



论文

红细胞在微血管狭窄处的力学行为

张治国^{①②}, 张锡文^{②*}^① 大连理工大学, 工业装备结构分析国家重点实验室, 大连 116024;^② 清华大学航天航空学院, 北京 100084

* 联系人, E-mail: zhangxiw@tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2009-08-21; 接受日期: 2010-02-22

国家自然科学基金(批准号: 10672090)和国家高技术研究发展计划(批准号: 2006AA02Z4E8)资助项目

摘要 红细胞的流变能力在整个人体微循环系统中至关重要. 本文采用有限元法结合动网格技术, 对红细胞穿越微血管狭窄处的过程进行了计算机数值模拟. 研究对象包括血浆、红细胞膜、细胞质及微血管狭窄处. 模拟涉及了血浆、细胞质与红细胞膜之间的流固耦合作用以及红细胞膜与微血管狭窄处的接触问题. 结果表明, 红细胞穿越微血管狭窄处的能力受血浆流速与红细胞表面积-体积比的影响较为显著, 且在保持血浆流速不变的条件下, 升高的血浆黏度在一定范围内有助于红细胞穿越微血管狭窄处. 由此认为, 病理状态下微循环内血液流变能力的降低在很大程度上归因于白细胞的增多, 进而引发红细胞的聚集及血液结构的改变. 本研究作为血液流变学的基础研究, 目的在于为临床血液流变学提供一定的理论基础.

关键词红细胞
动网格
引导-跟随对
流变能力
流固耦合

众所周知, 红细胞主要负责为人体的器官组织输送氧气及营养物质, 同时将二氧化碳等代谢产物排出体外. 在人体动脉系统中, 红细胞的比容约为 40%, 微血管中略低于此值^[1,2]. 因此, 红细胞的生物力学行为对微循环至关重要^[3,4]. 在过去的 10 年中, 为了更加深入地了解红细胞的生物力学行为, 科研人员进行了大量的实验及数值模拟研究^[5~26].

红细胞由呈液态的细胞质及具有黏弹性的细胞膜所组成, 通常认为红细胞的变形能力由细胞膜的柔韧性所决定. 因此, 分别从单细胞及多细胞两个层面展开了针对红细胞膜流变特性的实验研究, 其中单细胞膜的测量方法主要包括: 微量吸管法^[5]、光镊法^[6,7]以及高频电子变形测试法^[8]等. 实验过程中红细胞均承受大变形及静态载荷的作用, 研究结果有助于更加深入地理解发生在人体器官组织中的红细

胞聚集现象.

红细胞的变形能力将直接影响到血液的流变特性、细胞结构以及其在毛细血管中的运动, 进而影响到整个微循环. 鉴于红细胞在微血管中运动和变形的复杂性, 计算机数值模拟的引入为红细胞力学行为的定量化研究提供了除实验外的又一非常有效的研究手段. Evans^[5], Fung^[9], Keller 和 Skalak^[10]及 Kennedy 等人^[11]对红细胞在毛细血管内相对简化的轴对称模型进行了一系列的理论研究, 结果表明, 红细胞的变形能力与其细胞膜的力学属性直接相关, 且双凹面圆盘状的外形使其更易变形为各种形状. 近年来, 随着各种数值计算方法的改进, 研究的问题也越来越复杂, 模型常常综合了细胞的变形因素、血液的流动因素以及细胞膜的力学因素等. 目前主要的数值方法包括: 边界元法^[12~15]、有限元法^[16~18]、浸

没边界法^[19,20]以及摄动法^[21,22]等。最近, Toru 等人^[23]采用格子波尔兹曼法(LBM)对微血管分叉处的红细胞流动进行了计算机的数值模拟, 研究中红细胞被视为脂质封装模型, 内含血红素。目前为止, 大部分的研究主要集中于红细胞在常态微血管内的运动(图 1(A)), 而很少有关于红细胞穿越微血管狭窄处的研究, 此类研究可以提供更为清晰的红细胞变形过程, 同时也更便于针对人体内微循环的流变特性加以评估。鉴于此, 本文特针对单个红细胞在微血管狭窄处的力学行为进行了计算机的数值模拟(图 1(B))。

红细胞的变形能力直接决定了其能否穿越微血管的狭窄处, 是调节血液流变特性的重要因素, 在生理学方面具有重要的意义^[24-26]。与之相关的影响因素主要包括以下几个方面: 细胞质与血浆的黏度比、红细胞的表面积-体积比、血流的平均雷诺数以及细胞膜的材料系数等。本文特采用有限元法结合动网格技术针对单个红细胞穿越微血管狭窄处的过程进行了计算机数值模拟, 定量地分析了红细胞的力学行为, 以期临床血液流变学提供一定的理论基础。

1 数值模拟

1.1 基本假定

图 2(A)所示为单个红细胞穿越微血管狭窄处的轴对称示意图, 其中微血管的直径和长度分别为 10

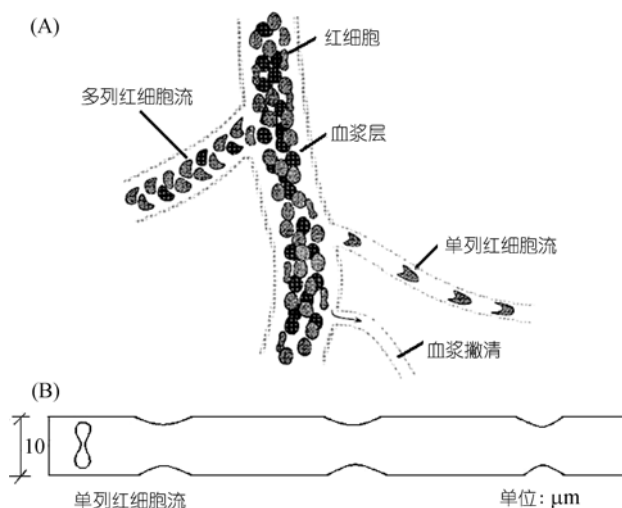


图 1

(A) 红细胞在人体微循环中的流动示意图; (B) 单列红细胞运动

与 158 μm . 红细胞视为双凹面圆盘形, 其径向和轴向的直径分别为 8 和 1 μm .

血管壁视为刚性壁面, 血浆视为各向同性且不可压缩的黏性牛顿流体, 其黏度 $\mu=1.2 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 密度 $\rho=1050 \text{ kg/m}^3$;

红细胞膜视为黏弹性体, 厚度 0.1 μm ;

考虑细胞质、细胞膜以及血浆之间的流固耦合作用;

在红细胞膜与微血管狭窄处之间定义接触对;

由于细胞膜承受大应变, 所以流体区域采用 ALE 网格。

1.2 理论模型

(i) 控制方程。数值模拟将基于定常状态下的黏性、不可压缩流的 Navier-Stokes 方程, 其在轴对称柱坐标系下 (x, y) 可描述为:

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} - \frac{1}{y} \frac{\partial \psi}{\partial y} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial y^2} = y\eta, \quad (1)$$

$$\frac{\partial u\eta}{\partial x} + \frac{\partial v\eta}{\partial y} = \frac{2}{\text{Re}} \left[\frac{\partial^2 \eta}{\partial x^2} + \frac{1}{y} \frac{\partial}{\partial y} \left(y \frac{\partial \eta}{\partial y} \right) - \frac{\eta}{y^2} \right], \quad (2)$$

其中, ψ 和 η 分别为无量纲化的流函数与涡函数, Re 为血流的平均雷诺数。

(ii) 边界条件。图 2(B)所示为数值模拟中所采用的动网格及边界条件。流场区域的边界条件定义如下: 入口处的平均血液流速 $\bar{U}=10 \mu\text{m/s}$ ^[27]; 零压力出口边界条件; 无滑移壁面边界条件。流、固体区域采用直接双向耦合方式, 且在接触面上需满足如下动力学条件: 流、固体的位移必须一致, 即 $d_t=d_s$; 流、固体的应力必须平衡, 即 $n \cdot \tau_t = n \cdot \tau_s$; 满足无滑移条件: $\underline{v}=d_s$ 。式中 d_t 和 d_s 分别为流、固体区域的位移, τ_t 和 τ_s 分别为流、固体区域的应力, n 和 $\underline{v}$ 分别为流固体接触面上的法向向量及血液流速。

(iii) 红细胞膜的力学模型。红细胞膜首先被视为超弹性体, 即在有限的变形范围内可以完全恢复原状, 许多聚合物均属于此类物体。目前, 在研究细胞膜超弹性行为中广泛采用的数值模型是 Mooney-Rivlin 法则, 其本构关系表达如下:

$$W = C_1(\bar{I}_1 - 3) + C_2(\bar{I}_2 - 3), \quad (3)$$

式中, W 为应变能函数, $\bar{I}_1$ 和 $\bar{I}_2$ 分别为指针张量偏

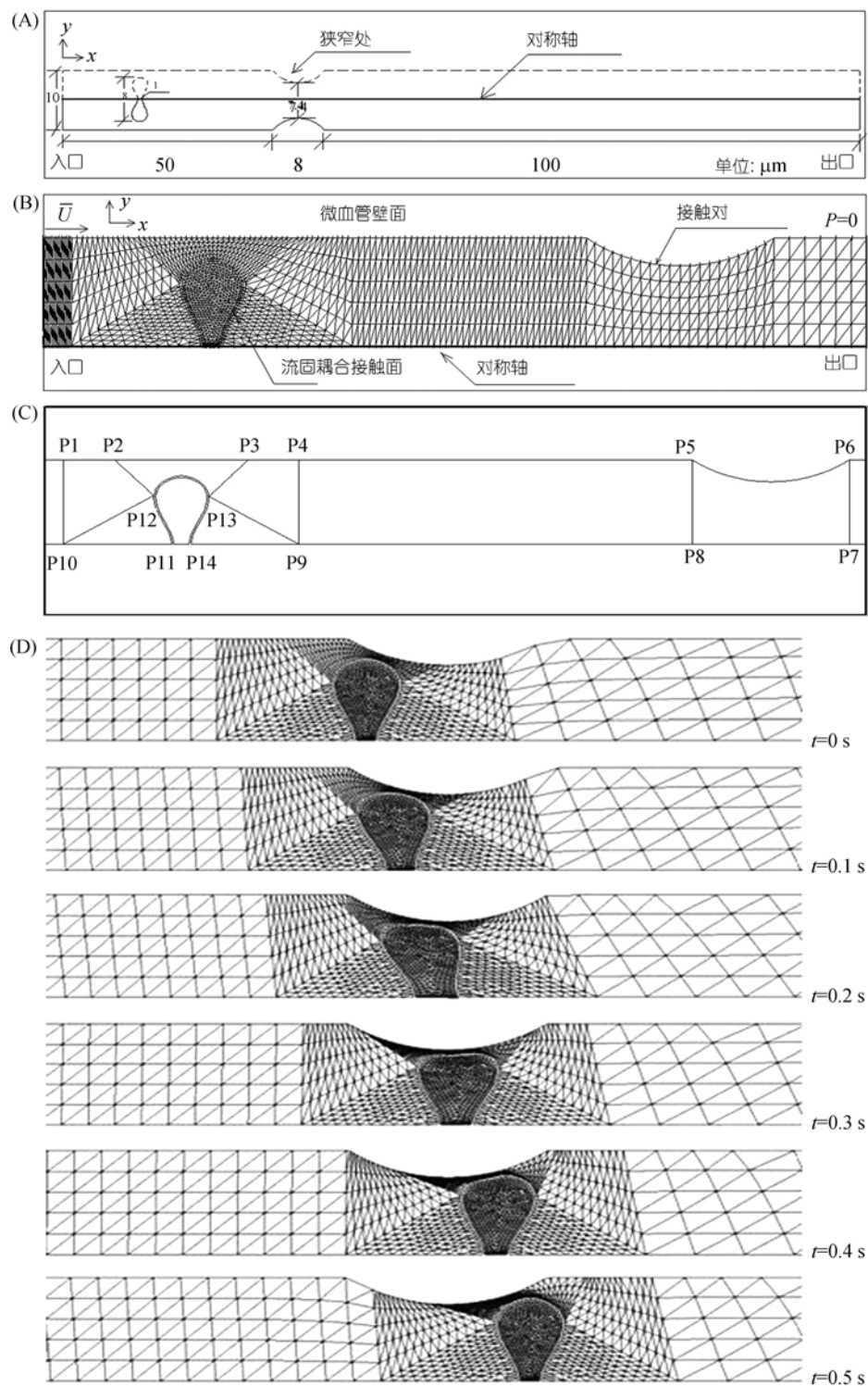


图 2

(A) 轴对称模型，包括红细胞及微血管的尺寸(狭窄度 26%)；(B) 计算域的动网格及边界条件，考虑到模型的对称性，只对其一半做求解，包括 3642 个九节点轴对称的三角形单元， $\bar{U}$ 代表平均入口流速；(C) P1~P10 为跟随点，P11~P14 为引导点；(D) 单个红细胞在穿越微血管狭窄处时的动网格变化情况($\lambda=2.0$, $\beta=0.5$, $E=4.2 \times 10^4$ Pa)

离分量的一、二阶不变量, C_1 和 C_2 为材料常数. 若 $C_2=0$, 则式(4)将成为 Neo-Hookean 材料的本构关系式. 此外, 本研究采用体积模量 k 来描述细胞膜的可压缩性, 其在平面应变以及轴对称问题分析中的表达式如下:

$$k = \frac{2(C_1 + C_2)}{(1-2\nu)} = \frac{E}{3(1-2\nu)}, \quad (4)$$

式中, E 和 ν 分别为细胞膜的弹性模量及泊松比, 为了避免数值奇异点的出现, ν 值选取 0.499. 弹性模量 E 的变化范围根据 Rotsch 等人^[28]和 Hofmann 等人^[29]的实验结果选取 $3.0 \times 10^4 \sim 5.4 \times 10^4$ Pa 之间. 为进一步研究材料常数 C_1 和 C_2 的影响, 研究中引入材料系数 β ^[17], 定义如下:

$$\beta = \frac{C_2}{C_1}. \quad (5)$$

进而 C_1 和 C_2 可以表述如下:

$$C_1 = \frac{E}{6(1+\beta)}, \quad (6)$$

$$C_2 = \frac{E\beta}{6(1+\beta)}, \quad (7)$$

式中, β 的取值范围 0~0.5.

鉴于红细胞膜的黏弹性属性, 特在 Mooney-Rivlin 超弹性模型中加入黏性阻尼项, 其一维等效模型如图 3 所示, 如同一个多链的广义 Maxwell 模型. 图中, 每一个链采用 α 标记, 弹簧 E^α 等效于模型的弹性劲度. 每个链均包含两部分: 弹性项 E^α 以及黏性阻尼项 η^α , 因此每个链的应变是弹性应变 g^α 与黏性阻尼应变 Γ^α 之和, 整个模型的表现应力定义如下:

$$\sigma = \sigma^\infty + \sum_{\alpha} q^\alpha, \quad (8)$$

式中, 弹性应力项 $\sigma^\infty = E^\infty e$, 每个链的应力项 $q^\alpha = E^\alpha g^\alpha = \eta^\alpha \Gamma^\alpha$. 若定义 $\tau^\alpha = \eta^\alpha / E^\alpha$ 且假定 $\beta^\alpha = E^\alpha / E$, 则有:

$$q^\alpha + \frac{1}{\tau^\alpha} q^\alpha = \beta^\alpha \sigma^\infty, \quad (9)$$

鉴于红细胞膜的属性, 式中 τ^α 和 β^α 分别取值 0.25 和 0.

(iv) 红细胞形状的定义. 为研究几何形状对红细胞变形能力的影响, 选取 3 种不同形状的红细胞加以研究, 包括双凹面圆盘形(正常形状)、球形以及椭圆形(形态异常).

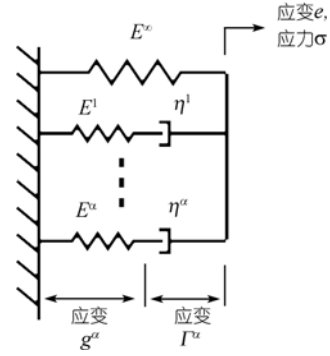


图3 黏弹性体的一维等效模型

双凹面圆盘形采用 Evans 和 Fung^[30]所提出的经验曲线, 表达式如下:

$$\bar{y} = 0.5 \left[1 - \bar{x}^2 \right]^{1/2} \cdot (C_0 + C_1 \bar{x}^2 + C_2 \bar{x}^4), \quad (-1 \leq \bar{x} \leq 1), \quad (10)$$

式中, $C_0=0.207161$, $C_1=2.002558$, $C_2=1.122762$.

1.3 求解方法

本文采用动网格技术对红细胞穿越微血管狭窄处的过程进行了计算机数值模拟, 该技术适用于具有移动边界条件的问题, 如移动壁面、自由表面、流体-流体界面以及最常见的流固耦合界面. 本数值模型中, 在红细胞膜与血浆流及细胞质之间的接触面上均出现了移动边界条件, 节点位移由结构的位移所决定. 边界节点的运动随边界几何形状的变化而变化, 但流体内部节点的运动却较为随意. 因此, 为了保证网格的质量, 需要对内部节点的运动加以控制, 计算中是通过求解拉普拉斯方程来实现的:

$$\nabla^2 \Delta d = 0, \quad (11)$$

式中, Δd 为节点的位移增量. 方程将基于最新的节点位置或是最初的节点位置采用有限元法加以求解.

实践表明, 通过拉普拉斯方程的求解, 也很难保证网格的有效性, 即使求解域较为简单. 典型例子如图 4(A)所示, 在点 2 固定的情况下, 点 1 的运动将使整个单元发生倾斜. 在穿越微血管狭窄处的过程中, 红细胞将承受大应变及大位移, 其网格质量将很难保证. 为此, 特在求解过程中引入引导-跟随点的概念. 引导点一般定义在物理移动边界条件上, 其位移由移动边界所决定, 而跟随点的位移则由引导点所

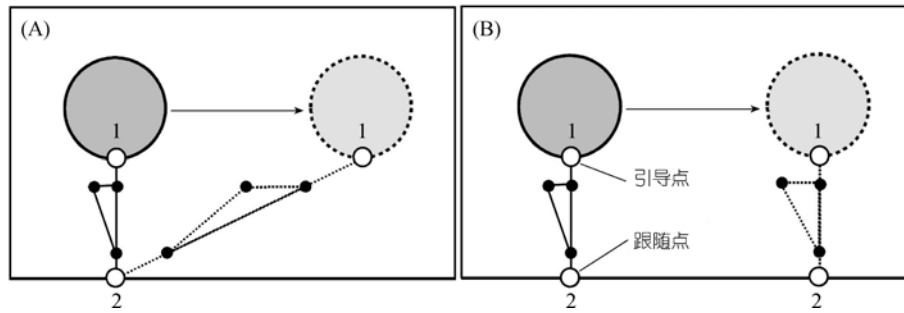


图 4 移动边界上的单元

(A) 扭曲单元; (B) 采用引导-跟随对的未扭曲单元

决定. 图 4(B)所示为采用引导-跟随对修正后的单元情形, 定义点 1 为引导点, 点 2 为跟随点, 由于点 2 跟随点 1 运动, 因此单元不会发生较大的倾斜, 网格质量可以得到保证.

当跟随点不在求解域的边界上时, 其运动完全由引导点所决定:

$$\Delta d^f = C \Delta d^l, \quad (12)$$

上标 l 和 f 分别代表引导点与跟随点, C 为常数, 默认值为 1.0; 而当跟随点位于求解域的边界上时, 其运动将必须始终在边界上, 控制方程如下:

$$\Delta d^f = C \Delta d^l \cdot (I - nn), \quad (13)$$

式中, n 为边界上的局部法向量. 图 2(C), (D)所示为本研究中所定义的引导-跟随对以及求解域网格在计算过程中的变化情况.

2 结果

本文采用有限元法结合动网格技术针对常态与病态红细胞穿越微血管狭窄处的过程进行了计算机数值模拟. 为了定量描述红细胞的变形能力, 特引入 2 个变量: 变形指数(DI)以及无量纲化的变形时间(T). 本节将详细讨论与红细胞变形能力相关的影响因素, 如血流的平均雷诺数、细胞质与血浆的黏度比、细胞膜的材料系数以及红细胞的表面积-体积比.

变形指数(DI)的定义如图 5 所示^[31].

无量纲化的变形时间(T)定义为: t/t_s , 其中 t_s 为特定情形下球形红细胞穿越微血管狭窄处所需的时间 ($\lambda=1.0$, $\beta=0.5$, $E=4.2 \times 10^4$ Pa), 单位 s; t 为当前情形下

红细胞穿越微血管狭窄处所需的时间, 单位: s.

2.1 雷诺数(Re)的影响

数值模拟在保持血浆黏度 $\mu=1.2$ mPa·s 以及细胞膜弹性模量 $E=4.2 \times 10^4$ Pa 不变的条件下, 通过改变 Re 的数值来研究平均雷诺数对红细胞变形能力的影响, 变化范围: $1.5 \times 10^{-5} \sim 6.0 \times 10^{-5}$. 如图 6 所示, 最大变形指数(DI)_{Max} 随雷诺数的升高而升高, 而红细胞通过微血管狭窄处所需的无量纲化变形时间(T)随雷诺数的升高而降低. 该结果表明, 提高血液流速将有助于促进微循环, 进而改善氧气及营养物质对人体

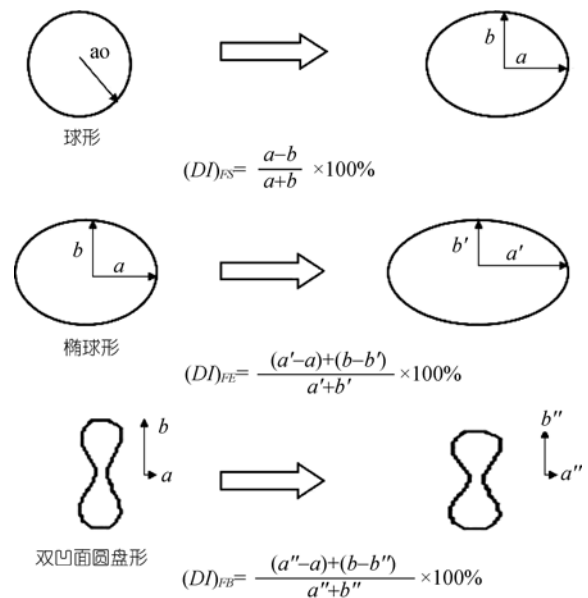


图 5 红细胞变形指数的定义

包括球形、椭球形及双凹面圆盘形

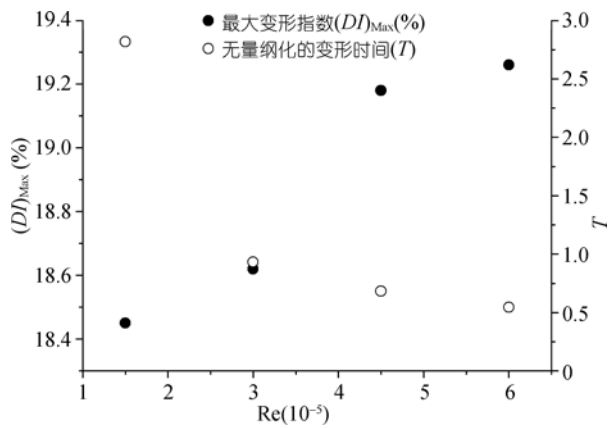


图 6 最大变形指数 $(DI)_{\text{Max}}$ 与无量纲化的变形时间 (T) 随雷诺数 (Re) 的变化分布图

组织器官的供应;反之,病理状态下升高的血浆黏度将会降低血液流速,进而影响到人体微循环。

2.2 红细胞表面积-体积比 (ϕ) 的影响

红细胞的表面积-体积比 $\phi=S/V$ (S 与 V 分别为红细胞的表面积与体积, ϕ 的单位: $\mu\text{m}^2/\mu\text{m}^3$)。实验结果显示,表面积-体积比是红细胞静态变形下的重要决定因素之一^[32,33]。本文针对不同形状的红细胞(即不同的表面积-体积比, ϕ 值的变化范围为 0.65~5.01, 图

7)穿越微血管狭窄处的过程进行了计算机数值模拟,以研究表面积-体积比对红细胞动态变形的影响。图 8 和 9 所示为数值模拟结果,最大变形指数 $(DI)_{\text{Max}}$ 随表面积-体积比 ϕ 值的升高而升高,而红细胞通过微血管狭窄处所需的无量纲化变形时间 (T) 随 ϕ 值的升高而降低。鉴于双凹面圆盘形的红细胞对应最高的 ϕ 值(5.01),最大的变形指数以及最短的通过时间,因此常态下的双凹面圆盘形有可能是红细胞的最佳形状,其他非常态下的形状如球形及椭球形均不利于红细胞在微血管中的运动。

2.3 红细胞膜材料系数 $(E$ 和 $\beta)$ 的影响

为研究细胞膜属性对红细胞变形能力的影响,本文针对不同的细胞膜材料属性(弹性模量 E 及系数 β)进行了一系列的数值模拟。图 10 所示为弹性模量 E 对红细胞变形能力的影响,计算过程中保持 $\beta=0.5$ 不变,改变 E 值,范围在 $2.4\times 10^4\text{ Pa}$ ~ $5.4\times 10^4\text{ Pa}$ 。结果表明,弹性模量 E 值越高,对应的红细胞最大变形指数 $(DI)_{\text{Max}}$ 越低,同时红细胞通过微血管狭窄处所需的无量纲化变形时间 (T) 越长。图 11 所示为材料系数 β 对红细胞变形能力的影响,计算过程中保持 $E=4.2\times 10^4\text{ Pa}$ 不变,改变 β 值,范围在 0.1~0.5。可见,

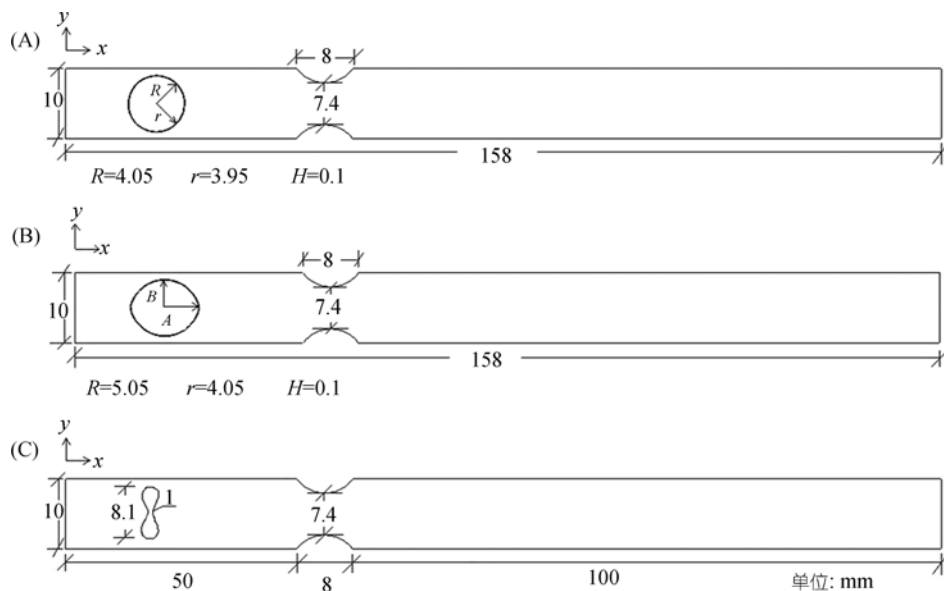


图 7 球形、椭球形及双凹面圆盘形红细胞在微血管中的流动示意图

β 值越高, 对应的红细胞最大变形指数(DI)_{Max}也越高, 同时红细胞通过微血管狭窄处所需的无量纲化变形时间(T)越短。

2.4 细胞质与血浆黏度比(λ)的影响

黏度比 $\lambda=\mu_c/\mu_p$, 其中 μ_c 与 μ_p 分别为细胞质与血浆的黏度。大量实验表明, 悬浮于高黏度的葡聚糖溶液或缓冲悬浮培养基中的红细胞一般具有较低的 λ 值, 通常低于 1.0, 而悬浮于血浆中的红细胞一般具有较高的 λ 值, 通常介于 5.0~10.0^[13,34,35]。因此, 本研究在保持细胞质黏度 $\mu_c=6.0$ mPa·s 不变的情况下, 改变血

浆的黏度, 变化范围介于 1.2~6.0 mPa·s 之间, 相应的黏度比 λ 值介于 1.0~5.0 之间, 这样同时覆盖了实验及临床研究的范围^[36]。如图 12 所示, 红细胞的 DI 随着 λ 值的升高而降低, 同时红细胞通过微血管狭窄处所需的无量纲化变形时间(T)随着 λ 值的升高而升高。

3 讨论

在人体的血液循环系统中, 大血管只占小部分, 而直径与红细胞相当的微血管的数目却高达 10 亿之

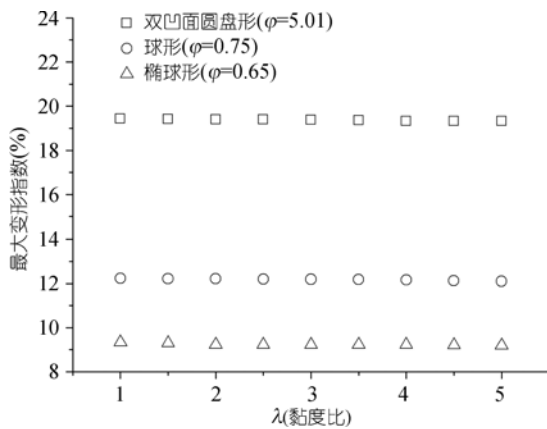


图 8 不同形状(即 ϕ 值)红细胞的 $(DI)_{Max}$ 随细胞质-血浆黏度比 λ 的变化图

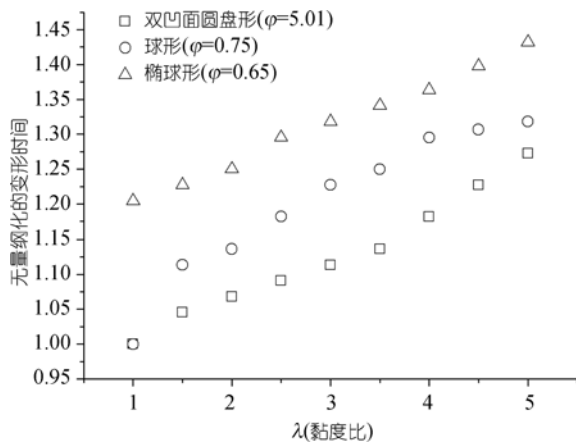


图 9 不同形状(即 ϕ 值)红细胞的无量纲化变形时间(T)随细胞质-血浆黏度比 λ 的变化图

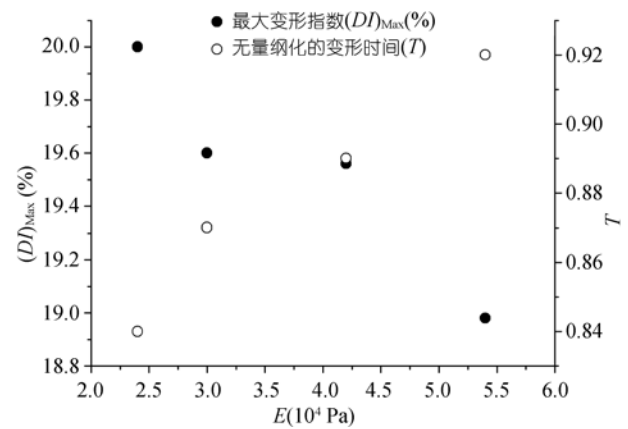


图 10 最大变形指数(DI)_{Max}与无量纲化变形时间(T)随细胞膜弹性模量(E)的变化分布图

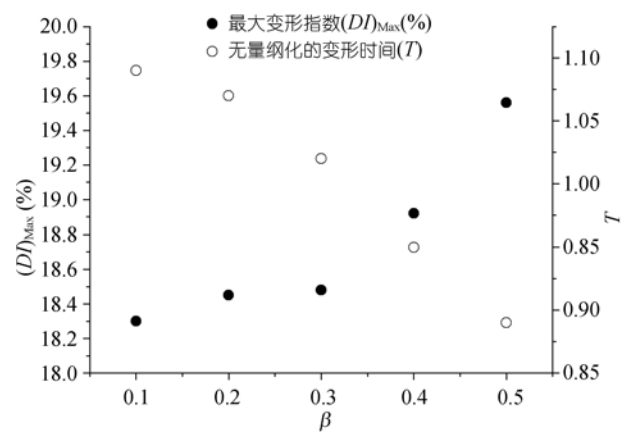


图 11 最大变形指数(DI)_{Max}与无量纲化变形时间(T)随细胞膜材料系数(β)的变化分布图

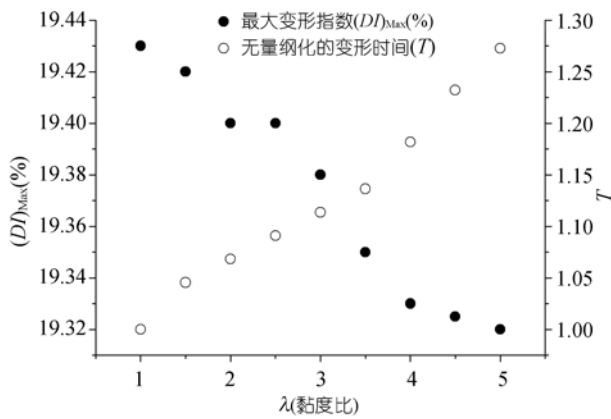


图 12 最大变形指数 $(DI)_{Max}$ 与无量纲化变形时间 (T) 随黏度比 (λ) 的变化分布图

巨。在这些微血管中,红细胞的流变能力对整个流场具有极其重要的影响,即使发生轻微地下降,也可能使整个微血管内的血流急剧地减少。红细胞流变能力的降低进一步又会减弱微循环,最终造成人体组织器官的缺氧。这一问题若发生在人体的某些重要部位(如大脑),其后果将难以想象。Dondorp^[37]针对恶性疟疾病因进行的逻辑回归分析显示,红细胞的变形能力是唯一能够有效预测该病死亡率的因素,其重要性要远高于血浆乳酸值等其他临床参数。

鉴于红细胞变形能力的重要性,特采用有限元法结合动网格技术对单个红细胞穿越微血管狭窄处的过程进行了计算机数值模拟,以研究与红细胞变形能力相关的影响因素,如红细胞的表面积-体积比、

细胞质与血浆之间的黏度比、血流的平均雷诺数以及细胞膜的材料系数等。尽管真实的人体微循环中包含了更为复杂的白细胞及多红细胞的运动,但限于目前的数值方法,本模型考虑的问题还是较为全面的。相信随着计算机数值方法的不断发展,针对人体微循环的直接数值模拟将会很快实现。

对于身患疟疾或糖尿病性肾病变的患者来说,升高的全血黏度将会降低微循环内的血液流速,进而影响到红细胞的流变能力,这与本实验数值模拟结果一致(图 6)。计算结果同时显示,在相同的血液流速下,红细胞穿越微血管狭窄处所需的时间随血浆黏度的升高而显著减少。这与 Secomb 和 Hsu^[38]的观点不同,他们认为悬浮培养基黏度的升高对于细胞膜穿越变形所需时间的影响并不明显。因此认为,病理状态下微循环内血液流变能力的降低在很大程度上归因于白细胞的增多,进而引发红细胞的聚集以及血液结构的改变。

本研究表明,微血管狭窄处若发生镰刀形红细胞的聚集将有可能导致红细胞的集聚以及黏连,进而减弱微循环,造成微血管的阻塞。此外,降低的血液流速还会减小微血管的壁面剪切应力,延长致动脉粥样脂质在血管壁面的沉积时间,进一步有可能会造成血栓在此处的形成。众所周知,在人体的血液循环系统内若发生栓塞,其后果将非常严重,有可能会发生心脏病、脑中风及其他心血管疾病^[36]。显而易见,开发能够改善微循环内红细胞流变特性的药物将是未来医学发展的一个非常有前途的领域。

参考文献

- 1 Secomb T W, Hsu R, Pries A R. A model for red blood cell motion in glycocalyx-lined capillaries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1998, 274: 1016—1022
- 2 Secomb T W, Hsu R, Pries A R. Motion of red blood cells in a capillary with an endothelial surface layer: effect of flow velocity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281: 629—636
- 3 Dong C, Lei X X. Biomechanics of cell rolling: shear flow, cell-surface adhesion, and cell deformability. *J Biomech*, 2000, 33: 35—43
- 4 Lei X, Lawrence M R, Dong C. Influence of cell deformation on leucocyte rolling adhesion in shear flow. *J Biomech Eng*, 1999, 121: 636—643
- 5 Evans E A. New membrane concept applied to the analysis of fluid shear and micropipette-deformed red blood cells. *J Biophys*, 1973, 13: 941—954
- 6 Henon S, Lenormand G, Richert A. A new determination of the shear modulus of the human erythrocyte membrane using optical tweezers. *J*

- Biophys, 1999, 76: 1145—1151
- 7 Bronkhorst P J H, Streekstra G J, Grimbergen J. A new method to study shape recovery of red blood cells using multiple optical trapping. *J Biophys*, 1995, 69: 1666—1673
 - 8 Engelhardt H, Sackmann E. On the measurement of shear elastic moduli and viscosities of erythrocyte plasma membranes by transient deformation in high frequency electric fields. *J Biophys*, 1988, 54: 495—508
 - 9 Fung Y C. Stochastic flow in capillary blood vessels. *Microvas Res*, 1973, 5: 34—49
 - 10 Keller S R, Skalak R. Motion of a tank-treading ellipsoidal particle in a shear flow. *J Fluid Mech*, 1982, 120: 27—47
 - 11 Kennedy M, Pozrikidis C, Skalak R, et al. Motion and deformation of liquid drops, and the rheology of dilute emulsions in shear flow. *Comput Fluids*, 1994, 23: 251—278
 - 12 Zhou H, Pozrikidis C. Deformation of liquid capsules with incompressible interfaces in simple shear flow. *J Fluid Mech*, 1995, 283: 175—200
 - 13 Ramanujan S, Pozrikidis C. Deformation of liquid capsules enclosed by elastic membranes in simple shear flow: large deformations and the effect of capsule viscosity. *J Fluid Mech*, 1998, 361: 117—143
 - 14 Cristini V, Blawdziewicz J, Loewenberg M. An adaptive mesh algorithm for evolving surfaces: simulations of drop breakup and coalescence. *J Comput Phys*, 2001, 168: 445—463
 - 15 Pozrikidis C. Numerical simulation of the flow-induced deformation of red blood cells. *Ann Biomed Eng*, 2003, 31: 1194—1205
 - 16 Sugihara M, Niimi H. Numerical approach to the motion of a red blood cell in Couette flow. *Biorheology*, 1984, 21: 735—749
 - 17 Li C, Liu Y P, Liu K K. A parameter study of the material properties in the vesicle-fluid interaction. *Comput Mater Sci*, 2004, 30: 504—510
 - 18 Chee C Y, Lee H P, Lu C. Using 3D fluid-structure interaction model to analyse the biomechanical properties of erythrocyte. *Phys Lett A*, 2008, 372: 1357—1362
 - 19 Eggleton C D, Popel A S. Large deformation of red blood cell ghosts in a simple shear flow. *Physics of Fluids*, 1998, 10: 1834—1845
 - 20 Prosenjit B. Mesoscale simulation of blood flow in small vessels. *Biophys J*, 2007, 92: 1858—1877
 - 21 Barthes-Biesel D. Motion of a spherical microcapsule freely suspended in a linear shear flow. *J Fluid Mech*, 1980, 100: 831—853
 - 22 Barthes-Biesel D, Rallison J M. The time-dependent deformation of a capsule freely suspended in a linear shear flow. *J Fluid Mech*, 1981, 113: 251—267
 - 23 Toru H, Shouko T, Takeshi M. Numerical study on flows of red blood cells with liposome-encapsulated hemoglobin at microvascular bifurcation. *J Biomech Eng*, 2008, 130: 110141—110146
 - 24 Weed R I. The importance of erythrocyte deformability. *Am J Med*, 1970, 49: 147—150
 - 25 Chien S. Haemorheology in disease: pathophysiological significance and therapeutic implications. *Clin Hemorheol*, 1981, 1: 419—442
 - 26 Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu Rev Physiol*, 1987, 49: 177—192
 - 27 Liu Q, Mirc D, Fu B. Mechanical Mechanisms for Thrombosis in Microvessels. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, Annual International Conference of the IEEE*. New York, 2001: 173—174
 - 28 Rotsch C, Jacobson K, Radmacher M. Dimensional and mechanical dynamics of active and stable edges in motile fibroblasts investigated by using atomic force microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 921—926
 - 29 Hofmann U G, Rotsch C, Parak W J. Investigating the Cytoskeleton of Chicken Cardiocytes with the Atomic Force Microscope. *J Struct Biol*, 1997, 119: 84—91
 - 30 Evans E, Fung Y C. Improved measurements of the erythrocyte geometry. *Microvas Res*, 1972, 4: 335—347
 - 31 Liu X, Tang Z Y, Zeng Z, et al. The measurement of shear modulus and membrane surface viscosity of RBC membrane with Ektacytometry: a new technique. *Math Biosci*, 2007, 209: 190—204
 - 32 Linderkamp, Meiselman H J. Geometric, osmotic and membrane mechanical properties of density-separated human red cells. *Blood*, 1982, 59: 1121—1127

- 33 Mohandas N, Clark M R, Jacobs M S. Analysis of factors regulating erythrocyte deformability. *J Clin Invest*, 1980, 66: 563—573
- 34 Fischer T, Stohr-Liesen M, Schmid-Schonbein H. The red cell as a fluid droplet: tank tread-like motion of the human erythrocyte membrane in shear flow. *Science*, 1978, 202: 894—896
- 35 Schmid-Schonbein H, Wells R. Fluid drop-like transition of erythrocytes under shear. *Science*, 1969, 165: 288—291
- 36 Zhang Z G, Deng X Y, Fan Y B. The effects of recirculation flows on mass transfer from the arterial wall to flowing blood. *Asaio J*, 2008, 54: 37—43
- 37 Dondorp A M. Prognostic significance of reduced RBC deformability in severe falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, 57: 507—511
- 38 Secomb T W, Hsu R. Analysis of red blood cell motion through cylindrical micropores: effects of cell properties. *Biophys J*, 1996, 71: 1095—1101