ⓒ 应用数学和力学编委会, ISSN 1000-0887　　http://www.applmathmech.cn

张力调控影响创口重塑的数值模拟研究*

蔡　威，　周子星，　张作启，　黄国友

（武汉大学 土木建筑工程学院 工程力学系，武汉 430072）

（我刊青年编委黄国友来稿）

摘要： 组织重塑普遍存在于人体的组织和器官，与形态发生、伤口愈合、纤维化发展以及癌症的扩散与转移等密切相关.力学微环境在组织重塑过程中发挥重要作用，但是，目前张力调控影响创口重塑的规律仍不清.该文建立了细胞主动收缩引起组织重塑的动态数理模型，并通过有限元方法模拟了不同预张力牵张组织中侧边和内部创口重塑的过程；进一步，基于该模型研究了张力调控对创口重塑的影响.结果表明，张力调控显著影响创口重塑过程，通过适当的减张作用可以有效降低创口重塑过程中的应力水平和创口大小.该研究有助于加深人们对于组织重塑过程中力学作用的理解，为从力学角度干预创口重塑过程提供了有用参考.

关　键　词： 组织重塑；　伤口愈合；　有限元方法；　力学调控

中图分类号： O34；Q66　　**文献标志码：** A　　DOI：10.21656/1000-0887.450089

Numerical Simulation Study of Wound Remodeling Under Tension Regulation

CAI Wei，　ZHOU Zixing，　ZHANG Zuoqi，　HUANG Guoyou

（*Department of Engineering Mechanics*, *School of Civil Engineering*, *Wuhan University*, *Wuhan* 430072, *P.R.China*）

（Contributed by HUANG Guoyou, M.AMM Youth Editorial Board）

Abstract: The tissue remodeling is widespread in human tissues and organs, closely associated with morphogenesis, wound healing, fibrosis development, as well as cancer spread and metastasis. The mechanical microenvironment plays a crucial role in the tissue remodeling, yet the impact of tension regulation on wound remodeling remains unclear. A dynamic mathematical model for tissue remodeling induced by active cell contraction was established. The processes of lateral and inner wound remodeling in tissues with different pretensions were simulated with the finite element method. Additionally, the effects of tension regulation on wound remodeling were studied based on the model. The results show that, the tension regulation significantly influences the wound remodeling process, an appropriate tension reduction would effectively decrease the stress magnitude

* **收稿日期：** 2024-04-08；**修订日期：** 2024-05-09

基金项目： 国家自然科学基金（12272278）；湖北省自然科学基金（2023AFB586）；中央高校基本科研业务费（2042023kf0167）

作者简介： 蔡威（2003—），男（E-mail：wekonh20@gmail.com）；
周子星（2000—），男，硕士生（E-mail：2018302100256@whu.edu.cn）；
张作启（1982—），男，教授，博士，博士生导师（E-mail：Zhang_Zuoqi@whu.edu.cn）；
黄国友（1984—），男，副教授，博士，博士生导师（通讯作者. E-mail：gyhuang@whu.edu.cn）.

引用格式： 蔡威，周子星，张作启，黄国友. 张力调控影响创口重塑的数值模拟研究[J]. 应用数学和力学，2024，**45**(6)：753-762.

and the wound size. This study contributes to a deeper understanding of the mechanical effects in tissue remodeling and provides references for potential interventions in wound healing.

Key words: tissue remodeling; wound healing; finite element method; mechanical regulation

0 引 言

组织重塑普遍存在于人体的各个组织与器官中,指导着组织、器官和生物体整体的形态与稳态[1],在伤口愈合、纤维化发展和癌症的扩散与转移等过程中起到至关重要的作用.在体细胞处于复杂的三维力学微环境下,细胞主动收缩产生的机械力会引起多细胞微组织发育过程中的屈曲、伸展和收缩[2-3],这种收缩引起的组织重塑过程调控着细胞信号的转导和基因表达.与此同时,外界的力学刺激也会影响组织重塑过程[4-5].特别地,张力调控在创口重塑过程中发挥关键作用[6-7].例如,异常的高张力会促使创口在重塑过程中形成瘢痕组织,影响组织器官的结构和功能修复[8].因此,研究张力调控影响创口重塑的规律具有重要的意义.

建立组织重塑的计算模型是研究张力调控影响创口重塑的重要途径.根据研究工作的侧重点不同,需要建立不同的模型.在 Deshpande 等[9]的研究工作中,建立了细胞收缩与细胞骨架重组的模型,这是一个生物化学启发的力学模型,通过给定的控制方程模拟细胞的信号激活、应力纤维的分解与形成以及和应力纤维有关的细胞收缩过程,解释了细胞收缩力随基质的柔度增加而减小等实验现象.胶原晶格(弦)模型[10]是一种基于力的离散模型,以胶原纤维为模型主体,将其简化为弹簧单元与节点的组合,通过细胞与胶原纤维的节点连接,引入了细胞迁移的动态模型.Liu 等[11]使用胶原晶格模型研究了旁张力信号对于细胞表型转化的影响,提出了抑制组织纤维化进展的可能方案.网状 Potts 模型(cellular Potts model,CPM)是一种以晶格网络为主体的模型,常用来描述多细胞行为.该模型对一定区域的网格赋予特殊的属性,并通过一定的规则限制网格发生状态转移,一般是以广义 Hamilton 能量的变化为状态转移的依据,并采用动态 Monte-Carlo 算法,在自由能最小化的前提下模拟随机动力学问题[12].通常 CPM 模型的主体可以是细胞、亚细胞结构和细胞外基质(extracellular matrix,ECM)等,因此这种模型适合研究多尺度问题.Tsingos 等[13]提出的模型将 CPM 模型和离散纤维的珠-簧模型相结合,以模拟细胞通过重塑 ECM 纤维网络影响多细胞行为的机制.上述模型对于研究细胞尺度的问题有着很好的适用性,但是难以反映细胞重塑 ECM 后组织整体的应力应变分布.

基于连续介质力学框架的模型具有深厚的理论基础,并且便于借助有限元计算软件进行数值求解,在研究组织尺度的重塑过程中得到较为广泛的应用.Loerakker 等[14]的研究中使用了 Rodriguez 等[15]提出的组织生长模型,通过将变形梯度张量 $\boldsymbol{F}$ 分解为弹性部分 $\boldsymbol{F}^{\mathrm{e}}$ 和生长部分 $\boldsymbol{F}^{\mathrm{g}}$ 两个部分,引入负生长以模拟细胞收缩介导胶原纤维引起的组织重塑过程.Kim 等[16]通过引入细胞主动收缩的自由能实现了组织的收缩重塑,并将模型用于研究考虑细胞迁移运动的动态模型[17]中,为组织层次的力学响应提供了理论和计算框架.

生物体内存在很多组织重塑形成的预张力组织,这些组织在受到创伤后会发生创口重塑,且其重塑过程受到张力的影响.如何通过力学调控去人为干预创口重塑过程,促进创口愈合是一个颇受关注的重点.该研究基于最小势能原理,建立了组织在细胞收缩下重塑过程的模型,并使用多物理场有限元仿真软件 COMSOL 进行了数值计算,研究张力调控影响创口重塑的规律,为从力学角度干预创口重塑过程提供有用参考.

1 模型的建立

该模型通过引入细胞收缩的自由能,基于最小势能原理建立了组织重塑的瞬态控制方程,将方程转化为弱形式,并通过有限元方法实现数值模拟.

1.1 组织重塑的瞬态模型

1.1.1 运动学方程

记一个连续体 $\mathcal{B}$ 的原始构型为 Ω_0,定义 $\phi\colon \Omega_0 \to \mathbb{R}^3$ 为连续体 $\mathcal{B}$ 的变形,ϕ 表示一个物质点在原始构型 Ω_0 的位置 $\boldsymbol{X}$ 到变形后构型 Ω 上的新位置 $\boldsymbol{x}$ 的映射,即 $\boldsymbol{x}=\phi(\boldsymbol{X})$. 那么对于连续体上每一点的位移可以描述为

$$\boldsymbol{u}(\boldsymbol{X},t)=\boldsymbol{x}(\boldsymbol{X},t)-\boldsymbol{X}, \tag{1}$$

式中 $\boldsymbol{u}$ 表示空间位移场.

原始构型 Ω_0 到变形后构型 Ω 体元的变形可以用变形梯度描述:

$$\boldsymbol{F}(\boldsymbol{X},t)=\frac{\partial\phi(\boldsymbol{X},t)}{\partial\boldsymbol{X}}=\operatorname{grad}\boldsymbol{x}(\boldsymbol{X},t)\ . \tag{2}$$

同时有 $J=\det(\boldsymbol{F})$ 表示映射 ϕ 的 Jacobi 行列式,它代表材料构型变形前后的体积比.为描述材料的本构特性,定义与旋转变形无关的张量:

$$\boldsymbol{C}=\boldsymbol{F}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{F}, \tag{3}$$

其中 $\boldsymbol{C}$ 称为右 Cauchy-Green 张量.通过它可以定义 Green-Lagrange 应变张量如下:

$$\boldsymbol{E}=\frac{1}{2}(\boldsymbol{C}-\boldsymbol{I})\ . \tag{4}$$

1.1.2　本构方程

考虑到细胞主动收缩和 ECM 的被动力学响应,组织的自由能被分为主动收缩自由能和应变能两部分:

$$W=W_{\mathrm{a}}+W_{\mathrm{p}}\ . \tag{5}$$

假设细胞收缩的自由能仅与组织的体积变化有关,那么有

$$W_{\mathrm{a}}=\eta(t)J\ . \tag{6}$$

函数 $\eta(t)$ 是细胞收缩力随时间变化的函数,反映了细胞收缩力的激活水平在组织重塑过程中的演化规律.实验表明,细胞收缩力在初期先迅速增长后趋于稳定[18],因此可以用式(7)近似描述这一过程:

$$\eta=\eta_0(1-\mathrm{e}^{-\zeta t}), \tag{7}$$

其中 η_0 为组织重塑过程细胞收缩力的最大值,即稳定值,ζ 为控制函数初期增长速度的参数.

W_{p} 表示组织材料的应变能,这里假设材料为可压缩的双参数 Mooney-Rivlin 超弹性本构,满足

$$W_{\mathrm{p}}=\frac{1}{2}C_{01}(\bar{I}_1-3)+\frac{1}{2}C_{10}(\bar{I}_2-3)+\frac{1}{2}\kappa(J-1)^2, \tag{8}$$

其中材料的初始剪切模量 $\mu=2(C_{10}+C_{01})$,κ 为初始体积模量.

材料的第一 Piola-Kirchhoff 应力张量定义为

$$\boldsymbol{P}=\frac{\partial W}{\partial\boldsymbol{F}}. \tag{9}$$

1.1.3　平衡方程

组织的重塑由细胞的自收缩引起,忽略外力,组织的总势能泛函为

$$I(\phi)=\int_{\Omega}W(\boldsymbol{F},\phi;\boldsymbol{X})\,\mathrm{d}V. \tag{10}$$

当前构型达到平衡时,总势能泛函取极小值,即对任意允许变形 $\delta\phi$ 的变分为 0.

忽略转动效应及体积力,域内动量守恒方程的局部形式可以表示为

$$\boldsymbol{P}\cdot\nabla_X-\rho\frac{\partial^2\boldsymbol{u}}{\partial t^2}=0, \tag{11}$$

其中 ρ 表示物质的密度.

1.2　数值模拟

为了实现有限元方法的数值模拟,根据最小势能原理,式(10)的变分为 0,导出方程的弱形式:

$$\int_{\Omega}\frac{\partial W}{\partial\boldsymbol{F}}:\delta\boldsymbol{F}\mathrm{d}V+\int_{\Omega}\frac{\partial W}{\partial\phi}\cdot\delta\phi\mathrm{d}V=0. \tag{12}$$

数值计算通过自定义多物理场有限元计算软件 COMSOL 的“固体力学”模块下的瞬态研究方程实现,组织应变能通过双参数 Mooney-Rivlin 本构方程给出,其形式简单且能够很好地描述软体材料在单轴拉伸下的力学行为.材料参数取值参考文献[19]对皮肤组织的力学性质研究,组织密度看作与水相当.文献[20]测量得到细胞收缩引起组织的最大应力约为 1.5 kPa,考虑到其他因素的影响,细胞收缩力 η_0 最大值定为 3 kPa.为实现组织的张力调控并保证组织整体形态变化不会过大,边界位移 u_0 的最大值定为组织长度的 1/10.其

他参数通过模型的几何尺寸和模拟时间步长合理选取,模型中参数取值见表 1.

表 1 数值模拟参数

Table 1 Numerical simulation parameters

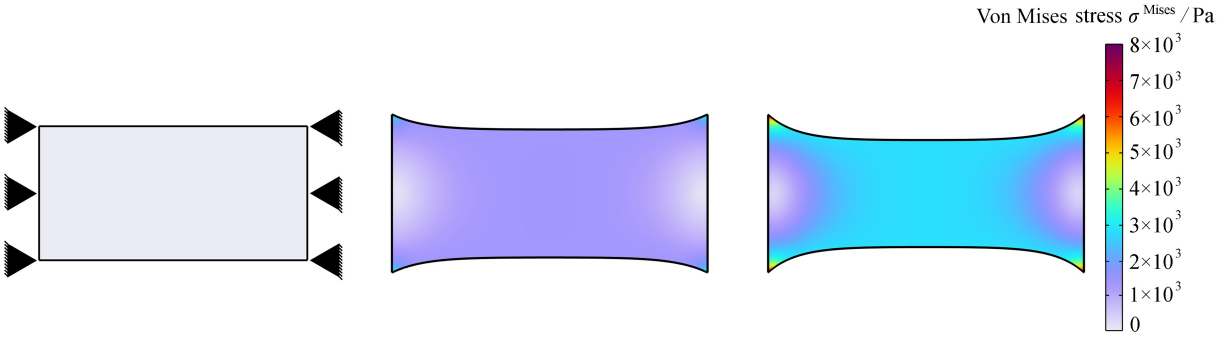
parameter	symbol	value
Mooney-Rivlin parameter 1	C_{01} /Pa	2 000
Mooney-Rivlin parameter 2	C_{10} /Pa	−500
initial bulk modulus	κ /Pa	400
density	ρ /(kg/m^3)	1 000
maximum cell contractility	η_0 /Pa	300~3 000
dimensionless function parameter	ζ	0.5
boundary displacement	u_0 /μm	20~200
initial length of wound	l_w /mm	0.14

2 结果与讨论

本研究首先通过建立的计算模型模拟了两端固定约束的工程化组织在细胞收缩力下重塑的过程,构建了带有不同预张力的牵张组织.然后通过动态模型在牵张组织形成后分别引入了侧边创口和内部创口,研究了不同细胞收缩力水平(对应不同预张力牵张组织)对创口扩展的影响.为了模拟对创口的张力调控过程,在创口形成后通过改变边界的位置,研究了张力调控对创口最大应力和创口尺寸的影响.

2.1 牵张组织的形成

细胞主动持续地重塑 ECM,形成一个细胞-ECM 双向交流的动态网络[21],在这一过程中受到约束的微组织会发生形态演化,形成具有预张力的牵张组织,这种牵张组织普遍存在于生物体内.为模拟牵张组织的形成,我们构建了一个如图 1(a)所示 2 mm×1 mm 的平面微组织计算模型,在左右边界设置了固定约束,网格划分类型为自由四边形网格,通过计算得到了不同细胞收缩力下的牵张组织形态,结果见图 1(b)和 1(c).



(a) 模型边界条件 (b) 组织形态的演化, η_0 = 1 kPa (c) 组织形态的演化, η_0 = 3 kPa

(a) Boundary conditions of the model (b) Morphological evolution of the tissue, η_0 = 1 kPa (c) Morphological evolution of the tissue, η_0 = 3 kPa

图 1 牵张组织在细胞收缩作用下的形态演化

Fig. 1 Morphological evolution of constrained tissue under cell contraction

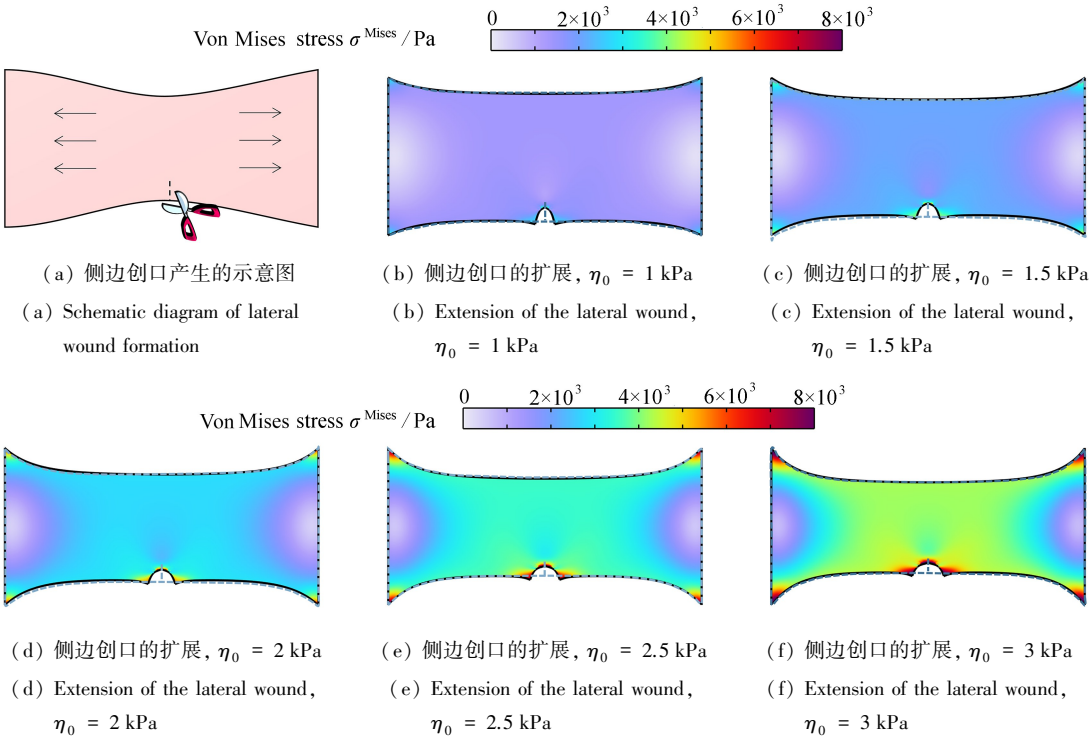
注 为了解释图中的颜色,读者可以参考本文的电子网页版本,后同.

分析结果的应力云图可以发现,细胞的最大收缩力水平对牵张组织的收缩起到重要作用,在实际的组织中,影响微组织细胞最大收缩力的因素有细胞密度、细胞类型以及一些促纤维化因子等[20,22].由于该模型边界为固定约束,牵张组织的最大应力出现在边界的位置.

2.2 细胞收缩力对创口重塑的影响

带有预张力的牵张组织在出现创口后会由于细胞收缩力的作用及预张力的影响而进行重塑,实验中可以在牵张组织的侧边剪出如图 2(a)所示的小段创口,以观察组织的形态演化过程[16].已有的研究[23-25]通过在几何模型上构建创口来完成相关计算工作,本研究为了模拟牵张组织形成后的创口重塑,需要在计算的中间时刻引入创口.理想情况下,创口的引入相对于组织重塑的过程几乎是瞬时的,为了模拟这个过程,我们采

用了迅速减小侧边创口处边界约束的刚度实现创口的引入,刚度变化的过程由一个二阶连续的阶跃函数实现,为了保证数值稳定性,该阶跃函数进行了一定的平滑处理;同时,平滑过渡区选的足够小,以避免刚度变化的速率影响求解结果.通过这种方法计算得到了不同的最大细胞收缩力下创口重塑的结果,计算结果见图 2(b)—2(f),其中虚线描绘了牵张组织引入创口前的轮廓.



(a) 侧边创口产生的示意图
(a) Schematic diagram of lateral wound formation

(b) 侧边创口的扩展, η_0 = 1 kPa
(b) Extension of the lateral wound, η_0 = 1 kPa

(c) 侧边创口的扩展, η_0 = 1.5 kPa
(c) Extension of the lateral wound, η_0 = 1.5 kPa

(d) 侧边创口的扩展, η_0 = 2 kPa
(d) Extension of the lateral wound, η_0 = 2 kPa

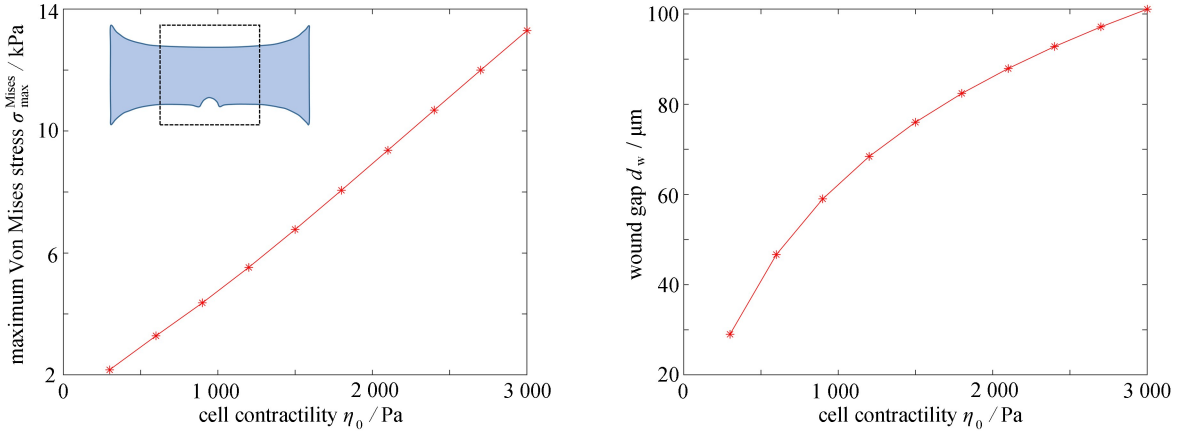
(e) 侧边创口的扩展, η_0 = 2.5 kPa
(e) Extension of the lateral wound, η_0 = 2.5 kPa

(f) 侧边创口的扩展, η_0 = 3 kPa
(f) Extension of the lateral wound, η_0 = 3 kPa

图 2　侧边创口在组织重塑过程中的扩展

Fig. 2　Lateral wound expansion during tissue remodeling

图 2 结果表明,侧边创口的引入对除创口外的组织部分形态无明显影响,但是创口处出现了明显的应力集中现象,为了表征最大细胞收缩力大小对创口应力和尺寸的影响,我们统计了创口最大应力和创口外侧两点间的距离(创口间隔)作为量化指标(图 3),为了排除固定约束边界应力的影响,最大应力的计算区域选在图 3(a)的虚线框内,对应组织原始构型中部 1 mm×1 mm 的正方形区域.



(a) 最大 Von Mises 应力随细胞收缩力的变化
(a) The change of the maximum Von Mises stress with the cell contractility

(b) 创口间隔随细胞收缩力的变化
(b) The change of the wound gap with the cell contractility

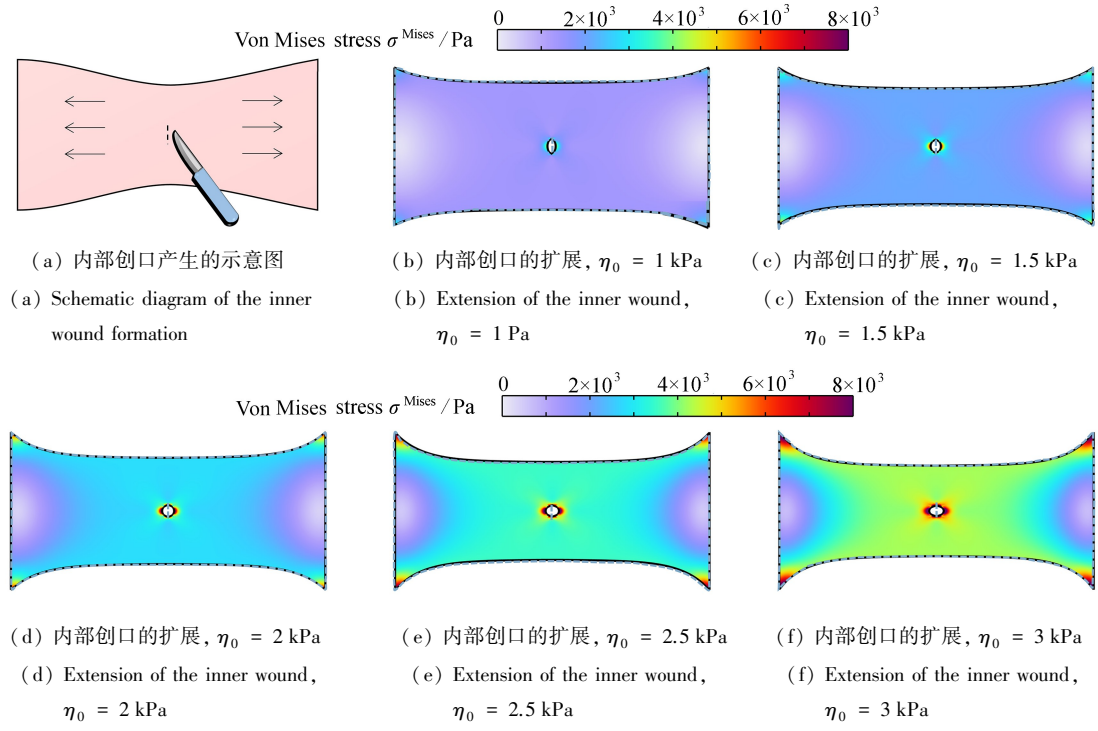
图 3　细胞收缩力对侧边创口演化的影响

Fig. 3　The effects of the cell contractility on the evolution of the lateral wound

结果显示,侧边创口的最大应力和创口间隔都随着最大细胞收缩力的增加而增大,最大应力与细胞收缩

力基本呈线性关系,线性相关系数达 0.999,而创口间隔随最大细胞收缩力的增加而增大并且呈先快后慢的趋势.

创口往往也会产生在牵张组织的内部,实验中可以在微组织内部划出如图 4(a)所示的创口以观察创口重塑.采用同样的方法在计算模型中引入同样大小的内部创口,在不同的最大细胞收缩力水平下模拟内部创口重塑(图 4(b)—4(f)),并对创口处的最大应力和创口面积进行统计,最大应力的统计区域与侧边创口相同,结果见图 5.



(a) 内部创口产生的示意图
(a) Schematic diagram of the inner wound formation

(b) 内部创口的扩展, η_0 = 1 kPa
(b) Extension of the inner wound, η_0 = 1 Pa

(c) 内部创口的扩展, η_0 = 1.5 kPa
(c) Extension of the inner wound, η_0 = 1.5 kPa

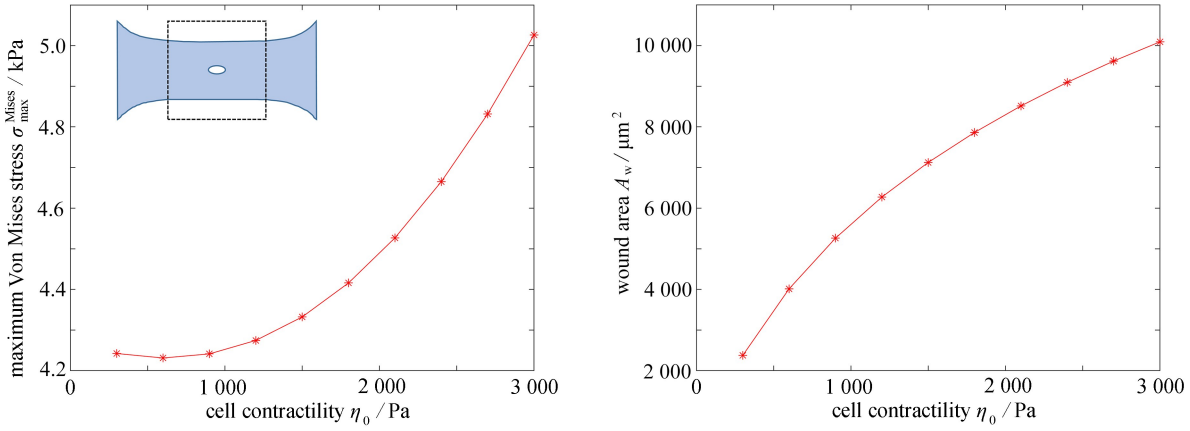
(d) 内部创口的扩展, η_0 = 2 kPa
(d) Extension of the inner wound, η_0 = 2 kPa

(e) 内部创口的扩展, η_0 = 2.5 kPa
(e) Extension of the inner wound, η_0 = 2.5 kPa

(f) 内部创口的扩展, η_0 = 3 kPa
(f) Extension of the inner wound, η_0 = 3 kPa

图 4 内部创口在组织重塑过程中的扩展

Fig. 4 The inner wound expansion during tissue remodeling



(a) 最大 Von Mises 应力随细胞收缩力的变化
(a) The change of the maximum Von Mises stress with the cell contractility

(b) 创口面积随细胞收缩力的变化
(b) The change of the wound area with the cell contractility

图 5 细胞收缩力对内部创口演化的影响

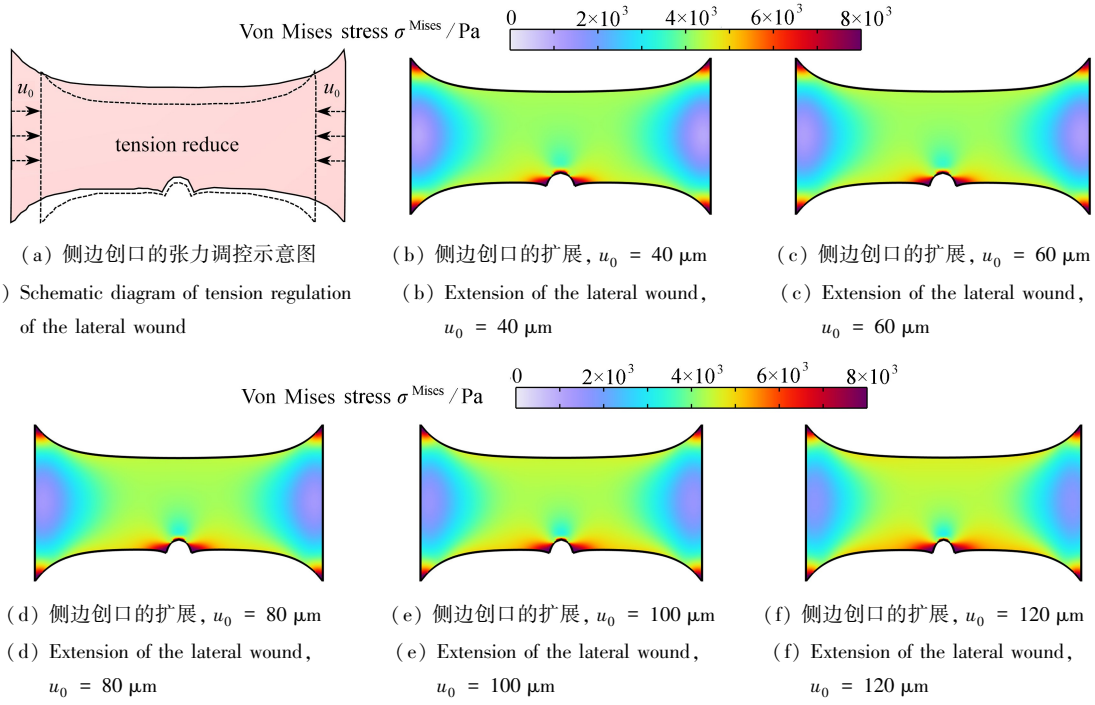
Fig. 5 The effects of the cell contractility on the evolution of the inner wound

在牵张组织引入内部创口后,创口附近同样出现了应力集中现象,但是内部创口附近的最大应力相比于侧边创口要小,且最大应力增大的速度随着细胞收缩力水平的提高呈上升趋势,创口面积也随着最大细胞收缩力增大,反映了组织内部创口的扩展趋势.

在组织内部引入水平方向的创口时,创口并无明显的形态演化和应力集中现象,相应结果不再介绍.此外,实际的组织中存在多种形状的创口,这里无法一一列举和计算,模型中采用了两种常见创口类型,便于后续实验的实现和验证.

2.3　张力调控对创口重塑的影响

张力在创口愈合和瘢痕的形成中起到重要作用,减小组织张力可以减少和抑制术后瘢痕的形成[26].在本小节中,我们使用建立的动态模型研究了张力调控对创口重塑的影响.首先引入侧边创口,如图 6(a)所示,在创口形成和重塑稳定后在两侧边界设置向内的位移 u_0 以减小张力,模拟不同边界位移大小(对应不同张力大小)下创口的重塑过程(图 6(b)—6(f)),边界位移的引入同样通过阶跃函数实现,为保证数值稳定性并避免位移变化的速率对模拟结果产生影响,选取了合理的平滑过渡区.通过这种方法得到创口处最大应力值和创口间隔与边界位移的关系,结果见图 7.



(a) 侧边创口的张力调控示意图
(a) Schematic diagram of tension regulation of the lateral wound

(b) 侧边创口的扩展, u_0 = 40 μm
(b) Extension of the lateral wound, u_0 = 40 μm

(c) 侧边创口的扩展, u_0 = 60 μm
(c) Extension of the lateral wound, u_0 = 60 μm

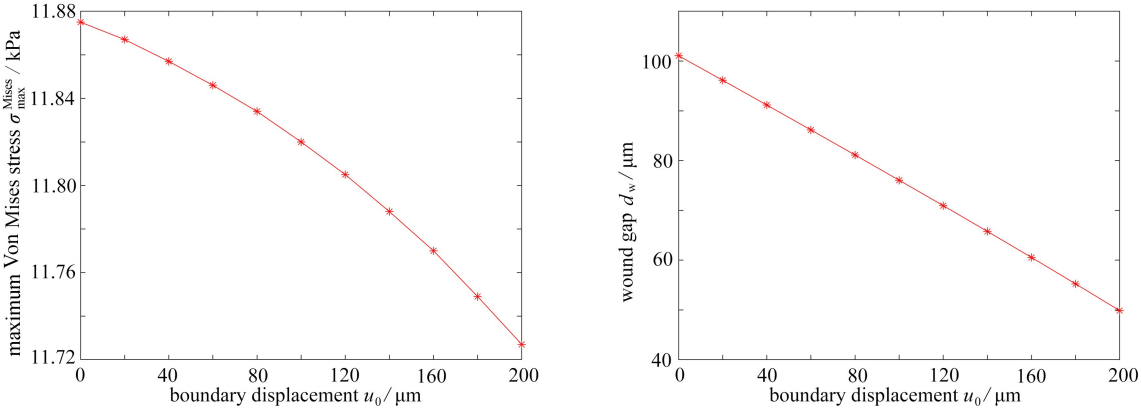
(d) 侧边创口的扩展, u_0 = 80 μm
(d) Extension of the lateral wound, u_0 = 80 μm

(e) 侧边创口的扩展, u_0 = 100 μm
(e) Extension of the lateral wound, u_0 = 100 μm

(f) 侧边创口的扩展, u_0 = 120 μm
(f) Extension of the lateral wound, u_0 = 120 μm

图 6　张力调控下侧边创口的演化

Fig. 6　Evolution of the lateral wound under tension regulation



(a) 最大 Von Mises 应力随边界位移的变化
(a) The change of the maximum Von Mises stress with the boundary displacement

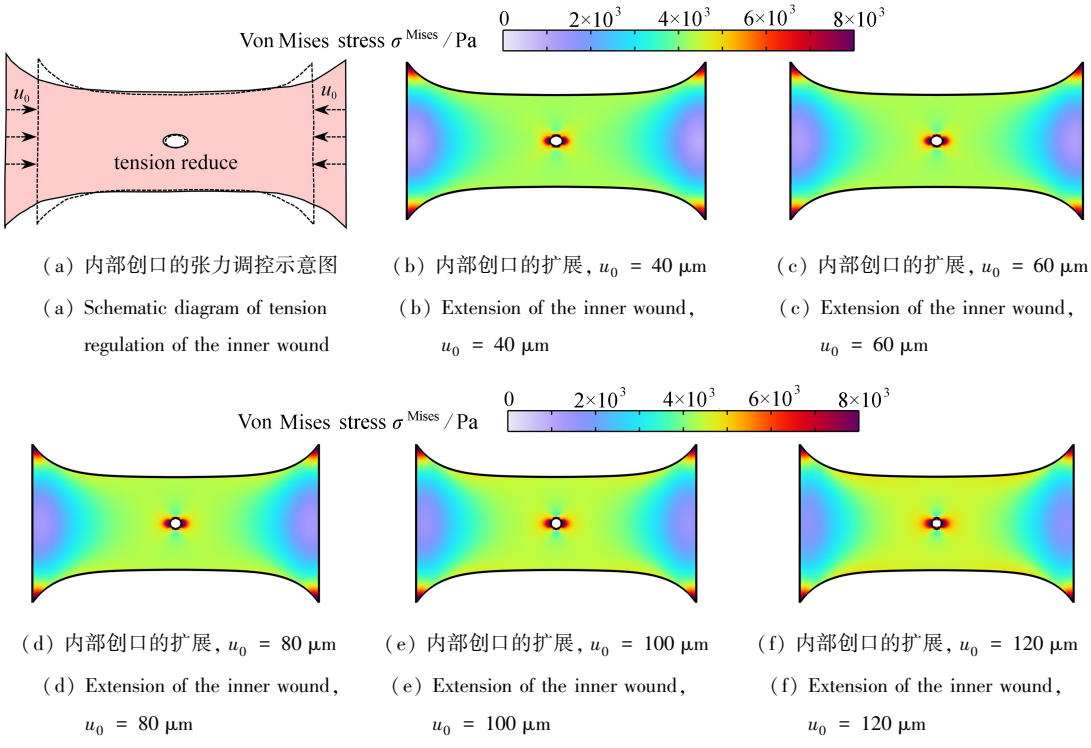
(b) 创口间隔随边界位移的变化
(b) The change of the wound gap with the boundary displacement

图 7　张力调控对侧边创口演化的影响

Fig. 7　The effects of tension regulation on the evolution of the lateral wound

结果显示侧边位移边界的张力调控确实降低了侧边创口处的最大应力,但是减小幅度不到 2%,对于侧边创口应力集中的影响较小.但是,创口间隔随着边界位移的增加基本呈线性减小,因此这种调控对于减轻侧边创口的扩展具有较好效果.

对于内部创口,采用如图 8(a)所示相同的张力调控方式,获得一系列边界位移值下的创口最大应力和创口面积,结果见图 9.结果显示创口的最大应力和创口面积随边界位移的增加基本呈线性减小的趋势,且减小的幅度很大,由此可知位移边界的张力调控对于减轻内部创口的最大应力和抑制创口扩展具有较好的效果.



(a) 内部创口的张力调控示意图
(a) Schematic diagram of tension regulation of the inner wound

(b) 内部创口的扩展, u_0 = 40 μm
(b) Extension of the inner wound, u_0 = 40 μm

(c) 内部创口的扩展, u_0 = 60 μm
(c) Extension of the inner wound, u_0 = 60 μm

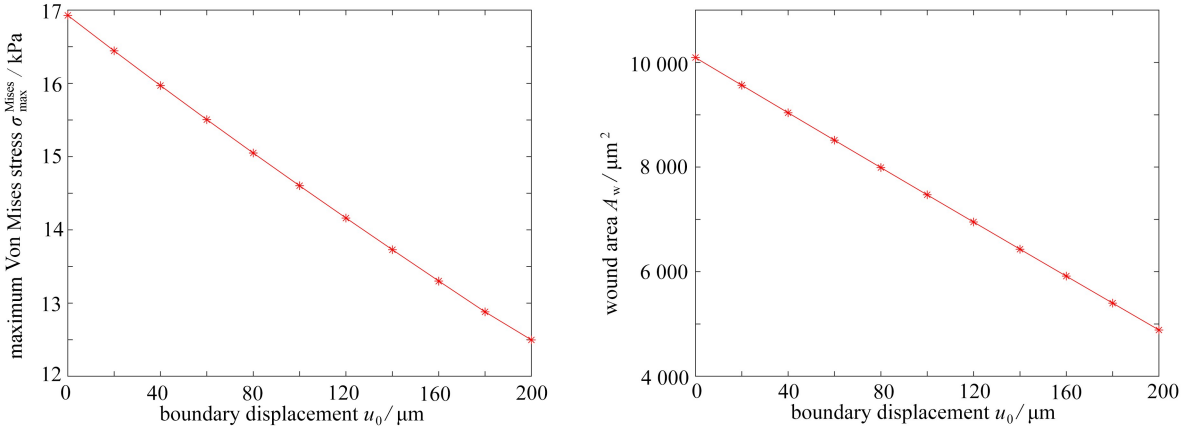
(d) 内部创口的扩展, u_0 = 80 μm
(d) Extension of the inner wound, u_0 = 80 μm

(e) 内部创口的扩展, u_0 = 100 μm
(e) Extension of the inner wound, u_0 = 100 μm

(f) 内部创口的扩展, u_0 = 120 μm
(f) Extension of the inner wound, u_0 = 120 μm

图 8 张力调控下内部创口的演化

Fig. 8 Evolution of the inner wound under tension regulation



(a) 最大 Von Mises 应力随边界位移的变化
(a) The change of the maximum Von Mises stress with the boundary displacement

(b) 创口面积随边界位移的变化
(b) The change of the wound area with the boundary displacement

图 9 张力调控对内部创口演化的影响

Fig. 9 The effects of tension regulation on the evolution of the inner wound

3 结　论

本文通过引入细胞收缩的自由能,基于最小势能原理建立了时间相关的组织重塑模型,并结合有限元方法实现了对细胞收缩作用下牵张组织形成过程的模拟,着重研究了在牵张组织的预张力形成后引入侧边与内部创口时创口的重塑过程,并通过改变边界位移实现张力调控,分析了这种力学调控对不同位置创口重塑的影响,数据表明基于边界位移的调控对于内部创口具有较好的减张效果.

本文建立的模型适用于对组织收缩重塑的宏观力学分析,时间相关的模型实现了预张力组织的创口重塑和力学调控,对微组织的力学行为分析和人工干预伤口愈合等方面具有潜在的理论指导与应用价值.但是,本文研究的是平面组织的计算模型,没有考虑三维情况下张力调控对创口重塑过程的影响,材料参数及模拟结果都缺乏相关实验进行对比验证,参数的不确定性可能会影响结果的准确性[27].同时,该模型忽略了组织材料存在的黏性和塑性行为,且没有考虑组织重塑过程中的细胞迁移和应力纤维的重排布,后续研究工作需要对此进行完善,建立适用范围更广和更合理的模型以获得更精确的结果.

参考文献(References):

[1] PINET K, MCLAUGHLIN K A. Mechanisms of physiological tissue remodeling in animals: manipulating tissue, organ, and organism morphology[J]. *Developmental Biology*, 2019, **451**(2): 134-145.

[2] TABER L A. Biomechanics of growth, remodeling, and morphogenesis[J]. *Applied Mechanics Reviews*, 1995, **48**: 487-545.

[3] KELLER R, DAVIDSON L A, SHOOK D R. How we are shaped: the biomechanics of gastrulation[J]. *Differentiation*, 2003, **71**(3): 171-205.

[4] BAN E, FRANKLIN J M, NAM S, et al. Mechanisms of plastic deformation in collagen networks induced by cellular forces[J]. *Biophysical Journal*, 2018, **114**(2): 450-461.

[5] BALESTRINI J L, BILLIAR K L. Magnitude and duration of stretch modulate fibroblast remodeling[J]. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2009, **131**(5): 051005.

[6] BAINBRIDGE P. Wound healing and the role of fibroblasts[J]. *Journal of Wound Care*, 2013, **22**(8): 407-408, 410-412.

[7] SAKAR M S, EYCKMANS J, PIETERS R, et al. Cellular forces and matrix assembly coordinate fibrous tissue repair[J]. *Nature Communications*, 2016, **7**: 11036.

[8] CORR D T, HART D A. Biomechanics of scar tissue and uninjured skin[J]. *Advances in Wound Care*, 2012, **2**(2): 37-43.

[9] DESHPANDE V S, MCMEEKING R M, EVANS A G. A bio-chemo-mechanical model for cell contractility[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, **103**(38): 14015-14020.

[10] DALLON J C, EVANS E J, EHRLICH H P. A mathematical model of collagen lattice contraction[J]. *Journal of The Royal Society Interface*, 2014, **11**(99): 20140598.

[11] LIU L, YU H, ZHAO H, et al. Matrix-transmitted paratensile signaling enables myofibroblast-fibroblast cross talk in fibrosis expansion[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, **117**(20): 10832-10838.

[12] HIRASHIMA T, RENS E G, MERKS R M H. Cellular Potts modeling of complex multicellular behaviors in tissue morphogenesis[J]. *Development, Growth & Differentiation*, 2017, **59**(5): 329-339.

[13] TSINGOS E, BAKKER B H, KEIJZER K A E, et al. Hybrid cellular Potts and bead-spring modeling of cells in fibrous extracellular matrix[J]. *Biophysical Journal*, 2023, **122**(13): 2609-2622.

[14] LOERAKKER S, OBBINK-HUIZER C, BAAIJENS F P T. A physically motivated constitutive model for cell-mediated compaction and collagen remodeling in soft tissues[J]. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2014, **13**(5): 985-1001.

[15] RODRIGUEZ E K, HOGER A, MCCULLOCH A D. Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues[J]. *Journal of Biomechanics*, 1994, **27**(4): 455-467.

[16] KIM J, MAILAND E, ANG I, et al. A model for 3D deformation and reconstruction of contractile microtissues [J]. *Soft Matter*, 2021, **17**(45): 10198-10209.

[17] KIM J, MAILAND E, SAKAR M S, et al. A model for mechanosensitive cell migration in dynamically morphing soft tissues[J]. *Extreme Mechanics Letters*, 2023, **58**: 101926.

[18] BROWN R A, PRAJAPATI R, MCGROUTHER D A, et al. Tensional homeostasis in dermal fibroblasts: mechanical responses to mechanical loading in three-dimensional substrates[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 1998, **175**(3): 323-332.

[19] WAHLSTEN A, STRACUZZI A, LÜCHTEFELD I, et al. Multiscale mechanical analysis of the elastic modulus of skin[J]. *Acta Biomaterialia*, 2023, **170**: 155-168.

[20] LEGANT W R, PATHAK A, YANG M T, et al. Microfabricated tissue gauges to measure and manipulate forces from 3D microtissues[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, **106**(25): 10097-10102.

[21] THEOCHARIS A D, SKANDALIS S S, GIALELI C, et al. Extracellular matrix structure[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, **97**: 4-27.

[22] TOMASEK J J, GABBIANI G, HINZ B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2002, **3**(5): 349-363.

[23] MAILAND E, LI B, EYCKMANS J, et al. Surface and bulk stresses drive morphological changes in fibrous microtissues[J]. *Biophysical Journal*, 2019, **117**(5): 975-986.

[24] FRIEDMAN A, HU B, XUE C. A three dimensional model of wound healing: analysis and computation[J]. *Discrete and Continuous Dynamical Systems: B*, 2012, **17**: 2691-2712.

[25] BAI J, ZENG X. Computational modeling and simulation of epithelial wound closure[J]. *Scientific Reports*, 2023, **13**(1): 6265.

[26] ZHANG S, NABI O, JIANG X. New strategy of modulating incision tension: a wound tension offloading device applied before surgery[J]. *Dermatol Ther*, 2021, **34**(2): e14797.

[27] 温广全, 纪小刚, 段玉顺, 等. 考虑材料参数不确定性的皮肤伤口缝合力预测模型[J]. 应用数学和力学, 2023, **44**(4): 441-449.(WEN Guangquan, JI Xiaogang, DUAN Yushun, et al. A prediction model for skin wound suture forces with uncertain material parameters[J]. *Applied Mathematics and Mechanics*, 2023, **44**(4): 441-449.(in Chinese))