

文章编号 1006-8147(2015)02-0109-04

论 著

血管中血栓流动及其影响的数值模拟

吴云¹, 王妍², 余亚杰², 许松林²

(1.天津市南开区王顶堤医院内科, 天津 300190; 2.天津大学化工学院制药工程系, 系统生物工程教育部重点实验室, 天津 300072)

摘要 目的: 研究血液流动模式的改变对血栓形成的影响, 分析血栓的存在对血管壁的压力和壁面剪切力造成影响的程度。方法: 采用计算流体力学软件建立简化的 2D 血管模型, 对血管中血栓和血液的两相流动进行数值模拟, 研究血栓随血液流动的规律以及血栓大小、阻塞率及其不同存在形式对血管壁的影响, 并对易产生血栓的部位进行分析预测。结果: 血栓的大小和存在形式在流动上存在一定的差异, 且与血液流动速度有关。结论: 血栓的存在会导致血管壁的压力和壁面剪切力上升, 从而对血管壁内膜造成损伤; 血栓易形成于阻塞部位附近的低速区, 阻塞率越大, 血栓形成风险越大。

关键词 血栓; 血液流动; 壁面压强; 壁面剪切力

中图分类号 R318

文献标志码 A

Numerical simulation of the thrombus flow and its influences in blood vessels

WU Yun¹, WANG Yan², YU Ya-jie², XU Song-lin²

(1. Department of Medicine, Wangdingdi Hospital of Tianjin Nankai District, Tianjin 300190, China; 2. Department of Pharmaceutical Engineering, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract Objective: To study the effect of the blood flow patterns change on thrombus formation; and to study the impact of presence of thrombus on the vascular wall pressure and the wall shear stress. **Methods:** Computational fluid dynamics (CFD) software was used to establish simplified 2D vessel models, and the two-phase flow of blood and thrombus was simulated to study the rules of the thrombus flow as well as the influence of the size, and the influence the blocking rate and different forms of thrombus on the vascular wall. Furthermore, the regions prone to thrombus formation were analyzed and predicted. **Results:** Research showed that the flow pattern of different presence forms and sizes of thrombus varied, and it was related to blood flow rate. **Conclusion:** Presence of thrombus can lead to pressure change and increased wall shear stress, causing damage to the vascular intimal. Thrombus in the low-speed regions near the site of the blockage are likely to form and the risk of thrombus formation is higher with the increasing of occlusion rate.

Key words thrombus; blood flow; wall pressure; wall shear stress

心脑血管疾病一直是威胁人类健康的一类疾病, 特别是 21 世纪以来, 随着人们生活水平的不断提高, 心脑血管疾病更为多发, 成为引发其他各种疾病甚至导致个体死亡的常见疾病^[1-3]。其中, 血栓是各类心脑血管疾病的一大诱因。血栓形成机制多样, 通常当细胞内膜受到损伤时, 就会激发内源和外源性的凝血机制, 同时由于内膜表面变得粗糙, 更加有利于血小板和血细胞的聚集, 再加上各种酶和凝血因子的作用, 从而形成血栓。其中, 血液流动性质的改变是影响血栓形成的重要因素。血液的流动性质一般包括血液流速、血液黏度、温度等因素, 由于正常情况下人体维持在 37℃ 左右, 因此血液流动性受温度的影响较小。一些如: 心脏病、粥样动脉硬化、高脂血症、血液黏稠等

疾病则会改变血液流速和黏度, 同时血管的直径大小及形状也会导致血液流形发生变化。血栓可集聚于血管壁上, 慢慢发生机化或者钙化从而导致血管阻塞, 小型的血栓也可以随血流在血管中流动造成身体其他部分的血管疾病。目前国内对血液流动的研究大多采用体外模拟血液流动的方式, 进行血液流变学研究^[4-7]。国外已经报道对脊椎动物动脉、动脉模型及人体动脉硬化等采用计算流体力学方法的模拟工作^[8-13]。本文主要采用计算流体力学软件建立简化的 2D 血管模型, 改变血液流动性质和阻塞情况, 模拟研究了血管中血液流动对血栓的影响; 同时, 还讨论了血栓与血液两相流动的情况, 为进一步预测血栓形成条件、形成部位提供重要的理论依据, 有利于血栓的预防和治疗。

1 模型建立和参数确定

1.1 黏性不可压缩流体方程 假设血液为各向同性、在恒定体温下具有恒定密度和黏度的牛顿不可

基金项目 国家自然科学基金资助项目(21176170)

作者简介 吴云(1970-), 女, 主治医师, 研究方向: 内科理论与临床; 通信作者: 许松林, E-mail: slxu@tju.edu.cn。

压缩性流体^[8,13],且血管壁是刚性、无渗透的。此时,血液的控制方程可以由黏性不可压缩 Navier-Stokes 方程来描述

$$\begin{cases} \rho(\mu_t + (u \cdot \nabla)u) - \mu \Delta u + \nabla p = 0 \\ \nabla \cdot u = 0 \end{cases} \quad (1)$$

其中,速度 $u=(u_1(x,y,t),u_2(x,y,t))$, u_1 、 u_2 分别为血液的水平 and 垂直方向的速度; ρ 、 p 、 μ 分别为血液的密度、流场压力和黏度系数。

1.2 确定参数及边界条件 模型将血液简化为不可压缩的牛顿液体,血栓使用一种虚拟的与血液不相容且黏度稍大的流体进行代替,血压恒定为 13 300 Pa,血液的具体特征参数为^[9]:黏度 0.003 5~0.005 5 Pa·S,密度为 1 055 kg/m³。

对于血管的内表面来说,运动方程满足无滑移管壁的条件: $u|_{\gamma}=0$ (2),其中, γ 为血管壁。在血液的进口处,血液的流速满足: $u|_{in}=u_{in}$ (3),其中, u_{in} 为入口处边界坐标及时间的函数。初始条件为: $u|_{t=0}=u_0$ (4)

采用非稳态模型,使用有限体积元法和隐式迭代法来求解。迭代时间步长设为 1.0×10^{-4} s。

1.3 物理模型 采用 Gambit 软件构建 100 mm×3 mm 的直血管模型,血管的长宽比大于 20。其示意图见图 1。阻塞血管中,阻塞部分与壁面的接触长度设为 2 mm,即其左右边界与血管壁交点坐标分别为 (49,0)和(51,0);根据不同的阻塞比,分别将此凸起的高度 d 设为 1 mm、1.5 mm 和 2 mm,用以模拟阻塞率为 1/3、1/2、2/3 时的血管,见图 2。

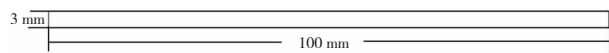


图 1 直血管模型

Fig 1 The physical model of straight blood vessel

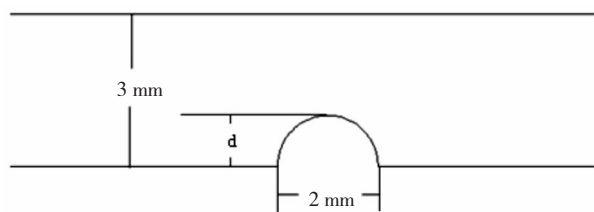


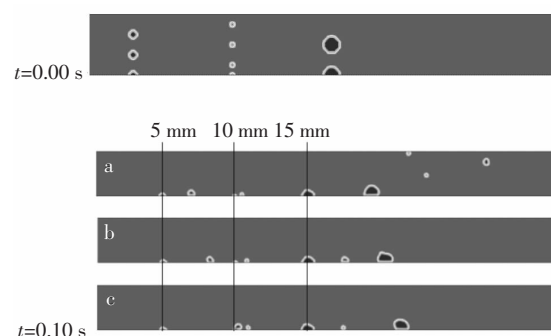
图 2 阻塞血管模型

Fig 2 The physical model of blocked blood vessel

2 结果

2.1 血液流速对血栓运动的影响 在血管的进口处分别设置了半径为 0.2 mm、0.1 mm 和 0.4 mm 的 3 种圆形虚拟血栓模型,其初始位置分别为距离入口 5 mm、10 mm 和 15 mm。其中,每一种半径的血栓又设置贴壁与非贴壁两种存在形式。使用 Fluent6.3 进行数值模拟计算,分别模拟血液流速为 0.2 m/s、

0.3 m/s、0.4 m/s 下血液流动的情况。0.10 s 时血栓的分布见图 3。



a.0.2 m/s; b.0.3 m/s; c.0.4 m/s

图 3 血流速度对血栓运动的影响

Fig 3 The influence of blood flow rate on the movement of thrombus

2.2 血栓对血管壁的影响

2.2.1 贴壁血栓大小对血管壁的影响 贴壁血栓对于改变血管壁面压力和剪切力方面有着很明显的作用。为了研究不同大小的贴壁血栓对血管壁的影响,在位于直血管入口 5 mm 处的位置设置半径分别为 0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8 mm 的贴壁血栓。其对血管壁压力和壁面剪切力的影响见图 4。

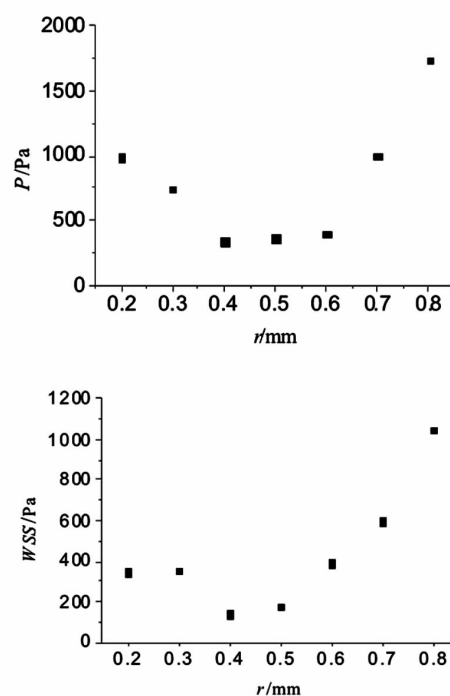


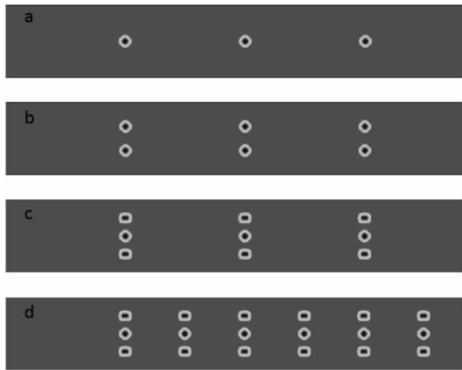
图 4 血栓尺寸对血管压力和壁面剪切力的影响

Fig 4 The influence of thrombus size on vascular wall pressure and wall shear stress

2.2.2 游离血栓密度和阻塞率对血管壁的影响

分别在直管模型的前 20 mm 处设置血栓,固定血栓半径为 0.2 mm,考虑截面内血栓所占比例,阻塞

率分别为 13.3%、26.6%、39.9%、39.9%,单位面积内血栓所占比例分别为 0.63%、1.26%、1.89%、3.78%,血栓分布见图 5。对不同血栓分布的模拟结果见图 6。



血栓阻塞率 a. 13.3% ;b.26.6% ;c.39.9%(单位面积内 1.89%);d. 39.9% (单位面积内 3.78%)

图 5 血栓阻塞率血管示意图

Fig 5 The diagram of blood vascular with blocking rate

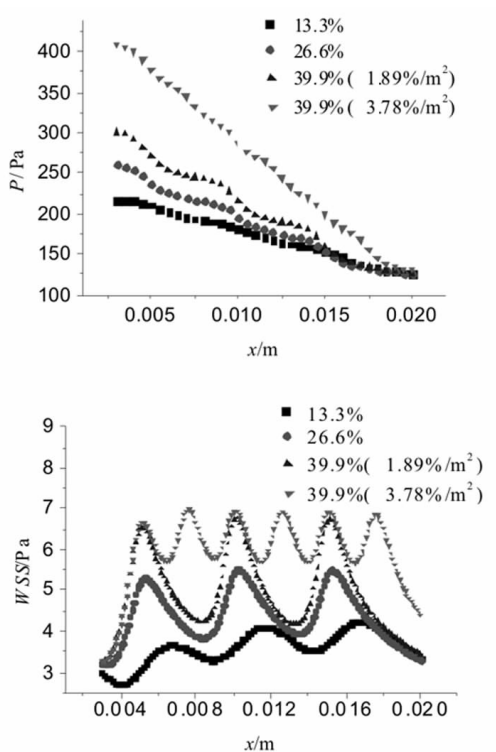
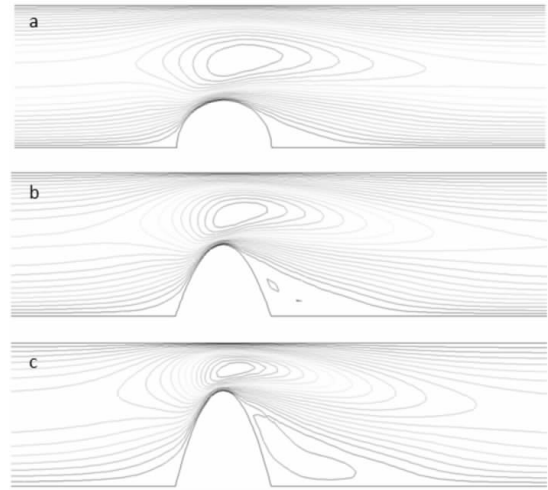


图 6 不同血栓数量对血管壁压力和壁面剪切力的影响

Fig 6 The influence of the number of thrombus on vascular pressure and wall shear stress

图 7 为血管被贴壁血栓阻塞程度分别为 1/3、1/2 和 2/3 条件下血液的流动状态分布。可以看出,阻塞程度明显改变了血液的运动速度。在血栓阻塞处的上方形成了一个高速区域,而在阻塞的前后两处各形成了一个低速区,特别是在阻塞处的后方,形成的低速区比前侧低速区的面积大。随着阻塞程度的增加,阻塞后方的低速区有明显变大的趋势。



a.阻塞 1/3;b.阻塞 1/2;c.阻塞 2/3

图 7 不同阻塞率下血液流速流线图

Fig 7 The streamline of blood flow rate at different blocking ratios

2.3 临床验证 图 8 是患者的冠状动脉造影图。从图中可发现阻塞存在会造成血管壁增厚、血管狭窄,在阻塞部位的前侧和后侧易成栓的部位也会出现血栓,而在血流速度较大的地方不易出现血栓。

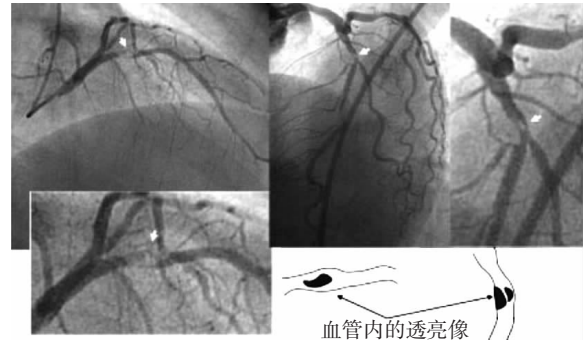


图 8 患者的冠状动脉造影图

Fig 8 Arteriogram of angiostenosis of patient

3 讨论

从图 3 可以看出,非贴壁的血栓在血流的冲击和重力的作用下,向壁面发生了移动,其中,较大的血栓由于重力作用更易发生贴壁现象,较小的血栓则会随着血流在血管中进行流动。有的血栓在血液作用下裂解为更细小的碎片,而较大的血栓则容易发生形变。在血液流速较低时,非贴壁较小的血栓可以随血流发生移动。随着血液流速的上升,非贴壁血栓的移动速度也有所提高。较小血栓的移动速度大于较大血栓的移动速度。但是更多的血栓则向壁面靠近,在靠近壁面的边界层中发生较慢的移动。而对于已经贴壁的血栓,其运动速度则远远小于非贴壁血栓的运动速度,在不同的流速下其运动变化并不明显。可见对于贴壁的血栓,与壁面发生

相对运动较为困难。医学研究表明^[12-14],血液流速较大时,较小的血栓随血液流动,在遇到较细血管时会形成阻塞,如血栓进入脑动脉,会导致患者发生缺血性中风,出现失语、半身不遂、意识不清、昏迷,甚至死亡等症状;若从心脏脱落的小血栓进入冠状动脉,会导致急性心肌梗死,引发死亡。而在血液流速较慢时,血栓固定在血管壁上,会加剧管腔狭窄,阻塞血管,导致器官缺血性坏死,进而丧失相应功能。数值模拟结果很好地验证了医学上血管中血栓的流动。从图4可见,壁面压力与剪切力随血栓大小呈现规律变化。当血栓半径较小时,相对较大血栓来说,其更易与壁面发生相对移动,当发生这样微小的移动时,对壁面造成了局部高压和高剪切力。随着血栓逐渐变大,变得难与壁面发生分离,故其对应的壁面剪切力和压力都有所下降。但是,当血栓进一步增大时,一方面血栓自身重力增大,对壁面造成了更大的压力,另一方面在血流对血栓的冲击下,血栓容易发生形变,虽然难以发生移动,但是较大的形变同样造成了血栓与壁面贴合部位的受力不均匀,于是压力与壁面剪切力又有所上升。可以进一步推断,如果不发生机化或钙化,随着血栓的变大,血栓对壁面造成的压力和剪切力必然进一步上升。而事实上,血栓形成后易发生机化或钙化,因此较大的血栓早已机化或钙化,因此血栓对血管壁的压力和剪切力不会一直变大。从生理学上来说,高壁面压强和剪切力会加剧血管壁内膜的损伤,导致血液中沉积物、血细胞和血小板等在此处聚集,在凝聚酶的协同作用下,造成血栓的生长变大,加剧疾病的恶化^[14]。从图6中可见,壁面压力随着血栓密度的增大明显上升,而血栓阻塞率的改变则影响血管的壁面压力。当单位截面上阻塞率相同时,面积密度大的区域内血压更高。而且当血栓密度大且在一定区域内分布较均匀(图5d)和分布较少时(图5a),在血栓存在和没有血栓存在的区域之间压力不易发生大的波动,呈现类似线性的变化。这是由于游离血栓较多且分布相对均匀时,对血管中各部分的血液影响基本相同,所以压力波动不明显;而当血栓密度处于中等(图5b、5c)且在血管中分布不均匀时,有血栓存在和没有血栓存在的地方血液流动变化较大,因此压力呈现波动变化。壁面剪切力随血栓密度升高也明显发生增大,其波动大小规律和压力变化规律相似。观察两个截面阻塞率均为39.9%的图线发现,虽然血栓的面积密度不同,但是在分布有血栓的区域上其壁面剪切力最大值相近,所以,虽然血栓在血管内密度的大小改变了

整个区域内壁面剪切力大小,但对于单个截面上所对应的壁面剪切力来说,其最大值取决于该截面上血栓的阻塞率。阻塞率越大,血栓密度越大,其对壁面压力和剪切力就越大,会加剧血管内皮损伤,故应及时使用溶栓药物,避免病情恶化。图7中血液流速数据解释了医学研究结论:大多数血栓形成于血流缓慢的地方,例如小腿的肌肉丛和静脉窦之中。此外,血流静止处可引起凝血因子的部分积聚,抑制了因子在该部分的消耗,使血管腔内腔极易形成血栓。所以,当血管被贴壁血栓阻塞程度变大时,在阻塞的前侧和后侧位置极有可能形成新的血栓。通过观察临床上因血栓而导致疾病的许多患者的血管造影^[15],从数值模拟结果发现,贴壁血栓比流动血栓对增加壁面压力和剪切力方面具有更大的作用。由于贴壁血栓对壁面压力和剪切力的影响一般局限于血栓的贴壁位置附近,因此对血管内膜的影响是局部的;而流动血栓其分布范围更广,对血管内膜带来的危害范围仍然比较大,因其可以影响到整片区域。例如,贴壁血栓会加剧血管的狭窄,阻碍血液流通,影响营养物质和氧气的供应及交换,造成脂类的沉积,导致动脉粥样硬化;贴壁血栓附近高壁面压力和剪切力会促使新的血栓生成并促使血栓生长变大,加重病情。而心血管病患者体内游离血栓会沿着动脉移动,当遇到较细的动脉时,血栓会发生阻塞,导致血液停流凝固,继而发生急性动脉栓塞状况,出现一系列因缺血缺氧而导致的病症。因此,贴壁血栓和移动血栓都会对人体造成一定的伤害,不可忽视^[16]。图8是采用DSA血管造影技术,即通过导管向某些血管部位注入显影剂,血管显现的影像通过数字化处理,删除不需要的组织影像,只保留血管影像,出现血管血栓狭窄的冠状动脉影像图。从图中可以发现,血管不同部位形成血栓的情况与本文模拟得到的结果基本一致。

本文模拟研究了不同大小血栓在血液流动中的运动状态,从血液流速、血栓密度、阻塞率及其不同存在形式等方面,分析了血液流动中血栓的存在对血液的速度场、血管壁面压强和壁面剪切力的影响。研究结果为进一步理解和预测血栓形成条件、形成部位及血栓的危害等提供了依据,有利于血栓的预防和治疗。

参考文献:

- [1] 张啸飞,胡大一,丁荣晶,等.中国心脑血管疾病死亡现况及流行趋势[J].中华高血压杂志,2012,40(6):600

- and left ventricular hypertrophy in the prediction of cardiovascular events: the strong Heart Study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(7):98
- [3] He J, Gu D, Wu X, et al. Major causes of death among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(11):1124
- [4] Badimon L, Vilahur G, Padro T. Nutraceuticals and atherosclerosis: human trials[J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28(4):202
- [5] Mitchell L E, Long J, Garbarini J, et al. Variants of folate metabolism genes and risk of Left-Sided cardiac defects[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2010, 88(1):48
- [6] Musunuru K, Lettrec G, Young T, et al. Candidate gene association resource(CARe) design, methods, and proof of concept[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(3):U94
- [7] Shinkai H. cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases[J]. *Vase Health Risk Manag*, 2012, 8:323
- [8] Thompson J F. High-density genotyping and functional SNP localization in the CETP gene[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(2):434
- [9] Peacock J M, Arnett D K, Atwood L D, et al. Genome scan for quantitative trait loci linked to high-density lipoprotein cholesterol - The NHLBI family heart study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(11):1823
- [10] Eren E, Yilmaz N, Aydin O. High density lipoprotein and its dysfunction[J]. *Open Biochem J*, 2012, 6:78
- [11] Ordovas J M, Cupples L A, Corella D, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(5):1323
- [12] Borggreve S E, Hillege H L, Wolfenbuttel B H, et al. An increased coronary risk is paradoxically associated with common cholesteryl ester transfer protein gene variations that relate to higher high-density lipoprotein cholesterol: a population-based study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9):3382
- [13] 王伟, 周新, 刘芳, 等. 胆固醇酯转运蛋白基因 TaqIB 多态性、D442G 突变与冠心病的相关性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(11):24
- [14] 鄢盛恺, 朱燕林, 程澍, 等. 汉族人胆固醇酯转运蛋白基因 TaqIB、MspI 多态性与冠心病的关系研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2004, 27(10):47
- [15] 陈筱潮, 徐明彤, 韩春丽, 等. 中国人胆固醇酯转运蛋白 TaqIB 基因多态性与冠心病关系的 Meta 分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(11):997
- [16] 周代锋, 云美玲, 蔡望伟, 等. 胆固醇酯转运蛋白基因 6 个多态位点与冠心病的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26(2):116

(2014-09-01 收稿)

+++++

(上接第 112 页)

- [2] 杨晓霞, 杨生为, 马莉. 老年血压变异与心脑血管疾病的关系[J]. *西北国防医学杂志*, 2012, 33(1):20
- [3] 朱海燕. 浅谈心脑血管疾病的预防与保健[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(36):297
- [4] 范承哲, 刘悦, 毕齐. 短暂性脑缺血发作患者血流变水平及临床意义[J]. *河北医药*, 2014, 36(6):898
- [5] 孟立辉, 李景平, 王宣. 脑血管性疾病血流变指标及血脂谱的测定分析[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(11):262
- [6] 徐坤, 阚军. 高血压患者监测血流变、血脂的临床意义[J]. *医学信息:下旬刊*, 2010, 23(4):121
- [7] 刘国涛, 王先菊, 艾保全, 等. 复杂动脉血管内血液流动的研究进展[J]. *中国医学物理学杂志*, 2003, 20(3):168
- [8] Chen J, Lu X Y. Numerical investigation of the non-Newtonian pulsatile blood flow in a bifurcation model with a non-planar branch[J]. *J Biomech*, 2006, 39(5):818
- [9] Jozwik K, Obidowski D. Numerical simulations of the blood flow through vertebral arteries[J]. *J Biomech*, 2010, 43(2):177
- [10] Politis A K, Stavropoulos G P, Christolis M N, et al. Numerical modeling of simulated blood flow in idealized composite arterial coronary grafts: transient flow[J]. *J Biomech*, 2008, 41(1):25
- [11] Shadden S C, Taylor C A. Characterization of coherent structures in the cardiovascular system[J]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36(7):1152
- [12] Biasetti J, Hussain F, Gasser T C. Blood flow and coherent vortices in the normal and aneurysmatic aortas: a fluid dynamical approach to intra-luminal thrombus formation[J]. *J R Soc Interface*, 2011, 8(63):1449
- [13] Lorenzini G, Casalena E. CFD analysis of pulsatile blood flow in an atherosclerotic human artery with eccentric plaques[J]. *J Biomech*, 2008, 41(9):1862
- [14] 巴燕燕, 苗秀娟. 血管狭窄处易发生附壁血栓的流变学解释[J]. *内蒙古民族大学学报:自然科学版*, 2011, 26(2):210
- [15] 张柏根, 薛冠华. 深静脉血栓形成的病因及高危因素[J]. *中国实用外科杂志*, 2003, 23(4):197
- [16] 刘赵森, 马瑞艳, 刘鑫. 均匀动脉直管中血脉对血液流动的影响分析[J]. *北京工业大学学报*, 2008, 23(增刊):78

(2014-09-20 收稿)