

文章编号: 1004-7220(2023)01-0123-06

红细胞在毛细血管中的运动特征分析

刘德运, 龚晓波

(上海交通大学 船舶海洋与建筑工程学院, 上海 200240)

摘要:目的 探究不同力学特性的红细胞在毛细血管中的运动变形,对相关血液流变学参数进行分析。方法 红细胞膜为超弹性膜,满足 Skalak 能量函数。采用浸入边界法将细胞膜与流场耦合,采用二阶精度的有限差分方法求解三维流场。同时,考虑了细胞膜内外的生理黏度比 $\lambda=5$ 。结果 得到在不同硬度下细胞在毛细血管中的稳定变形。随细胞硬度的升高,细胞由轴对称形态转变为非对称屈曲形态。细胞变形随着毛细血管数的降低而减弱,流动阻力增大。结论 细胞变硬,细胞出现非对称变形,血液阻力上升。因此,在涉及红细胞硬度变化的疾病中,变硬的红细胞可能导致毛细血管堵塞,造成局部组织缺氧。

关键词: 红细胞; 大变形; 流固耦合; 浸入边界法; 毛细血管; 非对称变形

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.01.018

Analysis on Motion Characteristics of Red Blood Cells in Capillaries

LIU Deyun, GONG Xiaobo

(School of Naval Architecture, Ocean & Civil Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: Objective To study the motion and deformation of red blood cells (RBCs) with different mechanical properties in capillaries, and make analysis on the associated hemorheological parameters. **Methods** The RBC was modeled as a hyper elastic membrane using Skalak model. The fluid was solved using a two-order finite difference scheme with the membrane mechanics treated by the immersed method. The pathological viscosity ratio $\lambda=5$ was considered. **Results** The steady deformation of RBCs with different membrane stiffness in the capillary was obtained. With membrane stiffness increasing, the cell transformed from axisymmetric shapes to non-axisymmetric shapes. With capillary number increasing, the deformability of RBCs weakened and the flow resistance increased. **Conclusions** With stiffening of cell membrane, the non-axisymmetric cell shape appears and the flow resistance increases. Therefore, in diseases involved stiffening RBCs, the stiffened RBCs can cause the blockage of capillaries and hypoxia in surrounding tissues.

Key words: red blood cell (RBC); large deformation; fluid-structure interaction; immersed boundary method; capillary; non-axisymmetric deformation

在人体微循环中,血管直径与血液中的红细胞尺寸相当,血流表现出明显的非线性效应,故必须

考虑可变形细胞膜在血浆中的运动^[1]。红细胞的变形能力影响着血液的流变学特性,与年龄^[2]、遗

收稿日期:2022-03-02; 修回日期:2022-04-17

基金项目:国家自然科学基金项目(12072198),国家重点研发计划项目(2017YFE0117100)

通信作者:龚晓波,教授,E-mail: x.gong@sjtu.edu.cn

传^[3]、寄生虫感染^[4]、血液微环境改变^[5-8]等因素密切相关,是多种疾病(如疟疾、地中海贫血、糖尿病^[9]等)的生物物理标志。研究细胞变形能力对毛细血管血流的影响,一方面,有助于理解异常红细胞导致毛细血管损伤和重要器官功能障碍的机制^[10];另一方面,也有利于指导开发高通量测量细胞变形能力的芯片^[11]。

成熟红细胞直径约为 $8\ \mu\text{m}$,静置状态下呈双凹盘状。在直径大于 $10\ \mu\text{m}$ 的微管道中,红细胞表现出多样的变形,其中最常见形态为降落伞形和拖鞋形^[12-15]。但是在直径 $4\sim 5\ \mu\text{m}$ 的毛细血管中,红细胞高度变形,呈现近似轴对称的子弹头形态^[13,16]。相关的半解析和数值研究大多围绕着轴对称变形的红细胞或囊泡展开。Secomb 等^[17-18]采用润滑理论简化红细胞周围流场,对轴对称变形的红细胞的形状、应力以及血液表观黏度等展开分析。Barakat 等^[19]采用奇异摄动法,研究轴对称囊泡在狭窄通道中的运动,给出额外压差和囊泡速度的预测。Chen 等^[20]采用边界积分法,在较大体积面积比和毛细血管数范围内数值研究轴对称变形的囊泡在狭窄管道中的运动变形。

目前,毛细血管中的红细胞实验和数值研究均聚焦于几乎轴对称的红细胞。研究显示,球形囊泡在管道流动或剪切流中发生屈曲变形^[21-23]。双凹盘状的红细胞具备更大的相对表面积,从而区别于球形囊泡,但有关红细胞在毛细血管中的非对称变形还有待研究。

本文采用浸入边界法数值模拟红细胞在直径 $4\ \mu\text{m}$ 毛细血管中的运动,研究不同变形能力红细胞的非对称变形和血液动力学特性。结果显示,细胞膜变硬,毛细血管数降低后,细胞变形能力降低,非对称的屈曲变形产生。同时,本文对红细胞变形

参数和血流阻力进行定量分析。

1 研究方法

1.1 数值模型

本文数值模拟单个红细胞在直径 $4\ \mu\text{m}$ 、长度 $60\ \mu\text{m}$ 管道中的运动,计算域如图 1 所示。采用浸入边界法处理细胞膜和流场的耦合,采用二阶精度的有限差分格式求解三维的 Navier-Stokes 方程。其中,流场中相关物理量定义在等距欧拉网格,欧拉网格尺寸为 $0.05\ \mu\text{m}\times 0.05\ \mu\text{m}\times 0.05\ \mu\text{m}$,细胞膜上相关物理量定义在三角拉格朗日网格,其网格包含了 81 002 个节点和 162 000 个单元,平均网格长度为 $0.044\ \mu\text{m}$ 。管道的进出口采用周期性边界条件,流动采用压力驱动,压力梯度为 $7.2\ \text{kPa/m}$,对应的平均流速约为 $2.5\ \text{mm/s}$,雷诺数 Re 为 0.008 。数值程序为 FORTRAN 编写,采用 MPI 和 OpenMP 进行多线程运算。

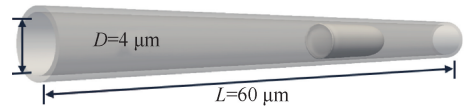
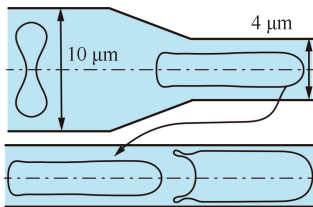


图 1 计算域示意图

Fig. 1 Schematic of the computation region

数值模拟中,双凹盘状红细胞(直径约 $8\ \mu\text{m}$)无法直接放入直径 $4\ \mu\text{m}$ 的毛细血管中进行计算,故首先计算单个红细胞在直径由 $10\ \mu\text{m}$ 逐渐收缩至 $4\ \mu\text{m}$ 的管道中的运动[见图 2(a)],并得到了 1 个细胞变形形态[见图 2(b)]。然后将该外形置入 $4\ \mu\text{m}$ 通道中进行长时间计算,最终得到细胞稳定形态。为节约计算量,在所有算例中, $4\ \mu\text{m}$ 通道中的初始外形为同一个,但红细胞的参考状态,即无应力状态始终设定为双凹盘状[见图 2(c)]。



(a) $4\ \mu\text{m}$ 管道中初始外形计算



(b) 在 $4\ \mu\text{m}$ 管道中使用的细胞初始外形



(c) 红细胞参考状态

图 2 数值模拟相关设定

Fig. 2 Related simulation settings (a) Calculation of initial cell shape used in $4\ \mu\text{m}$ diameter tube,

(b) Initial cell shape used in the $4\ \mu\text{m}$ diameter tube, (c) Reference shape of RBCs

1.1.1 红细胞力学模型 红细胞膜为超弹性二维薄膜,其上的变形梯度定义为:

$$\mathbf{F}_s = \mathbf{P} \cdot \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}} \cdot \mathbf{P}_R \quad (1)$$

式中: \mathbf{P}_R 、 \mathbf{P} 分别为变形前后的膜切平面上的投影张量, $\mathbf{P}_R = \mathbf{I} - \mathbf{n}_R \mathbf{n}_R$, $\mathbf{P} = \mathbf{I} - \mathbf{n} \mathbf{n}$ (\mathbf{n}_R 、 \mathbf{n} 分别为变形前后膜的单位法向量; \mathbf{I} 为单位张量); \mathbf{x} 为细胞膜的当前构型; \mathbf{X} 为细胞膜的参考构型。定义左柯西-格林应变张量 $\mathbf{B}_s = \mathbf{F}_s \cdot \mathbf{F}_s^T$, 其应变不变量

$$c_1 = \text{tr}(\mathbf{B}_s) - 1 = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 - 1$$

$$c_2 = [\text{tr}(\mathbf{B}_s)^2 - \text{tr}(\mathbf{B}_s^2)] / 2 = \lambda_1^2 \lambda_2^2$$

其中, λ_1 、 λ_2 为膜变形后的主拉伸率。

采用如下 Skalak 能量函数:

$$W_s = \frac{E_s}{8} (c_1^2 + \alpha c_2^2 - 2(\alpha + 1)c_2 + \alpha + 1) \quad (2)$$

式中: E_s 为膜剪切弹性模量; α 为抑制膜面积膨胀的系数, $\alpha \gg 1$ 。剪切弹性模量是膜的重要变形参数。研究表明,红细胞膜面积难以压缩,但易于剪切变形^[24]。剪切弹性模量受病理因素影响而发生改变。原子力显微镜测量结果显示,被恶性疟原虫入侵的红细胞,其细胞膜剪切弹性模量逐步增加,正常红细胞为 $(5.5 \pm 0.8) \mu\text{N}/\text{m}$, 环状体阶段为 $(15.3 \pm 5.4) \mu\text{N}/\text{m}$, 滋养体阶段为 $(28.9 \pm 8.2) \mu\text{N}/\text{m}$, 裂殖体阶段为 $(71.0 \pm 20.2) \mu\text{N}/\text{m}$ ^[5]。

面内剪切应力张量为:

$$\boldsymbol{\tau} = \frac{2}{\sqrt{c_2}} \left(\frac{\partial W_s}{\partial c_1} \mathbf{B}_s + c_2 \frac{\partial W_s}{\partial c_2} \mathbf{P} \right) \quad (3)$$

根据 Pozrikdis 等^[25] 提出的线性弯矩模型,细胞膜局部曲率变化导致的弯矩为:

$$\mathbf{m} = E_b (\mathbf{K} - \mathbf{K}_R \mathbf{P}) \quad (4)$$

膜上的横向剪切应力矢量为:

$$\mathbf{q} = [(\mathbf{P} \cdot \nabla) \cdot \mathbf{m}] \cdot \mathbf{P} \quad (5)$$

式中: E_b 为弯曲刚度; \mathbf{K} 为变形后膜上的笛卡尔曲率张量, \mathbf{K}_R 为变形前膜上的平均曲率,计算公式如下:

$$\mathbf{K} = -\mathbf{P} \cdot \nabla \mathbf{n} \quad (6)$$

$$\mathbf{K}_R = -\frac{1}{2} \text{tr}(\mathbf{P}_R \cdot \nabla \mathbf{n}_R) \quad (7)$$

1.1.2 浸入边界法 流动控制方程为:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (8)$$

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \rho \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} = -\nabla p + \nabla \cdot (2\mu \mathbf{S}) + \mathbf{f} \quad (9)$$

$$\mathbf{f} \mathbf{x} = \oint \mathbf{f}_r - (\mathbf{P} \cdot \nabla) \cdot$$

$$(\boldsymbol{\tau} + \mathbf{q} \mathbf{n}) \delta^{(3)}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_r) dS_r \quad (10)$$

式中: \mathbf{S} 为流体应变率张量, $\mathbf{S} = (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T) / 2$; \mathbf{f} 为细胞膜对流场的作用力; $\delta^{(3)}(\mathbf{x})$ 为三维 Dirac 函数。在计算得到流场后,细胞膜的速度等于流场相应点的速度:

$$\mathbf{u}_r(\mathbf{x}_r) = \iiint \mathbf{u} \delta^{(3)}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_r) dV \quad (11)$$

式中: \mathbf{x}_r 为细胞膜上点的笛卡尔坐标。

本文考虑了生理黏度,即红细胞内血红蛋白溶液的黏度 μ_c 为外部血浆黏度 μ_p 的 5 倍 ($\mu_c = 5\mu_p$)。指示函数 $\alpha(\mathbf{x})$, 在细胞内部时取值为 1, 在细胞外部时取值为 0, 可将流体的黏度表示为:

$$\mu = \alpha \mu_c + (1 - \alpha) \mu_p \quad (12)$$

本文设定红细胞膜的正常剪切弹性模量 $E_{s0} = 5 \text{ mN}/\text{m}$, 变化范围为 $2.5 \sim 60 \mu\text{N}/\text{m}$ 以模拟疾病造成的硬化。红细胞面积为 $134 \mu\text{m}^2$, 体积为 $94 \mu\text{m}^3$ 。细胞弯曲模量 $E_b = 1.8 \times 10^{-10} \text{ nN} \cdot \text{m}$; 细胞质黏度 $\mu_c = 6.0 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, 外部血浆黏度 $\mu_p = 1.2 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, 密度 $\rho = 1 \times 10^3 \text{ kg}/\text{m}^3$ 。

1.2 无量纲分析

决定细胞在管道内变形运动的主要无量纲力学参数为毛细血管数 (capillary number):

$$n_{Ca} = \mu_p U / E_s$$

式中: U 为流动平均流速; μ_p 为血浆黏度, 表示流动剪切力和细胞膜弹性剪切力的比值, 代表细胞相对变形能力。减小流场流速或者增大膜的弹性剪切模量导致毛细血管数的减小都意味着细胞相对变形能力的减弱, 前者是由于促使细胞变形的流场力的减弱, 后者则是细胞抵抗剪切变形的能力增强。与本文所涉及的弹性剪切模量范围相对应的毛细血管数范围为 $0.05 \sim 1.28$ 。

2 结果

图 3 展示了数值模拟中观测到的细胞形态。在较大毛细血管数 ($n_{Ca} \geq 0.3$) 下, 细胞呈子弹头形外形, 与 Tomaiuolo 等^[13] 在直径 $4.7 \mu\text{m}$ 的通道中观测结果较为一致。低毛细血管数 ($n_{Ca} \leq 0.1$) 下, 细胞膜出现非对称屈曲。

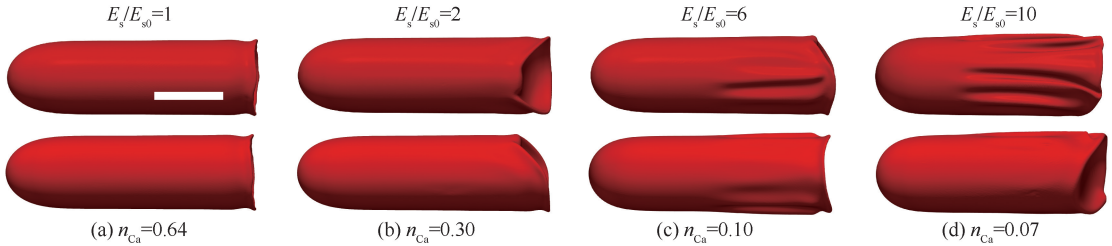


图3 不同毛细血管数下细胞形态(标尺: 4 μm)

Fig. 3 Shapes of RBCs with different capillary numbers (a) $n_{Ca}=0.64$, (b) $n_{Ca}=0.30$, (c) $n_{Ca}=0.10$, (d) $n_{Ca}=0.07$

毛细血管数降低代表着细胞相对变形能力的减弱,细胞的平均主拉伸率随毛细血管数的减小而逐渐逼近1, $\bar{\lambda}_1$ 由1.79降低至1.35, $\bar{\lambda}_2$ 由0.60升高至0.76,平均局部面积扩张率 $\bar{\lambda}_1 \bar{\lambda}_2$ 始终保持在1附近,说明细胞局部面积守恒保持较好。随毛细血管数减小,细胞变形能力降低的直观显示是细胞长度减小(见图4)。 $n_{Ca} \approx 0.30 \sim 0.64$ 处的增加是由于细胞由轴对称形态变为尾部倾斜的形态。

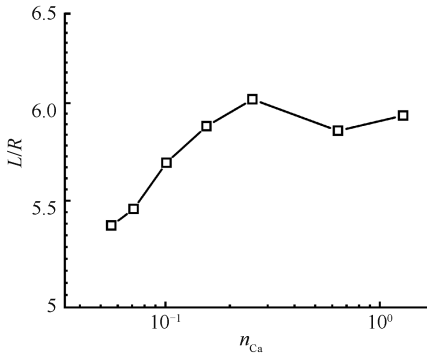


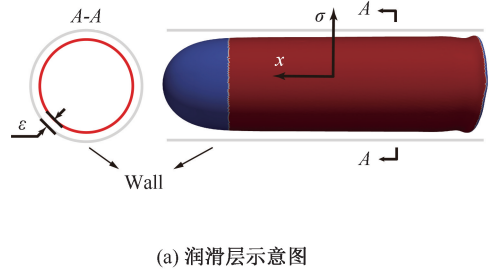
图4 细胞长度随毛细血管数变化曲线

Fig. 4 Variation of cell length with capillary numbers

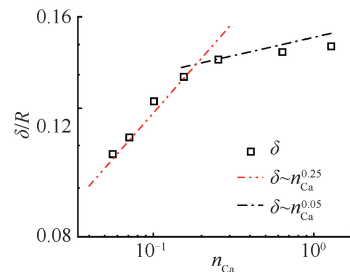
流动中的红细胞,其细胞膜并非紧贴壁面,而是和壁面之间存在着极薄的液体层。这是由于细胞膜和壁面都是无滑移边界,壁面处流速为0,而细胞膜附近流体具有有限的流速,较大的流动剪切会迫使细胞膜远离壁面。细胞膜和壁面之间的液体层为润滑层,受可见光波长的限制,光学显微镜下很难观测到润滑层的厚度。随着细胞变形能力的降低,红细胞将更加“塞满”管道,这体现为细胞横截面直径增大,也即润滑层厚度的降低。考虑细胞膜上 $|\mathbf{n} \cdot \mathbf{e}_x| \leq 0.1$ 的部分,即圆柱体部分,记为 Γ ,如图5(a)所示的红色部分,采用 ε 表示膜上的点到壁面的距离,平均润滑层厚度计算公式为:

$$\delta = \iint_{\Gamma} \varepsilon dS / S_{\Gamma}$$

图5(b)显示了随着毛细血管数降低,细胞润滑层厚度非线性减小,且分为两个区间: $n_{Ca} \geq 0.2$ 时,此时细胞无屈曲,指数拟合的结果为 $\delta/R \propto n_{Ca}^{0.05}$; $n_{Ca} \leq 0.1$ 时,细胞出现屈曲,指数拟合显示 $\delta/R \propto n_{Ca}^{0.25}$,该拟合指数明显大于无屈曲细胞的拟合指数。



(a) 润滑层示意图



(b) 细胞平均润滑层厚度-毛细血管数曲线

图5 润滑层厚度变化

Fig. 5 Variation of the average lubrication layer thickness (a) Schematic for the lubrication layer, (b) Average lubrication layer thickness-capillary number curves

额外压差用于表征细胞造成的流动阻力,定义如下:设不包含细胞的流体在驱动压差 p 作用下流量为 Q ,在流体中加入细胞之后,为保持流量不变,需提高驱动压差为 $p + \Delta p^+$, Δp^+ 即为额外压差。例如,Abkarian 等^[26]设计了相关实验利用额外压差来

区别细胞变形能力。

图6展示了无量纲的额外压差 $\Delta p^+ R / (4 \mu U)$ 与毛细血管数的关系,随毛细血管数的降低,额外压差非线性增大,在对数坐标下斜率逐渐增大。

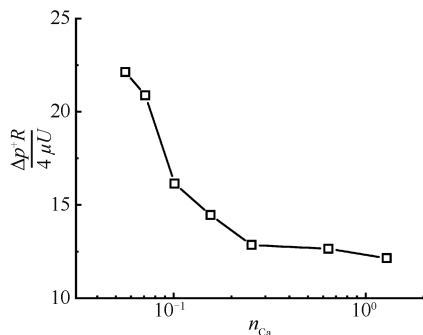


图6 额外压差随毛细血管数变化

Fig. 6 Variation of extra pressure drop with capillary number

3 讨论

红细胞在极狭窄通道中的实验观察结果往往是尾部内凹并略微倾斜的子弹头形,几乎为轴对称形态。本文在较高毛细血管数下观察到了类似形态,但加硬细胞膜导致毛细血管数的降低后,在红细胞膜侧面逐渐发生屈曲变形。类似的屈曲变形在球形囊泡穿过狭窄通道中有报道,红细胞因其较大的冗余面积而区别于球形囊泡,红细胞的屈曲变形较少有研究。已有研究显示,红细胞的变形与相关离子通道的激活密切相关。Kuchel等^[27]利用核磁共振波谱,测得扭曲状态下红细胞内钙离子内流增强。红细胞膜出现屈曲变形,会影响膜局部离子通道的打开。加硬细胞后,细胞抵抗变形的能力增强,从而导致细胞膜主拉伸率逐渐接近1,细胞膜长度以及润滑层厚度均有所减小。其中,润滑层厚度与壁面剪切力、流动阻力都密切相关。在润滑层内,壁面附近流速为0,细胞膜附近流速为 V (V 指细胞运动速度,与流动平均速度 U 相当),则润滑层内壁面剪切力量级为 $\tau_w \sim \mu_p V / \delta \sim \mu_p U / \delta$ 。随毛细血管数减小,细胞变形能力降低。润滑层厚度减小,导致了润滑层内壁面剪切力增大,最终导致流动阻力增大。研究发现,脾脏处狭缝能够截留变形能力异常的红细胞^[28]。疾病影响下硬化的红细胞导致流动阻力的增大,易于被脾脏狭缝截留清除。

4 结论

本文采用浸入边界法数值模拟三维红细胞在直径 $4 \mu\text{m}$ 的毛细血管中的运动变形,并研究相关血液流变学特性。毛细血管数较高时,细胞呈现较为对称的形态。在低毛细血管数下,细胞膜出现了非对称屈曲变形。毛细血管数减小意味着细胞变形能力的降低,表现为细胞平均主拉伸率逐渐逼近1,宏观细胞变形参数长度、润滑层厚度均随毛细血管数的减小而减小。润滑层厚度与壁面耗散密切相关,是重要的流变学参数。本文结果显示,润滑层厚度随毛细血管数的变化规律被屈曲变形分为两个区间:毛细血管数较大时,细胞无屈曲变形,润滑层厚度随毛细血管数的变化平缓;毛细血管数较小时,细胞产生屈曲,润滑层厚度随毛细血管数的减小而急剧减小。在润滑层内分布着较大的壁面剪切力,其量级与润滑层厚度成反比。当毛细血管数降低时,润滑层厚度降低,壁面剪切力增大,耗散增加,导致额外压差增大。本文展示了极狭窄通道内细胞的非对称变形特性和相关血液流变学特性,研究结果有助于理解相关毛细血管流动和微流控芯片的操纵特性。

参考文献:

- [1] SECOMB TW. Blood flow in the microcirculation [J]. Annu Rev Fluid Mech, 2017, 49(1): 443-461.
- [2] 陆启迪,熊瑛,孙奕扬,等. 新生婴儿与老年人红细胞物理特性对比实验[J]. 医用生物力学, 2021, 36(4): 638-645. LU Q, XIONG Y, SUN YY, et al. Comparative experiment on physical properties of red blood cells in newborn infants and elderly people [J]. J Med Biomech, 2021, 36(4): 638-645.
- [3] MACIASZEK JL, LYKOTRAFITIS G. Sickle cell trait human erythrocytes are significantly stiffer than normal [J]. J Biomech, 2011, 44(4): 657-661.
- [4] PARK Y, DIEZ-SILVA M, POPESCU G, et al. Refractive index maps and membrane dynamics of human red blood cells parasitized by Plasmodium falciparum [J]. P Natl Acad Sci USA, 2008, 105(37): 13730-13735.
- [5] ALSALHI MS, DEVANESAN S, ALZAHIRANI KE, et al. Impact of diabetes mellitus on human erythrocytes: Atomic force microscopy and spectral investigations [J]. Int J Env Res Pub He, 2018, 15(11): 2368.
- [6] NUNES JM, PRETORIUS E. Red blood cell membrane

- cholesterol in type 2 diabetes mellitus [J]. *Thromb Res*, 2019, 178: 91-98.
- [7] TAN JKS, WEI X, WONG P A, *et al.* Altered red blood cell deformability-A novel hypothesis for retinal microangiopathy in diabetic retinopathy [J]. *Microcirculation*, 2020, 27(7): e12469.
- [8] 熊延连, 于振海, 赵押金, 等. 血液保存过程红细胞力学性质变化及其机制探讨[J]. *中国细胞生物学学报*, 2015, 37(1): 31-38.
- [9] 雍军光, 阮萍, 冯博华, 等. 糖尿病肾病患者红细胞形态功能变化与病程发展的关联性研究[J]. *暨南大学学报: 自然科学与医学版*, 2013, 34(6): 610-614.
- [10] 陈维毅. 2016~2018年中国生物力学研究进展[J]. *医用生物力学*, 2018, 33(6): 477-482.
CHEN W Y. Advances in biomechanics in China during the year 2016-2018 [J]. *J Med Biomech*, 2018, 33(6): 477-482.
- [11] 苏皓然, 赵萍, 邓小燕, 等. 微流体器官芯片研究进展[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(3): 320-326.
SU HR, ZHAO P, DENG XY, *et al.* The Research progress of microfluidic organ-on-chips [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(3): 320-326.
- [12] SUZUKI Y, TATEISHI N, SOUTANI M, *et al.* Deformation of erythrocytes in microvessels and glass capillaries: Effects of erythrocyte deformability [J]. *Microcirculation*, 1996, 3(1): 49-57.
- [13] TOMAIUOLO G, SIMEONE M, MARTINELLI V, *et al.* Red blood cell deformation in microconfined flow [J]. *Soft Matter*, 2009, 5(19): 3736-3740.
- [14] RECKTENWALD SM, GRAESSEL K, MAURER FM, *et al.* Red blood cell shape transitions and dynamics in time-dependent capillary flows [J]. *Biophys J*, 2022, 121(1): 23-36.
- [15] GUCKENBERGER A, KIHM A, JOHN T, *et al.* Numerical-experimental observation of shape bistability of red blood cells flowing in a microchannel [J]. *Soft Matter*, 2018, 14(11): 2032-2043.
- [16] POZRIKIDIS C. Axisymmetric motion of a file of red blood cells through capillaries [J]. *Phys Fluids*, 2005, 17(3): 031503.
- [17] SECOMB TW, SKALAK R, ÖZKAYA N, *et al.* Flow of axisymmetric red blood cells in narrow capillaries [J]. *J Fluid Mech*, 1986, 163(1): 405-423.
- [18] SECOMB TW. Flow-dependent rheological properties of blood in capillaries [J]. *Microvasc Res*, 1987, 34(1): 46-58.
- [19] BARAKAT JM, SHAQFEH ESG. The steady motion of a closely fitting vesicle in a tube [J]. *J Fluid Mech*, 2017, 835: 721-761.
- [20] CHEN PG, LYU JM, JAEGER M, *et al.* Shape transition and hydrodynamics of vesicles in tube flow [J]. *Phys Rev Fluids*, 2020, 5(4): 043602.
- [21] HU XQ, SALSAC AV, BARTHES-BIESEL D. Flow of a spherical capsule in a pore with circular or square cross-section [J]. *J Fluid Mech*, 2012, 705: 176-194.
- [22] LAC E, BARTHES-BIESEL D, PELEKASIS NA, *et al.* Spherical capsules in three-dimensional unbounded stokes flows: Effect of the membrane constitutive law and onset of buckling [J]. *J Fluid Mech*, 2004, 516: 303-334.
- [23] WALTER A, REHAGE H, LEONHARD H. Shear induced deformation of microcapsules; Shape oscillations and membrane folding [J]. *Colloid Surface A*, 2001, 183: 123-132.
- [24] EVANS E, FUNG YC. Improved measurements of the erythrocyte geometry [J]. *Microvasc Res*, 1972, 4(4): 335-347.
- [25] POZRIKIDIS C. Modeling and simulation of capsules and biological cells [M]. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2003.
- [26] ABKARIAN M, FAIVRE M, STONE HA. High-speed microfluidic differential manometer for cellular-scale hydrodynamics [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(3): 538-542.
- [27] KUCHEL PW, ROMANENKO K, SHISHMAREV D, *et al.* Enhanced Ca²⁺ influx in mechanically distorted erythrocytes measured with ¹⁹F nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3749.
- [28] PIVKIN IV, PENG Z, KARNIADAKIS GE, *et al.* Biomechanics of red blood cells in human spleen and consequences for physiology and disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(28): 7804-7809.