

骨间膜组织间隙流场的三维数值模拟¹⁾

姚 伟 沈焯良 丁光宏²⁾

(复旦大学力学与工程科学系, 上海针灸经络研究中心, 上海 200433)

摘要 根据解剖学发现的人体小腿骨间膜血管和胶原纤维有序排列的特点, 建立三维组织间隙液渗流模型, 控制方程用 Brinkman 方程和连续性方程, 使用 Fluent 软件进行数值模拟. 计算结果显示, 组织液在组织间隙中流动的方向总体是与平行毛细血管的方向相一致的; 组织间隙多孔率会影响速度的分布, 当多孔率增加时, 空间的速度趋于均匀, 从而使得最大速度变小, 正常生理范围内多孔率的改变对于组织液流动的影响较小. 但当多孔率很小时 (组织纤维化), 会大大影响组织液流动的均匀性; 组织间隙平行胶原的存在, 会使得组织间隙速度在空间上的分布趋于均匀; 另外, 间隙流场随血压的增加而增加, 随组织压的增加而降低, 这与临床和经络研究的发现相一致.

关键词 组织液流动, 多孔介质, Starling 力, Brinkman 方程, 数值模拟

中图分类号: R318.01 **文献标识码:** A **文章编号:** 0459-1879(2010)02-0191-06

引 言

组织间隙是由胶原和多糖建立一空间框架, 其中间充满着组织液. 无论是组织液的成分还是组织液的流动都有着非常重要的生理意义. 由于过去一直认为人体中的毛细血管呈无规则网状分布, 因此组织液流动必然不具有规律性, 所以对于组织液流动的研究很少. 但近几年来, 组织液流动越来越引起人们的关注^[1,2], 特别是人体某些部位, 如骨、韧带等组织. 目前组织间隙流场研究采用的主要是数值计算方法. 这主要是因为组织液在体内的流动具有微观性和局部性的特点, 而且影响因素繁多, 流场空间复杂, 局部差异性大, 所以要求出流场的分析解是非常困难的; 同时, 由于测量技术的限制, 对于组织液流动的直接测量也同样存在着许多困难, 而且只有在活体上才存在组织液流动, 这就进一步增加了测量的难度; 但是, 在生理条件下, 无论是血液的流动还是组织液的流动, 都是小雷诺数流动^[3], 这就为从计算流体力学角度解决组织液流动的问题提供了方便.

Chen 等^[4]进行了韧带和腱中胶原对于组织液流动影响的数值研究, 他们用二维有限元模型研究横向流动, 用三维模型来研究平行于胶原纤维的流

动, 得出了组织液流动是肌腱和韧带中细胞刺激的力学机制的观点. Tarbell 课题组较深入地进行了血管壁中组织液流动的数值研究^[5], 他们的研究证明间质流动可以认为是一种血管同下层平滑肌细胞的交流信号. 显然, 流速以及内皮细胞的压力传导都将影响间质流动, 而导致平滑肌细胞切应力的变化. 国内关于内皮细胞对切应力响应的研究进行的也很多^[6], 本实验室曾根据陈尔瑜教授试验发现的穴位处毛细血管近似平行排列的特点, 通过数值模拟得出这种血管排列方式下, 可以产生组织液定向流动的结果^[7], 这些研究都是基于传统的 Starling 公式. 本实验室还根据 Weinbaum 提出的新的细胞层面上的微观纤维基质模型来对组织间隙流场进行二维数值模拟, 发现流场分布与传统的 Starling 公式结果很相似, 只是流速最大值相应降低^[8]. 为了简化起见, 本文在流场数值模拟中还是采用传统的 Starling 公式.

1 模型及数值模拟方法

1.1 三维模型

根据生理解剖发现, 骨间膜上的毛细血管并不是分布于整个骨间膜上, 而是成一簇一簇的存在, 每簇毛细血管都近似平行并且沿骨间膜的深度方向上

2008-09-23 收到第 1 稿, 2009-04-27 收到修改稿.

1) 973 专项计划 (2005CB523306), 上海市科技发展基金项目 (05DZ19747) 和上海市重点学科建设项目 (B112, T0302) 资助.

2) E-mail: ghding@fudan.edu.cn

即 z 轴方向上, 毛细血管也是呈一层一层的分布. 根据平行毛细血管的三维分布特点, 建立组织液流动的三维渗流模型, 如图 1 所示, 图中细圆柱管表示毛细血管, y 轴方向为平行于毛细血管方向, x, z 轴方向为垂直于毛细血管方向. 实验测得一簇簇的平行毛细血管束在沿毛细血管方向 (即 y 轴方向) 的间距为 $1875 \mu\text{m}$ 左右, x 轴方向的间距为 $315 \mu\text{m}$ 左右. 而平行毛细血管束的平均长度一般为 $2000 \mu\text{m}$ 左右, 这与 y 轴方向上平行毛细血管间的间距是一个量级. 平行毛细血管束的平均宽度为 $400 \mu\text{m}$ 左右, 比 x 轴方向上的间距略大一些, 因此在三维模型中, x 轴方向上平行毛细血管束会有一点重合, 但在其他方向上平行毛细血管束都是正好互相错开的. 同时假设平行毛细血管束是由等间距的平行毛细血管构成, 毛细血管束的所有毛细血管其上端都为动脉端, 下端为静脉端.

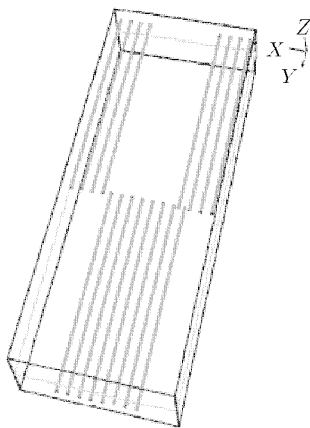


图 1 三维骨间膜组织毛细血管抽象分布图

Fig.1 3D sketch distribution of capillary of inter osseous membrane

图 2 为模型各个方向的视图. 图中不同颜色 (灰色和黑色), 表示不同层的平行毛细血管束. 考虑骨间膜中平行胶原纤维对组织液流动的影响, 通常认为胶原纤维所组成的流动空间是各向异性的多孔介质. 采用 Darcy 渗透率来反应胶原纤维对组织液流动的影响. 在韧带和腱中, 平均多孔率大约在 $32\% \sim 42\%$ [2] 之间. 定义沿着胶原纤维方向为纵向, 垂直于该方向的定义为横向. 组织液在组织间隙中流动, Reynolds 数比较小, 随组织液一同流动的主要是一些小分子物质, 因此可以认为组织液是牛顿流体. 由此得到的渗透率关于多孔率 ϕ 的函数经验公式 [4] 如下, 横向渗透率公式为

$$k = 1.2 \cdot 10^{-15} \phi^{0.5} (\phi - \phi_{\min})^{2.5} \quad (1)$$

纵向渗透率公式为

$$k = 1.1 \cdot 10^{-15} \phi^{2.5} (1 - \phi)^{-0.33} \quad (2)$$

其中, $\phi_{\min} = 1 - \pi/4$. 根据式 (1) 和式 (2) 就可以将组织空间中平行胶原的影响转化为组织流动空间多孔介质的渗透率. 在三维渗流模型中, 由于多孔介质空间是由平行胶原纤维构成的, 因此在 $x-z$ 平面内可以认为是各向同性的, 取 z 轴方向上的 Darcy 渗透率与 x 轴方向上的渗透率相等. 计算区域如图 2 虚框所示, 其中包括两组平行毛细血管束. 根据模型的几何特点, 定义一组周期边界面采用周期边界条件和一出口边界, 出口边的边界条件定义为压强为 0. 同时定义远离出口边的平行毛细血管束为上游毛细血管束, 而离出口边较近的则为下游毛细血管束. 区域的其他边界都认为是壁面, 并都假设为无滑移边界条件.

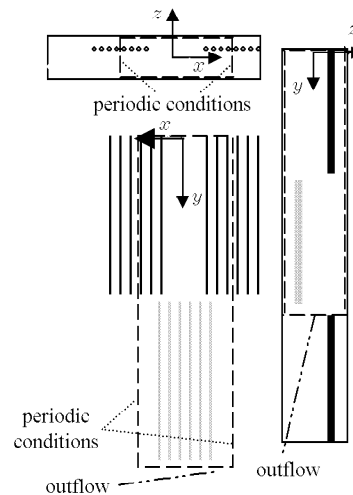


图 2 三维骨间膜组织液流动模型

Fig.2 3D interstitial fluid model of inter osseous membrane

1.2 数值计算

1.2.1 控制方程

在多孔介质中描述液体流动的方程有运动控制方程, 即 Brinkman 方程 [9] 和质量守恒方程, 即连续性方程, 定义无量纲量 $\mathbf{u}^* = \mathbf{u}/U, p^* = p/(\rho U^2), x^* = x/D, \mathbf{k} = \mathbf{k}_p/D^2$, Brinkman 方程和连续性方程表示为

$$\nabla p^* = \frac{1}{Re} \Delta \mathbf{u}^* - \frac{1}{Re \cdot k} \mathbf{u}^*, \quad \nabla \cdot \mathbf{u}^* = 0 \quad (3)$$

其中, ∇ 为梯度算子, Δ 为 Laplace 算子, \mathbf{u} 为当地的速度矢量, p 为压强, μ 为组织液黏度, k_p 表示空间胶原纤维与多糖等所形成的 Darcy 渗透率, ρ 为组织液的密度, D 为毛细血管管径, U 为特征速度, 雷诺数 $Re = (\rho UD)/\mu$.

1.2.2 计算方法

毛细血管向组织空间渗流是组织液流动的动力源. 根据毛细血管的生理背景可作以下假设: 毛细血管是等截面积多孔的刚性直圆管; 重力影响忽略不计; 血液是均质的不可压缩牛顿流体; 流体的运动是定常、轴对称层流流动, 雷诺数很小, 惯性效应及末端效应可以忽略不计; 管壁上流动无滑移; 管壁上的渗透满足 Starling 定律; 组织液的静压 p_i 、渗透压 π_i 与血浆渗透压 π_c 是恒定的, 即 $p_* = p_i + \pi_i - \pi_c =$ 常数. 基于上述假设, 可以得到毛细血管壁的渗流速度为^[10]

$$\nu = \frac{\lambda_1 R \Delta p}{\mu_c} \left(\frac{\Delta \alpha}{\Delta p} - \xi \right) \quad (4)$$

其中, $\Delta p = p_a - p_v$, p_a, p_v 分别为毛细血管动脉端和静脉端的压强, Δp 则为毛细血管段动静脉的压力差, $\Delta \alpha = p_a - p_*$. $\xi = x/l$ 为相对坐标, x 为毛细血管壁上该点离毛细血管动脉端的距离, l 和 R 分别为毛细血管长度和半径. $\lambda_1 = (\mu_c \cdot k_c)/R$, μ_c 为毛细血管中血液的表观黏度, k_c 为毛细血管壁的通透系数. 所得的毛细血管壁上速度分布与生理非常吻合, 在毛细血管的动脉端是血液流向组织间隙, 而在静脉端则是流入血管. 根据式 (4) 就可以来计算毛细血管壁上渗透速度的大小.

流场的计算采用计算流体软件 FLUENT 进行计算. 首先由 GAMBIT 软件包对计算区域进行离散网格, 再由 FLUENT 进行差分迭代, 直到满足前后两次速度场的相对误差小于 $e = 0.001$, 认为收敛, 得到所求流场中各点的速度.

1.2.3 模型参数

特征速度 U 定义为 $U = k_c(p_a - p_i + \pi_i - \pi_c)$, 表 1 为模型用到的基本参数, 根据表 1 的参数值, 计算得 $U = 1.33 \times 10^{-5}$ m/s.

2 结 果

2.1 流线图

图 3 为三维组织液流动渗流模型所得的流线图. 图中的黑粗线代表了分布于其中的毛细血管,

表 1 模型的基本参数及参照值^[7]

Table 1 Physiological parameter values of model^[7]

Parameter	Value
viscosity of blood in capillary $\mu_c/(10^{-3}\text{kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$	2
viscosity of interstitial fluid $\mu_c/(10^{-3}\text{kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$	3.5
permeability coefficient of capillary's walls $k_c/(\text{m}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{kg}^{-1})$	5×10^{-9}
plasma colloid osmotic pressure $\pi_c/(133\text{Pa})$	28
colloid osmotic pressure in interstitial fluid $\pi_i/(133\text{Pa})$	5
Darcy's permeability of x direction / m^2	3.83×10^{-16}
Darcy's permeability of y direction / m^2	2.26×10^{-17}
Darcy's permeability of z direction / m^2	2.26×10^{-17}
density of interstitial fluid $\rho/(\text{kg} \cdot \text{m}^{-3})$	1 000
length of capillary $L/\mu\text{m}$	1 500
diameter of capillary $D/\mu\text{m}$	8
hydrostatic pressure in interstitial fluid $p_i/(133\text{Pa})$	-3
pressure at artery sections of capillaries $p_a/(133\text{Pa})$	40
pressure at vein sections of capillaries $p_v/(133\text{Pa})$	10
porosity ϕ	0.35
the distance between two neighboring capillaries $d/\mu\text{m}$	30

彩色曲线表示其中的流线, 其颜色表示该处的速度大小, 越红则表示该处的速度值越大, 速度最大值出现在下游毛细血管中心附近. 从图中还可以看出, 从上游毛细血管中渗透出来组织液, 一部分会被上游毛细血管所吸收, 还有一部分则会流往下游, 下游也同样会有组织液渗透出来. 在标准参数取值下, 三维模型所得流场中的最大速度值为 $3.11U$, 其大小要比二维模型所得的流场中的最大速度值要小, 这主要是由于三维模型中组织液流动的空间要比二维模型大所造成的.

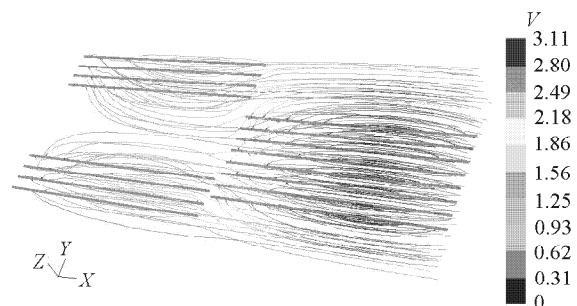


图 3 三维组织液流动的流线图

Fig.3 Flow line of 3D model

2.2 x-y 平面流场

从图 3 可见组织液流动的流线近似平行于 $x-y$ 平面, 且最大速度在 $x-y$ 平面内, 因此取 $x-y$ 平面上的速度进行分析. 图 4 所示为 $x-y$ 平面上的速度等高线和速度矢量图. 曲线表示速度等高线, 箭头表示该处的速度矢量, 其长短表示速度值的大小, 方向表示该处的速度方向. 在 $x-y$ 平面上, 速度最大值出现在 A 的位置. 从图中可以看出, 开始时, 由于上游的毛细血管分布在 y 轴的两边, 因此 y 轴两侧的速度增加比 y 轴附近快, 接着又由于下游的毛细血管分布在 y 轴附近, 因此又出现 y 轴附近的速度增加比 y 轴两侧快, 正是由于毛细血管的错落分布才会使得整个空间流场呈现交替增加, 使得空间的速度分布更加均匀, 从而更加有利于物质的交换.

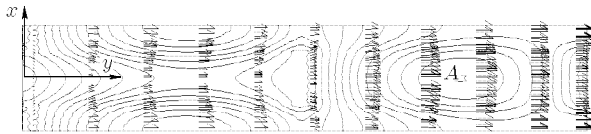


图 4 $x-y$ 平面上的速度等高线及速度矢量图

Fig.4 Flow field and velocity contour line of $x-y$ plane

2.3 血压和组织压对组织液流动的影响

图 5 所示血压和组织压对组织液流动的影响. 从图中可以很清楚地看出, 最大速度随着组织压 p_i 的增大而减小, 随着血压 p_a, p_v 的增大而增大, 且组织静压对流速的影响明显大于血压.

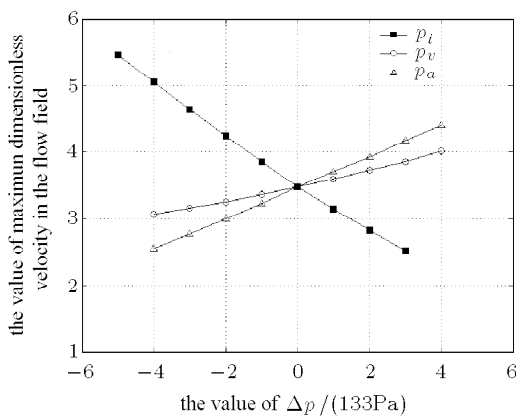


图 5 最大速度与随动脉压、静脉压及组织压改变的关系

Fig.5 Relationship between maximum velocity and the variation of p_a, p_v and p_i

2.4 多孔率对流场的影响

图 6 为 y 轴上的速度分布随多孔率的变化. 从

中可以看出, 随着多孔率的增加, y 轴上速度分布会越来越均匀, 从而越有利于物质的交换. 图 7 流场中的速度最大值随多孔率的变化, 三维模型中所得的速度最大值是随着多孔率的增大而减小的, 这主要是由于三维空间的增大, 而多孔率增加时, 空间的速度又要趋于均匀, 从而使得最大速度变小. 从图 7 还可以看出, 当多孔率在正常生理范围内, 从 0.32 变化到 0.42 时, 无量纲的速度最大值仅从 3.11 变为 2.96, 只改变了 4.28%, 可以得出正常生理范围内多孔率的改变对于组织液的流动的影响较小. 同样流场的分布并不随着多孔率变化呈线性变化, 当多孔率越小时, 多孔率的变化对速度场的影响就会越大, 空间流场的不均匀性会越强. 因此当组织纤维化时, 会大大影响组织液流动的均匀性.

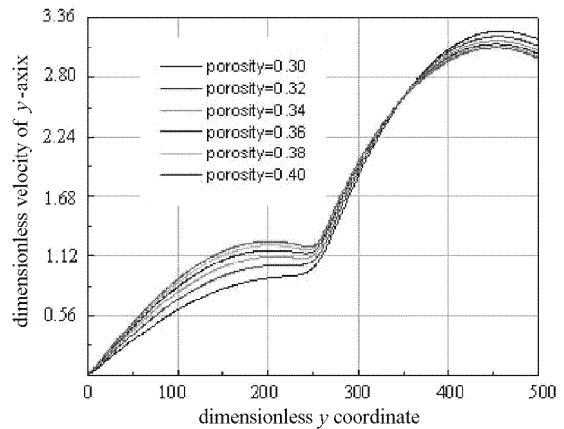


图 6 y 轴上的速度分布随多孔率的变化

Fig.6 Relationship between velocity of y -axis and the porosity

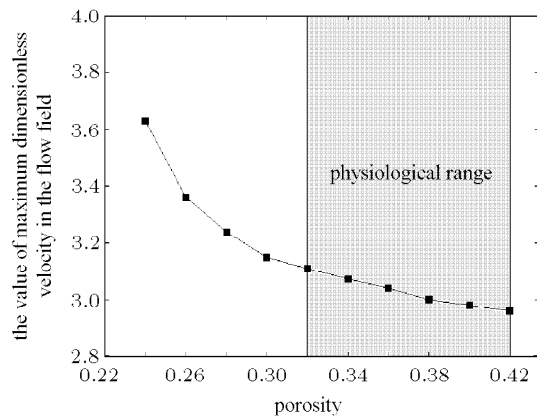


图 7 流场中的速度最大值随多孔率的变化

Fig.7 Relationship between maximum velocity and the porosity

2.5 多孔介质渗透率对流场的影响

当纵向渗透率与横向渗透率的比值相同时, 流场的速度分布基本相同. 图 8 所示为不同比值 ($\text{ratio} = k_y/k_x$) 下, y 轴上速度的分布图. 从图中可以看出, 在流场的上游段, 由于毛细血管束分布在 y 轴的两侧, y 轴上的速度增长率是随着比值的增加而增加的, 而在流场的下游段, 由于毛细血管束分布在 y 轴的附近, y 轴上的速度增长率是随着比值的增加而减小的. 所以, 随着纵向渗透率与横向渗透率比值的增大, y 轴上的速度分布变得越来越均匀.

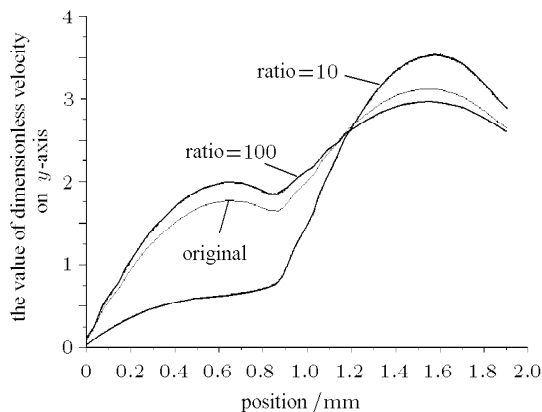


图 8 y 轴上速度分布随纵向与横向渗透率比值的变化

Fig.8 Velocity distribution at y -axis with the ratio of longitude to transverse variation

3 讨 论

(1) 毛细血管会影响组织液流动的方向以及速度. 从计算所得的流场图可以看出, 组织液在组织间隙中流动的方向总体是与平行毛细血管的方向相一致的. 如果毛细血管分布越密集则组织液流动的速度将越大. 虽然从毛细血管壁上的渗透速度很小, 但是如果平行毛细血管分布非常密集时, 出口处的速度会增大很多. 另外, 从流线图还可看出在第 1 簇毛细血管周围组织间隙的流速要显著小于第 2 簇血管, 这是由于第 1 簇毛细血管在右边界处有净流出, 这部分流体出口处进入第 2 簇毛细血管的组织间隙使流场加速, 只要净流出的液体不被淋巴重吸收, 将不断地向下游传递, 组织间隙流速将不断增加, 可能达到实验观察到的同位素循经迁徙的 cm/min 量级.

(2) 血压和组织压也会对组织液流动产生很大的影响, 所以血压和组织压是组织液流动非常重要的影响因素. 计算结果显示毛细血管中动脉端和静脉端压强的增加都会引起组织液流动变快, 所以改变毛细血管中的血压, 就可以改变组织液的流动, 从而

可以改变细胞生存的微环境, 这就解释了通过调节毛细血管中血压可以调节微循环, 这也是组织调节微循环的最基本的方法. 另外 p_i , 即组织间隙压对组织液流动的影响比起毛细血管中的压强还要大. 当组织间隙受到外界作用时, 组织间隙压强会改变, 从而组织液的流动也会改变. 这也就是为什么负压拔罐可以起到改善组织中的微循环作用的原因.

(3) 胶原纤维对于组织液流动的影响也是非常明显的. 从计算的结果可以很清楚地看出, 胶原纤维在组织空间中有非常重要的生理意义. 由于组织空间中平行胶原的存在, 会使得组织间隙中速度在空间上的分布趋于均匀, 从而为悬浮于其中的细胞提供了较好的力学和生存环境. 毛细血管的三维错落分布的这一特点会使得组织液在整个空间更加均匀分布, 从而有利于组织间隙物质的交换, 所以毛细血管的分布在生理上是具有其合理性的.

本文模型还有很多不足之处. 首先, 毛细血管壁上的渗透速度是受到组织间隙中压强的影响的, 同时从毛细血管中流出的组织液又会改变组织间隙中的压强及胶体渗透压, 反过来又会影响毛细血管壁上的渗透速度, 而本文模型中毛细血管壁上的渗透速度是不变的, 没有考虑毛细血管与组织间隙间流场之间耦合的问题, 而在二维模型的文章中已经得到组织间隙的蛋白质分布是不均匀的, 也就是组织间隙中的压强及胶体渗透压不是定常的, 与本文的假设相矛盾, 但是在那篇文章中发现组织间隙的蛋白质分布是不均匀只是减小了流场的最大值, 对流场的分布影响不大^[8]. 其次, 影响组织液流动的因素还有很多, 例如组织液的非牛顿性以及淋巴循环等等, 在本模型中并未考虑这些因素的影响.

参 考 文 献

- 1 Knothe Tate ML. Interstitial fluid flow. In: Cowin SC, ed. Bone Mechanics Handbook, 2nd ed, FL: CRC, 2001. 22-1~22-29
- 2 Grodzinsky AJ, Levenston ME, Jin M, et al. Cartilage tissue remodeling in response to mechanical forces. *Annu Rev Biomed Eng*, 2000, 2: 691~713
- 3 蒋文涛, 樊瑜波, 邹远文等. 窦部对称狭窄对颈动脉内流场影响的数值研究. *力学学报*, 2006, 38 (2): 270~275 (Jiang Wentao, Fan Yubo, Zou Yuanwen, et al. Numerical study on the influence of a symmetrical stenosis at the carotid sinus on the flow in the carotid bifurcation. *Chinese Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, 2006, 38 (2): 270~275 (in Chinese))
- 4 Chen CT, Malkus DS, Vanderby R. A fiber matrix model for interstitial fluid flow and permeability in ligaments and tendons. *Biorheology*, 1998, 35(2): 103~118

- 5 Tada S, Tarbell JM. Internal elastic lamina affects the distribution of macromolecules in the arterial wall: a computational study. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2004, 287 (2): 905~913
- 6 柳兆荣, 滕忠照, 覃开蓉. 脉动流条件下血管壁的应力分布. *力学学报*, 2002, 34(5): 696~704 (Liu Zhaorong, Teng Zhongzhao, Qin Kairong. Stress distribution on arterial wall under pulsational flow. *Acta Mechanica Sinica*, 2002, 34(5): 696~704 (in Chinese))
- 7 丁光宏, 沈雪勇, 姚伟等. 组织液定向流动的动力学机理与人体经络现象. *自然科学进展*, 2005, 15(1): 61~70 (Ding Guanghong, Shen Xueyong, Yao Wei, et al. Dynamic mechanism in directional flow of the interstitial fluid and meridian phenomenon. *Progress in Natural Science*, 2005, 15(1): 61~70 (in Chinese))
- 8 姚伟, 陈南, 丁光宏. 基于 Starling 假设新发现的组织流场模拟, *力学学报*, 2009, 41 (1): 35~40 (Yao Wei, Chen Nan, Ding Guanghong. On the numerical simulation of interstitial fluid based on new Starling view of capillary wall. *Chinese Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, 2009, 41 (1): 35~40 (in Chinese))
- 9 Tsay RY, Weinbaum S. Viscous flow in a channel with periodic cross-bridging fibers: Exact solution and Brinkman approximation. *Journal of Fluid Mechanics*, 1991, 226: 125~148
- 10 陶祖莱. *生物流体力学*. 北京: 科学出版社, 1989. 624 (Tao Zulai. *Biological Hydrodynamics*. Beijing: Science Press, 1989. 624 (in Chinese))

(责任编辑: 刘俊丽)

ON THREE-DIMENSIONAL NUMERICAL SIMULATION OF INTERSTITIAL FLUID FLOW OF INTER OSSEOUS MEMBRANE¹⁾

Yao Wei Shen Yeliang Ding Guanghong²⁾

(Department of Mechanics, Fudan University, Shanghai Research Center on Acupuncture and Moxibustion, Shanghai 200433, China)

Abstract Interstitial fluid flow is an important component of the microcirculation and interstitial environment, yet there is few direct in vivo measurement of it within human body. Therefore, computational and mathematical models are employed to investigate the fluid flow especially within cortical bone and ligaments.

This article is to investigate the interstitial fluid flow in inter osseous membrane on lower limb, where the distribution of capillaries is regular parallel arrays on certain direction which is approximate to the direction of parallel collagen fibrils. It's rational to consider the interstitial space as a porous media and set up a three dimensional filtration model to study the flow field. The govern equations of the model is Brinkman equation and conservative equation. A CFD software (FLUENT) is used to executive the numerical simulation.

There are some interesting results. First, interstitial fluid penetrating through capillary's walls at artery sections can flow along the direction of parallel capillaries, and then some interstitial fluid is absorbed by capillary at vein sections and others outflow at the exit. That is, under parallel capillary distribution condition, there may exit the directional interstitial fluid flow. Second, the interstitial fluid flow can be evidently influenced by collagen fibrils. Due to the existence of collagen fibrils in the interstitial space, the velocity distribution of the interstitial fluid flow tends to be uniform, which is in favor of the physiological activities of cells. So collagen fibrils are very important to the organism. Third, pressure is also an important factor to influence the interstitial fluid flow. The increases of pressure near artery (p_a) and pressure near vein (p_v) can both accelerate the interstitial fluid flow, while increase of pressure in interstitial space (p_i) can decelerate the interstitial fluid flow. Therefore, changing the pressure in capillaries can adjust the microenvironment which cells live in. Changing the pressure in interstitial space has more effective effect than pressure changing in capillaries. As we all know, when the tissue is undergone the external force, the pressure in the interstitial space will be changed, so the interstitial fluid flow will also be changed. It may be a potential reason that naprapathy has a curative effect on the microcirculation in tissues.

Key words interstitial fluid, porous media, Starling force, Brinkman equation, numerical simulation

Received 23 September 2008, revised 27 April 2009.

1) The project supported by 973 Program (2005CB523306), Shanghai Science & Technology Development Foundation (05DZ19747) and Shanghai Leading Academic Discipline Project (B112 and T0302).

2) E-mail: ghding@fudan.edu.cn