



关于我国生物力学发展的几点意见

陶祖莱

孟庆国

中国科学院力学研究所, 北京 100080 国家自然科学基金委员会数理科学部, 北京 100083

如果说生物力学的崛起(60年代中期到80年代初)是它的第一次高潮,那么,跨世纪之际,生物力学和生物医学工程正处于第二高潮之中.其特点是:由宏观向微观深入,宏观和微观相结合,宏观与微观并进;生物力学方法和生物化学方法相结合;生物力学更深入于医学(临床和基础两个方面),深入于生物医学工程的多个领域(如生物医学材料),尤其是一些新生的前沿领域(如组织工程、生物功能材料、生物芯片、新型生物传感器等);并扩大生物化学工程领域之中.

我国的生物力学是在生物力学的开创者冯元桢教授推动下从无到有生长起来的,在此过程中,国家自然科学基金委的资助起了根本性的作用,没有国家自然科学基金的支持,我国的生物力学是难以生长的.

与美欧等国相比,我国生物力学的差距是明显的.主要是与生命科学的结合上,功夫不到,深度不够;其次,对工程化的研究重视不够,发明、创造的意识不够强.目前,我国生物力学的队伍正处于新老交替之中,这是一个机会.

鉴此,在国家自然科学基金委数理科学部力学处的支持下,全国生物力学专业委员会假第六届全国生物力学学术会议之便,召开了专业委员会扩大会议,对21世纪初叶我国生物力学的发展战略进行了认真的探讨.提出以下看法:

1 “应力 - 生长关系, 是生物力学的活的灵魂” (冯元桢 1983 年)

冯元桢以血管残余应力的研究为起点,提出了关于器官、组织的应力 - 生长关系的冯元桢假说,现已为越来越多的实验所支持.而以动脉粥样硬化发生机制为目标的流体动力 - 血管内皮细胞生长关系的研究,揭示了血管内皮衬的生理功能,形成了血管生物学(Vassel biology).90年代以来,应力 - 细胞生长关系,以及细胞的力学行为(粘附、运动、展布等等)成了研究的焦点,mechanocytobiology的提出即为其标志,它为细胞生物学的热点——细胞间相互作用和细胞间通讯的研究别开一新面,而细胞对力学信号的感受、传递(transmission)、转导(transduction)、转录、表达机理的深入研究,必然把力学效应和化学效应、生物学效应结合起来(mechano-chemical effects),从而深入到生物大分子层次.然而,应该指出,生命体是一个多层次的复杂的非线性巨系统,作为生命运动的单元的细胞层面上的应力 - 生长关系的研究,固然具有基本意义,但它并不能决定一切.相反,器官、组织、细胞等各个不同层面上应力 - 生长关系有不同的规律,对它们的研究是互补的,不可偏废,弄清这一点,对我国生物力学界十分重要.此外,还要指出应力 - 细胞发育、分化,细胞力学行为等的研究,对生物学图式(Biological Pattern)形成、组织构建和发育生物学有重要意义,21世纪初叶,在这些方面将有所突破.

2 功能适应性原理是生物学的普遍规律

从个体、(生理)系统、器官、组织、细胞、亚细胞结构、生物大分子等各个层面上的结构 - 功能关系的研究,是生理学、细胞生物学、结构生物学等的主题.在这些领域里,生物力学的特殊贡献在于对不同层次生命体结构 - 功能关系的定量规律的认识,生物力学崛起于组织、器

官、生理系统结构 - 功能关系 (定量) 的研究, 90 年代深入到细胞、亚细胞层次, 并形成热点——mechanocy-to-biology. 而更具有挑战性的是生物大分子结构 - 功能 (定量) 关系的研究, 这不仅仅因为结构生物学是当前生命科学的前沿, 后基因组时代的到来, 使得对这种定量规律的认识更为迫切. 还因为, 它的研究将会对力学学科本身带来的巨大挑战. 由于系统高度非线性, 试图从量子力学入手解决问题是不现实的. 一度曾经过热的量子生物学于 70 年代趋于沉寂说明了这一点; 分子动力学方法应用于蛋白质构形研究, 已有数十年, 未见突破的曙光; 用连续介质力学方法研究 DNA 双螺旋结构, 牛刀小试, 虽然得到了一些有启发性的结果, 但存在着根本性的疑难——连续性假设的适用性? 故可以说, 没有现成的力学原理和方法, 适用于生物大分子结构 - 功能定量关系的研究. 然而, 如冯元桢教授所指出, “正因为不知道用什么样的力学方法去解决生物大分子结构 - 功能关系, 所以才需要搞力学 (生物力学) 的人去研究.”

3 生物力学不仅是力学的一个分支, 而且是生物医学工程的一个重要组成部分

作为一门工程科学问题, 不仅要追求新的发现 (现象和规律), 更要重视发明和创造. 这是我国生物力学的一个薄弱环节. 不拘泥于力学的追求, 深入到医学工程和临床中去, 那里有广阔的天地. 这里有三点应特别指出:

(1) 医学正进入一个以个体化医疗为特征的新时期. 个体化医疗需要生物医学工程为它提供新方法、新技术、新装置. 医学 (基础和临床) 和工程科学的系统建模、定量分析和结合, 正从骨科向其它领域扩展、深入; 而细胞疗法、基因治疗等则需要各种各样适用于它们的医疗装置.

(2) 全球性的医疗危机 (医疗费用恶性膨胀所致) 必然导致医学目的 (GOM) 的调整, 医学发展的战略优先将从以治愈疾病的高科技的追求, 向“预防疾病和损伤, 维持和提高健康”转移. 而在现代疾病模式 (心 - 身失调和退行性变化所致的疾病为主) 下, “预防疾病和损伤”需要全新的概念、原理、方法、技术和装置, 在这方面生物力学是大有可为的.

(3) 21 世纪生物医学工程的一些新生的前沿领域, 如组织工程、生物功能材料、生物芯片、新型生物传感器等的兴起, 为生物力学的发展提供了新机会、新导向. 也要求生物力学更深入地与生命科学和其它医学工程学科交叉、渗透、融合.

综言之, 中国的生物力学应该为生物医学工程民族工业的振兴, 为医疗费用的控制作出应有的贡献.

4 我国生物力学和国际水平的差距是明显的, 其原因也是多方面的

就主观而言, 和生命科学的结合上功夫不够, 知识结构有缺陷; 且缺乏定性、耐心和韧劲. 从客观来看, 不利因素主要有三, 一是投入太低, 以整个生物医学工程领域为例, 从“七五”、“八五”到“九五”, 国家用于生物医学工程科技攻关的投入为 2700 万元, 仅为 1999 年一年医疗装置进口额的 0.57%! 生物力学的研究是要花钱的, 巧妇难为无米之炊; 二是我们的管理体制不利于交叉领域的发展, 不利于交叉领域人才的成长; 三是教育体制不利于交叉领域人才的培养. 而整个的社会和政策大环境亦不利于生物力学队伍的稳定和成长.

5 按照生物力学学科发展的大趋势, 结合我国具体情况, 本着有所为、有所不为的精神, 建议对生物力学的发展作多层面、多方面的安排

5.1 在 2001~2010 年间, 以下两个问题可以考虑作为重大学科交叉项目安排

(1) 以发展生物功能材料为目标的生物大分子、细胞与材料表面之间的力学 - 化学相互作用 (mechano-chemical effect) 的研究.

生物医学材料 (Biomaterial) 是用于诊断、治疗、修复或替换人体组织或器官, 或增进其功能的特殊材料. 生物医学材料的发展, 不仅大大提高了防治疾病的水平, 提高了人的生活质量, 具有重大的社会效益, 而且具有巨大的经济前景. 据统计, 建筑材料平均 0.1~0.2 美元 / 公斤; 航天工程材料约为 100~200 美元 / 公斤; 而生物医学材料都高达 120~150 000 美元 / 公斤. 其高附加值主要来源于表面加工、处理技术. 具有生物活性的生物功能材料则是 21 世纪生物医学材料的前沿.

生物相容性是生物医学材料的基本也是特殊要求。生物功能材料不仅在生物相容性方面有质的提高,而且具有在体诱导再生,自行修复组织、器官缺损,和/或维持、提高其功能的作用。从技术层面而言,除基体材料设计制备外,主要涉及材料改性,表面修饰和表面活性组装等。但就科学基础而言,主要是生物大分子、细胞和材料表面之间的力学-化学耦合作用及其生物学效应。

界面过程的研究是个众所周知的难题,正如人们所指出,若不具备分辨率达 nm 量级的表面观测手段,谈不上真正的表面过程定量规律的研究。近十年来,光学生物传感器有很大的发展,空间分辨率可达 0.3~1.0nm 量级;自组装单分子层 (SAM) 技术和微机械加工技术相结合,使制备物化性质准确定位、拓扑结构精确控制的模型化表面成为可能;而另一方面,应力-细胞生长,细胞粘附等的研究,在细胞、分子水平上揭示了力学-化学耦合作用 (mechono-chemical effect) 及其对细胞发育、增殖、分化、运动、乃至生物学图式、形成、组织构建(发育)的影响。从而为研究细胞-材料表面之间的力学-化学耦合作用及其生物学效应提供了基础。

上述两个方面(技术和科学基础)的综合,使得生物大分子、细胞与材料表面相互作用研究,在 21 世纪初叶有取得重大突破的可能。而这种规律的认识,必将大大推动生物功能材料的进步。这是一个突破的机遇。抓住这个突破口对于我国来说,有其特殊意义。因为,由于基础工业和精密的加工技术的落后,生物医学材料是我国生物医学工程技术产业的薄弱环节,中、高档医用生物材料几乎全靠进口。这不仅造成了巨大的经济损失,而且势必加剧我国医疗费用的恶性膨胀。在这种态势下,瞄准生物医学材料发展的“箭点”,利用国际接轨,引进基体材料(其开发周期相当长,以十年计),在高附加值层——表面处理上下功夫,发展我国的生物功能材料,是我国生物医学材料发展的‘直捷通路’。而生物大分子、细胞-材料表面相互作用的研究是其科学基础。

还应当指出,对生物大分子、细胞与材料表面之间的力学-化学耦合作用的规律的认识,在组织工程 (Tissue Engineering)、生物芯片 (Biochip) 技术以及发展新型的生物传感器等方面都具有重要意义。

(2) 以农业工程化为目标的绿色植物生物力学问题的研究。

‘民以食为天’,农业问题的重要性是不言而喻的。对我国来说,由于以下因素问题变得更为严峻。

- 中国人均可耕地面积可为全球平均数的 33%,且因经济开发、土地荒漠化等,可耕地面积正在锐减;
- 随着生活水平的提高,人们对于‘食物’的品质要求越来越高;
- 由于以转基因生物为原料的食品对人类(作为一个物种)生存的影响目前尚不可预测,把生存的必要条件的食物的来源寄托在基因工程上,是对人类、民族自身命运的不负责。

由此看来,改变传统的农业生产方式,向工程化发展,似乎是一种趋势,日本等发达国家已经在这方面取得相当进展。

近十多年来,应力-生长关系和空间生物技术的研究都表明:从细胞到植株(根、茎、叶、果),力的作用都是影响其生长、发育的重要因素。因而,在工程化农业生产中,力学环境的调控,将从质和量两个方面影响工程化生产的效果。怎样兴利除弊?依赖于人们对力学因素对绿色植物(从细胞、组织、生理流动到植株整体乃至群体)生长的影响的规律性的认识。

历史地看,生物力学是因医学和生物医学工程的需要而兴起的,因而生物力学的主流是以人体(哺乳动物机体)为其对象的,对绿色植物的生物力学问题,虽偶有涉及,但寥若星辰,可以说还是一片未开垦的处女地。这里面有技术性因素,但主因是需求不殷。美国的农业问题已经解决,它关心的农业生物力学问题主要限于蔬果采集、输运及农产品加工等有关的一些力学问题。而中国则不然,农业问题之严峻,需要所有与之相关的学科和技术的综合。中国农业、农业工程之需要生物力学在某种意义上或许比医学、生物医学工程更为迫切。鉴此,以农业工程化为背景的绿色植物的生物力学的研究,应该也可能成为中国生物力学界在国际生物力学领域里独树一帜的一个制高点,同时为西部大开发和农业工程化尽一分力。

从这一方面的国内外现状来看, 主要研究内容应包括:

- 应力对不同功能部位的植物细胞的生长、发育、分化的影响;
- 植物生理流动(易位流和蒸腾流) 规律及其与外部环境因素的关系;
- 力学因素对种子发育、生长的影响;
- 力学因素对绿色植物各部组织结构 - 功能及生长发育的影响;
- 渗流与根系发育及其结构 - 功能的关系等等.

5.2 在“十五”期间, 建议对以下 3 个问题作重点安排

(1) 胰岛和胰腺微循环力学的研究

1975 年冯元桢因肺微循环研究获得 Landis 奖. 在获奖报告中, 冯元桢指出: “微血管结构因器官、组织而异”, 故在“微循环研究这一开遍鲜花的原野上, 最富有成果的地方应该是脏器微循环.” 而冯元桢之所以选择肺微循环作为突破点, 原因之一是因为在这方面他找到了一个很好的合作伙伴 S. Sobin.

80 年代以来, 美国等在心、脑、肾等器官微循环方面投入了很大力量, 并给予长期支持, 这是我们难以竞争的. 多年来我国生物力学界在微循环研究方面难有作为, 一个很重要的原因是没有找到一个好的切入点.

近 10 年来, 华西医科大学周总光教授在胰岛、胰腺微血管形态学的研究方面, 建立了动物模型, 解决了方法学问题, 并取得了成果(获生命学部杰出青年科学基金). 而他的工作的深入离不开生物力学. 这是一个很好的切入机会, 若给予支持, 形成良好的合作队伍, 可望在国际微循环生物力学领域里为中华民族争得一席之地.

(2) 血管重建和组织化人工血管

血管重建的研究对认识心、脑血管疾病的病理生物规律及心、脑血管系统功能的退行性变化有重要意义, 而组织化人工血管是组织工程的新前沿, 是解决当前人造血管所面临难题的最可几途径. 二者的联结点复杂体系内应力 - 细胞生长、分化的关系, 并和应力 - 组织生长相结合.

(3) 细胞力学行为(粘附、展布、聚集、运动等)及其机制.

它体现了当前生物力学发展中宏观向微观深入、宏微观相结合这一大趋势, 为细胞间通讯(当前细胞生物学的热点)别开生面(力学信号的传递、介导、转录、表达), 对生物学图式(biological pattern)的形成、形态发生和发育(发育生物学)、组织构建(组织工程), 以及认识一些重要的生理或病理生理过程有基本意义.

在这方面, 国内有一定基础, 并可借助于海外学子的力量, 通过和有代表性的国外实验室合作, 取得有重要意义的成果.

5.3 建议对以下几个方向上的研究工作予以鼓励, 并使之可持续

它们是:

- (1) 生物大分子的生物力学问题;
- (2) 生物学图式形成和胚胎发生、发育过程中的生物力学问题;
- (3) 中医脉象的生物力学探索及心血管系统功能辨识;
- (4) 呼吸系统功能评价;
- (5) 骨重建及其(临床)应用;
- (6) 生物力学的方法学研究, 尤其是心肌力学、平滑肌力学的方法学研究;
- (7) 生物化学工程中的生物力学问题.

这里, 需特别提出的是: 骨骼 - 肌肉力学是生物力学中最被临床医学所接受、认可的一个子领域. 系统建模, 定量预测在美、欧诸国已进入骨科临床. 而这恰恰是我国生物力学中比较零散、薄弱的一个方面. 应选择若干与医学结合紧密, 队伍结构较好的实验室或小组, 予以持续支持, 具体课题可因需而设.