

冠状动脉狭窄对血管血流动力学的影响

谢艳辉, 刘淑珍, 宋恒良, 祝万洁, 孙慎杰, 肖明洋, 万大国

(郑州大学第二附属医院心血管内科, 河南省郑州市 450014)

[关键词] 流体动力学; 冠状动脉; 狭窄; 血管壁面压力; 壁面切应力; 血流动力学

[摘要] **目的** 运用计算流体动力学技术, 模拟冠状动脉不同狭窄程度的血流动力学变化, 探索冠状动脉血流动力学变化和血流分布与冠状动脉不同狭窄病变的关系。**方法** 以正常人右冠状动脉 CT 图像数据为基础, 重建冠状动脉几何模型, 人工建立狭窄程度分别为 0% (正常)、30% (轻度狭窄)、60% (中度狭窄) 和 90% (重度狭窄) 的 4 种血管模型, 并分别构建血管血流动力学模型, 最后分别进行数值模拟, 分析比较 4 种血管模型血流动力学的差别。**结果** 通过比较 4 种血管模型的血流动力学数值模拟可发现, 随着冠状动脉狭窄程度增加, 狭窄远心端血流涡旋愈加明显, 狭窄处血流速度以及狭窄前血管壁面压力 (WP) 逐渐增加, 而狭窄远心端 WP 逐渐下降; 狭窄处壁面切应力 (WSS) 分布一直处于高值, 并且当血管狭窄程度达到中重度狭窄, 狭窄远心端血管可见明显的高 WSS 区域, 而狭窄远心端血管其他区域呈现低 WSS; 狭窄前后血管血流速度以及血流分布也发生了改变。**结论** 在 CT 图像上, 可能较准确重建出冠状动脉血流动力学模型, 并模拟出不同狭窄程度冠状动脉模型。中重度冠状动脉狭窄远心端血流动力学表现为明显的血流涡旋以及高 WSS 区域, 这种血流动力学变化可能会加重血管动脉粥样硬化, 从而进一步加重血管狭窄。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Effect of different coronary artery stenosis on the hemodynamics

XIE Yan-Hui, LIU Shu-Zhen, SONG Heng-Liang, ZHU Wan-Jie, SUN Shen-Jie, XIAO Ming-Yang, WAN Da-Guo

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China)

[KEY WORDS] Computational fluid dynamics; Coronary artery; Stenosis; Wall pressure; Wall shear stress; Hemodynamics

[ABSTRACT] **Aim** The computational fluid dynamics (CFD) technique was used to simulate the changes of blood flow in different degrees of coronary artery stenosis, to explore the relationship between the change of coronary artery hemodynamics and different stenosis. **Methods** The right coronary arterial geometric model was reconstructed with CT images. The model of stenosis was defined as 0% (normal vascular), 30% (mildly stenosis), 60% (moderate stenosis) and 90% (severe stenosis), respectively. The model of vascular hemodynamics was established respectively. Numerical simulations were performed to compare the hemodynamics between the different vascular models. **Results** By comparing the hemodynamic numerical simulations of four kinds of stenosis, with the severe of the stenosis, the vortex flow becomes more obvious, the velocity of the flow showed faster in stenosis. In the proximal vascular region of stenosis, wall pressure (wall pressure, WP) was gradually increased; on the other hand, the WP showed lower in the region after the stenosis. The wall shear stress (WSS) distribution at the stenosis site always showed higher, and in the moderate and severe stenosis model, the high WSS region was found in the distal vascular region of stenosis, and the other distal vascular region of stenosis showed low WSS. Moreover, on the velocity and distribution of vascular blood flow, proximal and distal vascular region of the stenosis were also changed. **Conclusion** CFD based on CT images maybe reconstruct the coronary arterial hemodynamic model accurately, and the coronary arterial hemodynamic model with diverse stenosis may simulate coronary arterial stenosis. As hemodynamic risk factors, the vortex of stenosis posterior flow and the high WSS in the distal vascular

[收稿日期] 2017-04-27

[修回日期] 2017-07-12

[基金项目] 河南省医学科技攻关项目 (201503094)

[作者简介] 谢艳辉, 硕士研究生, 研究方向为心血管介入治疗与血流动力学相关性, E-mail 为 1125029985@qq.com。通讯作者万大国, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管介入治疗与血流动力学相关性, E-mail 为 wandaguo@hotmail.com。

region of stenosis which showed in moderate and sever stenosis model maybe aggravated atherosclerosis of coronary artery, and further aggravated the vascular stenosis.

冠心病已成为发展中国家最常见的死因,2013年中国冠心病患者的死亡率占有所有死亡病因中40%以上,并仍在不断增加^[1]。根据“中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)”建议,当冠状动脉病变直径狭窄 $\geq 90\%$ 时,可直接手术干预;当病变直径狭窄 $< 90\%$,对有缺血证据或血流储备分数 ≤ 0.8 的病变可进行干预^[2]。因此冠状动脉狭窄的严重程度是作为是否进行手术干预的主要判定标准之一。明确冠状动脉狭窄所产生的血流动力学变化,将可能为临床治疗提供一定的理论依据。故本研究采用正常人右冠状动脉CT图像为基础,建立冠状动脉个体化血管模型,并建出不同狭窄程度冠状动脉模型,应用计算流体力学(computational fluid dynamics,CFD)技术对冠状动脉及狭窄部位近心端、远心端血管进行血流数值模拟,比较并探讨不同狭窄程度冠状动脉的血流动力学特点与机制。

1 资料和方法

1.1 病例来源

本研究病例来源于2016年6月本科室门诊病人,病人已了解并同意将其资料用于该研究。患者信息:男,30岁,行冠状动脉CT血管造影(CTA)提示右冠状动脉血管正常,未见明显狭窄。将CT影像数据以医学数字成像和通信(DICOM)格式导出,以用于下一步血管模型三维重建。

1.2 三维重建个体血管模型及制作狭窄模型

将CT(DICOM)格式数据导入Materialise公司交互式的医学影像控制系统软件(MIMICS 10.01),通过阈值分割、区域增长、编辑掩膜等工具得到区域血管掩膜,再应用3D运算功能,将2D断面连接,生成3D右冠状动脉几何模型,并将几何模型通过STL格式导出。将重建好的3D文件导入Geomagic软件(Geomagic Studio 15.0)进行平滑血管等优化,并分别建立不同血管狭窄程度的血管几何模型。

建立狭窄模型方法如下:国际通用狭窄测量方法公式为血管狭窄程度($\%$)=(狭窄近心端正常血管直径-狭窄直径)/狭窄远心端正常直径 $\times 100\%$ 。但是由于单纯计算直径会比实际狭窄偏小,所以利用计算出其面积减少的百分数相对来说会更加准确。故选取测量(假定狭窄处)正常血管截面直径测为D,狭窄近心端定义为据狭窄处距离2D以内,

而狭窄远心端则定义为据狭窄处距离2D以外(图1)。通过计算公式:血管狭窄程度($\%$)=(狭窄近心端正常血管截面面积-狭窄截面面积)/狭窄远心端正常血管截面面积 $\times 100\%$ 。根据美国CASS冠状动脉病变血管诊断标准分级^[3]。0级(轻度狭窄):最严重血管的狭窄率 $< 50\%$;1级(中度狭窄):最严重血管的狭窄率 $< 70\%$ 但 $\geq 50\%$;2级(重度狭窄):最严重血管的狭窄率 $\geq 70\%$ 。因此,通过Geomagic软件,以血管中心为圆心,顺应总体血管纵轴曲线,计算出狭窄面截面面积,人工分别建立出正常血管(0%)、轻度狭窄(30%)、中度狭窄(60%)、重度狭窄(90%)4种血管模型。

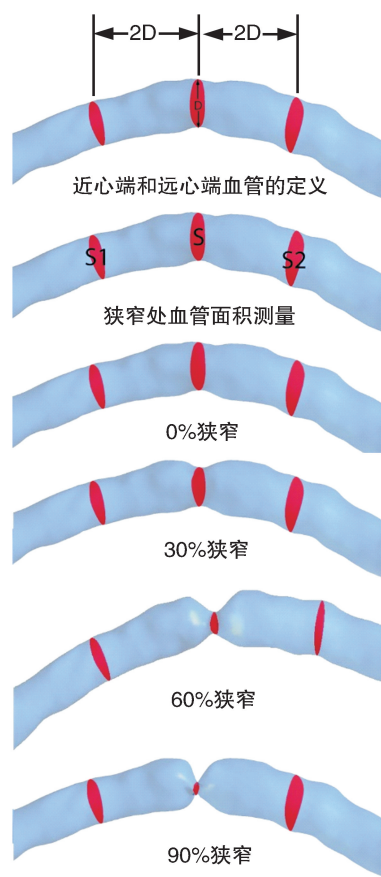


图1. 三维重建不同狭窄程度血管模型

Figure 1. Three dimensional reconstruction of vascular models with different degrees of stenosis

1.3 生成网格模型及三维血流动力学数值模拟分析

分别将得到的4种模型stl文件导入有限元网格生成软件ICEM CFD 12.0当中,并分别进行几何

检查,定义出口入口,设置网格大小参数,进行网格划分,为兼顾计算的精度和效率,本研究划分的网格数量大于 1×10^7 个。最后得到生成的网格单元数分别为 1567907、1357211、1231922、1218731。运用 ANSYS CFX 软件进行流体分析计算,冠状动脉血管无渗透性,将血管壁设为刚性壁;血液为不可压缩牛顿流体,血液流动为定常、绝热层流。血液黏滞系数为 0.0035 Pas,血液密度为 1060 kg/m^3 ,血液流动遵守质量和动量守恒定律,即连续方程和 Navier-Stokes 方程。入口平面血液流速模拟典型的静息状态下冠状动脉流速 0.17 m/s ,入口压力设定为 100 mmHg (13.332 kPa),出口设为压力出口^[4]。模拟成人整个心动周期 0.8 s ,分为 800 步,每步 0.001 s 。为确保计算准确,计算 3 个心动周期,以最后 1 个周期作为结果输出运算。

1.4 数值模拟结果的后处理

应用 ANSYS CFX 软件对运算得出的血流动力学参数进行可视化后处理,得到各项参数的直观图像,并对不同狭窄程度血管进行相应处理。

2 结 果

通过人工建立冠状动脉正常血管模型以及狭窄

程度分别为 30%、60% 和 90% (轻、中、重型狭窄)模型,并通过比较 4 种模型血流流线图、壁面压力 (wall pressure, WP)、壁面切应力 (wall shear stress, WSS) 以及狭窄前后和狭窄处血管截面速度分布,进而描述冠状动脉不同狭窄程度对血管血流动力学的影响。

2.1 冠状动脉血流流线图

图 2 可见,通过使用血流动力学后处理软件具体化血流速度数值,用流线图模拟出血管内血流速度大小,图中左上角色阶代表速度大小,蓝色为速度低值,红色为速度高值,速度具体数值为色阶右侧数值。通过流线图对比可以发现,30%轻度狭窄并未引起血流的明显变化,只是狭窄部位可见血流速度稍增加(图 2B,黑色箭头),其他部位血流未见明显变化,狭窄远心端血管未见湍流形成(图 2B,红色箭头),狭窄远心端血流未见明显降低;而 60%的重度狭窄可以看到,狭窄处血流速度明显增加(图 2C,黑色箭头),并可在狭窄远心端血流可见明显涡旋形成(图 2C,红色箭头),狭窄远心端血流较轻度狭窄稍见下降;在 90%重度狭窄血流模拟中可以看到,严重狭窄处血流急速(图 2D,黑色箭头),狭窄远心端血流涡旋明显,并且狭窄远心端血流流线数量明显减少(图 2D,红色箭头),表示狭窄远心端血流明显减少。

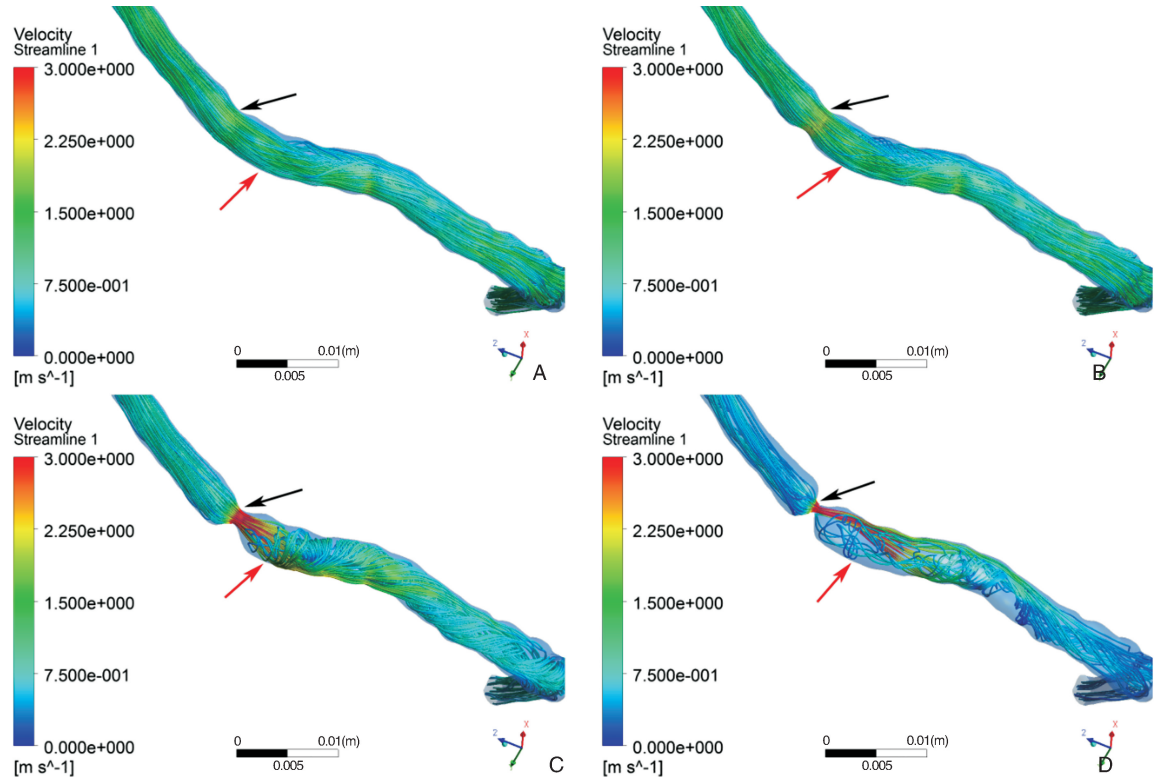


图 2. 冠状动脉血流流线图 A 为狭窄程度为 0% 的血流流线图;B 为狭窄程度为 30% 的血流流线图;C 为狭窄程度为 60% 的血流流线图;D 为狭窄程度为 90% 的血流流线图。黑色箭头为血管狭窄处的血流变化;红色箭头为血管狭窄远心端的血流变化。

Figure 2. The streamline of blood flow

2.2 血管壁压力图

通过图 3 可以看到,同流线色阶图,红色表示高压力值,蓝色表示低压力值。随着狭窄程度的增

加,狭窄近心端的动脉血管压力逐渐增加,而在狭窄之后,随着狭窄程度增加,管壁压力越来越小。

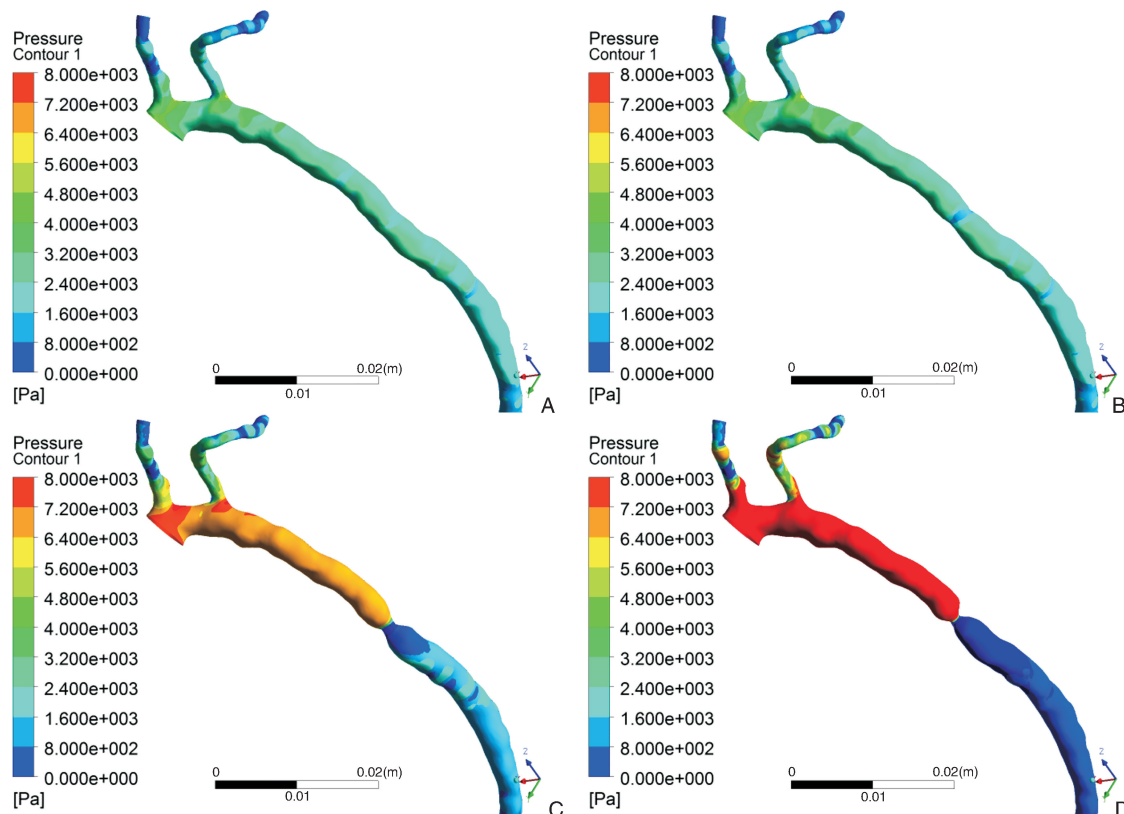


图 3. 冠状动脉血管压力图 A 为狭窄程度为 0% 的血管压力图; B 为狭窄程度为 30% 的血管压力图; C 为狭窄程度为 60% 的血管压力图; D 为狭窄程度为 90% 的血管压力图。

Figure 3. The wall pressure of coronary artery

2.3 血管壁面切应力图

通过图 4 可以看到,冠状动脉不同狭窄程度造成的血管壁 WSS 分布并不一样。WSS 色阶图显示红色为高 WSS 分布,蓝色为低 WSS 分布。冠状动脉轻度狭窄 WSS 分布图可见狭窄处 WSS 较正常血管相同位置管壁稍高(图 4B,黑色箭头),其他部位与正常血管模型对比未见明显变化;冠状动脉中度与重度模型中均可见血管狭窄处以及狭窄远心端血管高 WSS 区域(图 4C、D),并且狭窄远心端血管除此区域,其他区域较正常血管对比 WSS 是下降的。

2.4 狭窄前后和狭窄处血管截面速度分布

通过色阶图(图 5)可以看到,红色表示高血流速度,蓝色表示低血流速度。通过狭窄前后及狭窄处截面血流速度图可以看到,在冠状动脉轻度狭窄中,狭窄前截面速度分布及大小无明显变化,而在狭窄处及狭窄远心端这两处可见血流流速稍增加,

但血流速度的分布无明显变化(图 5B);在中、重度狭窄动脉中,狭窄前动脉截面速度可见明显下降,狭窄处血流急剧增加,狭窄远心端血流也明显下降,并且血流分布较正常发生了比较明显的变化(图 5C、D)。

3 讨论

从本文结果可以看出,随着冠状动脉狭窄程度的增加,狭窄远心端血流速度逐渐下降,并且血流涡旋越来越明显,狭窄前后血流分布也越来越不均匀;狭窄前血管的压力随着狭窄严重越来越大,狭窄远心端血管压力则随着狭窄严重越来越低;狭窄处的 WSS 高于周围血管,并且随着狭窄的程度增加,狭窄远心端出现一个高 WSS 区域,而其他区域则表现为低 WSS。接下来主要针对血流速度及 WSS 进行讨论。

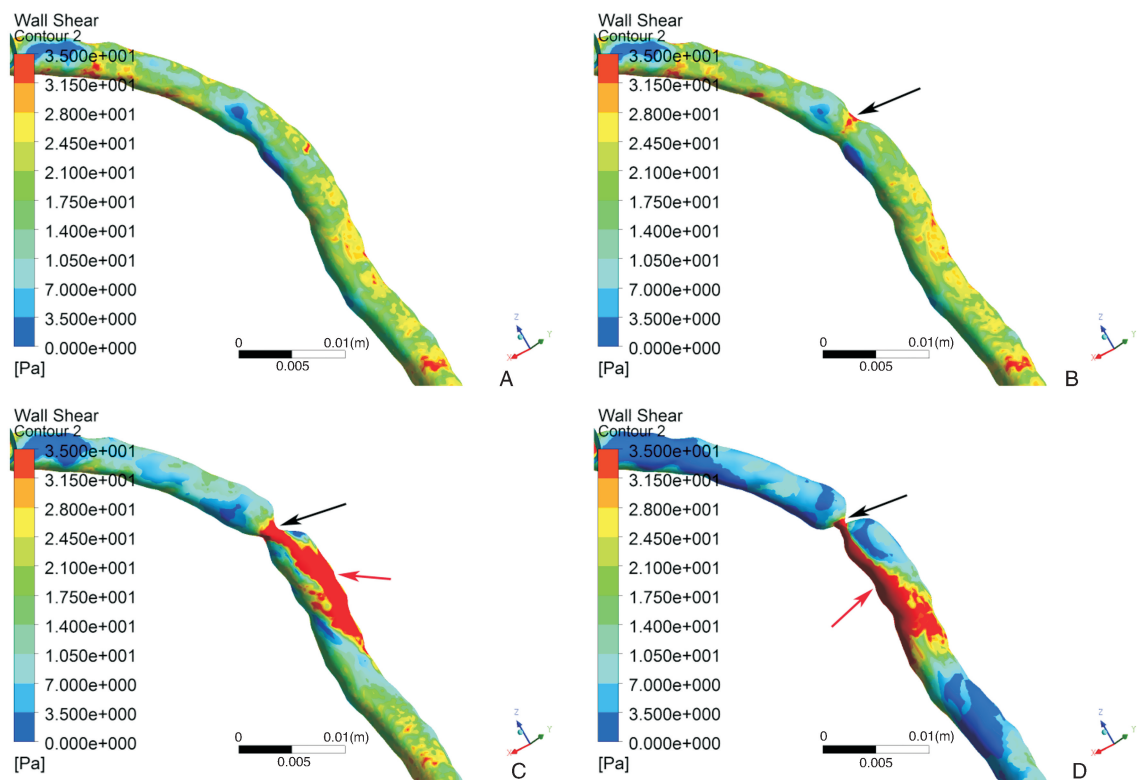


图 4. 冠状动脉血管壁面切应力图 A 为狭窄程度为 0% 的血管壁面切应力图; B 为狭窄程度为 30% 的血管壁面切应力图; C 为狭窄程度为 60% 的血管壁面切应力图; D 为狭窄程度为 90% 的血管壁面切应力图。黑色箭头为血管狭窄处的高 WSS 血管区域; 红色箭头为血管狭窄远心端的高 WSS 血管区域。

Figure 4. The wall shear stress of coronary artery

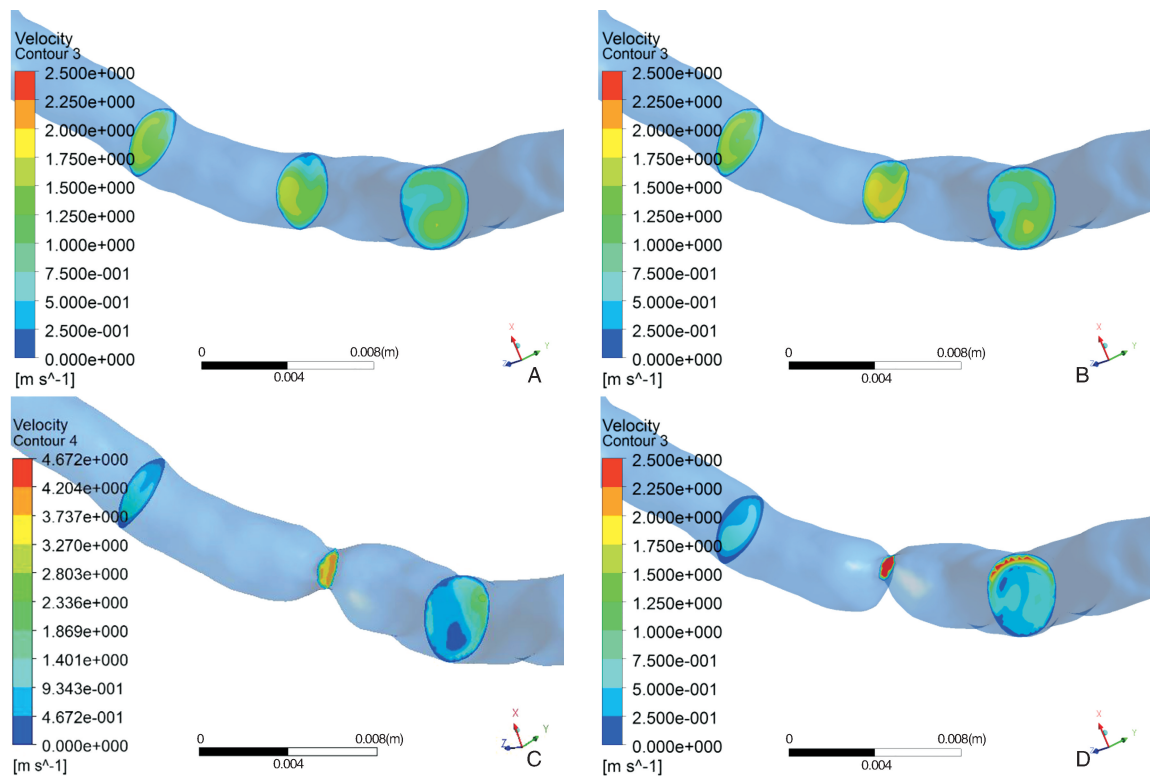


图 5. 狭窄近心端和远心端动脉截面速度分布图 A 为狭窄程度为 0% 的截面速度分布图; B 为狭窄程度为 30% 的截面速度分布图; C 为狭窄程度为 60% 的截面速度分布图; D 为狭窄程度为 90% 的截面速度分布图。

Figure 5. The velocity distribution of proximal and distal vascular

3.1 狭窄对血流速度及血流分布的影响

根据研究的成果发现,随着狭窄程度的增加,狭窄处的速度是不断增加的,并且在重度狭窄和重度狭窄模型中可以看到,血流受到扰动后产生了涡旋血流。文献[5]报道,在涡流产生的部位,脂质在动脉血管壁面的浓度就会显著增加,并且这种由流动引起的脂质浓度的局部性增加是引发动脉粥样硬化局部性和动脉狭窄产生的一个非常重要的原因。随着脂质水平的增加从而会加重冠状动脉病变的程度^[6]。因此,通过本研究结果,推断随着血管狭窄增加,血流涡流逐渐加重,可能会导致局部脂质浓度增加,从而会进一步促进动脉粥样硬化和狭窄形成并一直处于这样一个恶性循环中。

3.2 狭窄对血管 WSS 的影响

WSS 是指血流在动脉壁内腔表面产生的摩擦力。WSS 的大小受血流速度和血浆粘度变化的影响并且与血管位置、形状也紧密相关。有文献报道,当血管出现狭窄时,由于狭窄处血流速度明显增加使得此处 WSS 也显著增加;而对于远处因为狭窄而产生的不均匀的血流及血液湍流则可能与血管出现低 WSS 有关^[7]。这个结论与本研究结果非常吻合,在本研究中,可以看到狭窄处的血管壁 WSS 是明显增加的,而对于远处大部分血管 WSS 是下降的,然而,与此不同的是,在狭窄远心端部分血管可以见到非常高 WSS 的血管区域,这个区域的形成可能与狭窄口急速的血流冲击所产生。

Peiffer 等^[8]和 Kwak 等^[9]认为低 WSS 的动脉区域似乎更容易发生动脉粥样硬化,而有较高 WSS 的区域受到保护。然而,高 WSS 的动脉粥样硬化保护作用是有范围的,当 WSS 高到一定程度以上,研究表明这种极高的 WSS 可以改变内皮细胞反应从而促进血管粥样斑块开始发生^[10]。另外一些研究表明,低 WSS 引起粥样硬化的机制与高 WSS 不同,低 WSS 本身不足以诱导动脉发生粥样硬化,但是动脉低 WSS 可以诱导该局部内皮细胞功能发生障碍和引起炎症,这种机制若再合并高胆固醇血症则可以引起动脉粥样硬化发生^[11-13]。之后又有人指出,WSS 的大小随着血管发生重塑后而也不断发生变化,已经有粥样斑块生成的区域表面所覆盖的内皮细胞与健康血管内皮比较会呈现出更高水平的 WSS。并且有人发现斑块发生破裂的地方常常位于斑块的上面并且是整块区域中 WSS 最高的区域^[14]。通过本研究结果可以发现,在中、重度狭窄模型中,狭窄下方伴随着一块相对周围区域极高的 WSS 区域,此区域可能会使得狭窄处的粥样斑块发

生破裂或粥样斑块继续朝着不好的方向进一步发展。另一方面,Einav 等^[15]和 Chatzizisis 等^[16]报道血管呈现低 WSS 会促进生物反应,其为血小板聚集和斑块纤维帽的降解提供了环境。从而通过血栓形成和斑块破裂增加急性临床症状的风险。从本研究中重度狭窄模型中可以看到,狭窄下方血管大部血管 WSS 是呈现一个低 WSS 值状态,这可能也提示狭窄下方血管可能会有血栓形成的风险。

如前所诉,中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)建议狭窄程度达到 90% 以上可直接手术干预,而对病变狭窄低于 90% 的病变则需要结合临床表现选择是否进行干预。本研究显示,在中重度狭窄模型中,冠状动脉狭窄远心端血流动力学常表现为明显的血流涡旋以及高 WSS 区域,这种血流动力学变化可能引起狭窄部位局部脂质浓度增加、局部内皮细胞功能发生障碍和引起炎症以及引起粥样斑块发生破裂,从而引起狭窄的进一步加重或斑块破裂导致严重的临床不良后果。因此,根据本研究血流动力学结果,考虑是否在冠状动脉达到中度狭窄以上后,积极干预病变可能会更好的改善此类患者的临床预后。

随着计算机技术的不断发展并与医学生物力学结合,已经有学者将 CFD 数值模拟技术应用于心、脑血管相关的疾病当中。本研究主要是研究右冠状动脉狭窄对血管血流动力学影响,在国内针对右冠状动脉狭窄程度研究的血流动力学研究还不是很多。但是本研究还是存在一些局限性,首先血流动力学模拟的一些设定条件,比如刚性壁、牛顿流体、血管出入口设置、血管渗透性等还没有做到完全与真实的冠状动脉血管特征完全一致,另外由于本文是从不同狭窄程度对血管的血流动力学变化这一方面进行相关分析,而对与冠状动脉狭窄相关的其他因素没有考虑在内(如血管的病理状态、血流的震荡等),因此可能对结果带来一定的误差。但由于 CFD 模拟技术具有无创性、直观性及有效性等特点,仍被认为是研究心脏动脉疾病的一项重要工具。本研究有助于协助心内科医生更好地认识和了解右冠状动脉狭窄对心血管血流动力学方面的影响,因此,在冠状动脉粥样硬化患者中如果观测到了有中度以上狭窄,如果给予足够的重视并及时干预可能能够防止动脉狭窄的进一步恶化。

[参考文献]

- [1] Javadzadegan A, Yong AS, Chang M, et al. Flow recirculation zone length and shear rate are differentially affected

- by stenosis severity in human coronary arteries[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(4): H559-566.
- [2] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400.
- [3] Jiménez-Navarro MF, López-Jiménez F, Barsness G, et al. Long-term prognosis of complete percutaneous coronary revascularisation in patients with diabetes with multivessel disease[J]. *Heart*, 2015, 101(15): 1 233-239.
- [4] 王晓曦, 刘宏斌, 胡小忠, 等. 冠状动脉局部血流动力学参数分析及斑块预警研究[J]. *解放军医学院学报*, 2013, 34(6): 617-620.
- [5] 邓小燕, 刘柳军, 王贵学. 脉动流条件下动脉狭窄血管内脂质浓度极化现象的计算机数值模拟[J]. *计算力学学报*, 2005, 22(1): 25-31.
- [6] 李红艳. 冠心病患者 PCSK9 和脂蛋白(a)水平与冠状动脉病变程度的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(6): 607-610.
- [7] Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-387.
- [8] Peiffer V, Sherwin SJ, Weinberg PD. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis[J]? *Cardiovasc Res*, 2013, 99(2): 242-250.
- [9] Kwak BR, Back M, Bochaton-Piallat ML, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(43): 3 013-020.
- [10] Suo J, Oshinski JN, Giddens DP. Blood flow patterns in the proximal human coronary arteries: relationship to atherosclerotic plaque occurrence [J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 5(1): 9-18.
- [11] Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress [J]. *Circulation*, 2006, 113(23): 2 744-753.
- [12] Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Shear stress-induced changes in atherosclerotic plaque composition are modulated by chemokines[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3): 616-626.
- [13] Chen YC, Bui AV, Diesch J, et al. A novel mouse model of atherosclerotic plaque instability for drug testing and mechanistic/therapeutic discoveries using gene and microRNA expression profiling [J]. *Circ Res*, 2013, 113(3): 252-265.
- [14] Gijzen F, van der Giessen A, van der Steen A, et al. Shear stress and advanced atherosclerosis in human coronary arteries[J]. *J Biochem*, 2013, 46(2): 240-247.
- [15] Einav S, Bluestein D. Dynamics of blood flow and platelet transport in pathological vessels[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1015(1): 351-366.
- [16] Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(25): 2 379-393.
- (此文编辑 朱雯霞)