

文章编号:1004-7220(2009)01-0034-05

## 基于虚拟仪器技术的血管生物反应器系统的研制

陈明东<sup>1,2</sup>, 张西正<sup>1</sup>, 郭新<sup>1</sup>, 孙庆兰<sup>1</sup>

(1. 军事医学科学院 卫生装备研究所,天津 300161; 2. 南方医科大学 生物医学工程学院,广州 510515)

**摘要:** 目的 生物反应器是组织工程研究的重要载体。本文构造了一种基于虚拟仪器技术的血管生物反应器系统研究平台。**方法** 系统使用曲柄滑块机构压缩和拉伸波纹管,模拟出人体血管内的搏动流。同时利用 LabVIEW 平台对压力等参数进行测量和控制,系统与 PC 机连接,可实现远程监控,使整个组织工程生物反应器系统初步实现分步式,自动化。**结果** 实验结果表明,该生物反应器能够对细胞施加合适的生物力学刺激,并准确检测各项参数。**结论** 基于虚拟仪器技术构造的血管生物反应器系统研究平台具有较大的应用推广价值。

**关键词:** 生物反应器; 虚拟仪器; LabVIEW; 组织工程; 生物力学

中图分类号: R318; Q813.1 文献标志码: A

## Development of bioreactor system for the blood vessel based on virtual instrument

CHEN Ming-dong<sup>1,2</sup>, ZHANG Xi-zheng<sup>1</sup>, GUO-Xin<sup>1</sup>, SUN Qing-lan<sup>1</sup> (1. The Institute of Medical Equipment, Academy of Military Medical Sciences, Tianjin, 300161; 2. The School of Biomedical Engineering, Southern Medical University, Guangzhou, 510515)

**Abstract: Objective** The bioreactor is an important facility for tissue engineering research. A research platform of bioreactor system for blood vessel on the virtual instrument was built. **Method** Slider-crank mechanism was used in this system to strain the bellows so as to simulate pulse flow of human blood vessels. This system can measure and control such parameters as pressure by using LabVIEW platform, and by connected with PC, the remote watch and control could be realized, which primarily achieved step-control and automatization. **Result** Experiments show that the bioreactor was able to exert appropriate biomechanical stimulation to cells, and detect various parameters accurately. **Conclusions** This bioreactor system for blood vessel on the virtual instrument was valuable in practical application.

**Key words:** Bioreactor; Virtual instrument; LabVIEW; Tissue engineering; Biomechanics

生物反应器系统可以模拟在体环境进行组织培养和三维样本测试,是离体培养皿向体动物实验过渡的有利工具<sup>[1]</sup>。目前许多血管生物反应器在组织工程血管重建中得到广泛探索、研究和应用。本文自行研制了一种用于组织工程血管构建的新型生物反应器。该反应器可模拟血管内的生理环境及具

有精确的生物力学刺激加载能力。同时应用虚拟仪器代替传统的硬件仪表,通过分析确定血管生物反应器的监控参数,利用虚拟仪器技术构建了血管组织工程参数监测系统,应用程序将通用计算机与功能化模块结合起来,完成对仪器的控制、数据采集与分析、存储与显示等。

收稿日期:2009-10-06

作者简介:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2005CB623904);天津市自然科学基金重点项目(06YFJZJC02000)

作者简介:陈明东(1983-),男,研究方向:组织工程生物反应器研究

通讯作者:张西正, Tel: (022)84656717, E-mail: z56787@sohu.com

## 1 血管生物反应器的组成与搏动流产生的原理

灌流式血管生物反应器是一种旨在提高三维支架材料内部传质能力的生物反应器<sup>[2]</sup>,在培养室中将细胞材料复合物和支架通过联轴器固定在培养液中,在复合物内循环灌注营养液并施加搏动刺激,细胞经过一段时间生长和增殖后形成多层细胞,从而构建出管状组织。这在组织工程血管构建和研究中更具有优势。血管生物反应器主要由反应器部分、控制部分和数据采集部分组成。反应器部分由培养

腔、硅胶管、储液罐组成,主要用来储存营养液、提供细胞材料复合物培养的场所及气液交换的实现,是生物反应器的核心部分;控制部分由控制器、电动机、恒流泵、波纹管等元器件组成,完成对反应器的自动控制,其中主要控制力学刺激模式及模拟体内环境。数据采集部分由传感器、数据采集卡、计算机等组成,数据采集系统的任务主要是检测生物反应器系统参数,将传感器输出的信号并转换成计算机能识别的数字信号并送入计算机进行相应的计算与处理,得出所需的数据。血管生物反应器结构示意图如图1所示。

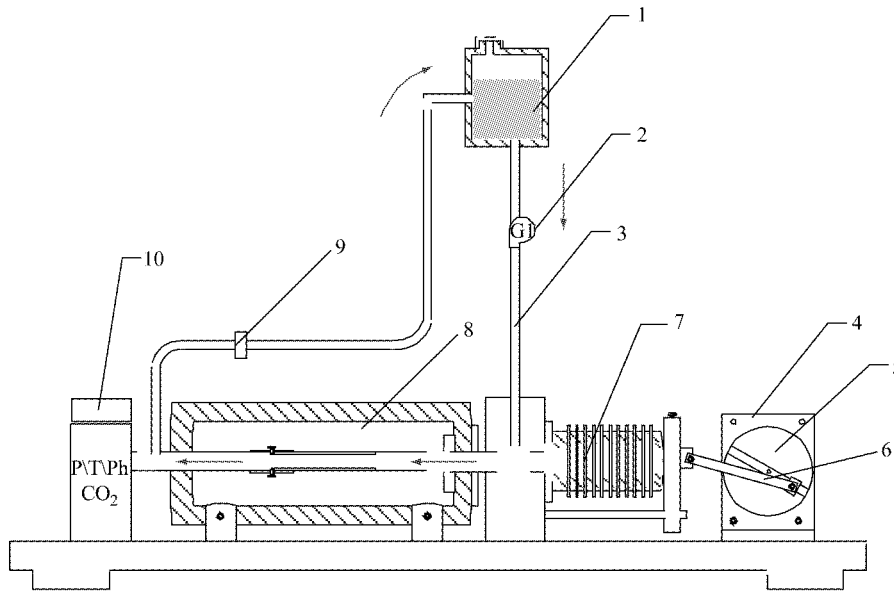


图1 血管生物反应器结构示意图 (1) 储液罐,(2) 恒流泵,(3) 硅胶管,(4) 电动机,(5) 曲柄,(6) 连杆,(7) 波纹管,(8) 培养腔,(9) 单向阀,(10) 取样室

Fig.1 Schematic diagram of blood vessel bioreactor structure (1) DMEM reservoir,(2) precision pump,(3) silicone tube,(4) motor,(5) crank,(6) link,(7) bellows (8) chamber of culture,(9) unilateral valve ,(10)chamber of sample

当心脏产生的搏动流在血管内流动,血管细胞主要承受周期性流体剪切应力和环形张力的作用<sup>[3]</sup>,因此生物反应器系统产生的搏动流是试样力学刺激加载的关键。系统首先工作在定常流状态,储液罐内灌流液由恒流泵泵出,用以维持营养液的循环,同时经波形稳定装置作用后进入血管培养腔,形成所需的剪切应力作用于培养腔内的血管;调节后端阻力,使培养腔内压力稳定在一个恒值。当系统需要产生搏动流对管状样本进行加载时,压力波形由电动机及波纹管产生的搏动流与恒流泵产生的

定常流叠加而成,压力大小和频率分别由曲柄滑块机构推动波纹管的运行冲程和速度调节。

血管生物反应器右半部分是曲柄滑块机构,主要由电动机、曲柄、连杆和波纹管组成。设曲柄半径为 $r$ ,连杆长度为 $l$ ,曲柄转角为 $\theta$ ,对于任意常量的曲柄角速度 $\omega$ ,曲柄转角为 $\theta$ 为 $\omega t$ 。波纹管压缩的长度为 $x$ 。曲柄在角速度为常量,波纹管压缩长度与时间的关系图形类似于正弦波形。经过简化,波纹管压缩长度的近似表达式如表达式(1)所示<sup>[4]</sup>。

$$x \approx 1 - \frac{r^2}{4l} + r \left( \cos \omega t + \frac{r \cos 2\omega t}{4l} \right) \quad (1)$$

波纹管压缩产生搏动流的压力与冲程容积是线性关系。典型的压力-容积特征图如图2所示<sup>[4]</sup>,波纹管冲程容积与压缩长度相关,因此,波纹管压缩产生搏动流的压力曲线也类似于正弦波形,即提供组织培养或研究的生物力学刺激。当曲柄在角速度为常量运行一个周期时,波纹管被压缩和拉伸一次,相当于心脏搏动一次。压力大小和频率分别通过改变曲柄半径和曲柄转动速度调节。

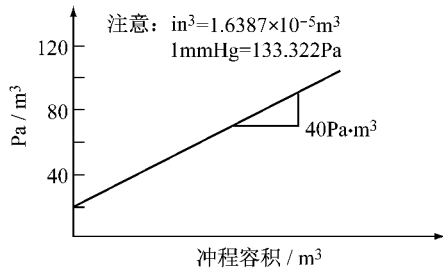


图2 典型的压力-容积特征图

Fig.2 Map of typical pressure-volume features

## 2 系统平台组成

系统平台采用的是商业化的虚拟仪器开发软件:National Instrument公司的LabVIEW 8.5。LabVIEW是一种基于G语言的图形化编程系统,应用于测量测试、过程控制、实验室研究和自动化等。通过 GPIB、VXI、PLC、串行设备和插卡式数据采集板等可以方便构成数据采集系统,附带的功能强大的数据分析和信号处理软件包可满足各种计算和分析的需要<sup>[5,6]</sup>。

本生物反应器系统由上、下位机组成,下位机的核心是NI公司的数据采集卡USB-6009,上位机是LabVIEW为操作平台的普通计算机,两者通过USB串行接口进行通讯。生物反应器数据采集与控制系统框图如图3所示。

## 3 下位机设计

下位机采用是USB-6009数据采集卡。该采集卡具有8通道模拟输入或者4路差分模拟输入,两个模拟输出通道,12个数字输入输出通道以及USB

标准PC总线。12位的D/A分辨率,输出频率可达150 Hz。14位的A/D分辨率,单一通道测量时采样频率可达48 000 samples/s,多通道测量时可达42 000 samples/s,充分满足开发要求。

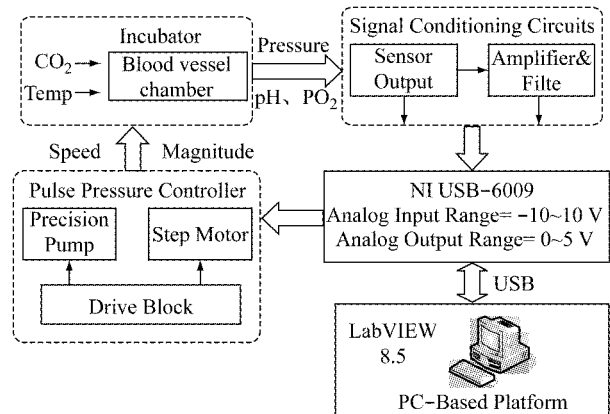


图3 生物反应器数据采集与控制系统框图

Fig.3 System block diagram of bioreactor data acquisition and controlling system

系统启动后,电机和恒流泵的转速是由USB-6009模拟输出通道输出信号控制。反应器电动机为直流无刷伺服电机,采集卡输出信号通过达林顿管的阵列来驱动。此电动机转速随驱动电压大小而升高或降低,因此,通过改变输出电压值就能够控制电动机转速。数据的实时采集主要由传感器来实现,可以同时采集多路信号。系统主要设定了4路采集输入通道,主要采集以下信号:压力、温度、pH值、溶解氧,在采用数据采集卡测量模拟信号时,必须考虑下列因素:输入模式、分辨率、输入范围、采样速率、精度和噪声等<sup>[6]</sup>。

本文以压力信号采集为例说明下位机的设计。采用NovaSensor公司的NIP-19低压不锈钢压力传感器,压力量程0~34.5 kPa,1.5 mA的恒流激励,满量程输出125 mV。经过第一级放大电路后满量程输出为3V左右,低通滤波等信号调理通过上位机软件完成。压力检测电路如图4所示。为提高测量精度采用了差分输入模式,信号输入范围为:±5 V,14位的A/D分辨率。由于本系统所测量的信号频宽大约为20 Hz内,故使用1 kHz的采样频率已足够了。

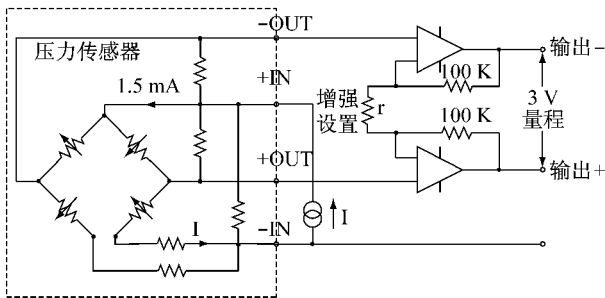


图4 压力检测电路

Fig.4 The circuit of pressure detection

#### 4 上位机软件设计

上位机是以 LabVIEW 为操作平台,进行图形化编程。本文以压力信号采集为例说明上位机的软件设计。其循环程序分为三部分:数据接收、数据处理和数据存储。

数据接收程序首先用 DAQmx Create Virtual Channel 节点产生一路虚拟模拟输入通道,设定输入范围,指定输入通道。然后使用 DAQmx Timing 节点设定采样频率,同时可以定义采样模式为有限采

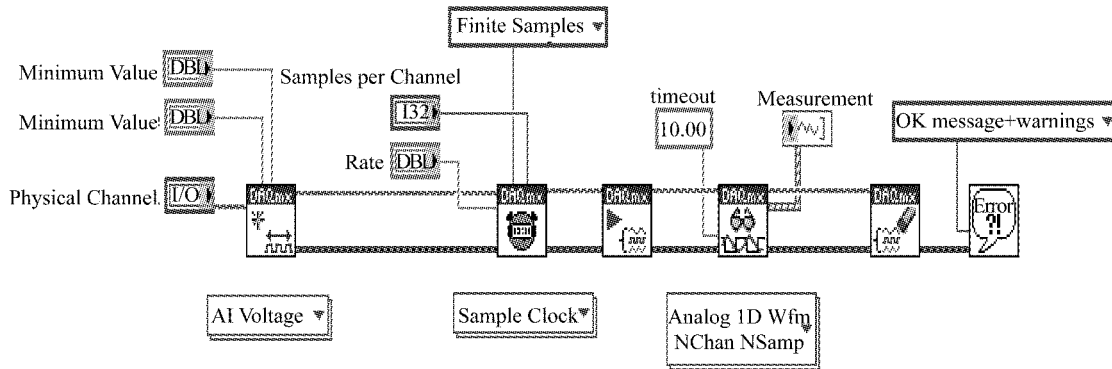


图5 数据接收程序

Fig.5 The program of data receiving

样或连续采样。最后使用 DAQmx Read 节点将缓冲区的数据读出。为了防止出现异常,数据采集结束后将任务取消。数据接收程序如图 5 所示。

噪声会引起输入信号畸变,噪声可以来自计算机外部或内部的,要抑制外部噪声误差,应当使用适当的信号处理程序。数据处理程序将采集进来的数据进行低通滤波,消除高频噪声干扰。同时增加采样信号点数,再取这些信号的平均值以抑制噪声,这样也可以适当减小误差。

数据的存储是由 LabVIEW 自带的写入测量文件模块完成,可以将数据写入基于文本的测量文件(.lvn)、二进制测量文件(.tdm 或 .tdms)。数据的存储是进行产品质量监控和分析的前提,也是进行实验归纳、总结和产品分析的基础。对产品检测的目的便是能对组织工程血管的性能进行评估和跟踪<sup>[7]</sup>。

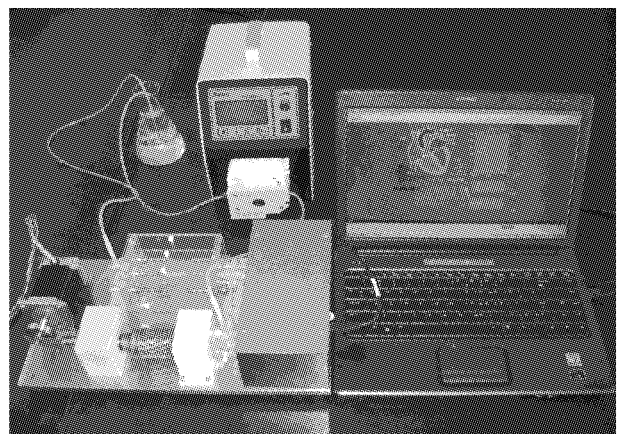


图6 血管生物反应器系统平台

Fig.6 System platform of blood vessel bioreactor

#### 5 实验结果

本文构造的血管生物反应器系统研究平台如图 6 所示,恒流泵和电动机启动后,系统于 1min 内达



到比较稳定状态,此后维持稳定水平。图7显示系统搏动周期为0.5 Hz的培养室流入端的压力曲线。系统产生的压力曲线类似于正弦波形,平均压力大约在11 kPa,峰-峰值为6 kPa,达到模仿人体血管内的力学环境要求。同时,曲柄滑块机构可以调节系统的压力大小和频率,满足组织在不同培养阶段需要不同参数或者作用规则的力学刺激。

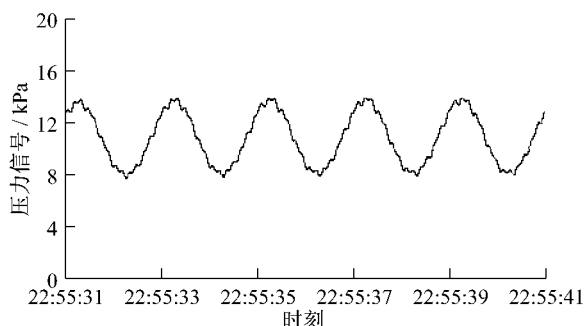


图7 周期为0.5 Hz的压力曲线图

Fig.7 Waveform pattern of the pressure at 0.5 Hz monitored

## 6 结论

该系统是为了在组织工程血管的培养过程中对样品进行实时监测而设计的,是在恒流泵产生的定常流的基础上,叠加由曲柄滑块机构产生的搏动流,

对培养组织施加生物力学刺激。系统结构简单、有效。使用虚拟仪器技术,使设计灵活方便。

使用虚拟仪器技术结合运动控制卡,在LabVIEW系统平台上仿真某段血管的动脉压力,利用运动控制卡产生的模拟信号控制曲柄滑块机构,可以得到任意的动脉压力曲线,为进一步研究血流动力学对工程化组织影响搭建合适的平台。

## 参考文献:

- [1] Bilodeau K, Couet F, Boccafroschi F, et al. Design of a Perfusion Bioreactor Specific to the Regeneration of Vascular Tissues Under Mechanical Stresses [J]. Artificial Organs, 2005, 11: 906-922.
- [2] Martin I, Wendt D, Heberer M. The role of bioreactors in tissue Engineering [J]. TRENDS in Biotechnology, 2004, 2: 80-86.
- [3] 许志成, 商庆新, 刘伟, 等. 血液流体动力学研究与生物反应器在组织工程血管构建的应用 [J]. 国外医学·生物医学工程分册, 2004, 27(1): 30-32.
- [4] 陈立周. 机械设计 [M]. 北京: 机械工业出版社, 2002: 1.
- [5] 邓亲恺. 现代医学仪器设计原理 [M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- [6] 陈锡辉, 张银鸿. LabVIEW 8.20 程序设计从入门到精能 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2007.
- [7] 李宏, 安琦, 周彬, 等. 利用 LabVIEW 构建血管生物反应器数据采集系统 [J]. 上海生物医学工程, 2006, 27(3): 148-150.

## · 信息 ·

# 关于何艺超抄袭他人论文的处理意见

我刊在2007年6月(22卷第二期)刊登何艺超等(作者:何艺超,李晓阳,曾衍钧)著作的论文《眼部传输及生物流体力学》。在2008年12月,我刊收到读者来信,举报该文章系抄袭 Annu. Rev. Biomed. Eng. 杂志2004年第6卷,249-73页的论文“OCULAR BIOMECHANICS AND BIOTRANSPORT”,经编辑部核实,该举报成立,根据以上情况,编辑部处理意见如下:从2009年开始今后两年中,我刊将无条件拒绝接收何艺超和该文通讯作者来稿,以示警示。

《医用生物力学》编辑部  
2009-02-25