

## 管壁切应力在冠状动脉粥样硬化中的重要作用： 狭窄冠状动脉的有限元研究

马燕山<sup>1</sup>, 高洁<sup>2</sup>, 谢英花<sup>3</sup>, 任国山<sup>2</sup>, 张志坤<sup>4</sup>

(1. 石家庄市中医院放射科, 河北省石家庄市 050051; 2. 河北医科大学基础医学院解剖学教研室, 河北省石家庄市 050017; 3. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北省石家庄市 050018; 4. 河北医科大学第一医院放射科, 河北省石家庄市 050030)

[关键词] 管壁切应力; 动脉粥样硬化; 流体力学; 有限元; 精确解剖

[摘要] **目的** 基于冠状动脉 CT 造影数据建立不同狭窄程度冠状动脉的有限元模型, 并进行流体力学模拟研究, 分析管壁切应力(WSS)的变化情况及其在动脉粥样硬化中的关键作用。**方法** 利用临床患者狭窄冠状动脉的冠状动脉 CT 造影数据, 建立精确解剖的三维模型; 再使用有限元软件建立有限元模型, 设置各种边界条件进行模拟分析; 最后采用各种图形形式输出结果, 进行分析研究。**结果** 冠状动脉狭窄处 WSS 明显升高, 且随着血管狭窄程度的增加而逐渐升高; 狭窄后区域 WSS 减低, 与血管狭窄程度呈反比, 二者之间存在切应力梯度, 且随着血管狭窄程度的增加逐渐增大。**结论** WSS 的变化会导致粥样斑块的发生发展, 在动脉粥样硬化的发病机制中扮演着重要的角色。

[中图分类号] R322.1

[文献标识码] A

### The important role of wall shear stress in coronary atherosclerosis: finite element study of stenosis coronary artery

MA Yanshan<sup>1</sup>, GAO Jie<sup>2</sup>, XIE Yinghua<sup>3</sup>, REN Guoshan<sup>2</sup>, ZHANG Zhikun<sup>4</sup>

(1. Department of Radiology, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 2. Department of Anatomy, School of Basic Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China; 3. School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 4. Department of Medical Imaging, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050030, China)

[KEY WORDS] wall shear stress; atherosclerosis; hemodynamics; finite element; precise anatomy

[ABSTRACT] **Aim** Based on coronary artery CT angiography data, to establish the finite element model of coronary artery with different degrees of stenosis and to study the simulative hemodynamics; To analyze the change of wall shear stress (WSS) and its key role in atherosclerosis. **Methods** Using the data of coronary artery CT angiography in patients with coronary artery stenosis, a three-dimensional model of precise anatomy was established. The finite element software was used to establish the finite element model, and various boundary conditions were set up for simulation analysis. At last the calculation and analysis were performed, and the results were obtained in the form of a graph. **Results** The WSS of coronary artery was increased significantly at stenosis place, and gradually increased with the increase of the degree of vascular stenosis. The WSS was decreased at the area behind stenosis, and was reverse proportional to the degree of coronary artery stenosis. There was a shear stress gradient between the two, and gradually increased with the increase of vascular stenosis degree. **Conclusion** The changes of WSS can lead to the development of atherosclerotic plaques and play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis.

[收稿日期] 2017-11-16

[修回日期] 2018-03-29

[基金项目] 河北省自然科学基金项目(H2016106072); 河北省高等学校科学技术研究重点项目(ZD2017032)

[作者简介] 马燕山, 博士, 副主任医师, 研究方向为人体动脉血管流体力学, E-mail 为 mys4567@126.com。通信作者张志坤, 硕士, 主治医师, 研究方向为高分辨低剂量 CT 的临床应用, E-mail 为 363984991@qq.com。

冠心病是严重威胁公众身体健康的重要疾病之一,近年来随着我国居民饮食结构的改变,冠心病开始严重影响人民健康,并有着年轻化的趋势。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是其最重要的致病因素,会引起冠状动脉的狭窄和闭塞,导致各种心脏疾病,甚至心肌缺血、心肌梗死等,威胁生命。国内外众多学者对引起 As 的相关因素进行了大量的研究,是该领域的热点<sup>[1-3]</sup>。血流动力学在 As 的发生、发展中扮演着重要的角色,从尸体标本到仿生血管<sup>[4-5]</sup>,国外学者很早就进行了相关研究<sup>[6-9]</sup>。由于人体血管本身理化性质的特殊性,所以动脉流体力学研究一直被迫采用硅胶管或仿生血管,但是这几种模型的理化性质与实际动脉血管相差甚远。随着技术的进步,基于活体影像数据捕捉的计算机模拟三维模型成为现实,开始成为各种人体生物力学模拟研究的重要工具<sup>[10-12]</sup>。管壁切应力(wall shear stress, WSS)作为重要的血流动力学参数,在 As 的发生、发展中同样具有极为重要的作用,所以本文旨在探讨 WSS 在 As 中的关键作用。

## 1 资料和方法

### 1.1 设备和材料

64 排螺旋 CT: Philips Brilliance CT(石家庄市中医院放射科),高性能图形工作站,医用高压注射器。造影剂:使用非离子型造影剂,碘帕醇注射液 100 mL。

检查方法简述:首先筛选患者,对符合扫描要求的患者进行扫描(无碘过敏、心肾功能基本正常、控制心率等)。扫描范围包括主动脉根部及心脏全部。

### 1.2 3D 建模

将采集到的冠状动脉血管医学影像与通讯(digital imaging and communication in medicine, DICOM)数据导入到三维模型软件(materialise's interactive medical image control system, MIMICS)中,使用阈值选取、三维区域增长和空洞填充等技术手段得到左冠状动脉蒙皮。阈值选择大约在 120~1450 Hu,此时得到的模型代表血管内造影剂;在上一步得到的模型外手动添加一层外壁,其厚度来自 CT 横断图像测量所得的血管壁平均厚度,将两组模型数据相减,得到冠状动脉管壁的三维模型;最后再经过光滑处理和模型优化等手段得到干净数据模型。

### 1.3 有限元模型的建立

将三维模型软件 MIMICS 14.0 中生成的模型数据,导入到有限元模型软件(ANSYS Workbench 14.0)中,分别得到 I 度~IV 度狭窄冠状动脉的血液及血管壁模型,分别对两个模型进行网格划分,再进行流固耦合计算。本研究采用非结构型四面体智能型网格,可以对狭窄、弯曲等复杂形状进行自动的加密处理,提高准确度,分别得到 I 度~IV 度狭窄冠状动脉的血液及血管壁有限元网格的节点数和单元格数(表 1)。

表 1. 各个模型的网格数据

Table 1. Mesh information for the models

血管狭窄程度	模型	节点	单元
I 度	血管	39345	19623
	血流	39598	101975
II 度	血管	18635	9684
	血流	24364	71158
III 度	血管	11982	5586
	血流	41983	101947
IV 度	血管	18552	8665
	血流	42268	109546

### 1.4 模拟计算参数设置

管壁材料:线性变化的弹性材料;管壁密度:1150 kg/m<sup>3</sup>;弹性模量:0.6 MPa;泊松比:0.45;流场设为流体域,分别设置入口、出口和耦合面组的参数;流体材料:不可压缩粘性牛顿流体;粘性系数:0.0035 kg/ms;流体密度:1060 kg/m<sup>3</sup>。

### 1.5 分析计算

采用 Navier-Stokes 方程,心动周期为 1 s,计算步长为 0.05 s,计算 10 个周期,取第 10 个周期的计算结果为输出结果,以收敛曲线显示计算的残差值。

## 2 结果

### 2.1 WSS 分布图

本研究得到了 I 度~IV 度狭窄冠状动脉 0.15、0.25、0.35、0.45 s 的 WSS 分布图,其中重度狭窄血管 0.25 s 时 WSS 变化最明显(图 1)。

### 2.2 各观察点 WSS 对比

设置观察点,分别为狭窄前(观察点 1)、狭窄处(观察点 2)及狭窄后(观察点 3),IV 度狭窄冠状动脉血管观察点 WSS 的变化最明显(图 2),具体数值对比见表 2。

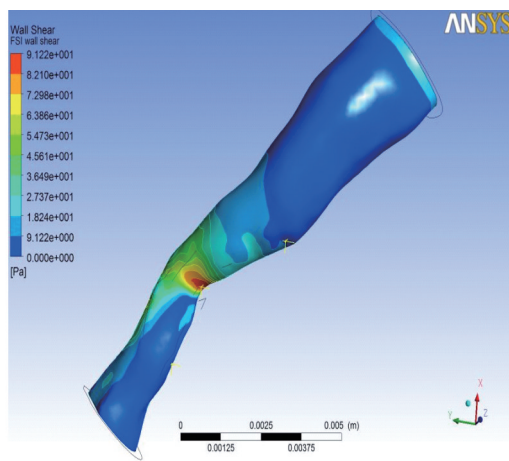


图 1. IV 度狭窄血管 0.25 s 时 WSS  
Figure 1. WSS of IV degree stenosis at 0.25 s

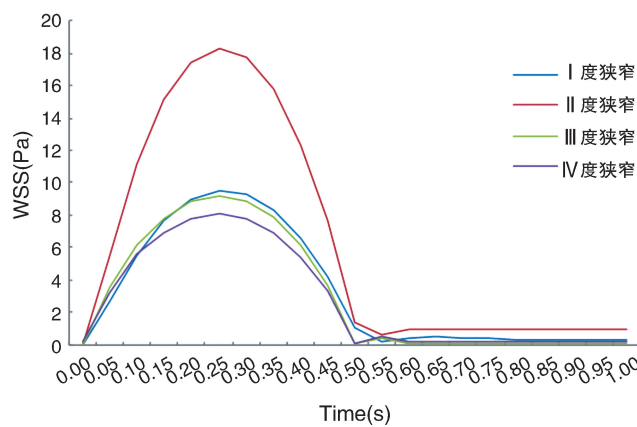


图 3. 不同狭窄血管狭窄前 WSS 对比  
Figure 3. Comparison of WSS in different stenosis vessels before stenosis

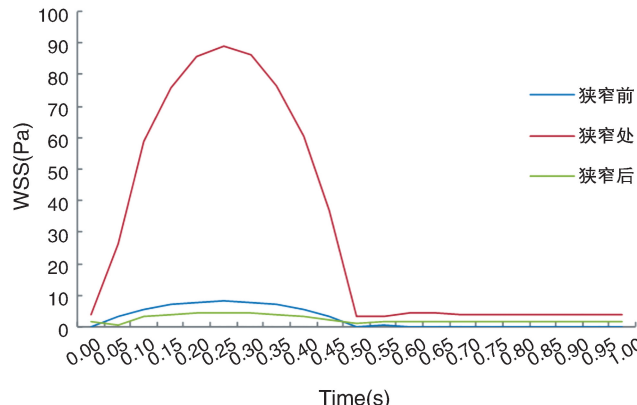


图 2. IV 度狭窄血管观察点 WSS 对比  
Figure 2. WSS comparison of observation points in IV degree stenosis

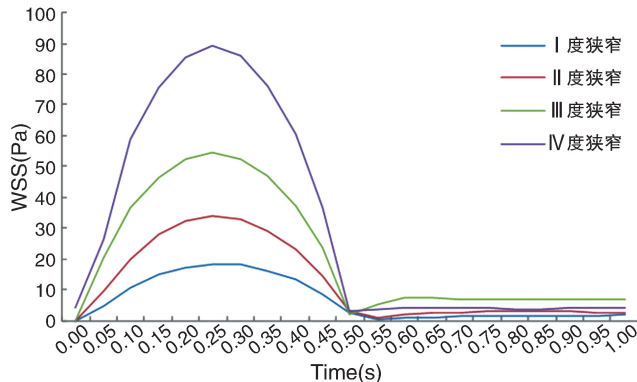


图 4. 不同狭窄血管狭窄处 WSS 对比  
Figure 4. Comparison of WSS in different stenosis vessels at stenosis place

表 2. 各血管观察点的 WSS

Table 2. WSS of the observation points

血管狭窄程度	观察点 1(Pa)	观察点 2(Pa)	观察点 3(Pa)
I 度	9.542	18.398	6.780
II 度	18.225	33.825	3.167
III 度	9.143	54.300	2.019
IV 度	8.059	89.114	4.412

2.3 不同狭窄血管狭窄前、狭窄处、狭窄后 WSS 对比

I 度~IV 度狭窄冠状动脉在狭窄前段、缩窄区、扩张区的 WSS 变化对比见图 3~5。从各分布图表可得出结论:血管狭窄程度越高,狭窄处的 WSS 越高,最大值越大;血管缩窄后扩张段的 WSS 减低区范围越大,最小值越低,狭窄段缩窄区与扩张区之间的 WSS 梯度越明显。

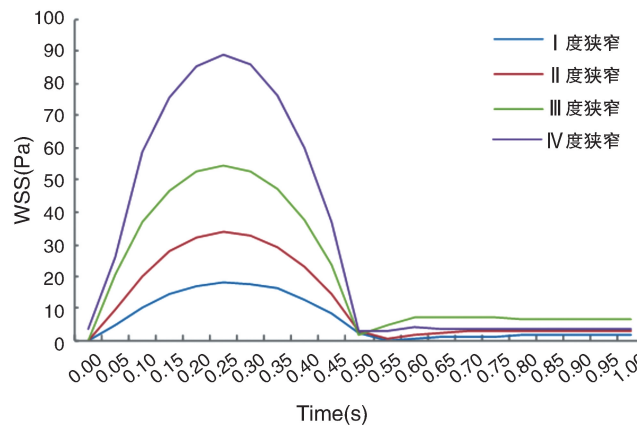


图 5. 不同狭窄血管狭窄后 WSS 对比  
Figure 5. Comparison of WSS in different stenosis vessels after stenosis

### 3 讨 论

由于冠状动脉狭窄造成的心脏疾病严重威胁着公众的健康,所以冠状 As 的机制研究对于冠状动脉疾病的预防和治疗尤为重要。有限元法是现代流体力学研究中应用最广泛、研究最深入的分析方法,是我们进行人体流体力学实验的好帮手。有限元软件 ANSYS 功能强大,在公路桥梁、航空、航天、汽车制造、土木工程等诸多领域有着广泛的应用,是当前各领域进行力学分析的重要手段。本研究使用了 ANSYS 14.0 作为分析工具。

近年来,随着技术的发展,通过先进的影像采集手段,可以得到基于活体的复杂血管的解剖数据。使用医学影像扫描数据进行流体力学分析较为先进:(1)可研究参数较多,如:速度、管壁压力、流体流线、管壁变形、WSS 等,这是其他研究方法很难实现的;(2)数据真实准确,扫描数据来自活体,可以完美再现血管的真实状态;(3)可以设置不同的边界条件验证各种设想。本实验所采用的方法非常高效,可以较合理的模拟血液流体力学,为流体力学研究提供了全新的研究工具,是当前血液流体力学研究的焦点<sup>[13-17]</sup>。

通过对不同狭窄程度冠状动脉血管的对比研究发现:(1)血管狭窄处 WSS 明显升高,与狭窄程度基本成正比关系,并且 WSS 变化幅度较大,高 WSS 分布区域逐渐向管壁移动,最后紧贴管壁;通过力学知识可知,As 斑块容易在较高 WSS 下损伤而出现破裂,斑块周围的正常血管内皮细胞也同样会受到损伤,从而加速斑块的进展。(2)狭窄后扩张区的 WSS 减低,与狭窄程度成反比,IV 度狭窄血管没有遵循此规律,考虑可能是血管狭窄程度过高,流体力学表现不再符合一般规律;越靠近斑块 WSS 越低,与狭窄区高 WSS 形成 WSS 梯度。(3)血管横截面观察:同截面 WSS 的分布不均匀,靠近斑块侧的 WSS 明显较低;这种 WSS 的低水平不均匀分布可能会导致该区域的内皮细胞损伤和 As 斑块的形成<sup>[9]</sup>。

有学者<sup>[6]</sup>认为血管内皮细胞在切应力大于 40 Pa 会受到损伤,促进血小板的黏附聚集,最终形成粥样斑块;而 Caro 等<sup>[7-8]</sup>则通过研究表明,血中脂质成分在较低切应力会加速沉积进入内皮细胞,还可能引起血管平滑肌细胞的增殖,导致血管壁内膜增厚,增加了 As 的发生率;同时 Ku 等<sup>[9]</sup>认为剧烈变

化的 WSS 可能是导致 As 斑块产生的重要条件。国内外在研究切应力与 As 之间的关系时主要有上述 3 个学说,即:“高切应力学说”、“低切应力学说”和“较低且变化的切应力学说”。冠状动脉斑块在各种因素的作用下不断发展,并且随着动脉狭窄程度的加重,动脉硬化斑块的发展在逐渐加速,这与临床观察的情况基本相符。

来自冠状动脉 CT 血管造影的活体扫描数据为我们提供了解剖精确合理的研究模型,有限元法可以为研究提供功能强大的平台,在流体力学研究中应用广泛<sup>[12-18]</sup>。从本研究可以发现,血管狭窄处 WSS 明显升高,狭窄后区域 WSS 明显减低且分布不均匀,这些因素都会损伤血管内皮细胞,从而促进斑块的发展。总之,血管 WSS 的变化在冠状动脉粥样硬化机制的研究中有着重要的意义,这与其他学者的研究结论<sup>[6-7,9,18-20]</sup>基本一致。

#### [参考文献]

- [1] 李俊,薛洋,沈静,等.不同调脂方案对大鼠动脉硬化模型肝功能及免疫反应相关因子的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(1):66-70.
- [2] 朱博冉,吴颖昕.补阳还五汤抗动脉粥样硬化机制的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(1):99-104.
- [3] 王庆丽,卢颖,赵慧颖.冠心病患者血清 Visfatin、A-FABP、IL-6 水平与冠状动脉粥样硬化的相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(7):865-874.
- [4] Ding ZH, Friedman MH. Dynamics of human coronary arterial motion and its potential role in coronary atherogenesis[J]. J Biomech Eng, 2000, 122(5): 488-492.
- [5] C.G 卡罗, T.J.佩德利, R.C.施罗特,等.血液循环力学[M].北京:科学出版社,1986;35-38.
- [6] Fry DL. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients[J]. Circ Res, 1968, 22(2): 165-197.
- [7] Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man[J]. Nature, 1969, 223(5211): 1159-1161.
- [8] Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Atheroma and arterial wall shear: Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis[J]. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1971, 177(1046): 109-159.
- [9] Ku DN. Blood flow in arteries[J]. Annu Rev Fluid Mech, 1997, 29: 399-434.
- [10] 刘秒,张军梅,张凤丹,等. MIMICS 软件建立青少年



- 下颌骨数据三维有限元模型初探[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(7): 843-846.
- [11] 鲍春雨, 郭宝川, 孟庆华. 人体膝关节有限元模型建立及其有效性验证[J]. 应用力学学报, 2017, 34(3): 559-564.
- [12] 章德发, 刘莹, 史皓良, 等. 分叉动脉内局部栓塞对非牛顿血流特性的影响[J]. 南昌大学学报(工科版), 2015, 37(3): 282-286.
- [13] 乔爱科, 侯映映, 侯阳. 冠状动脉狭窄几何构型对血流储备分数影响的有限元分析[J]. 中国生物医学工程学报, 2015, 34(2): 198-203.
- [14] Kim HJ, Vignon-Clementel IE, Figueroa CA, et al. Developing computational methods for three-dimensional finite element simulations of coronary blood flow[J]. *Finite Elem Ana Des*, 2010, 46(6): 514-525.
- [15] Feintuch A, Ruengsakulrach P, Lin A, et al. Hemodynamics in the mouse aortic arch as assessed by MRI, ultrasound, and numerical modeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(2): H884-H892.
- [16] 林蔚羊, 周毅强, 黄学成. 颈内动脉狭窄对大脑动脉环血流动力学影响的有限元分析[J]. 临床生物力学, 2016, 34(6): 672-676.
- [17] Xie XZ, Wang YY, Zhou H. Impact of coronary tortuosity on the coronary blood flow: a 3D computational study[J]. *J Biomech*, 2013, 46(11): 1833-1841.
- [18] 黄丽丹, 邓丽珠, 赵文俊, 等. 颈内动脉虹吸部血流动力学模拟与影响因素[J]. 中国组织工程研究, 2015, 37(19): 5998-6004.
- [19] 袁玮, 陈忠利. 颈动脉血液动力学的数值模拟[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(42): 6784-6788.
- [20] 章德发, 刘荣, 毕勇强, 等. 不同狭窄率的颈动脉内血流动力学数值模拟[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1872-1875.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 783 页)

- [4] Majewska-Wierzbińska M, Czacot H. Flavonoids in the prevention and treatment of cardiovascular diseases[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2012, 32(187): 50-54.
- [5] Shang X, Pan H, Li M, et al. *Lonicera japonica* Thunb. ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(1): 1-21.
- [6] Kang JW, Yun N, Han HJ, et al. Protective effect of *Flos Lonicerae* against experimental gastric ulcers in rats: mechanisms of antioxidant and anti-inflammatory action[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 596920.
- [7] Han MH, Lee WS, Nagappan A, et al. Flavonoids isolated from flowers of *Lonicera japonica* Thunb inhibit inflammatory responses in BV2 microglial cells by suppressing TNF- $\alpha$  and IL- $\beta$  through PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(11): 1824-1832.
- [8] Hu X, Chen L, Shi S, et al. Antioxidant capacity and phenolic compounds of *Lonicerae macranthoides* by HPLC-DAD-QTOF-MS/MS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 124: 254-260.
- [9] 徐望龙, 李云贵, 孙林军, 等. 山银花黄酮粗提物抗氧化活性的体外观察[J]. 中成药, 2014, 34(6): 1292-1294.
- [10] 郭玉东, 李丽, 左泽平, 等. 复方丹参片对大鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. 解放军药学报, 2016, 32(6): 497-501.
- [11] 杨勇, 容蓉, 陈明强, 等. 异丙肾上腺素诱导小鼠急性心肌缺血模型的方法比较[J]. 中药药理与临床, 2010, 5: 153-155.
- [12] Gredilla R, Lopez-Torres M, Barja G. Effect of time of restriction on the decrease in mitochondrial  $H_2O_2$  production and oxidative DNA damage in the heart of food-restricted rats[J]. *Microsc Res Tech*, 2002, 59(4): 273-277.
- [13] Wang LL, Ma RF, Liu CY, et al. *Salvia miltiorrhiza*: a potential red light to the development of cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(7): 1077-1097.
- [14] 任宏强, 赵利, 王忠, 等. 复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡和凋亡相关蛋白的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(12): 1084-1088.
- [15] Sanaei-Zadeh H. With which mechanism the overuse of energy drinks may induce acute myocardial ischemia[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2012, 12(3): 273-276.
- (此文编辑 许雪梅)