

文章编号: 1004-7220(2024)04-0600-07

梯度流体剪应力下细胞膜张力的数值模拟

曹淑婷¹, 赵森¹, 张笑², 高颜³, 霍波³

(1. 北京理工大学 宇航学院, 北京 100081; 2. 军事科学院 系统工程研究院, 北京 100091;

3. 首都体育学院 体育人工智能研究院, 北京 100191)

摘要:目的 分析梯度流体剪应力(fluid shear stress, FSS)流场中细胞膜张力分布。方法 构建梯度平板流动腔模型,采用流固耦合数值模拟方法,研究不同 FSS 梯度和幅值、不同静水压下细胞膜的膜张力分布。结果 当流动腔入口流量增大时,FSS 流场梯度呈正比例增大。梯度 FSS 流场下,细胞膜张力由贴壁侧向顶部呈先减小后增大的趋势。在正常人体血压下,静水压越大,细胞膜张力越大。当 FSS 幅值一定时,增加 FSS 梯度,细胞高、低 FSS 区域平均膜张力差值增大;当 FSS 梯度一定时,增加 FSS 幅值,细胞高、低 FSS 区域平均膜张力差值增大。结论 梯度 FSS 流场会引起细胞膜张力的局部差异,其可能是破骨前体细胞在梯度流场中定向迁移的重要原因。

关键词: 梯度平板流动腔; 梯度流体剪应力; 破骨前体细胞; 膜张力

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.04.005

Numerical Simulation of Cell Membrane Tension under Gradient Fluid Shear Stress

CAO Shuting¹, ZHAO Sen¹, ZHANG Xiao², GAO Yan³, HUO Bo³

(1. School of Aerospace Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China; 2. Institute of Systems Engineering, Academy of Military Sciences, Beijing 100091, China; 3. Institute of Artificial Intelligence in Sports, Capital University of Physical Education and Sports, Beijing 100191, China)

Abstract: **Objective** To investigate the distribution of cell membrane tension in a gradient fluid shear stress (FSS) field. **Methods** A gradient plate flow chamber model was constructed. Fluid-solid coupling numerical simulations were conducted to analyze the distribution of membrane tension with different FSS gradients and FSS amplitudes under varying hydrostatic pressures. **Results** With an increase in the flow rate at the inlet of the flow chamber, the FSS gradient exhibited a proportionally positive increase. Under the gradient FSS field, the cell membrane tension initially decreased and then increased from the bottom to the top of the cell. Under normal blood pressure, higher hydrostatic pressure was correlated with increased membrane tension. Larger FSS amplitudes resulted in higher membrane tension. When the FSS amplitude was constant, the average difference in membrane tension between the high- and low-FSS regions increased with the FSS gradient. Similarly, with a constant FSS gradient, the average difference in membrane tension between the high- and low-FSS regions increased with the FSS amplitude. **Conclusions** Local variation in cell membrane tension induced by gradient FSS is a crucial factor influencing the directional migration of osteoclast precursors in a gradient FSS field.

Key words: gradient plate flow chamber; gradient fluid shear stress; osteoclast precursors; membrane tension

收稿日期: 2024-02-01; 修回日期: 2024-03-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(12072034)

通信作者: 霍波, 教授, E-mail: huobo@cupes.edu.cn

外力大小或方向改变时,骨骼会通过骨重建改变其结构和形态,而骨重建通常包含破骨细胞主导的骨吸收和成骨细胞主导的骨形成两个过程^[1-2]。当骨组织受到外部力学载荷作用,会引起骨基质变形,导致液体部分存在压力梯度,最终驱使液体流动^[3-4]。液体流动会显著影响骨组织细胞的生物学响应,并调控骨重建过程。

人体长期重复的运动会使骨组织内部产生不同尺度的微裂纹^[5-8]。载荷作用下骨间隙液流动产生的流体剪应力(fluid shear stress, FSS)以及骨微裂纹周围存在的具有梯度的 FSS 流场会使骨组织细胞发生一系列生物学响应,其中较大裂纹附近破骨前体细胞的定向迁移和分化是骨重建发生的重要前提^[9]。本课题组前期构建了能形成梯度 FSS 流场的流动腔,发现破骨前体细胞在该流场中发生迁移的方向不是沿培养液的流动方向,而是会向低剪应力区迁移^[10-11]。研究表明,细胞内 Ca^{2+} 浓度分布可能会影响破骨细胞的迁移^[12-15],而发生迁移的细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,且呈“迁移前端低、尾端高”的浓度梯度。尾部高钙信号与尾部回缩直接相关,而迁移前端钙含量极高但半衰期很短的微区域被称为“钙闪烁”现象,能够调节细胞定向及转弯活动。

细胞膜上有许多离子通道。其中,力敏感性离子通道可以感受力学刺激,实现胞外力学信号向胞内转导,例如瞬时受体电位通道(transient receptor potential, TRP)、Piezo 蛋白通道等。因此,细胞质内 Ca^{2+} 浓度升高与细胞膜上力敏感性离子通道有着密切的关系。本课题组前期数值模拟结果表明,在梯度 FSS 流场下,细胞表面 FSS 呈现极性分布^[16]。因为力敏感性离子通道的门控与细胞膜张力密切相关,故推测这种 FSS 的极性分布可能会引起细胞膜张力的局部差异,进而不同程度地激活力敏感性 Ca^{2+} 通道,最终调控胞内 Ca^{2+} 浓度分布。为了证明上述猜想,本文通过有限元模拟方法,构建梯度平板流动腔模型,模拟梯度 FSS 流场,进而以破骨前体细胞为研究对象,探究其在不同梯度 FSS 流场及不同静水压下的膜张力分布。

1 材料与方法

1.1 平板流动腔有限元模型建立

使用 COMSOL 6.0 软件建立平板流动腔有限

元仿真模型。基于本课题组前期实验所使用的梯度平板流动腔的几何构型^[11],建立仿真模型。流动腔长度 $L=50\text{ mm}$,宽度 $W=12\text{ mm}$,横截面为梯形,由入口至出口方向左侧高 $h_1=0.8\text{ mm}$,右侧高 $h_2=0.2\text{ mm}$ [见图 1(a)]。根据 FSS 幅值和静水压条件,确定细胞位置,建立贴壁细胞模型,半径 $r=10\text{ }\mu\text{m}$ 。考虑细胞膜厚度很小,此处将皮质层与细胞膜合并,厚度 $d=1\text{ }\mu\text{m}$ 。对细胞 x 、 y 方向每 10° 进行分割操作,以方便后续数据采集[见图 1(b)]。建立 1 个边长 $a=b=0.2\text{ mm}$ 、高 $c=0.02\text{ mm}$ 的长方体,使细胞位于长方体底面中心,以实现局部网格加密[见图 1(c)]。平板流动腔内液体为水,压力 $p=101.3\text{ kPa}$,温度 $T=37\text{ }^\circ\text{C}$ (人体体温)。细胞膜视为超弹性材料^[17],密度 $\rho=1\text{ }100\text{ kg/m}^3$,选取广泛使用的 Mooney-Rivlin 超弹性双参数模型,用应变能函数表示为^[18]:

$$W = C_{10}(I_1 - 3) + C_{01}(I_2 - 3) \quad (1)$$

式中: W 为应变能函数; C_{10} 和 C_{01} 为材料参数(MPa)。一般存在如下关系^[17]: $C_{10}/C_{01} \approx 0.1 \sim 0.2$ 。而弹性模量 $E_y = 6(C_{10} + C_{01})$ 。本文取 $C_{10} = 1.3125\text{ MPa}$, $C_{01} = 187.5\text{ kPa}$; I_1 、 I_2 分别为第一、第二应变不变量。

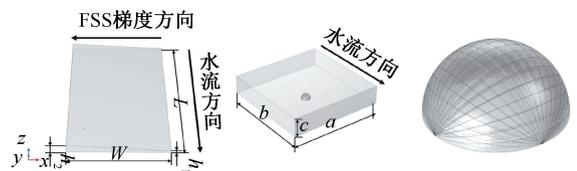


图 1 梯度平板流动腔仿真模型建立

Fig. 1 Establishment of simulation model for gradient plate flow chamber (a) Geometric model of a gradient plate flow chamber, (b) Adherent cell model, (c) Cuboid water model

模型采用自由四面体网格进行划分。考虑到流动腔尺寸远大于细胞尺寸,对细胞周围长方体流体域网格加密。其余部分网格无需过密,以提高计算效率。经过网格无关性验证,取细胞膜最大单元 $1.0\text{ }\mu\text{m}$,最小单元 $0.8\text{ }\mu\text{m}$,最大单元增长率 1.1。在细胞膜表面设置 6 层边界层网格。最终模型包含 33 275 024 个网格单元。

1.2 计算方法及边界条件设置

模型采用 COMSOL 6.0 软件中的 GMRES 算法进行稳态计算。平板流动腔入口设置为流量边界；出口设置为压力边界，出口边界处压力为 p_{out} 。模拟中通过调整流量 q 实现平板流动腔不同 FSS 梯度的调节。流动腔其他边界设置为无滑移壁面，贴壁细胞膜贴壁处设置为固定约束。在无细胞状态下计算流动腔局部流体压力，将细胞外压力记为 p_{ex} ，细胞内压力记为 p_{in} ，然后根据理想薄膜理论^[19]，静态条件下膜应力 σ_{m0} 可表示为：

$$\sigma_{m0} = \frac{(p_{in} - p_{ex})r^2}{2d} \quad (2)$$

式中： r 为细胞半径； d 为细胞膜厚度。

细胞膜张力通常为 $0.03 \sim 10 \text{ mN/m}$ ^[20-21]。为使模拟结果尽可能接近真实值，假设破骨前体细胞静态下膜张力为 0.5 mN/m 。将 r 、 d 和 σ_{m0} 代入式(2)可得 $p_{in} = p_{ex} + 100 \text{ Pa}$ 。

在模型中加入细胞，并赋值细胞内压力载荷 p_{in} 进行计算。细胞膜外表面设为流固耦合交界面，耦合类型为全耦合。

本文应用等效线性化方法计算细胞膜张力，即根据板壳理论假设薄膜应力和弯曲应力均为平行于中面的正应力，分别沿厚度方向均匀分布和线性分布^[22-23]。其中，薄膜应力 σ_m 是与合力等效的应力，弯曲应力 σ_b 是与合力矩等效的应力。因此，膜张力 F 的计算公式为：

$$F = d\sigma_m \quad (3)$$

式中： d 为横截面厚度。

流动腔 FSS 的计算公式为：

$$FSS = \gamma\eta \quad (4)$$

式中： γ 为流体剪切速率； η 为绝对黏度， $\eta = 1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ^[16,24]。

1.3 算例设置

正常成人血压为低压 $8 \sim 12 \text{ kPa}$ ，高压 $12 \sim 18 \text{ kPa}$ ^[25]。本文设置 8 、 10 、 12 、 14 、 16 、 18 kPa 共 6 个血压值作为流动腔出口压力 p_{out} 。细胞膜上力敏感性离子通道张开时间通常为几 ns，而安静状态下正常成人中心率为 $60 \sim 100 \text{ 次/min}$ ，故不考虑血压脉冲所致静水压变化的问题。本实验中应用的 FSS 梯度为 0.05 、 0.1 、 0.2 Pa/mm ，FSS 幅值为 0.1 、 0.4 、 0.8 、 1.5 Pa ^[11]。本文设置流动腔入口流量 $q = 300$ 、 600 、 $1200 \text{ mm}^3/\text{s}$ ^[26]，模拟不同的 FSS 梯度，并覆盖之前课题组工作的实验条件。

2 结果

2.1 网格无关性验证

为明确能够得到准确计算结果的网格数量，首先进行网格无关性分析。本文设置最大单元 n_1 和最小单元 n_2 分别为 $1.0/0.8 \mu\text{m}$ 、 $0.9/0.7 \mu\text{m}$ 、 $0.8/0.6 \mu\text{m}$ 、 $0.7/0.5 \mu\text{m}$ 、 $0.6/0.4 \mu\text{m}$ 、 $0.8/0.6 \mu\text{m}$ 、 $0.4/0.2 \mu\text{m}$ ，并对上述模型进行数值模拟。取流动腔出口压力 $p_{out} = 18 \text{ kPa}$ ，流动腔入口流量为 $600 \text{ mm}^3/\text{s}$ ，FSS 幅值为 0.1 Pa ，沿液体流动方向计算细胞膜张力。结果表明，随着网格单元数的增加，模型计算的膜张力并没有较大变化，其变化范围均在 0.06% 以下(见图 2)。因此，综合考虑模拟结果准确性和计算效率，选择细胞膜网格最大单元 $n_1 = 1.0 \mu\text{m}$ ，最小单元 $n_2 = 0.8 \mu\text{m}$ 。

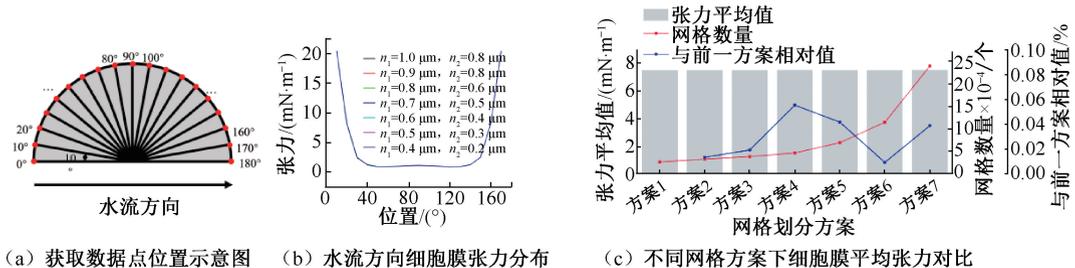


图 2 网格无关性分析

Fig. 2 Grid independence analysis (a) Position diagram for obtaining data, (b) Distributions of membrane tension along flow direction, (c) Comparison of mean membrane tension under different meshing schemes

注：方案 1, $n_1 = 1.0 \mu\text{m}$, $n_2 = 0.8 \mu\text{m}$ ；方案 2, $n_1 = 0.9 \mu\text{m}$, $n_2 = 0.7 \mu\text{m}$ ；方案 3, $n_1 = 0.8 \mu\text{m}$, $n_2 = 0.6 \mu\text{m}$ ；方案 4, $n_1 = 0.7 \mu\text{m}$, $n_2 = 0.5 \mu\text{m}$ ；方案 5, $n_1 = 0.6 \mu\text{m}$, $n_2 = 0.4 \mu\text{m}$ ；方案 6, $n_1 = 0.5 \mu\text{m}$, $n_2 = 0.3 \mu\text{m}$ ；方案 7, $n_1 = 0.4 \mu\text{m}$, $n_2 = 0.2 \mu\text{m}$ 。

2.2 流动腔入口流量与 FSS 梯度的关系

为探究流动腔入口流量与 FSS 梯度的关系,设置流动腔出口压力 $p_{out} = 18 \text{ kPa}$, 入口流量 $q = 300$ 、 600 、 $1\ 200 \text{ mm}^3/\text{s}$ 进行模拟,取坐标 (x, y, z) 为 $(0, 10, 0) \text{ mm}$ 、 $(12, 10, 0) \text{ mm}$ 两点所构成截线,计算流动腔底面沿此截线的 FSS 分布。结果表明,流动腔呈现梯度 FSS, 梯形截面高边侧 FSS 偏高 [见图 3(a)]。沿横截线方向,底面 FSS 先线性增大,但在 $x = 11 \text{ mm}$ 处开始快速减小。随着入口流量 q 增大, FSS 梯度几乎呈正比例增大 [见图 3(b)]。经计算, $q = 300$ 、 600 、 $1\ 200 \text{ mm}^3/\text{s}$ 时,对应的 FSS 梯度分别为 0.05 、 0.1 、 $0.2 \text{ Pa}/\text{mm}$ 。

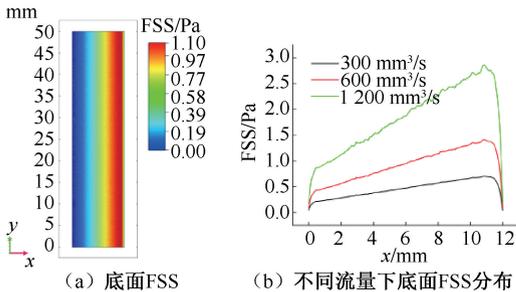


图3 流量与 FSS 梯度的关系

Fig. 3 Relationship between flow rate and FSS gradient

(a) FSS at bottom surface, (b) FSS at bottom surface under different flow rates

2.3 梯度 FSS 下细胞膜张力分布规律

根据课题组前期实验结果^[11],取 FSS 梯度为

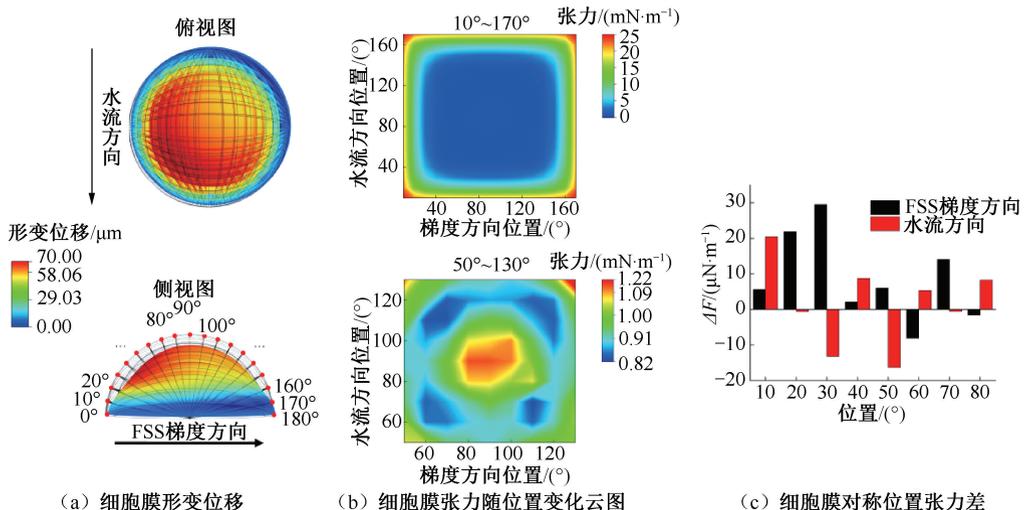


图4 梯度 FSS 下细胞膜张力分布规律

Fig. 4 Distributions of membrane tension under gradient FSS (a) Cell membrane displacement, (b) Variation of membrane tension with position, (c) Differences of membrane tension in symmetry positions of cell surface

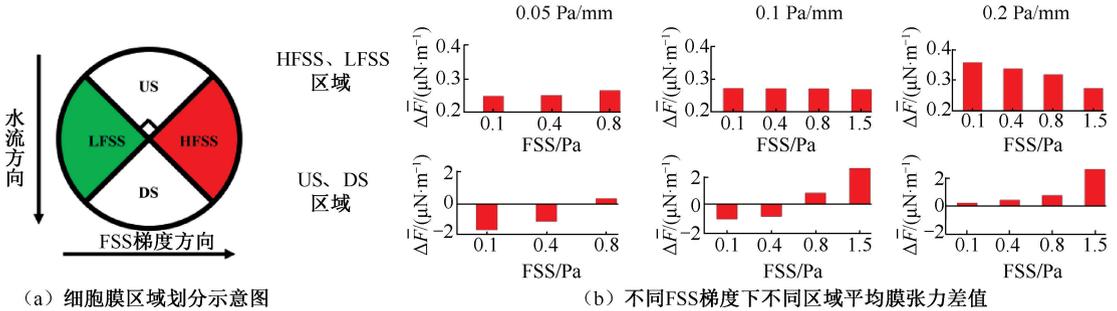
$0.1 \text{ Pa}/\text{mm}$, FSS 幅值为 0.4 Pa , 设置出口压力为 18 kPa , 探究梯度 FSS 下细胞膜张力分布规律。结果表明,细胞膜在 FSS 作用下发生形变,由贴壁侧向顶部形变逐渐增大,且呈低 FSS 侧比高 FSS 侧形变大、上游侧比下游侧形变大的现象 [见图 4(a)]。靠近底面处,细胞膜张力最大;距底面 $60^\circ \sim 70^\circ$, 细胞膜张力最小。以底面为基准,由贴壁侧向顶部,细胞膜张力先减小后增大,且减小较快,增大较慢 [见图 4(b)]。对比细胞膜对称位置膜张力, FSS 梯度方向 (x 方向) 上,除距底面 60° 、 80° 处,细胞膜高 FSS 侧膜张力较大,且距底面 30° 处膜张力差 ΔF 最大;水流方向 (y 方向) 上,除距底面 30° 、 50° 处,上游侧张力较大,且距底面 10° 处膜张力差最大 [见图 4(c)]。对细胞表面 FSS 高、低半球细胞膜张力取平均值,高 FSS 侧膜张力较大,差值 $\Delta \bar{F}$ 为 $8.70 \mu\text{N}/\text{m}$ 。

2.4 FSS 对细胞膜张力的影响

为探究 FSS 梯度与幅值对细胞膜张力的影响,设置流动腔出口压力 $p_{out} = 0 \text{ Pa}$, FSS 梯度为 0.05 、 0.1 、 $0.2 \text{ Pa}/\text{mm}$, FSS 幅值为 0.1 、 0.4 、 0.8 、 1.5 Pa 。对细胞在底面的投影面平均分为四等份 [见图 5(a)], 对比细胞表面高 FSS (high fluid shear stress, HFSS) 区域和低 FSS (low fluid shear stress, LFSS) 区域的平均膜张力,以及上游侧 (upstream side, US) 和下游侧 (downstream side, DS) 区域的平

均膜张力。结果表明, FSS 幅值一定时, 随 FSS 梯度增大, HFSS、LFSS 区域平均膜张力差值增大, US、DS 区域平均膜张力差值增大。FSS 梯度为 0.05 Pa/mm 时, 随 FSS 幅值增大, HFSS、LFSS 区域平均膜张力差值增大; FSS 梯度为 0.1、0.2 Pa/mm

时, 随 FSS 幅值增大, HFSS、LFSS 区域平均膜张力差值减小。FSS 梯度一定时, 随 FSS 幅值增大, US、DS 区域平均膜张力差值增大; 且当 FSS 梯度为 0.05、0.1 Pa/mm, FSS 幅值低于 0.8 Pa 时, US、DS 区域平均膜张力差值为负[见图 5(b)]。



(a) 细胞膜区域划分示意图

(b) 不同FSS梯度下不同区域平均膜张力差值

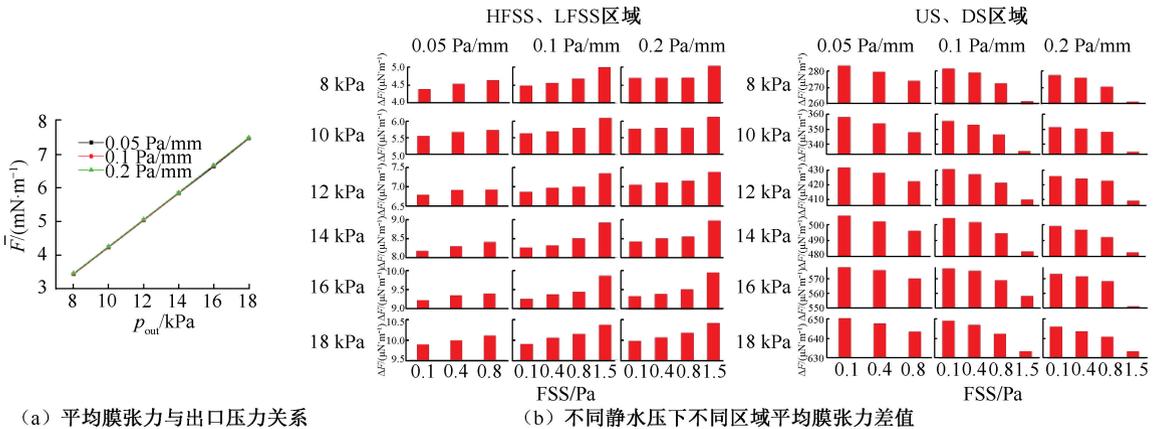
图 5 FSS 对细胞膜张力的影响

Fig. 5 Effects of FSS on cell membrane tension (a) Schematic diagram of region division on cell membrane, (b) Differences in average membrane tension between different regions under different FSS gradients

2.5 静水压对细胞膜张力的影响

为探究静水压与细胞膜张力的关系, 考虑人体正常血压值附近的变化, 设置出口压力 $p_{out} = 8、10、12、14、16、18$ kPa 进行数值模拟。结果表明, 随着静水压增大, 细胞平均膜张力呈线性增大[见

图 6(a)]。当静水压在血压范围内, 随 FSS 梯度和 FSS 幅值增大, HFSS、LFSS 区域平均膜张力差值增大, US、DS 区域平均膜张力差值减小; 且随静水压增大, HFSS、LFSS 区域平均膜张力差值增大, US、DS 区域平均膜张力差值增大[见图 6(b)]。



(a) 平均膜张力与出口压力关系

(b) 不同静水压下不同区域平均膜张力差值

图 6 静水压对细胞膜张力的影响

Fig. 6 Effects of hydrostatic pressure on cell membrane tension (a) Relationship between average membrane tension and outlet pressure, (b) Differences in average membrane tension between different regions under different hydrostatic pressures

3 讨论

本文建立了梯度平板流动腔的计算模型, 构建了不同梯度的 FSS 流场, 以探究梯度 FSS 对细胞膜张力分布的影响。计算结果表明, 梯度 FSS 作用

下, 由贴壁侧向顶部, 细胞膜张力先减小后增大, 且减小较快, 增大较慢。在高静水压下, 细胞膜产生形变位移, 呈被压缩趋势, 故细胞膜张力的分布可能与细胞膜的形变位移有关。细胞顶部附近膜张力的分布规律与本课题组前期研究得到的梯度流

场下细胞膜表面 FSS 分布规律相似^[16],一定程度上证明了梯度流场下细胞膜张力受 FSS 的影响。FSS 梯度方向细胞膜对称位置距底面 30° 处膜张力差 ΔF 最大,表明距底面 30° 左右的位置可能是细胞膜感应 FSS 梯度的关键位置。

当流动腔出口压力为 0 且 FSS 幅值一定时,随着 FSS 梯度增大, HFSS、LFSS 区域平均膜张力差值增大。FSS 梯度为 0.05 Pa/mm 时,随 FSS 幅值增大, HFSS、LFSS 区域平均膜张力差值增大; FSS 梯度为 0.05、0.1、0.2 Pa/mm 时,随 FSS 幅值增大, HFSS、LFSS 区域平均膜张力差值减小。上述结果证明, FSS 梯度和 FSS 幅值增加能够引起细胞 HFSS、LFSS 区域张力差的增加,这可能会引起力敏感性 Ca^{2+} 通道激活程度增大,从而使 Ca^{2+} 内流增加,最终促使细胞向 LFSS 区迁移。本课题组前期实验发现,在 30 min 间隔下,当 FSS 幅值较小时,随 FSS 梯度增大,细胞向低剪应力区域迁移速度和角度呈增大趋势;当 FSS 幅值增大至 0.8 Pa 时,细胞向低剪应力区域迁移速度和角度随 FSS 梯度增加呈减小趋势^[11]。该实验观察结果与本文数值模拟结果一致。离子通道激活的时间通常为 ns 级。因此,尽管本文发现细胞膜张力局部差异较小,引起的离子通道激活程度的差异可能较小,但其引起的离子通道激活程度的差异可能会在时间的积累下使胞内 Ca^{2+} 浓度呈现梯度,进而引发细胞的定向迁移。

本文模拟结果还发现,当 FSS 幅值一定时,随 FSS 梯度增大, US、DS 区域平均膜张力差值增大。而当 FSS 梯度一定时,随 FSS 幅值增大, US、DS 区域平均膜张力差值增大;且当 FSS 梯度为 0.05、0.1 Pa/mm, FSS 幅值低于 0.8 Pa 时, US、DS 区域平均膜张力差值为负。基于上述结果,推测 US、DS 区域膜张力的差异可能会影响该区域 Ca^{2+} 内流,进而调节细胞向低剪应力区域的迁移角度。当 US、DS 区域平均膜张力差值为负时, DS 区域 Ca^{2+} 内流可能比 US 区域多,使细胞抵抗水流的影响向低剪应力区域迁移。

本实验未考虑人体血压,实际上静水压也可能对细胞膜张力产生影响。Piezo1 是一种力敏感性 Ca^{2+} 通道,可通过膜张力进行门控。有研究证明,高静水压干预能够增加细胞中 Piezo1 介导的钙内

流^[27]。本文发现,静水压越大,细胞膜平均张力越大。该结果说明,高静水压可能是通过增大膜张力的方式,增加 Piezo1 介导的钙内流,进一步验证了本文所建立模型的有效性。当静水压控制在血压范围内,随 FSS 梯度和 FSS 幅值增大, HFSS、LFSS 区域平均膜张力差值增大, US、DS 区域平均膜张力差值减小;且随静水压增大, HFSS、LFSS 区域平均膜张力差值及 US、DS 区域平均膜张力差值增大,说明静水压能够调节细胞膜张力,且静水压越大,细胞膜对梯度 FSS 的感应越明显。因此,血压的动态变化可能对细胞膜张力起到调节作用。

本研究的局限性如下:① 为保证胞内外的相对压强,方便流固耦合模拟,模型中并未添加细胞质和细胞核,仅对细胞膜进行研究。然而,细胞有细胞骨架、细胞核以及许多细胞器,且细胞核的刚度和黏度均为细胞质的数倍。在外力作用的初始阶段,细胞会表现出瞬时弹性,即存在小变及变形后的恢复过程^[21,28]。② 为了探究不同静水压对细胞膜张力的影响,模型采用环境压强为固定值,未能模拟人体内血压脉冲的生理环境。因此,本文结果尚不能保证所得到的细胞膜张力与实际完全一致,但能反映 FSS 梯度对细胞膜张力的影响趋势。

4 结论

本文应用流固耦合有限元模拟方法,建立梯度平板流动腔模型,计算得到不同 FSS 梯度、FSS 幅值、静水压下的膜张力分布。计算结果表明,梯度 FSS 能够引起膜张力分布的局部差异。出口压力在人体血压范围内,当 FSS 幅值越大且 FSS 梯度越大时,这种现象越明显。梯度 FSS 引发的细胞膜张力分布可能是破骨前体细胞在梯度流场中定向迁移的重要原因。本文研究结果可为骨微裂纹附近破骨前体细胞定向迁移现象的机制提供基础数据,并为理解力致骨重建的细胞和分子机制提供重要依据。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:曹淑婷负责数值模拟、数据分析、论文撰写;赵森、张笑负责协助建立模型;高颜负责协助数据分析;霍波负责设计研究、协助数据分析和论文修改。

参考文献:

[1] 霍波. 骨细胞力学 [M]. 北京: 科学出版社, 2016.

- [2] PHILLIPS GL, WOLFF SN, FAY JW, *et al.* Intensive 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), NSC #4366650 and cryopreserved autologous marrow transplantation for refractory cancer. A phase I-II study [J]. *Cancer*, 1983, 52(10): 1792-1802.
- [3] WEINBAUM S, COWIN SC, ZENG Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid [J]. *J Biomech*, 1994, 27(3): 339-360.
- [4] THOMPSON WR, RUBIN CT, RUBIN J. Mechanical regulation of signaling pathways in bone [J]. *Gene*, 2012, 503(2): 193.
- [5] FROST HL. Presence of microscopic cracks *in vivo* in bone [J]. *Henry Ford Hosp Med J*, 2019, 8(1): 25-35.
- [6] NORMAN TL, WANG Z. Microdamage of human cortical bone: Incidence and morphology in long bones [J]. *Bone*, 1997, 20(4): 375-379.
- [7] O'BRIEN FJ, TAYLOR D, LEE TC. Microcrack accumulation at different intervals during fatigue testing of compact bone [J]. *J Biomech*, 2003, 36(7): 973-980.
- [8] SCHAFFLER MB, CHOI K, MILGROM C. Aging and matrix microdamage accumulation in human compact bone [J]. *Bone*, 1995, 17(6): 521-525.
- [9] ROBLING AG, CASTILLO AB, TURNER CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2006(8): 455-498.
- [10] GAO Y, LI T, SUN Q, *et al.* Gradient fluid shear stress regulates migration of osteoclast precursors [J]. *Cell Adh Migr*, 2019, 13(1): 183-191.
- [11] GAO Y, LI T, SUN Q, *et al.* Migration and differentiation of osteoclast precursors under gradient fluid shear stress [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2019, 18(6): 1731-1744.
- [12] LI P, BIAN X, LIU C, *et al.* STIM1 and TRPV4 regulate fluid flow-induced calcium oscillation at early and late stages of osteoclast differentiation [J]. *Cell Calcium*, 2018(71): 45-52.
- [13] LI P, HU M, SUN S, *et al.* Fluid flow-induced calcium response in early or late differentiated osteoclasts [J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(9): 1874-1883.
- [14] LIU C, LI S, JI B, *et al.* Flow-induced migration of osteoclasts and regulations of calcium signaling pathways [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2015, 8(1): 213-223.
- [15] RIDDLE R, DONAHUE H. From streaming potentials to shear stress: 25 years of bone cell mechanotransduction [J]. *J Orthop Res*, 2009, 27(2): 143-149.
- [16] ZHANG X, GAO Y, HUO B. Fluid-solid coupling simulation of wall fluid shear stress on cells under gradient fluid flow [J/OL]. *Appl Bionics Biomech*, 2021, doi: 10.1155/2021/8340201.
- [17] TAN Y, SUN D, HUANG W. A mechanical model of biological cells in microinjection [C]//Proceedings of the 2008 IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics. Bangkok: IEEE, 2009: 61-66.
- [18] XU D, KALIVIOTIS E, MUNJIZA A, *et al.* Large scale simulation of red blood cell aggregation in shear flows [J]. *J Biomech*, 2013, 46(11): 1810-1817.
- [19] 范钦珊, 殷雅俊, 唐靖林. 材料力学 [M]. 3版. 北京: 清华大学出版社, 2015.
- [20] 段开棕, 宁敏东, 阎宏杰. 质膜张力与水的通透性 [J]. *洛阳师专学报*, 1997(2): 52-55.
- [21] GAUTHIER NC, MASTERS TA, SHEETZ MP. Mechanical feedback between membrane tension and dynamics [J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(10): 527-535.
- [22] KROENKE W. Classification of finite element stresses according to ASME Section III stress categories [M]. New York: ASME, 1974: 107-140.
- [23] 白云波, 张亚宁, 袁继禹, 等. 压力容器分析设计中等效应力的研究与探讨 [J]. *压力容器*, 2022, 39(10): 54-59.
- [24] ALI D, SEN S. Finite element analysis of mechanical behavior, permeability and fluid induced wall shear stress of high porosity scaffolds with gyroid and lattice-based architectures [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2017(75): 262-270.
- [25] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华高血压杂志*, 2011(8): 701-742.
- [26] VERBRUGGEN SW, VAUGHAN TJ, MCNAMARA LM. Fluid flow in the osteocyte mechanical environment: A fluid-structure interaction approach [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2014, 13(1): 85-97.
- [27] 房媛. Piezo1 参与高静水压诱导的心房肌细胞 L 型钙电流下降的机制研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2022.
- [28] DONG C, SKALAK R, SUNG KLP, *et al.* Passive deformation analysis of human leukocytes [J]. *J Biomech*, 1988, 110(1): 27-36.