

文章编号:1000-582X(2005)09-0001-04

# 一种变应力波细胞动态张应力试验系统\*

余愚<sup>1</sup>,秦树人<sup>2</sup>,邓志平<sup>1</sup>,朱维兵<sup>1</sup>,周继祥<sup>3</sup>

(1. 西华大学 机械工程电子学院,成都 610039;2. 重庆大学 机械工程学院,重庆 400030;3. 第三军医大学,重庆 400030)

**摘要:**阐述了膜式变应力波细胞动态张应力试验系统的构成、系统的设计思想以及系统的工作原理,提出了利用密闭液体传递压力,采用 DDC 控制的两轴联动的空间机构,实现变应力波动态张应力的设计方案:两轴联动的空间机构之一是由交流伺服系统驱动的应力幅值调制盘,其主运动为匀速和变速回转运动,转速可调控;其二是由步进电机带动的液压工作台,通过动态地改变调制盘和液压工作台的相对位置,实现液压缸活塞行程的动态变化.空间机构的调制盘的转动和液压工作台活塞杆相对调制盘的径向移动的运动合成后,形成液压缸变频和变压力幅值的液体压力输出,通过压力微调、多路分压后进一步转换为变频、变应力幅的细胞薄膜张应力.经试验验证:该系统结构简单,成本低廉,工作可靠,调控方便,经济可行.

**关键词:**细胞应力试验;动态应力波;应力发生器;DDC 应力调制;膜式应力波

**中图分类号:**O344.4

**文献标识码:**A

组织细胞增殖活化变化规律的研究是目前国内外医学和生物学界正在兴起的研究热点.研究表明:当外源性机械应力刺激信号作用于组织细胞时,细胞外基质(ECM)中的胶原纤维通过纤维连接蛋白 FN、层结合蛋白(laminin)等细胞粘附分子上的胶原结合位点,把机械力刺激信号传递到 CSK-ECM 复合体.然后,通过整合素(integrin)-微丝途径和钙依赖蛋白 E-微管途径把机械应力的刺激信号传递到细胞骨架,使细胞骨架结构的分布和聚合发生改变,进而使与之偶联的离子通道的通透性和部分表面受体的活性增加,使与之偶联的多种信号传导通道中的蛋白质和效应酶的功能发生变化,产生出第二信使,并最终把信号传递到细胞核,促发细胞增殖、分化和代谢的改变<sup>[1-4]</sup>.为了进一步研究揭示在不同应力、应变条件下,组织细胞增殖活化变化的规律、应力应变对组织细胞内 DNA 合成量的影响、对组织细胞分化增殖和代谢的影响、对组织细胞胶原纤维合成总量的影响、对组织细胞多种活性因子和酶的合成代谢的影响等,作者研制出了一种新的多功能的细胞应力实验的系统——膜式变应力波细胞动态张应力试验系统,以下简称为膜式动态系统.

## 1 应用于细胞应力实验的加载系统的现状

目前细胞应力实验研究中应用最广的加载系统有如下几种<sup>[5]</sup>:

1.1 由 Owan 设计制作的“四点梁加载装置”.其采用机电一体化技术,实验中能精确地控制细胞的应力应变变量,具有很大的发展潜力.其缺点是机构复杂,动态性能欠佳,难以提供多种不同类型的动载荷,制造成本高.

1.2 由 Schaffer Brighton, Anderson 设计制作的“膜式细胞加载装置”.是目前研究应力条件下细胞增殖、分化和功能活动变化特性时使用最多的装置.这种装置造价高,只能对生物膜施加静态应力,且伴随有在生物膜中产生剪应力而影响实验精度.

1.3 由 Neilinger-wilke 设计制作的“膜式单向拉伸加载装置”.该装置由于多方面原因而较少被采用.

1.4 由作者设计建立的“膜式动态应力系统”,该系统具有“膜式细胞加载装置”的优点,可对细胞膜施加静压力,也能加载多种类型的动态应力甚至根据需要设定,可以满足对动态参数影响的研究,且在同一时段对来自同一应力源的多个细胞样本进行实验研

\* 收稿日期:2005-04-10

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30200054/C01050304)

作者简介:余愚(1959-),男,四川巴中人,西华大学副教授,工学硕士,主要从事测控技术与机电一体方面的研究.

究.该系统是上述系统中结构最简单、成本最低,调控方便,功能最全的系统.

## 2 膜式动态应力试验系统的主要性能指标和技术要求

建立膜式变应力波细胞动态张应力试验系统,目的在于研究并揭示不同应力应变条件下细胞增殖活化变化的规律.对试验系统的最根本的要求,是能够将拟观察和研究的组织细胞,置于一种可重复实现的有特定变化规律的应力应变条件下,从而将应力应变对细胞增殖活化的影响,以及两者之间存在的相关性和内在联系充分地暴露出来,以便进一步探究细胞增殖活化机理并实现细胞增殖活化过程的建模、仿真等.大量的研究事实表明,应力应变只在一定的范围内才对细胞增殖活化有明显的影响(显著性),多数学者认为使用9-18%的形变率较为合理和适宜<sup>[6-8]</sup>,对于动态应力及的影响和有关频率的影响的研究的报道,尚不多见,还有待于更深入的研究和探索.因此,试验系统的技术关键在于要能够提供在一定范围内,应力幅值、频率可以调控或按根据试验的目的和要求,产生预定大小和确定变换规律及变化频率的标准动态应力应变源,以达到对实验体加载的目的.在对现有的研究报道充分分析和调研的基础上,结合试验研究的需要制定了系统的主要性能指标和技术要求,该系统可以达到如下基本功能:

2.1 产生脉动的和按正弦、余弦规律变化的微压力,压力的幅值变化范围为10 Kpa(根据试验要求设定);

2.2 产生的微压力的脉动次数按试验的需要可以设定为2、5、8、12、15次/分,也可按需要进行适时任意调节或预设变动曲线;

2.3 可以产生按预设曲线规律任意变化的微压力;

2.4 微压力的频率连续可调;

2.5 微压力的大小和变化频率的误差 $\leq 5\%$ ;

2.6 可对多个观察对象同时加载,一次完成多样本对照试验.

该系统的关键部分为加载装置和控制系统,下面分别进行详细叙述.

## 3 膜式动态应力试验系统的总体设计

目前,国内、外见诸报道的加载装置和加载方法,多数是加载静态应变和应力. Brighton 的流动小室,采用循环流动加压方式,对培养小室底部的生物膜施以循环张应力和剪切应力,尽管应力由流体动压产生,但所加载荷并非真正意义上的动态应力,应力变化的可

控性差.虽然许多装置也采用液压系统来产生液体微压力,或者功能欠缺,或者因系统过于复杂成本高,而不能完全满足更深层次的实验研究的需要,因此在分析借鉴前人经验的基础上,提出了现行的经济可行的方案,采用机、电、液一体化技术构成变应力波细胞动态张应力试验系统:

3.1 以柱塞泵为压力源,利用密闭液压系统压力的传递特性,将柱塞泵提供的可变压力波,转换为薄膜细胞组织的变应力波.

3.2 利用液压缸活塞的相对移动压缩封闭于加压系统的液体产生微压力,采用端面凸轮推动活塞杆按一定的规律运动,通过设计合理的端面曲面,控制活塞相对位移进而使压力变化范围达到设计要求( $\pm 10$  Kpa).

3.3 采用伺服电机带动端面凸轮转动,通过控制伺服电机转速,变频,实现微压力的频率变化,使压力发生器按设定脉动方式输出动态的微压力.

3.4 为确保达到产生试验要求输出的微压力幅值、压力脉动以及频率的精度等,系统采用单片机控制的闭环控制系统,适时对压力,温度、转速及转角等参数进行监测与控制.

3.5 采用步进电机驱动的直线运动机构进行活塞杆位置的定向、定点调节,通过调节活塞中心线与端面凸轮轴心线的相对位置关系,改变凸轮与活塞杆的接触曲线,以实现变应力波幅值和波动形状的改变,达到最优化的效果.

3.6 为了在同一时段对来自同一应力源的多个细胞样本进行实验研究,我们根据液体压力传递各向同性同量原理,设计了压力多路分路装置.

膜式动态应力试验系统总体设计方案框图见图1所示.膜式动态应力试验系统主要3大部分组成:

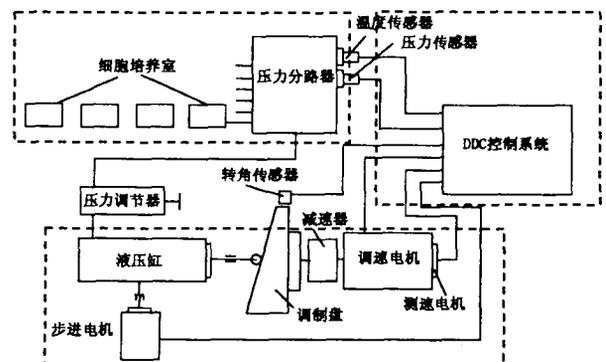


图1 膜式动态应力系统总图

3.6.1 动态应力发生器 应力发生器由两轴连动的空间机构构成,其一是交流伺服控制并驱动调制盘,匀速和变速旋转运动为其主运动,可以实现调制盘转速的调节与控制;其二是由步进电机带动液压工作台,液压工作台可以沿调制盘径向方向运动,通过改变调制盘和液压工作台的相对位置,可以动态地改变液

压缸活塞的行程. 空间机构之调制盘的转动和液压工作台活塞杆的相对调制盘的径向移动, 其运动合成后, 形成液压缸变频和变压力幅值的动态压力输出, 经薄膜培养室变换为薄膜应力, 加载于试验细胞的弹性膜基底上, 为给试验细胞提供需要的动态应力与应变.

3.6.2 DDC 控制系统 以单片机为控制器构成 DDC 控制系统, 一方面完成试验系统工作过程中, 压力、温度、转速、转角等状态参数的测量, 同时还要实现对调速电机和步进电机的控制和驱动, 实现系统工作状态的监测以及完成对加载装置进行适时控制, 保证受试细胞膜中的应力应变达到试验要求的幅值精度和动态应力应变的特征<sup>[9-12]</sup>;

3.6.3 压力多路分压器与弹性膜实验小室 用弹性硅薄膜的两面将实验小室分隔为两个区域, 一个区域接受压力源提供的动态压力并转换为弹性膜的动态应力与应变, 另一面接种试验细胞, 利用弹性膜基底的应力和应变传递给受试细胞膜; 通过压力多路分压器连接多个弹性膜实验小室, 因而可在同一时段内对来自同一应力源的多个细胞膜进行细胞应力应变实验.

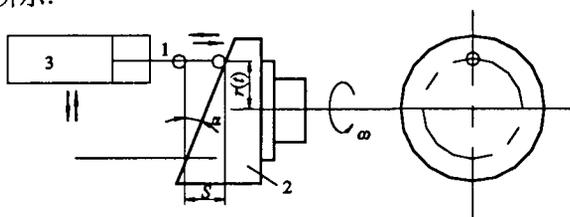
## 4 试验系统的工作流程与工作原理

4.1 立密闭液压传递系统, 将试验系统按图 1 所示的管路连接并以生理盐水作为传压介质充填, 经出水孔将多余的生理盐水缓慢排出, 使液压系统内不存气泡, 然后密闭进水口;

4.2 动控制系统并通过 DDC 系统设定工作模式;

4.3 调系统初压力, 确定系统的初始状态、系统自检和初值校准;

4.4 动试验系统, 当端面凸轮(调制盘)被电机带动旋转时, 由于活塞杆依靠弹簧力保持与端面凸轮接触, 如果凸轮升角设计合理, 活塞杆将沿着其轴线方向移动, 从而使液压缸中的液体体积发生变化, 产生一定的压力输出, 压力的变化规律可以由端面凸轮的形状、运动参数和活塞杆相对于调制盘的位置以及液压缸的运动参数等确定. 为满足输出压力脉动、幅值可调且压力脉动曲线为正弦曲线的要求, 我们将端面凸轮的工作面设计为与其轴线倾斜一定角度的斜面, 如图 2 所示.



1—活塞杆 2—调制盘 3—液压缸  
图2 活塞杆与调制盘相对运动分析图

设调制盘回转角速度为  $\omega(t)$ , 液压缸活塞杆中心与调制盘中心的距离为  $r(t)$ , 液压系统的初始压力  $p_0$ , 通过调节  $r(t)$ 、 $\omega(t)$  和  $p_0$  可以得到不同类型的压力输出, 以下分两种情况讨论:

### 4.4.1 $\omega(t)$ 、 $r(t)$ 恒定不变

将  $\omega(t)$  和  $r(t)$  调定在某个固定的点上, 在这种情况下, 活塞杆做周期往复运动, 液压缸输出的压力为

$$p = 2r K t g \alpha \sin \omega(t) + p_0$$

式中,  $K$ ——与活塞横切面积、液压传递系统初始状态有关的常数;

$p_0$ ——液压系统的初始压力

调节活塞杆与调制斜盘轴心间的距离  $r(t)$ , 活塞的行程  $S$  将随之发生变化:

$$S = 2r(t) t g \alpha$$

由此引起油缸输出压力波峰-峰值的改变.

通过微调压力调节器可以调节液压系统的初始压力  $p_0$ , 从而得到不同均值的脉动压力, 当  $p_0 = 0$  时, 出压力可以按正弦规律变化, 其频率与调制盘的转频相同, 其压力幅值取决于活塞杆到调制盘轴心的距离  $r(t)$ , 改变电机的转速(和活塞杆到调制盘轴心的距离  $r$ , 即可产生不同频率和压力幅值的正弦波压力输出, 进而获得频率可调、应力幅值可调的薄膜动态应力波.

### 4.4.2 $\omega(t)$ 、 $r(t)$ 按一定的规律变化

理论上讲, 通过编程预先设定  $\omega(t)$ 、 $r(t)$  的变化规律, 当  $\omega(t)$ 、 $r(t)$  按一定的规律变化时, 可以在一定范围内, 使液压缸输出任意可变的压力.

动态压力发生器输出的压力, 经压力调节器后由压力分路器分别送往各培养室, 在培养室中, 液体压力传递给硅胶弹性薄膜并转换为弹性膜的动态应变和动态张应力.

## 5 结束语

按上述方案和设计思想构建了膜式变应力波细胞动态张应力试验系统是典型的机、电、液一体化设计的产物, 经过试验验证, 该系统完全达到了要求的技术和性能指标, 有足够的精度, 除了在细胞应力应变试验中提供应力源之外, 还可以用于动态压力校准的标准压力源. 该系统既具有“膜式细胞加载装置”的优点, 又可对生物膜施加静压力, 且能在同一时段对来自同一应力源的多个细胞样本进行实验研究. 该系统结构简单、成本低廉, 调控方便, 功能齐全, 能满足多种类型的细胞应力实验的要求. 此外, 如果从经济的角度考虑, 该系统可以拆掉两轴连动的伺服单片机控制的闭环控制、驱动系统, 代之以手动调节和交流调速器, 将更节约成本.

## 参考文献:

- [1] BURCE CRAWFORD. Cloned Pigmented Retinal Epithelium: the Role of Microfilaments in the Differentiation of Cell Shape[J]. *J Cell Biol*, 1979, 81(4): 301 - 315.
- [2] PREKERIS R, MAYHEW M W, COOPER J B, et al. Indentification and Localization of an Actin-binding Motif that is Unique to the Epsilon Isoform of Protein Kinase C and Participates in the Regulation of Synaptic Function[J]. *J Cell Biol*, 1996, 132(12): 77 - 90.
- [3] CANTIELLO H F. Role of the Actin Cytoskeleton on Epithelial  $\text{Na}^+$  Channel Regulation[J]. *Kidney Int*, 1995, 48(4): 970 - 984.
- [4] SILKE B P, JAMES P B, NING WANG. Cytoskeletal Mechanics in Confluent Epithelial Cell Probed Through Integrins and E-cadherins[J]. *Am J Physiol*, 1997, 272(41): 1 654 - 1 663.
- [5] 周继祥. 张应力对人牙周膜成纤维细胞增殖和胶原纤维合成量影响的研究[D]. 第四军医大学, 2002.
- [6] MATSUDA N, YOKOYAMA K, TAKESHITA S A, et al. Role of Epidermal Growth Factor and its Receptor in Mechanical Stress-induced Differentiation of Human Periodontal Ligament Cell in Vitro[J]. *Arch Oral Biol*, 1998, 43(3): 987 - 997.
- [7] YAMAGUCHI M, SHIMIZU N, SHIBATA Y, et al. Effect of Different Magnitudes of Tension Force on Alkaline Phosphatase Activity in Periodontal Ligament Cell[J]. *J Dent Res*, 1996, 75(3): 889 - 894.
- [8] DOLCE C, KINNIBURGH A J, DZIAK R. Immediate Early-gene Induction in Rat Osteoblastic Cell After Mechanical Deformation[J]. *Arch Oral Biol*, 1996, 41(4): 1 101 - 1 118.
- [9] 郭庆鼎. 交流控制系统[M]. 北京: 机械工业出版社, 1999.
- [10] 张毅刚. 单片机应用设计[M]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学出版社, 1997.
- [11] 余永权. 单片机应用系统的功率接口技术[M]. 北京: 北京航空航天大学出版社, 1992.
- [12] 何存兴. 液压传动与气压传动[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2000.

## Creation of an Experimental System for Testing the Dynamic Tensile Stress of Cells Using Membrane Variable Stress Wave

YU Yu<sup>1</sup>, QIN Shu-ren<sup>2</sup>, DENG Zhi-pin<sup>1</sup>, ZHU Wei-bing<sup>1</sup>, ZHOU Ji-xiang<sup>3</sup>

(1. College of Mechanical Engineering, Xihua University, Chengdu 610039, China;

2. College of Mechanical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China;

3. Third Military Medical University, Chongqing 400030, China)

**Abstract:** The constitution, design ideas and working principles of the DDC experimental system for testing dynamic tensile stress of outside body cell using membrane variable stress wave are discussed in detail. A new design measure is put forward, i. e. using airtight liquid for transferring pressure, and a space mechanism which is made up of two moveable linking axes and controlled by DDC for producing dynamic tensile stress with variable stress wave. The space mechanism is made up of two moveable linking axes, the first axis is controlled by an alternative current servo system, at the same time it drives the modulating disc, and its rotation velocity is uniform and adjustable, so the rotating velocity of the modulating disc can be controlled. Second, the hydraulic pressure worktable is driven by step electric motor. By dynamically changing the relative position of the modulating disc and the worktable, the journey of the piston in hydraulic pressure vat can be changed accordingly. The resultant motion of the modulating disc rotation and the radial direction relative movement of the piston can create liquid pressure with variable frequency and amplitude range, and the pressure can be changed into membrane tensile stress with variable frequency and pressure amplitude range using pressure fine tuning, and multi-path disporting pressure. The system is proved to be simple, reliable, economic and controlled expediently by the experiment conducted.

**Key words:** cell stress experiment; dynamic stress wave; stress generator; DDC stress modulation; membrane stress wave