

生物力学与人类健康分会场

S15

Session of Biomechanics and Human Health
莱芜厅 Laiwu Conf. Rm.

主席：陈维毅
Chair: Weiyi Chen



主席：齐颖新
Chair: Yingxin Qi



2019年11月16日 星期六 8:30-17:50

时间	演讲者姓名和单位	演讲题目
8:30-8:55	齐颖新 北京航空航天大学	小RNA调控的细胞核骨架蛋白在应力诱导血管重建中的作用
8:55-9:20	周 菁 北京大学	病理性机械牵张诱发静脉移植后血管代谢异常及内膜增厚
9:20-9:45	霍云龙 上海交通大学	心衰中的心肌动力学研究
9:45-10:10	季葆华 浙江大学	力学微环境对细胞群体极化、排列和迁移的影响
10:10-10:40		茶歇
10:40-10:55	欧阳明星 常州大学	细胞通过长程生物力感应诱导远距离的力学交流从而促进群体自组装
10:55-11:10	李 达 四川大学	B型主动脉夹层患者在胸主动脉内修复术后假腔血栓形成的预测因子分析
11:10-11:25	付 言 北京工业大学	肺血管阻力对一个半心室矫治术血液动力学影响的数值模拟
11:25-11:40	罗彦凤 重庆大学	形状记忆聚氨酯对细胞行为的生物力学调控
11:40-14:00		午餐
14:00-14:25	姜洪源 中国科学技术大学	纺锤体的力学生物学研究
14:25-14:50	王丽珍 北京航空航天大学	可降解植介入体生物材料降解动力学研究
14:50-15:15	徐 峰 西安交通大学	多尺度生物热-力-电耦合学
15:15-15:40	黄 棣 太原理工大学	纳米磷灰石在骨再生中的力学问题
15:40-16:10		茶歇
16:10-16:35	李 博 清华大学	生物软组织多场耦合力学
16:35-16:50	肖波涛 华南理工大学	生物被膜蛋白CsgA纳米纤维的单分子力学测量
16:50-17:05	王俊杰 温州医科大学	比较研究TPRK、FS-LASIK和SMILE三种屈光手术对角膜生物力学性能的影响
17:05-17:20	马云茹 奥克兰大学	基于核磁成像的OpenSim个体化肌骨多体动力模型及步态仿真
17:20-17:35	杨 洋 上海体育学院	跑姿再训练与鞋条件对下肢生物力学影响的研究
17:35-17:50	周恩泽 北京航空航天大学	颈椎前路椎体次全切手术中钛笼剪裁的生物力学研究



主席 陈维毅

Email: chenweiyi@tyut.edu.cn

教授 / 博士生导师，太原理工大学生物与医学工程学院院长。第九届中国生物医学工程学会 / 中国力学学会生物力学专委会主任委员。主要从事骨力学、眼力学研究。



主席 齐颖新

Email: qiynx@sjtu.edu.cn

教授 / 博士生导师，北京航空航天大学大学生物与医学工程学院院长。第九届中国生物医学工程学会 / 中国力学学会生物力学专委会副主任委员。2012 年获国家自然科学基金委优秀青年科学基金，2016 年获国家杰出青年科学基金。主要从事心血管力学生物学研究。



特邀演讲者 季葆华

Email: baohua.b.ji@gmail.com

浙江大学求是特聘教授，国家杰青，万人计划科技创新领军人才。现为力学学会理事，中国材料学会材料生物力学分会副主任委员。国家自然科学基金委优秀青年科学基金获得者（2010），长期从事生物材料、细胞与分子力学等领域的研究。



特邀演讲者 王丽珍

Email: lizhenwang@buaa.edu.cn

北京航空航天大学大学生物与医学工程学院教授 / 博导，生物力学与力生物学教育部重点实验室副主任，国家自然科学基金委优秀青年科学基金获得者（2018），北航青年拔尖人才。康复工程学会青年委员会副主任委员。



特邀演讲者 周菁

Email: jzhou@bjmu.edu.cn

北京大学医学部基础医学院特聘研究员 / 博士生导师，教育部分子心血管重点实验室独立研究员。国家自然科学基金委优秀青年科学基金获得者（2015）。主要从事心血管力学生物学研究。



特邀演讲者 霍云龙

Email: yhuo@pku.edu.cn

上海交通大学特聘副教授、博士生导师、青年千人计划获得者。Am J Physiol-Heart C 编委、Frontiers in Physiology 特邀副主编。主要从事心血管生物力学、微创诊断方法和介入医疗器械的研究。



特邀演讲者 徐峰

Email: fengxu@mail.xjtu.edu.cn

剑桥大学博士、哈佛医学院 / Harvard-MIT HST 博士后 / 研究员。西安交通大学“仿生工程与生物力学研究中心”主任。国家自然科学基金委优秀青年基金获得者。主要从事多尺度生物热-力-电耦合学研究。



特邀演讲者 李博

Email: libotp@163.com

清华大学航天航空学院生物力学与医学工程研究所副教授。2015 年入选中组部海外高层次人才引进计划，2019 年获得国家自然科学基金委优秀青年基金。主要从事生物软组织力学、细胞力学、软材料力学研究。



特邀演讲者 黄棣

Email: huangdi@tyut.edu.cn

工学博士，副教授 / 硕导，太原理工大学生物医学工程学院生物医学工程系主任，纳米生物材料与再生医学研究中心主任。主要从事生物材料及力学行为研究，在骨科相关生物材料研究。

S15-01

可降解植介入体生物材料降解动力学研究

王丽珍

北京航空航天大学生物与医学工程学院

Email: lizhenwang@buaa.edu.cn

镁合金及可降解类聚合物作为生物可降解材料具有良好的生物相容性和可降解特性，可降解类植入体已成为植入体的研究前沿热点。由于其潜在的应用包括血管支架、骨钉和骨板等，涵盖了心血管和外科等多个领域，被产业界广为关注。可降解植入体植入体内后处于复杂的生物力学环境。本课题组前期研究已发现可降解植入体降解速率与应力水平具有强相关性，即力学载荷对可降解类植入体降解行为的影响是研究和设计植入体的关键科学问题。本研究结合先进制造、生物制造技术定量化探索了可降解材料的降解动力学规律及植入体内后与宿主组织之间的相互作用规律，为植介入医疗器械设计与制造提供了理论基础。

Effect of Stress on Degradation of Biodegradable Materials

Lizhen Wang

Key laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education

Biodegradable devices have been developed and investigated as alternatives for the currently-used permanent cardiovascular stents or bone plate/screw. Biodegradable metals (magnesium alloys et al) are the most widely used degradable biomaterials in biomedical applications, including implantable orthopaedic fixation devices and cardiovascular stents. A number of studies focused on how physiological and biochemical environment in vivo significantly affects biodegradation process in previous studies. However, there are little studies focused on the effect of stresses on degradation process in view of biomechanics, which results in many challenges including non-uniform degradation, optimization of micro-structure and mechanical properties in the design of biodegradable implants. In this study, it is aimed to explore the relationship of stress and degradation after implanted into human body, which is useful to design biodegradable implants combined with in vivo and in vitro experiments, numerical simulation, additive manufacture and bio-printing. For example, auxetic structure with a negative Poisson's ratio would expand in the transverse direction when stretched, which might provide new insights into solving the loosening of screw after implanted. New novel design are also analyzed based on the 3D printing, which is important to achieve the better design of implantable biodegradable devices. It was concluded that stress play a key role in the degradation process. New models were developed to simulate the degradation process. And it is necessary to find the exact degradation parameters for dynamic loading in vivo. Novel design of 3D-printed auxetic screws were proposed to increase the fixation strength.

S15-02

小 RNA 调控的细胞核骨架蛋白在应力诱导血管重建中的作用

包晗

上海交通大学生命科学技术学院力学生物学研究所

Email: lizhenwang@buaa.edu.cn

高张应变诱导的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 异常增殖和凋亡在高血压血管重建发生发展中起重要作用。本研究揭示高血压大鼠颈总动脉细胞核骨架 (nuclear envelope, NE) 蛋白 Emerin 和 LaminA 表达水平明显降低，中膜 VSMCs 增殖和凋亡明显增加；生物信息学预测 miR-124-3p 能够靶向调控 NE；体外加载 15% 周期性张应变模拟高血压病理条件下 VSMCs 受到的张应力学刺激，miR-124-3p 表达升高，VSMCs 的 NE 表达明显降低，细胞增殖和凋亡明显增加，这一作用可被 miR-124-3p 的 inhibitor 所逆转；降低的 NE 能够调控 TP53、EP300、STAT1、MYC 等转录因子活性，进而调控 VSMCs 增殖和凋亡。研究提示，力学刺激通过调控 miR-124-3 负向调控 NE 蛋白 Emerin 和 LaminA，并通过调控与特异性转录因子启动子区域的结合调控转录因子活性，参与 VSMCs 增殖和凋亡功能调控和高血压血管重建。

Lamin A/C Negatively Regulated by MiR-124-3p Modulates Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells During Cyclic Stretch Application

Han Bao

Institute of Mechanobiology & Medical Engineering, School of Life Sciences & Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

Apoptosis of vascular smooth muscle cells (VSMCs) influenced by abnormal cyclic stretch is crucial for vascular remodeling during hypertension. Using FX-5000T Strain Unit provided cyclic stretch (CS) in vitro and renal hypertensive rats in vivo, the role of nuclear envelope protein, including Lamin A/C and emerin, in VSMC apoptosis was detected. The results

showed that high cyclic stretch (15%-CS) induced VSMC apoptosis and repressed lamin A/C expressions compared with normal (5%-CS) control. Downregulation of lamin A/C enhanced VSMC apoptosis. In addition, 15%-CS had no significant effect on mRNA expression of Lmna, and lamin A/C degradation was not induced by autophagy. 15%-CS elevated miR-124-3p, which bound to 3' UTR of Lmna, and then negatively regulated protein expression of lamin A/C. Similar changes occurred in renal hypertensive rats compared with sham controls. Lamin A/C repression affected activity of TP53, CREB1, MYC, STAT1/5/6 and JUN, which may in turn affect apoptosis. Our data suggested that the decreased expression of lamin A/C upon abnormal cyclic stretch and hypertension may induce VSMC apoptosis. These mechano-responsive factors play important roles in VSMC apoptosis and might be novel therapeutic targets for vascular remodeling in hypertension.

S15-03

力学微环境对细胞群体极化、排列和迁移的影响

季葆华

浙江大学

细胞群体行为，如集群式极化，定向和迁移行为，在各种生理和病理过程中发挥着重要作用。我们使用微图案技术和自主设计的加载装置实验研究了基质的几何和机械特性以及外力等力学参数对细胞群体行为的影响。同时，我们还基于液晶模型构建了细胞层的理论模型，通过该模型可以将细胞主动收缩力、细胞极化的长细比和细胞极化方向表达为液晶序参数组分的函数。对细胞长细比和细胞角度的预测与实验观察结果相符。这些结果阐明了细胞极化和迁移的模式是由细胞主动收缩应力的各向异性决定的，这表明应力驱动的极化机制使细胞能够感知它们的空间位置，从而产生方向和位置依赖的行为。这些结果阐释了相关组织工程中的结构形成的力学机制。

Mechanics of Collective Cell Polarization, Orientation and Migration

Ji Baohua

Zhejiang University

Collective cell groups are organized to form specific patterns through collective polarization, orientation and migration that play important roles in various physiological and pathological processes, such as tissue morphogenesis, wound healing, and cancer invasion. We test cell responses to the geometric and mechanical properties of the substrate and external forces using the micropatterning technique and custom-built loading device. We also construct a theoretical model based on describing cell layers as a nematic-elastic medium, by which the cell polarization, cell alignment and cell active contraction are explicitly expressed as functions of components of the nematic order parameter. Our predictions of cell aspect ratio and cell angle are generally comparable to the experimental observations. These results clarify that the pattern of cell polarization and migration is determined by the field of anisotropy of active contractile stress, suggesting a stress-driven polarization mechanism that enables cells to sense their spatial positions to develop direction- and position-dependent behaviors. This in turn sheds light on how to control pattern formation in tissue engineering for potential biomedical applications.

S15-04

纳米磷灰石在骨再生中的力学问题

黄 棣

太原理工大学生物医学工程学院

Email: huangdi@tyut.edu.cn

纳米磷灰石是人体骨和牙齿的主要无机成分，具有良好的生物活性和生物相容性，在骨再生领域中广泛应用。单纯纳米磷灰石脆性较高，受其力学性能的制约，常被作为涂层材料覆盖在基体表面，用以提高植入体的生物活性。但纳米磷灰石与基体的结合往往以物理沉积为主，一直存在磷灰石涂层与基体界面结合强度低、涂层力学稳定性差的问题，成为限制其临床广泛应用的主要因素。近年来，围绕纳米磷灰石与基体界面结合强度问题，本课题组尝试构建化学键合界面、多孔缓冲区、控制纳米磷灰石取向生长等方法加以改善，在保持植入体生物活性的同时，提高纳米磷灰石与基体较强结合强度，实现快速的骨整合。

Mechanical improvement of nano-apatite in bone regeneration

Di Huang

Research Center for Nano-biomaterials and Regenerative Medicine, Institute of Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology

Nano-apatite is the main inorganic component of human bone and tooth. It shows excellent bioactivity and

biocompatibility. Therefore, nano-apatite is widely applied in the field of bone regeneration. However, pure nano-apatite presents high fragility, which limits its application because of the mechanical properties. Fracture toughness needs to be improved if implanted in vivo. In the past decades, researchers have paid more attentions to coating nano-apatite on substrates such as titanium, bioceramics or polymeric materials to improve their bioactivities. Nano-apatite could be formed on the substrates. Unfortunately, the bonding between nano-apatite and substrates always shows weak physically deposition, lack of relatively higher chemical bonding. The mechanical stability of nano-apatite coating also needs to be improved because the coating exhibits higher biodegradable. Thereby, how to improve the bonding strength between nano-apatite and substrates become an important issue in the field of clinical bone repairment. Recently, our group have tried several ways to construct chemical bonding interface between nano-apatite and substrate. For example, we firstly fabricated TiO₂ nanotubes arrays by means of anodization. Then calcium ions were seeded on the surface of the arrays. After heat treatment by phosphate solution, nano-apatite crystals were harvested, achieving the chemical bonding between the nano-apatite coating and TiO₂ substrate. Also, we have tried to fabricate porous buffered regions and controlled the oriented growth of nano-apatite crystals to obtain high bonding strength between nano-apatite and substrates. Meanwhile, high bioactivity and rapid osseointegration of the implants could be achieved by these methods.

S15-05

多尺度生物热-力-电耦合学

徐 峰

西安交通大学生命科学与技术学院

Email: fengxu@mail.xjtu.edu.cn

围绕生物多尺度多物理场的共性科学问题和技术挑战,按照“生物力学基础理论-生物技术研发-应用推广”的系统性研究思路,分别从组织、细胞和分子层次,系统开展了多尺度生物热-力-电耦合学的基础和应用研究。(1)组织层次:创立了“生物组织热-力-电(疼痛)多场耦合学”的理论和实验研究体系,系统深入地揭示了皮肤及牙齿组织在冷/热刺激下的疼痛机理。(2)细胞层次:围绕细胞三维微环境的调控机制和体外构建,开展了细胞水平的三维力-电微环境研究,从构建与表征、理论建模和应用方面进行了系统性研究。(3)分子层次:交叉融合了力学、流动传质、生物检测等学科领域,采用分子动力学模拟、多相流数值模拟及微流体实验相结合的方法,对生物分子热-力操控机理及应用开展了系统研究。研究通过开发前沿生物材料和先进微纳生物制造技术并建立多尺度多物理场理论模型,提出并拓展了多尺度的生物热-力-电耦合行为理论和实验研究体系,并将成果应用于重大慢病诊治和航天医学等领,为公共卫生领域制定干预措施提供了多元化新思路。

Biothermomechanics and Thermo-Mechano-Neurophysiological Behaviors

Feng Xu

The school of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University

Focusing on the common scientific problems and technical challenges of multi-scale and multi-physical fields of biology, the basic and applied research of multi-scale thermo-mechanical-electrical coupling of biology has been systematically carried out at the tissue, cell and molecular levels according to the systematic research idea of ‘basic theory of biomechanics-research and development of biotechnology-application promotion’. (1) Organizational level: A theoretical and experimental research system of "thermo-mechanical-electric (pain) multi-field coupling of biological tissue" was established, which systematically and deeply revealed the pain mechanism of skin and tooth tissue under cold/heat stimulation. (2) Cell level: Based on the regulation mechanism and in vitro construction of cell three-dimensional microenvironment, three-dimensional force-electricity microenvironment at cell level was studied systematically from the aspects of construction and characterization, theoretical modeling and application. (3) Molecular level: It combines mechanics, flow mass transfer, biological detection and other disciplines. By combining molecular dynamics simulation, multiphase flow numerical simulation and microfluidic experiment, the mechanism and application of thermo-mechanical manipulation of biological molecules are systematically studied. Through the development of Frontier biomaterials and advanced micro-nano biotechnology, and the establishment of multi-scale and multi-physical field theoretical model, the theoretical and experimental research system of multi-scale thermo-mechanical-electrical coupling behavior was proposed and expanded, and the results were applied to the diagnosis and treatment of major chronic diseases and aerospace medicine, which provided adiversified new idea for the formulation of intervention measures in the field of public health.

S15-06**病理性机械牵张诱发静脉移植后血管代谢异常及内膜增厚**

唐园钧

北京大学医学部

目的：探究血管移植后病理性重塑的力学生物学机制。

方法：在体内，利用袖套法将供体小鼠的下腔静脉移植到受体小鼠的右侧颈总动脉；在体内，对血管平滑肌细胞施加周期性机械牵张（频率为 1 赫兹，牵张幅度为 5% 或 15%）。在上述模型中研究基因表达、细胞代谢与信号转导。

结果：转录组测序显示，与对照组血管相比，静脉移植后血管存在 5,801 个差异表达基因（fold change > 2 倍）。电镜形态学分析发现，静脉移植组血管平滑肌内的线粒体发生片段化；代谢组学检测结果提示，与 5% 周期性牵张作用下的血管平滑肌细胞相比，15% 周期性牵张能够对细胞内的糖代谢途径产生明显影响；并且，15% 周期性牵张还能够下调线粒体融合关键基因 Mfn2 的表达，引起线粒体分裂及 ATP 生成障碍。腺病毒介导的 Mfn2 过表达则可减轻 15% 周期性牵张所诱导的血管平滑肌细胞过度增殖和线粒体功能异常等现象。

结论：Mfn2 的下调参与了病理性周期性牵张及血管移植所引起的平滑肌过度增殖及代谢异常。

Cyclic Stretch Causes Smooth Muscle Cell Metabolic Dysfunction and Neointimal Formation in vein grafts

Yuanjun Tang

Peking University Health Science Center

Aim: To understand the pathological mechanisms underlying vein graft remodeling.

Methods: Inferior vena cava from the donor mouse were transplanted onto the common carotid artery of the recipient mouse. Parallely, vascular smooth muscle cells (VSMCs) were exposed to cyclic stretch (1 Hz, 5% or 15% strain).

Results: RNA-sequencing in vein grafts and the control vessels indicated 5,801 differentially regulated genes (>2 fold). Morphological study by transmission electron microscope (TEM) demonstrated short mitochondrion in vein grafts. Metabolomics analysis in the stretch-loaded cells (15% versus 5% strain) revealed changes in glucose metabolism. Moreover, exposure of cells to 15% strain down-regulated mitofusin2 (Mfn2) expression, induced mitochondrial fragmentation, and limited ATP production. Mfn2 overexpression mediated by adenovirus infection alleviated the mechanical stretch-induced VSMC proliferation and mitochondrial dysfunction.

Conclusion: Mfn2 downregulation participates in the pathological cyclic stretch-induced VSMC proliferation and metabolic dysfunction in vein grafts.

S15-07**心衰中的心肌动力学研究**

霍云龙

上海交通大学生命科学技术学院力生物学研究所

目的：力学因素在心“力”衰竭（简称心衰）的发生和发展过程中起到关键作用。本研究主要关注左心室应力和应变对心衰的影响。

方法：用盐敏感大鼠（DSS rat）为动物模型，分别进行高盐和低盐喂养。7 周后，高盐组和低盐组分别进行超声和多种病理生理测量。在家兔模型中，通过主动脉结扎创建心室肥大和通过冠脉远端结扎产生心肌梗死。4 周后，执行超声、Micro-CT 扫描和组织学分析。基于影像学测量，我们三维重构了心肌，执行了心肌动力学分析来确定左心室不同部位的应力和应变分布。

结果：高盐组展现了虚弱、活动减少、呼吸困难等症状。相对于低盐组，高盐组的左心室有较高的舒张末期应力和应变，但是有较低的收缩末期应变和不变的收缩末期应力。舒张末期应力和应变从心内膜到心外膜随着径向距离的增加而降低，但是沿着纵向基本没有变化。心肌动力学分析表明高盐组展现了左心室舒张期主动松弛能力受损、左心室舒张期心肌僵硬增加、以及心脏和血管系统动态耦合异常等临床现象。这些因素表明高盐组产生了射血分数保留心衰。此外，研究发现心室肥大和心梗导致不同的心肌应力和应变，进而导致不同的心肌重塑直至心衰。

结论：持续增加的应力、应变和左心室功能障碍形成了一个恶性循环从而心衰的发展。

Cardiac Mechanics in Heart Failure

Yunlong Huo

Institute of Mechanobiology & Medical Engineering, School of Life Sciences & Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University

Aim: Although cardiac wall mechanics is of importance for understanding heart failure (HF), there is a lack of relevant mechanics studies. The aim of this study was to analyze the changes in stress and strain in the left ventricle (LV) of HF animals.

Methods: Based on experimental measurements in DSS rats fed with high-salt (HS) and low-salt (LS) diets, LV stress and strain were computed throughout the cardiac cycle. Moreover, LVH and MI were generated in rabbit hearts through transverse aortic constriction (TAC) and distal left circumflex (LCx) artery ligation operations, respectively. Physiological and CT measurements were carried out at postoperative 2 and 4 weeks, based on which a finite element (FE) model was developed to perform the mechanics computation.

Results: HS-feeding increased myofiber stress and strain along both the transmural and longitudinal directions at the end-diastolic state but resulted in a lower absolute value of strain and relatively unchanged stress at the end-systolic state. The changes in LV wall mechanics characterized the elevated diastolic LV stiffness and slow LV relaxation in HS-fed rats. On the other hand, a gradual increase of end-diastolic myofiber stress in free wall and interventricular septum of LVH and MI (higher stress in the free wall than the septum). LVH increased myocardial volume (3.34 ± 0.08 and 4.34 ± 0.70 ml at postoperative 2 and 4 weeks) while MI increased LV volume (from 2.72 ± 0.82 to 4.09 ± 0.70 ml).

Conclusions: A vicious cycle of increased stress and strain and diastolic dysfunction can prompt the development of HF. LVH and MI had different distributions of local myofiber stress, which led to different LV remodeling and affected the progression of HF.

S15-08

生物软组织多场耦合力学

李 博

清华大学 工程力学系

Email: libome@tsinghua.edu.cn

生物软组织通常具有复杂的结构、组分与生长机制，在正常生理过程中，软组织会逐渐生长，演化出迥异的几何形态，而且其形态会因病变发生显著变化。在该过程中，力学、化学、生物学因素彼此耦合，都扮演着各自不同的重要角色。本研究主要关注生物软组织生长发育中的力-化-生耦合问题，基于热力学理论，建立了实体肿瘤的非线性多孔弹性理论，揭示了肿瘤生长发育过程中力学、化学、生物学机制的耦合作用。得到了反映力-化-生耦合效应的肿瘤生长演化律，揭示了多种环境条件下应力和营养输运对肿瘤生长的调控作用。进而研究了肿瘤内部血管的屈曲和坍塌，建立了力-化-生耦合的非线性多孔弹性介质增量变形理论与计算方法；阐释了肿瘤内部血管的临界屈曲、形貌形成以及后屈曲演化、坍塌的机制。

Multi-Filed Coupling Mechanics of Soft Biological Tissues

Bo Li

Department of Engineering Mechanics, Tsinghua University

Soft biological tissues usually exhibit complex structures, components, and growth mechanisms. During both physiological and pathological processes, soft tissues progressively grow and display diverse geometrical shapes, which may be modulated significantly by diseases. Mechanical, chemical, and biological factors are entangled and play important roles in these processes. Here, we focus on mechano-chemo-biological coupling in growth and development of soft tissues. On the basis of thermodynamics, we establish a nonlinear poroelasticity for solid tumors and uncover the coupling mechanisms behind tissue growth. A volumetric growth law accounting for mechano-chemo-biological coupled effects is proposed to describe the development of solid tumors. The regulating roles of stresses and nutrient transport in the tumor growth are revealed under different environmental constraints. We further propose an incremental chemomechanical poroelastic theory and computational method to address the buckling and collapse of blood vessels in solid tumors. The mechanisms of tumor tissue-induced vascular instability, pattern formation, and post-buckling evolutions are elucidated.

S15-OR01

细胞通过长程生物力感应诱导远距离的力学交流从而促进群体

欧阳明星, 钱智莉, 布 冰, 金 阳, 王佳佳, 刘 磊, 潘 艳, 邓林红

常州大学

【目的】细胞间的远距离力学交流是一个尚了解不多的研究方向。长程生物力作用具有诱导细胞群体协同行为的潜在功能，如在血管和上皮管状的发生过程中。本工作研究细胞间远距离交流的力学机制。【方法】原代大鼠气道平滑肌细胞 (ASMCs) 培养在含有 0.5 mg/ml I 型胶原 (COL) 的三维圆柱体形的 Matrigel 胶上 (直径 600 μ m, 高 0.6 cm)，12-16 小时内，数千个随机分布的细胞会快速组装成一个网格状结构。为了模拟血管发生过程，人静脉血管内皮细胞 (HUVECs) 在该培养条件下会自发生成分枝束状结构。通过活细胞显微镜工作站可实时记录 ASMCs 网格结构发生的动态过程；COL 通过结合 EGFP-CNA35 蛋白而标记上荧光。【结果】数千个 ASMC 细胞通过群体协同行为快速组装成一个网格结构，该过程依赖长程生物力作用介导细胞间的远距离吸引、定向运动和相互连接。在降低细胞

密度的条件下, 单个 ASMC 细胞呈现出数个出芽现象, 并精确地指向相邻的细胞, 引起细胞定向运动和相互连接。进一步研究证实该精确定向出芽依赖于细胞的牵引力和力在基质胶中的传播。微珠位移跟踪实验证实了细胞牵引力在基质中的远距离传播, 有限元模拟分析正确预测了基质胶中最大剪应力分布和细胞定向出芽及迁移的一致性。通过荧光标记 COL, 实验发现细胞能从基质胶中募集 COL, 构建类似的 COL 网格结构, 从而为稳定细胞网格结构提供机械支撑作用。【结论】主要结论如下: 1) 长程生物力作用协调细胞群体协同运动, 介导网格结构自组装的发生; 2) 细胞通过感应基质胶传递的剪应力建立相互间的远距离力学交流, 从而引起细胞定向的出芽和迁移; 3) COL 纤维能提高细胞牵张力在基质胶中的传播效率, 并帮助稳定细胞网格形态结构。作为一个有趣的观察, 犹如人们‘打电话’一般, 细胞间能通过长程生物力作用建立远距离的力学交流, 该现象可能具有重要的生理学意义。

【关键词】长程生物力, 细胞-胞外基质相互作用, 细胞牵张力感应, 细胞间远距离交流, 细胞群体自组装

S15-OR02

B 型主动脉夹层患者在胸主动脉内修复术后假腔血栓形成的预测因子分析

李 达¹, 彭礼清^{1,3}, 王 仪², 赵纪春^{1,3}, 郑庭辉¹, 袁 丁^{1,3}

1. 四川大学
2. 四川理工学院
3. 华西医院

【目的】B 型主动脉夹层 (TBAD) 的胸主动脉腔内修复术 (TEVAR) 能促进假腔内血栓的形成 (FL), 最终使得主动脉恢复重构。本文的目的是确定 TEVAR 后假腔血栓形成率 (FLTR) 是否可以通过主动脉弓角度的指标来准确预测。【方法】对 48 例急性 TBAD 患者 (平均年龄: 48 岁) 在 TEVAR 术后的 CT 图像进行了重建。本文介绍了一个全新的角度定义——问号度 (φ), 用来表示主动脉形态学特征。此外, 运用血流动力学研究方法, 分析了主动脉的角度对 FLTR 的影响。最后, 提出了 FLTR 与主动脉角度的数学预测模型, 并选取 10 例患者对预测模型进行验证。【结果】问号度与 FLTR 呈负相关 ($n = 38; p < 0.001; r = -0.661$), 同时线性关系模型创建如下: $FLTR(\%) = -1.955 \times \varphi + 168.24$ ($R^2 = 0.437, P < 0.001$)。此外, 随着主动脉问号度的增加, 假腔的净血流量显著增加。采用配对样本 t 检验和一致性相关系数对其余 10 例患者的预测模型的差异性和一致性进行了较好的验证。【结论】急性 TBAD 在经 TEVAR 后, FLTR 可能与问号度有关。问号度越高, 血栓形成的可能性越小。

【关键词】主动脉夹层; 形态学; 主动脉弓; 假腔血栓; TEVAR

S15-OR03

基于核磁成像的 OpenSim 个体化肌骨多体动力模型及步态仿真

马云茹, 张彦新

奥克兰大学 (新西兰)

【目的】肌骨模型结合仿真, 如静态优化和肌电驱动模型等, 是估算步态过程中肌肉力的重要手段。个体化肌骨模型常对通用模型进行线性缩放获得, 其能否准确描述患者肌骨系统解剖特性仍受质疑。本研究通过构建基于核磁成像 (MRI) 的个体化肌骨模型, 对比其与线性缩放模型的差异, 初探此个体化肌骨模型临床应用可行性。【方法】本研究招募一名健康成年女性, 对其双侧下肢进行核磁扫描, 通过红外运动捕捉系统, 三维测力台与表面肌电仪同步采集其步态数据。MRI 重建 3D 文件转换添加至 OpenSim 模型中, 对关节转动轴做修正后, 根据 MRI 修改肌肉起止点生成模型 (M1), 对通用模型线性缩放得到模型 (M2)。使用静态优化和肌电驱动模型计算内外侧腓肠肌、比目鱼肌、胫骨前肌和腓骨长肌的肌肉激活和肌肉力。通过复相关系数 (CMC) 和均方根误差 (RMSE) 对比 M1 和 M2 模型在踝关节角度、力矩、肌肉激活和肌肉力之间的差异。【结果】M1 与 M2 踝关节左 / 右屈伸角度的 $RMSE = 1.76^\circ / 6.43^\circ$, $CMC = 0.98 / 0.93$, 力矩 $RMSE = 0.03 / 0.02$ (Nm/kg), $CMC = 0.99$ 。对于静态优化, 左腓骨长肌激活状态 ($CMC = 0.001 / 0.23$, $RMSE = 0.20 / 0.02$), 其他肌肉激活状态 $CMC > 0.58$ 。左右侧五块肌肉力 CMC 分别为 0.95/0.98, 0.85/0.94, 0.96/0.99, 0.71/0.96, 0.001/0.27, RMSE 为 0.77/0.82, 0.001/0.001, 3.73/1.35, 0.78/0.43, 3.94/0.26。对于肌电驱动模型, 所有肌肉激活状态 $CMC > 0.84$ 。左右侧五块肌肉力 CMC 分别为 0.39/0.99, 0.001/0.78, 0.59/0.81, 0.92/0.93 和 0.001/0.001, RMSE 为 6.65/0.54, 2.69/1.48, 5.48/3.11, 1.93/1.11, 11.00/18.01 (N/kg)。【结论】两个模型所得踝关节角度差异其引起的肌肉肌腱运动学差异对肌电驱动模型肌肉力估算产生的影响更大。未来研究应纳入有解剖或神经肌肉功能异常的患者, 进一步探索个体化肌骨模型临床应用可能性。

【关键词】个体化肌骨模型; 肌电驱动模型; 静态优化; 步态分析; 肌肉力

S15-OR04

颈椎前路椎体次全切手术中钛笼剪裁的生物力学研究

周恩泽^{1,2}, 赵衍斌³, 王丽珍^{1,2}, 樊瑜波^{1,2}

1. 北京航空航天大学生物医学工程高精尖创新中心
2. 北京航空航天大学生物与医学工程学院
3. 北京大学第三医院

【目的】颈椎前路椎体次全切手术结合钛笼植骨融合是治疗颈椎病的一种安全有效的方法, 尤其适用于涉及多个节段的颈椎疾病。钛笼植骨有很多优点, 但是钛笼下沉这一典型并发症也十分常见。在实际的手术过程中, 如何剪裁钛笼能降低其下沉率一直是困扰临床医生的问题。本研究旨在用有限元的方法找出颈椎前路椎体次全切手术中钛笼植入物剪裁的最佳高度和最佳角度, 给手术的临床操作提供量化的依据和参考。**【方法】**首先建立完整的下颈椎模型(C3-C7)并验证其有效性。在此基础上建立5个单节段C5次全切手术模型, 每个手术模型对应钛笼5个不同的剪切角度, 角度分别设置为 10° , 11° , 12° , 13° , 14° , 其中 12° 最贴合C4原始解剖结构。每个模型中的钛笼被水平切割为两个部分, 切割平面内设有三对位移连接器。钛笼高度的变化通过移动钛笼的上半部分实现, 位移分别设置为0mm(不移动), 1mm, 2mm, 3mm, 分别对应的钛笼高度为26.5mm, 27.5mm, 28.5mm, 29.5mm, 其中26.5mm最贴合C4到C6间的原始高度。获取每个模型在前屈、后伸、左右侧向弯曲、左右侧向旋转四个工况下的各节段活动度, 颈椎前凸角度, 相邻椎间盘压强, 相邻小关节软骨应力和植入物-终板交界面应力。**【结果】**钛笼高度变化会影响所有指标参数。钛笼角度变化只对植入物-终板交界面应力有明显影响, 对其他参数的影响可以忽略不计。手术相邻节段活动度和相邻椎间盘压强的代偿性增加只发生在特定工况的特定节段中; 相邻小关节软骨应力在后伸工况下改变最大; 钛笼的高度越高, 颈椎前凸角度越大; 植入物-终板交界面应力在后伸工况下增加最大。综合考虑各项生物力学参数, 角度的选择顺序依次为 10° , 13° , 11° , 12° , 14° , 高度的选择顺序依次为26.5mm, 27.5mm, 28.5mm, 29.5mm。**【结论】**低于最匹配角度(C4原始解剖结构角度) 2° 、最匹配C4到C6间原始高度的钛笼是最优选择。钛笼过撑的距离应该小于1mm。若原颈椎前凸角度过小, 可适当增加钛笼的高度。

【关键词】颈椎前路椎体次全切手术; 钛笼剪裁; 生物力学

S15-OR05

生物被膜蛋白 CsgA 纳米纤维的单分子力学测量

肖波涛^{1,2}, 吕婧淇¹, 丁珂¹

1. 华南理工大学
2. 华中科技大学

【目的】CsgA 蛋白是大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 生物膜上一种重要的自组装蛋白, 在恶劣的环境中具有很强的稳定性, 其力学性质对大肠杆菌生物被膜形成、宿主细胞粘附和侵袭具有重要的影响。CsgA 纳米纤维因为其优良的力学属性和自组装能力被广泛用于材料科学和合成生物学, 但该蛋白的物理性质和力学原理尚未阐明。本研究旨在通过测量 CsgA 单根纤维的力学性质, 阐明其自组装的机制和生物被膜的稳定性。**【方法】**我们建立了一种免标记蛋白质测量的新方法。该方法可以使蛋白的羧基末端连接到磁珠上, 氨基末端连接到经过几步化学处理的玻片上。然后, 我们用磁镊操纵磁珠来测量蛋白质在不同力下的伸长情况。我们还用电镜对单个蛋白显微进行了观察。

【结果】我们使用扫描电子显微镜测量了 132 根 CsgA 纳米纤维的直径, 其直径范围为 1-64nm, 峰值在 15nm 附近。我们对 CsgA 纳米纤维进行了磁镊单分子拉伸实验, 蛋白原始长度服从正态分布, 大部分 CsgA 纳米纤维符合蠕虫链模型, 随着力的增加伸长量逐渐增加, 其持续长度为 0.4-49.8nm。进一步分析力与 CsgA 纳米纤维伸长率之间的关系, 在受到 22.1pN 的力时, 约 50% 的 CsgA 纳米纤维的伸长率为 0.1-2, 部分纤维的伸长率为 10-16, 这表明这些纤维是非常柔软的。在 42.1pN 的恒力拉伸下, 有 8 个 CsgA 纳米纤维出现了长度的跳跃, 跳跃范围从 30-365nm, 并且不可逆转, 产生跳跃的纤维一般伸长率较大, 范围为 4.2-17.1。表明是弹性形变和蛋白解折叠的复合效应。**【结论】**CsgA 纳米纤维具有优良的力学性质。CsgA 纳米纤维的力学性能与纤维自组装单体的数量相关。我们的研究对生物被膜的稳定性机理提供了解释, 也为纳米纤维的组装应用提供了新思路。

【关键词】 CsgA protein; nanofiber; biofilms; single molecule; force spectroscopy

S15-OR06

形状记忆聚氨酯对细胞行为的生物力学调控

罗彦凤¹, 徐维龙^{1,2}, 杨伟^{1,2}

1. 重庆大学生物工程学院
2. 教育部生物物流变科学与技术重点实验室

【目的】形状记忆聚氨酯 (SMPU) 因其良好的生物相容性和形状记忆效应而在无创/微创植入等医学领域备受关注, 但鲜有研究关注其形状恢复时的回复应变、回复应力及其力生物学效应。**【方法】**首先建立基于张力计的回复应力检测装置, 检测了 SMPU 在不同赋形(拉伸、弯曲、压缩)方式、变形率、回复介质等对形状回复应变和回复应力动态变化的影响, 并以成骨细胞和干细胞为模型细胞考察了形状回复应变和回复应力动态变化对细胞铺展、取向和增殖行为的影响。**【结果】**赋形方式、变形率、回复介质显著影响回复应变和回复应力的大小。拉伸赋形时回复应力最大, 而回复应力随变形率增大呈先增加后减小的趋势。SMPU 在空气中的回复应力和回复应变明显高于水溶液环境。

回复应变的大小和变化率可调控细胞取向,使细胞趋于与应变方向垂直取向,产生与机械拉伸类似的生物学效应。【结论】SMPU 在形状回复过程中产生的回复应变和回复应力可对细胞产生生物学效应,这对于理解 SMPU 的生物相容性和组织修复能力有重要的指导意义。

【关键词】形状记忆聚氨酯;回复应力;回复应变;力生物学

S15-OR07 纺锤体的力学生物学研究

姜洪源

中国科学技术大学

【目的】纺锤体是完成细胞有丝分裂的主要亚细胞结构。但是,到目前为止,细胞如何检测和控制纺锤体的大小、位置、取向及运动仍然是一个悬而未决的问题。【方法】通过考虑微管聚合所产生的推力、由于马达蛋白运动而导致的拉力、染色体的数量、微管的不稳定性、纺锤体组成单元的物质守恒等多种因素,我们建立了一个通用的纺锤体力学生物学模型,通过理论分析、数值模拟和实验验证三种手段的有机结合,研究了在有丝分裂过程中细胞的形状、尺寸及外力作用如何影响纺锤体的尺寸、定位和分裂面的选择等一系列力学相关的基本科学问题。【结果】我们发现两个中心体和多对染色体可以自组装形成稳定的纺锤体结构,而且纺锤体可以自发定位到细胞中部并沿细胞长轴方向排布。此外,在较小的细胞内,细胞边界和细胞体积共同调节纺锤体的长度,使得纺锤体的大小随细胞大小的增大而增加;但是在较大细胞内,纺锤体结构的几何不对称性导致了纺锤体长度存在上限,从而揭示了一种限制细胞器尺寸的新机制。进一步的研究发现,微管和分子马达的空间分布以及微管的滑动速率可以有效调控纺锤体的定位和取向的成败和效率。定位和取向的特征时间随细胞的增大而增加,而细胞皮层和细胞质分别在较小和较大的细胞中起着主导作用;纺锤体的最终取向并非总是由长轴定理决定,而是由细胞形状的极性和对称性共同决定的。最后,我们还进一步研究了细胞形状和大小对多极纺锤体的调控作用,以及在外力作用下纺锤体的粘弹性力学响应等问题。【结论】我们提出了一个统一理论框架,研究了纺锤体的定位、取向和尺寸这些紧密相关的物理现象,阐明了新的力学-化学-生物学耦合机制。

【关键词】纺锤体;定位;取向;尺寸上限;力学性质;多极纺锤体;细胞分裂

S15-OR08 跑姿再训练与鞋条件对下肢生物力学影响的研究

杨洋,罗震,张希妮,傅维杰

上海体育学院

【目的】探讨 12 周跑姿再训练 (gait retraining, GR) 前后,不同鞋条件下,跑步时垂直地面反作用力 (vGRF)、髌/膝/踝运动学、动力学和下肢刚度的变化,研究跑姿再训练和运动鞋对跑步姿态的影响。【方法】采用 Vicon 运动捕捉系统和 Kistler 三维测力台同步采集 15 名跑步爱好者 GR 训练前后,穿着缓冲鞋 (CS) 和极简鞋 (BS) 以 $3.33 \pm 5\%$ m/s 的速度通过测力台的地面反作用力以及标记点轨迹。采用双因素重复测量方差分析比较训练鞋条件对地冲击以及下肢三关节运动学、关节力矩和功率、刚度的影响,显著性水平 α 设为 0.05。【结果】共 9 名受试者完成 GR 训练,其中 7 名受试者转换为前掌触地 (78%); 1) 对于地面反作用力,训练对最大负载率有显著的主效应,训练后最大负载率显著下降 ($P < 0.001$); 鞋条件因素仅在训练前穿着 CS 时显著减小最大负载率 ($P = 0.015$)。2) 对于运动学,训练和鞋条件都对触地角度有显著主效应,无交互,训练后触地角度减小 ($P = 0.026$),穿着 BS 时触地角度减小 ($P < 0.001$); 训练对触地时踝关节角度和髌关节峰值蹬伸角速度有显著主效应,训练后踝关节触地时跖屈角度增大 ($P = 0.011$),髌关节峰值蹬伸角速度增大 ($P = 0.032$)。3) 对于动力学,训练和鞋条件都对踝关节力矩有显著主效应,无交互,训练后踝关节峰值力矩增加 ($P < 0.001$),穿着 BS 时,踝关节峰值力矩增加 ($P = 0.021$),同时踝关节峰值功率增加 ($P = 0.01$); 训练对膝关节力矩以及髌关节功率都有显著主效应,表现为训练后减小 ($P = 0.004$, $P < 0.001$); 训练和鞋条件都对下肢刚度有显著主效应,无交互,训练后下肢刚度增加 ($P = 0.035$),穿着 BS 时增加 ($P = 0.045$)。【结论】12 周跑姿再训练能有效的使后跟跑者转换为前掌触地。训练因素相比鞋条件因素对姿态的影响更广泛,典型表现为足部触地角度变化所导致的相应的髌/膝/踝的运动学和动力学变化。鞋条件对跑者最大负载率、踝关节以及下肢刚度都有明显的即刻效果,其中极简鞋的即刻变化与训练的长期变化趋势十分相近,而缓冲鞋则更贴近训练前,这提示跑者长期养成的跑步姿态可能与运动鞋的即刻影响有关。

【关键词】跑步姿态;运动鞋;极简鞋;地面反作用力

S15-OR09

比较研究 TPRK、FS-LASIK 和 SMILE 三种屈光手术对角膜生物力学性能的影响

王俊杰 1,2,Ahmed Elsheikh2, 郑晓波 1, 王勤美 1, 包芳军 1

1. 温州医科大学附属眼视光医院

2. School of Engineering, University of Liverpool

【目的】探究 TPRK、FS-LASIK 和 SMILE 三种角膜屈光手术对角膜生物力学性能的影响及术间差异性，分析该影响在术后的变化趋势及变化的影响因素。【方法】临床收集于我院屈光手术中心行 TPRK、FS-LASIK 和 SMILE 手术的近视患者 67、66 和 67 例，仅将右眼数据纳入分析。组间年龄、术前等效球镜度数、光学区直径、中央角膜厚度和眼内压无统计学差异。于术前和术后（1 周、1 月、3 月及 6 月）共 5 个时期对患者进行 Corvis ST 可视化生物力学分析仪测量，获取在体角膜生物力学性能参数。统计学分析并比较术前与术后典型生物力学参数的变化、三种术式的差异以及参数变化与影响因素之间的关系。【结果】TPRK、FS-LASIK、SMILE 术后角膜生物力学性能均显著下降，表现为：形变幅度 DA、积分半径 IntInvRad 和形变幅度比值 DA Ratio (2mm) 术后增大 ($P < 0.05$)，角膜硬度 SPA1、第一次压平时间 AT1 和矫正生物力学效应的眼内压 bIOP 术后下降 ($P < 0.05$)。术后 6 月随访期内，角膜生物力学性能持续小幅下降；FS-LASIK 和 TPRK 在术后 1 周、1 月期间出现回弹性波动，以 TPRK 波动最大，SMILE 在随访期内变化平稳。术后 6 月与术前相比，TPRK 的 Δ bIOP、 Δ IntInvRad 和 Δ DA Ratio (2mm) 显著小于 FS-LASIK 和 SMILE ($P < 0.05$)；FS-LASIK 与 SMILE 无统计学差异 ($P > 0.05$)。相关性分析显示，三种手术术后 6 月， Δ CCT 与各生物力学参数变化的相关性最显著，切削深度和矫正度数次之；光学区直径与角膜生物力学的变化幅度几乎不相关； Δ bIOP 与绝大多数生物力学参数的变化显著相关。【结论】三种角膜屈光手术均引起角膜生物力学性能显著下降。TPRK 引起的生物力学性能变化远小于 FS-LASIK 与 SMILE，而后两者之间无统计学差异。术后 6 月随访期内，角膜生物力学性能呈持续缓慢下降趋势，这与术后角膜愈合的生物力学效应有关。术后角膜生物力学性能的变化受中央角膜厚度影响较大，力学性能的下降低导致眼内压测量值 bIOP 也显著下降。

【关键词】角膜屈光手术；角膜生物力学性能；Corvis ST；角膜愈合

S15-OR10

肺血管阻力对一个半心室矫治术血液动力学影响的数值模拟

付言 1, 范祥明 2, 杨尧 2, 乔爱科 1

1. 北京工业大学

2. 首都医科大学附属北京安贞医院

【目的】一个半心室矫治术 (one and a half ventricle repair, 1.5VR) 由上腔静脉-肺动脉分流 (Bidirectional cavopulmonary shunt, BCPS) 加心内畸形矫正组成，广泛应用于右心室结构/功能异常的先天性心脏病。在肺血管阻力高、左心室功能低等不理想情况下行 1.5VR 会导致心排量降低、体循环静脉压力升高等并发症的发生，最终体循环和肺循环恶化。本研究利用数值模拟手段，探究不同肺血管阻力 (R_1) 对 1.5 VR 血液动力学的影响。【方法】首先构建双心室和 1.5VR 的集中参数模型；然后使用 Matlab 模拟心率为 75 beat/min 的双心室模型的血液循环，以右心室压、心输出量等主要临床参数的生理范围为目标，调整双心室集中模型的参数，将此时的参数作为 1.5VR 集中参数模型的输入；最后将 R_1 分别增至 1、2、3、4 倍，通过 Matlab 对不同 R_1 时的 1.5VR 模型进行多周期模拟。提取最后一个周期的左、右心室 P-V 曲线图、心输出量曲线图、上下腔静脉压力流量曲线图等仿真结果。通过 Matlab 计算 P-V 曲线环包围的面积，其大小代表心室做功水平；利用 (心室最大容积 - 心室最小容积) / 心室最大容积可得到心室射血分数；上下腔静脉平均压力比影响上半身血流灌注情况，而上下腔静脉平均流量比表征上半身血流灌注情况。【结果】随着 R_1 逐渐增大，左心室做功从 1.033 W 降至 0.458 W，右心室做功从 0.129 W 增至 0.151 W，左右心室总做功从 1.162 W 减小至 0.609 W；随着 R_1 增大，左心室射血分数从 57.73% 降至 54.97%，右心室射血分数从 61.31% 降至 47.93%，心输出量减少了 37.58%，其平均值由 82.62 mL/s 降至 51.57 mL/s；随着 R_1 增加，上下腔静脉平均压力比从 3.76 升至 6.77，上下腔静脉平均流量比从 0.55 减小至 0.36。【结论】 R_1 对右心室射血分数、心输出量和上下腔静脉压力比的影响较大。建议在临床上施行 1.5VR 前应检查患者 R_1 ，避免心排量减少、体循环静脉压升高等不良预后现象的发生，这为 1.5VR 的适应提供了理论依据。

【关键词】一个半心室矫治；肺血管阻力；集中参数模型；血液动力学