

细胞流变学:一个充满活力的研究领域

Cytorheology

龙 勉
(重庆大学, 重庆 630044)

细胞流变学是研究细胞流动、变形及其他物理学行为的一门学科,它是从宏观生物流变学发展起来的,是生物流变学向微观深化过程中在细胞层次上的具体展现。其主要意义在于:(1)在理论上,它既是阐明宏观流变现象机理的理论基础,又是分子流变学发展的桥梁和必要中间层次;(2)在生理学上,它能够在更深层次的细胞水平上定量地解释体液、组织等的生理功能和作用规律;(3)在病理学上,它能够在细胞层次上探索体液、组织及其周围环境的病理现象,阐明疾病发生、发展、治疗及恢复过程中的机制,寻求改善病变过程的新方法、新手段,从而使生物流变学研究从宏观到微观得以提升,使其在临床上的作用不再局限于辅助诊断及预后,而能够利用物理学和工程学的方法来解决生物学的问题,达到治愈疾病的根本目的。

细胞流变学作为一门跨学科的独立学科体系,有着独特的研究方法和手段,又能将器官流变学、组织流变学与分子流变学紧密联系在一起,互为补充。它涉及到的众多的科学领域主要可分为两大类:(1)物理学和工程学领域:流变力学、粘弹性力学等基础理论,以及图象处理技术、显微及微操作(micromanipulation)技术等测试和分析技术;(2)医学领域:细胞分子生物学、细胞生物化学、病理生理学等基础学科,以及细胞生化技术、细胞分子生物技术、组织及免疫化学技术等,概括起来,细胞流变学的主要相关领域可用图1说明。

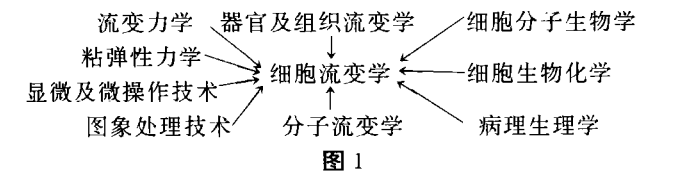


图1

细胞流变学是生物学和物理学相结合向微观化纵深发展的必然结果。在过去近三十年中,生物流变学研究主要集中在组织水平上开展,在世界上的一个典范是冯元桢先生关于肺组织力学特性的研究(冯元桢著,1984),在国内一个代表性的研究成果是吴云鹏等人关于肝胆组织力学特性的研究

(吴云鹏主编,1993)。进入90年代后,世界生物流变学领域的研究有两个重要发展趋势:一是向宏观化发展,由组织水平的研究上升到器官水平乃至系统水平;二是向微观化发展,通过在细胞乃至分子水平上的流变学研究,试图定量地阐明宏观生物流变学研究的微观机理和医学本质,以加强流变学和医学的融合和内在联系。

细胞流变学的研究历程可粗略划分为以下三个阶段:(1)起步阶段:细胞流变学研究开始于60年代初期,但直至70年代中期以前,尚未形成一门独立的学科,其研究成果大多作为血液流变学研究的“衍生物”而问世。这一阶段的研究重点是红细胞[Katchalsky et al. (1960); Rand (1964); Weed et al. (1969)],研究方法多采用间接方法来评价细胞群体的流变学及力学行为,如Chien et al (1967)采用粘性测量法评价了红细胞的可变形和聚集性;(2)完善阶段(70年代中期至80年代初期):随着微管吸吮技术、流动腔技术、核孔滤膜技术、激光衍射技术等新型研究手段的出现或完善,使得对单个细胞流变行为的研究成为可能,从而促使细胞流变学研究产生了质的飞跃,得以全面、系统地展开。这一阶段的主要对象仍然是红细胞,但也开始出现关于白细胞及其他细胞的研究报道,如Chien, Sung et al. (1978), Evans 和 Hochmuth (1976), Hochmuth et al. (1972), Skalak et al (1973)等分别从不同角度独立地考察了单个红细胞在一定的负压作用下在微吸管内的变形过程,并从实验和理论两个方面分析了红细胞的粘弹性特性;(3)全面发展阶段(80年代初期至现在):随着各门相关学科的飞速发展,尤其是细胞生物物理学、细胞生物化学、分子生物学、分子遗传学等新兴学科的介入,出现了许多应用细胞流变学研究的原理和方法可能解决的科学问题,这又大大刺激了细胞流变学研究的发展和深入,加之研究手段更加先进,设备更为精密,技术进一步完善,从而使得细胞流变学成为当今生物流变学领域中一个最前沿、最热门也最具有发展前途的

研究分支,有许多理论、实验及应用等多方面的科学问题急待人们去探索、去解决。这一阶段的研究内容不再局限于单个、孤立细胞的简单流变学行为和物理特性,而是更进一步地考察细胞间相互作用(粘附、剥脱等),细胞与周围环境(体液、组织)的物理联系,并且深入到亚细胞乃至分子水平,考察细胞骨架蛋白分子的结构和生化功能在细胞物理特性中的作用,如 Sung et al. (1988)发表了在毒性 T 淋巴细胞的诱导杀伤过程中细胞粘弹性特性的动力学改变,以及成纤维细胞骨架粘附蛋白与胞外基质(ECM)相互作用对膝关节韧带修复的影响。

迄今为止,有关细胞流变学的研究虽然较多地集中在人的红细胞、白细胞、血小板、淋巴细胞等领域,但是关于细胞间相互作用规律、细胞力学特性与免疫学和遗传学的相关性等方面的研究在临床上显示出巨大的应用潜力。归结起来,已有的研究成果有如下几个特点:(1)从群体细胞、间接测试的方法向单个细胞、直接测试的方法方向发展;(2)从定性分析向定位方向发展;(3)从正常细胞向病理细胞、从普遍的粘弹性特性分析向特定的生物物理学及生物化学分析方向发展;(4)细胞流变学研究与细胞免疫学、基因及遗传工程、细胞分子生物学研究相结合,等等。同美、欧、日等一些发达国家相比,我国在该领域内总体上起步稍晚,整体水平有差距。因此,开展有中国特色的细胞流变学研究,并在某些“线”或“点”上尽快达到甚至超过世界先进水平,是十分重要的。为此,注意到细胞流变学与宏观生物流变学与临床医学,与中国传统医学和医药相结合,将是十分有意义的。

正是基于上述想法,笔者及其合作者在吴云鹏教授等人关于肝胆系统流变学及体液流变学的系统研究(曾获国家自然科学基金一项、国家发明奖二项)基础上,近年来开展了两方面的研究工作,并取得了初步进展:

(1)致力于血液流变性与血红细胞粘弹性的相关性及其临床应用方面的研究。研究内容涉及血液流变学与血细胞流变学的结合及其相互依赖性;肺癌及白血病患者治疗前、后血细胞粘弹性的实验研究;直流电场对正常人及病理人红细胞沉降过程影响等方面。采用平面流动腔技术、荧光偏振技术、显微分光技术以及独创的红细胞电场沉降技术等研究手段分别测定血细胞变形性、细胞膜流动性、细胞膜通透性,以及电场下红细胞沉降速度和其他特征参数的压积、电压依赖性。同时倡导了一种利用红细胞沉降测量来评价红细胞变形性的新方法,开发了一种多参数自动血沉分析仪。所有研究结果分

别发表在美国《Biorheology》杂志、日本《Rept. Prog. Polym. Phys. J.》、《中国生物医学工程杂志》等国内外刊物及有关学术会议上,被 12 个国家或地区的 29 位学者索要,在国际生物流变学界产生了一定反响。

(2)致力于肝实质细胞流变特性与其细胞学基础、临床病理学的相关性研究。肝脏是人体最重要的器官之一,是人体生化反应、物质和能量代谢最旺盛的“场所”,肝细胞间相互作用的规律、细胞骨架结构和生理功能的物理基础、细胞间粘附和剥脱特性与肝癌转移的相关性等,均是医学家和细胞流变学家共同关心的问题。笔者主持的国家自然科学基金项目“肝实质细胞癌细胞骨架与其流变特性的相关性研究”,试图以微管吸吮技术和平面流动腔技术为主要手段,以正常肝细胞为对照,研究肝实质细胞癌(HCC)细胞骨架与其细胞流变特性变化的相关关系;并以此为基础,进一步研究细胞骨架干扰剂对 HCC 细胞流变特性的药物效应,该项研究对于阐明 HCC 细胞生长的力学机制和指导临床化疗有重要的意义。

展望未来,笔者认为细胞流变学的发展方向和研究领域包括:(1)关于细胞流变学的基础研究将更加全面和深入,特别是对白细胞、免疫细胞、淋巴细胞及肝细胞等各种组织细胞的流变特性的研究将得到进一步的发展和深入;(2)以细胞及其流动通道(如毛细血管等)组成的系统为研究对象,在模拟生理流动的状态下,考察细胞之间以及细胞与通道之间的相互作用规律(其中尤以细胞的粘附特性为研究“热点”);(3)注重临床应用,研究病理细胞的流变特性及其与疾病发生、发展、治疗和恢复过程的相关性;(4)细胞流变学与免疫学和细胞分子生物学,以及基因工程学和遗传工程学的相关性研究;(5)细胞受精卵在其分裂和增殖过程中的变形和运动等等。此外,随着细胞流变学研究的不断发展和完善,随着与相关学科的不断交叉和融合,随着新的技术手段和研究方法的不断问世,将会出现许许多多与细胞流变学领域密切相关的科学问题(如癌症治疗、组织康复和神经细胞再生长等),急待人们去解决。正如国际著名的细胞流变学专家 K—L. P. Sung 教授所指出:随着细胞流变学研究在肿瘤起因与转移、组织修复等方面显示出的特殊作用和贡献,细胞流变学研究已不再是医学家所说的那样,仅仅是为医学家所修建的“房屋”添盖“草坪”或“花园”,而是自身也已在修建“房屋”了。

(责任编辑 刘先曙)