(b) $Ht=24\%$ ，(c) $Ht=44\%$

比较图 4-20 与图 4-21，很容易看出，流动开始后，红细胞会被显著地拉长：靠近流动对称中心的一端，运动速度大；靠近管壁的一端，运动速度小。所以红细胞看上去就像是在迎着流动方向“飘动”。流场上半部分由于红细胞比较密集，所以沿流场方向的运动没有下半部分的红细胞显著。还可以直观地看到，由于红细胞的大量存在及剧烈变形，血液剪切流场已经受到较大的扰动，表现为：原先在没有红细胞的流场中逐渐靠近流动对称中心的白细胞（如 4-21(a)），在红细胞的扰动流下，上升的高度明显减小（如图 4-21(b)），而在红细胞  $Ht$  较大的流场中，很有可能看到白细胞并没有向上运动的趋势（如图 4-21(c)）。这是因为，血液的表观粘度会随着  $Ht$  的增大而增大<sup>[31]</sup>，也就是说，白细胞在运动的过程中受到的阻力增加了。

#### （1）不同 $Ht$ 对细胞运动轨迹的影响

由图 4-22 可以看出，血管中没有红细胞时，如同前面分析的那样，白细胞会平稳地向流动对称中心移动；当  $Ht$  增大到 24% 时，白细胞仍然可以很缓慢地向上运动，略有波动；当  $Ht$  增大到 44% 时，白细胞受到红细胞扰动流场很大的影响，形心运动轨迹上下波动。所以，可以合理地推断，当红细胞数量太多的时候，会阻碍白细胞的上升运动，从而也会增加白细胞与血管内皮细胞的接触机会，使得粘附几率增加。

#### （2）不同 $Ht$ 对细胞运动速度的影响

由图 4-23 可以看出， $Ht$  的增大对于白细胞在水平方向上的平均速度  $U_{avg}$  以及在竖直方向上的平均速度  $V_{avg}$  都有着很大的影响，表现为， $U_{avg}$ 、 $V_{avg}$  都会随着  $Ht$  的增大而迅速减小，甚至  $Ht$  的增大会阻碍细胞在  $y$  方向上的运动。 $x$  方向上速度的

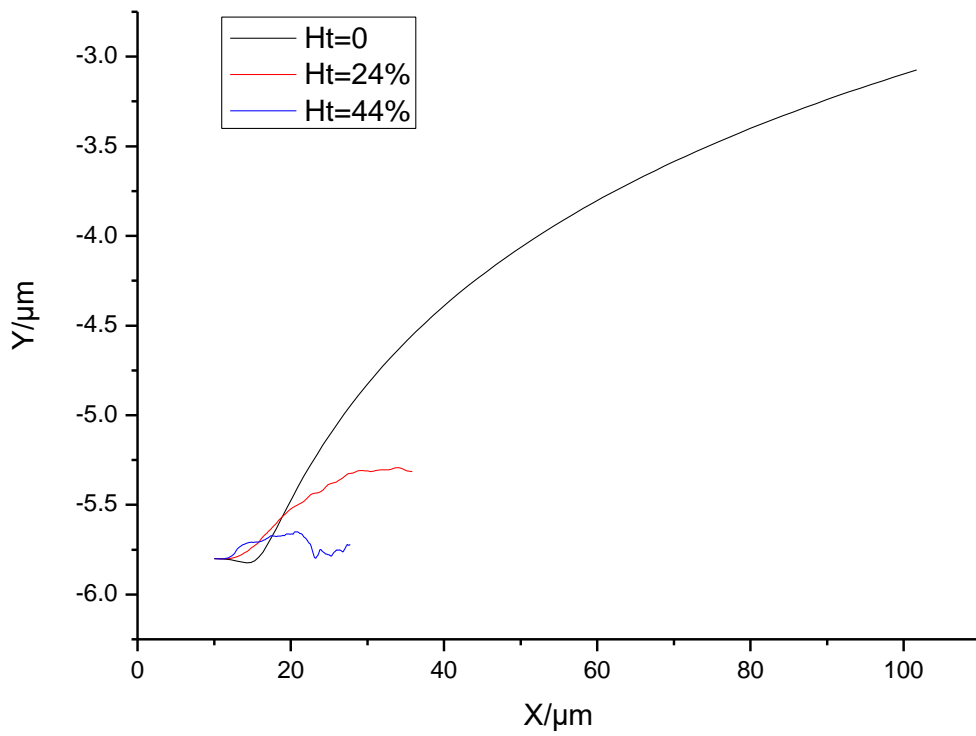


图 4-22 不同 Ht 下，白细胞质心的运动轨迹

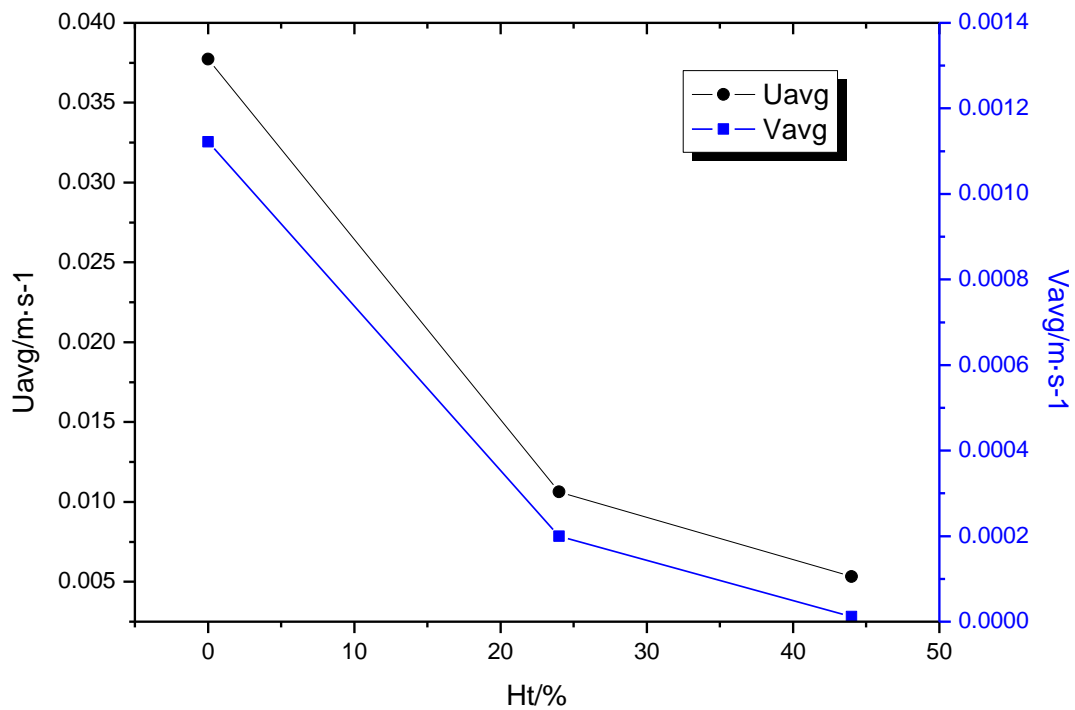


图 4-23 不同 Ht 下，白细胞质心的运动速度比较

减小是因为血液的表观粘度增大，y 方向上的速度减小是因为红细胞数目的增多，细胞

向上运动的阻力增大。

## 5 结论

本文采用数值模拟的方法，研究了压力驱动的二维泊肃叶流场下，细胞的运动及变形行为。主要分为以下三个算例：血管中仅有白细胞时，白细胞分别从近壁处或流动对称中心出发，不同的流场剪切速率对细胞运动的影响；血管中有狭窄时，从近壁处出发的白细胞的运动及变形，以及白细胞的运动变形对流场的影响；不同红细胞体积比  $Ht$  对白细胞运动的影响。

结果表明，初始位置在近壁处的细胞比初始位置在流动对称中心的细胞的变形大得多，细胞在由近壁处向流动对称中心运动的过程中，流场剪切速率是影响细胞运动模式的关键因素，当流场剪切速率降低时，运动模式经由 *tank-treading* 向 *tumbling* 的转换；模拟血栓的血管狭窄会引起流场的局部紊流、局部流动不畅，当细胞靠近狭窄时，角度、形状都会引起剧烈的变化，不管狭窄高度如何，细胞通过狭窄之后，都会沿着流动对称中心运动；血液流动中红细胞的数量影响着血液的表观粘度，当  $Ht$  的值较大时，会极大地阻碍白细胞靠近流动对称中心的运动，这对于白细胞与血管内皮细胞的粘附是有利的。

本文研究明确了包括微血管在内的微通道流中，细胞与流场的耦合作用。即，细胞的存在会影响流场的分布，而流场的分布又会反过来影响细胞的运动、变形等行为，为进一步研究白细胞或是循环癌细胞的粘附行为打下了基础。

## 参考文献

- [1] Hammer D A, Apte S M. Simulation of cell rolling and adhesion on surfaces in shear flow: general results and analysis of selectin-mediated neutrophil adhesion[J]. *Biophysical Journal*, 1992, 63(1): 35-57.
- [2] Pappu V, Bagchi P. 3D computational modeling and simulation of leukocyte rolling adhesion and deformation[J]. *Computers in biology and medicine*, 2008, 38(6): 738-753.
- [3] Lawrence M B, Kansas G S, Kunkel E J, et al. Threshold levels of fluid shear promote leukocyte adhesion through selectins (CD62L, P, E)[J]. *The Journal of cell biology*, 1997, 136(3): 717-727.
- [4] Konstantopoulos K, Kukreti S, McIntire L V. Biomechanics of cell interactions in shear fields[J]. *Advanced drug delivery reviews*, 1998, 33(1): 141-164.
- [5] Wirtz D, Konstantopoulos K, Searson P C. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2011, 11(7): 512-522.
- [6] 冯元桢, 戴克刚, 鞠烽炽. 生物力学: 活组织的力学特征[M]. 湖南科学技术出版社, 1986.
- [7] Freund J B. Numerical Simulation of Flowing Blood Cells[J]. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 2014, 46: 67-95.
- [8] Lawrence M B, Springer T A. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins[J]. *Cell*, 1991, 65(5): 859-873.
- [9] Pozrikidis C. Effect of membrane bending stiffness on the deformation of capsules in simple shear flow[J]. *Journal of Fluid Mechanics*, 2001, 440: 269-291.
- [10] Zhao H, Isfahani A H G, Olson L N, et al. A spectral boundary integral method for flowing blood cells[J]. *Journal of Computational Physics*, 2010, 229(10): 3726-3744.

- [11] Pozrikidis C. Modeling and simulation of capsules and biological cells[M]. CRC Press, 2003.
- [12] Li S, SUGIYAMA K, TAKAGI S, et al. A computational blood flow analysis in a capillary vessel including multiple red blood cells and platelets[J]. Journal of Biomechanical Science and Engineering, 2012, 7(1): 72-83.
- [13] Hirt C W, Nichols B D. Volume of fluid (VOF) method for the dynamics of free boundaries[J]. Journal of computational physics, 1981, 39(1): 201-225.
- [14] Pozrikidis C. Axisymmetric motion of a file of red blood cells through capillaries[J]. Physics of Fluids (1994-present), 2005, 17(3): 031503.
- [15] Gong X B, Li Y Q, Gao Q C, et al. Adhesion behavior of endothelial progenitor cells to endothelial cells in simple shear flow[J]. Acta Mechanica Sinica, 2011, 27(6): 1071-1080.
- [16] Zhang J, Johnson P C, Popel A S. Red blood cell aggregation and dissociation in shear flows simulated by lattice Boltzmann method[J]. Journal of biomechanics, 2008, 41(1): 47-55.
- [17] McEver R P, Zhu C. Rolling cell adhesion[J]. Annual review of cell and developmental biology, 2010, 26: 363.
- [18] Wirtz D, Konstantopoulos K, Searson P C. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis[J]. Nature Reviews Cancer, 2011, 11(7): 512-522.
- [19] Dong C, Lei X X. Biomechanics of cell rolling: shear flow, cell-surface adhesion, and cell deformability[J]. Journal of biomechanics, 2000, 33(1): 35-43.
- [20] Chapman G B, Cokelet G R. Flow resistance and drag forces due to multiple adherent leukocytes in postcapillary vessels[J]. Biophysical journal, 1998, 74(6): 3292-3301.
- [21] Cheung L S L, Zheng X, Wang L, et al. Adhesion dynamics of circulating tumor cells under shear flow in a bio-functionalized microchannel[J]. Journal of Micromechanics and Microengineering, 2011, 21(5): 054033.
- [22] Rejniak K A. Investigating dynamical deformations of tumor cells in circulation: predictions from a theoretical model[J]. Frontiers in oncology, 2012, 2.
- [23] Mori D, Yano K, Tsubota K, et al. Computational study on effect of red blood cells on primary thrombus formation[J]. Thrombosis research, 2008, 123(1): 114-121.
- [24] AlMomani T, Udaykumar H S, Marshall J S, et al. Micro-scale dynamic simulation of erythrocyte - platelet interaction in blood flow[J]. Annals of biomedical engineering, 2008, 36(6): 905-920.
- [25] Sun C, Migliorini C, Munn L L. Red blood cells initiate leukocyte rolling in postcapillary expansions: a lattice Boltzmann analysis[J]. Biophysical journal, 2003, 85(1): 208-222.
- [26] Tryggvason G, Bunner B, Esmaeeli A, et al. A front-tracking method for the computations of multiphase flow[J]. Journal of Computational Physics, 2001, 169(2): 708-759.
- [27] Evans E, Fung Y C. Improved measurements of the erythrocyte geometry[J]. Microvascular research, 1972, 4(4): 335-347.
- [28] Skalak R, Tozeren A, Zarda R P, et al. Strain energy function of red blood cell membranes[J]. Biophysical Journal, 1973, 13(3): 245-264.
- [29] Bagchi P. Mesoscale simulation of blood flow in small vessels[J]. Biophysical journal, 2007, 92(6): 1858-1877.
- [30] Barthes-Biesel D, Diaz A, Dhenin E. Effect of constitutive laws for two-dimensional membranes on flow-induced capsule deformation[J]. Journal of Fluid Mechanics, 2002, 460: 211-222.
- [31] Gong X, Sugiyama K, Takagi S, et al. The deformation behavior of multiple red blood cells in a capillary vessel[J]. Journal of biomechanical engineering, 2009, 131(7): 074504.
- [32] Pozrikidis C. Numerical simulation of the flow-induced deformation of red blood cells[J]. Annals of Biomedical Engineering, 2003, 31(10): 1194-1205.
- [33] Bhatia S K, King M R, Hammer D A. The state diagram for cell adhesion mediated by two

---

receptors[J]. Biophysical journal, 2003, 84(4): 2671-2690.

[34] Jadhav S, Eggleton C D, Konstantopoulos K. A 3-D computational model predicts that cell deformation affects selectin-mediated leukocyte rolling[J]. Biophysical journal, 2005, 88(1): 96-104.

[35] Dembo M, Torney D C, Saxman K, et al. The reaction-limited kinetics of membrane-to-surface adhesion and detachment[J]. Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences, 1988, 234(1274): 55-83.

[36] Dembo M. On peeling an adherent cell from a surface[J]. Lectures on Mathematics in the life sciences, 1994, 24: 51-77.

[37] Kaoui B, Ristow G H, Cantat I, et al. Lateral migration of a two-dimensional vesicle in unbounded Poiseuille flow[J]. Physical Review E, 2008, 77(2): 021903.

[38] Skotheim J M, Secomb T W. Red blood cells and other nonspherical capsules in shear flow: oscillatory dynamics and the tank-treading-to-tumbling transition[J]. Physical review letters, 2007, 98(7): 078301.

[39] Abkarian M, Lartigue C, Viallat A. Tank treading and unbinding of deformable vesicles in shear flow: determination of the lift force[J]. Physical review letters, 2002, 88(6): 068103.