

## · 综述 ·

## 心房颤动患者左心耳功能及血流动力学计算机建模仿真的研究进展

苏茂龙 张楠 王晶 黄晓阳

心房颤动(简称房颤)是临床常见的心律失常,发病率高,且患病率随年龄增加而逐渐升高。发生房颤的原因包括冠状动脉心脏病、风湿性心脏病二尖瓣狭窄、甲状腺功能亢进等,还有一些不明原因的特发性房颤。房颤最常见同时也是最严重的并发症是左心房尤其是左心耳附壁血栓脱落引起的血栓栓塞,由此导致的缺血性脑卒中是房颤患者致残致死的重要原因。目前关于房颤导致左心耳附壁血栓的确切机制及何种情况下形成血栓尚不明确<sup>[1]</sup>。对于超声影像学观察到的房颤患者“左心房自发显影”,迄今仍无统一确切的认识,对此存在着不同的理解和阐释<sup>[2-3]</sup>。同时在临床进行房颤射频消融术后,房颤复发率仍可达30%以上,除射频消融不彻底外,左心耳结构功能特点及血流动力学的重建是房颤复发从而导致血栓形成的重要原因。左心耳功能及血流动力学的计算机建模仿真对于房颤研究有重要意义。本文就目前国内外关于房颤患者左心耳功能及血流动力学计算机建模仿真的研究进展作如下综述。

## 一、左心耳解剖学及功能概述

人体左心耳是一个结构精细而复杂的器官,它是左心房的一个盲端,呈倒挂圆锥体状,主要结构有左心耳尖、左心耳体、左心耳底及梳状肌等,具有主动舒缩功能,对缓解左心房压力、保证左心室充盈起着非常重要的作用<sup>[4]</sup>。左心耳是左心房系统的一部分,左心房的任何形态结构及血流动力学改变都会对左心耳产生影响。左心耳特殊的盲端结构特点是房颤患者血流淤滞、血栓形成的解剖基础,盲端结构是血栓好发部位。已有研究发现,左心耳血流呈高凝状态及血栓形成与左心耳功能异常密切相关<sup>[5]</sup>。

## 二、房颤生物化学指标及影像学评价

房颤患者的不规则心房壁运动引起心房收缩功能障碍,包括心房整体收缩功能减弱及左心房肌细胞收缩特性改变,从而诱发心房收缩重构<sup>[6]</sup>;心房收缩重构导致的心房血流紊乱、血流淤滞,使心房内血小板活化,同时心房内膜和肺静脉内皮的损伤刺激肺巨噬细胞产生白细胞介素6(interleukin-6, IL-6),进而刺激肝细胞合成纤维蛋白原增加;纤维蛋白原的增加使得血液黏滞性增高,促进血栓形成,从而增加了栓塞及脑卒中的风险概率。目前文献报道与房颤发病相关的凝血-抗凝指标、纤溶-纤溶抑制指标<sup>[7]</sup>的特性变

化,如血浆纤维蛋白原(plasma levels of fibrinogen, FIB)、D-二聚体(fibrin-dimer, D-D)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血时间(thrombin time, TT)、部分凝血活酶时间(activated part thromboplastin time, APTT)及组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, t-PA)和纤溶酶原激活剂抑制物(plasminogen activator inhibitor, PAI)等,发现凝血纤溶活性改变可以反映血栓前的高凝状态,认为房颤患者的高凝状态和血流动力学异常等多种因素参与了血栓的形成<sup>[5, 8]</sup>。

影像学诊断左心耳结构功能及血流动力学改变具有明显的优势<sup>[9-11]</sup>。三维超声、经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)、多排螺旋CT(multidetector computed tomography, MDCT)等影像学图像能较好显示左心耳结构,为临床治疗提供了很好的诊断及治疗依据,但亦有各自的局限性。MDCT能提供空间分辨率良好的左心耳图像,但不能实时观察其血流动力学变化;多平面经食管超声成像能清晰显示左心耳形态结构、功能及血流动力学改变,尤其是三维超声可立体直观地从任意角度观察左心耳形态结构,较二维超声可提供更多的信息。目前大多是三维超声对左心耳功能的一些临床应用研究<sup>[10, 12]</sup>,但三维超声不能实时计算体积变化,经食管实时三维超声心动图帧频也较低,对左心耳自发显影的显示不如二维超声清晰。

## 三、心血管系统建模仿真研究

心血管系统建模仿真以血流动力学为基础,结合人体的解剖结构,建立相应的数学模型,用变量描述系统的状态,用数学方程式去定量反映各变量之间的相互联系,用递推方程式去描述系统状态的发展趋势。建立数学模型有多种方法,如电网络模型法、系统辨识法、有限元分析法、键合图法等,其中有限元分析法用于非线性系统,可建立循环系统的有限元模型,定量地考察心血管系统,揭示循环系统的生理病理机制,为临床诊断和治疗提供理论依据和新思路<sup>[13]</sup>。

## (一) 心血管系统建模仿真研究的历史与发展

对心血管系统建模与仿真的科学研究<sup>[14]</sup>由来已久,也有众多专家在此领域进行了大量的研究工作,做出了杰出的贡献,推动了此研究领域的发展。血管系统模型研究可追溯到1775年, Euler首次提出了反映血管内任一点的压力与其截面积关系的一维非线性数学模型,但该模型由于缺乏合适的解法而没有继续发展<sup>[15]</sup>。1895年德国生理学家 Otto Frank提出了著名的弹性腔(Windkessel)理论,把动脉系统视为一个弹性腔,后人加以改进,提出了三元件或四元件、双弹性腔五元件、三弹性腔九元件模型<sup>[15]</sup>。至今,弹性腔理论仍然受到国内外很多研究者的重视。弹性腔理论提出以后,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2012.03.004

基金项目:福建省厦门市科学技术局课题基金(3502Z20114014)

作者单位:361004 厦门大学附属中山医院超声医学科(苏茂龙);厦门大学医学院(张楠、王晶);厦门大学信息科学与技术学院计算机系(黄晓阳)

心血管系统的建模研究迅速发展,1966年 Mcleod 提出的 PHYSBE 模型<sup>[16]</sup>,1983年 Coleman 建立的 HUMAN 模型<sup>[17]</sup>都是其中的典型代表。20世纪60年代末,Rideout等<sup>[18]</sup>用模拟电路元器件建立了一个整体循环分布式模型,能较精确地描述循环系统的解剖学特性。后来还有研究者在此模型中加入了生理反馈调节机制<sup>[19]</sup>。Diaz-Insua等<sup>[20]</sup>利用键合图方法仿真了正常情况下体循环和肺循环各点的压力波形,结果和实验数据非常吻合。Ursino等<sup>[21]</sup>建立了一个具有动脉压力感受器的心血管系统模型,仿真了急性失血情况下调节机制的作用。冯宇军<sup>[22]</sup>对血液循环系统的仿真模拟中的若干关键问题进行了深入研究,采用计算机模拟人体内血液循环过程。已故的生物医学工程学科奠基人吕雪雷教授在虚拟心脏以及心脏的电生理建模方面做出了杰出的贡献,其学生刘锋博士建立了左心室三维有限元力学模型<sup>[23]</sup>。

随着计算机技术和数值仿真技术的迅速发展,建立仿真模型的数学方程式转化为计算机算法,通过编制计算机程序,得到数学模型的计算机仿真模型,直接在计算机上运行,进行仿真实验。近期的研究成果有:Eriksson等<sup>[24]</sup>采用半自动的方式测量左心室血流情况,Grbić等<sup>[25]</sup>基于CT数据建立了一个心脏模型,Jonasec等<sup>[26]</sup>根据患者的个体特征建立心脏模型,Lines等<sup>[27]</sup>在计算机上模拟了心脏的基本功能,姜宗来和樊瑜波<sup>[28]</sup>提出一种集中-分布混合参数模拟方法,对于局部血管段,采用有限元方法求解分布式血管内的血流,其余部分采用集中参数模拟,取得了较好的结果;国内也有学者应用三维超声仿真腔内窥镜系统面绘制与体绘制开展了肺动脉建模研究<sup>[29]</sup>。但是利用解剖学、影像学及计算机科学进行左心室三维有限元建模,国内外罕见相关报道。

## (二) 心血管系统建模仿真研究的方法

根据以往应用有限元分析法进行心血管系统建模仿真的研究,笔者总结出了对左心耳进行此类研究的方法步骤:

1. 左心耳模型的建立及影像解剖学观察:(1) 三维超声模型建立及图像处理:为了能够动态形象地体现左心耳血流动力学系统,必须建立包括左心房在内的左心耳结构形态模型。选择活体 TEE 的左心耳影像,建立数据库。依据的数据主要有活体数据和标本数据,活体数据主要是健康人和房颤患者在不同时期的 TEE 检查数据。标本数据主要来自中国可视化人体(virtual Chinese human, VCH)的心脏左心房组织切片数据集,重点是左心耳部分,可以根据需要扫描足够精细的图片数据。活体数据带有病理信息,可以构建带有活体数据个体信息的精细结构的系统模型。(2) CT 三维重建及图像处理:将活体左心耳图像进行 CT 三维成像及图像后处理,采集的三维图像必须能够清晰显示左心耳及毗邻结构。(3) 影像解剖学观察、测量、比较及统计学处理:分别测量人体 TEE 技术采集的左心房图像数据,并测量计算如下指标:包括左心房压、左心房射血力、左心房缩短分数、左心房容积变化值、左心房充盈分数、左心房收缩分数、左心房收缩末期面积/容积、左心房舒张末期面积/容积、左心房排空率、左心房充盈率;以及左心耳收缩末期最大面积、左心耳最

大排空速度、左心耳最大充盈速度、左心耳射血分数、左心耳早期被动缩短分数、左心耳主动缩短分数、左心耳储备指数、左心耳剪切率;同时测量 CT 三维图像左心耳直径、面积等数据。分组进行解剖、影像数据比较及统计学分析。

2. 左心耳有限元建模及功能学分析:(1) 三维有限元建模方法:三维建模的方法有很多,有的采用仿形法,有的完全用程序生成,有的利用造型软件通过采集数据重建模型。心脏三维模型成型三维造型软件 PRO/E、Solidworks 等在三维重建中,均可以很好地实现从点到线,然后到面最后生成实体的过程。例如,在 Solidworks 软件中形成了心脏左心耳的三维实体几何模型,通过 STEP 文件格式导入有限元软件 ABAQUS 中,结合左心耳血流动力学和功能特性以及周边结构,经过网格划分和材料属性赋值以及边界条件的定义,最后得到心脏有限元模型<sup>[30]</sup>。(2) 左心耳血流动力学模型分析:左心耳血流动力学异常是房颤形成血栓的根本原因。通过在有限元模型的左心耳内腔表面施加载荷,在压力载荷作用下,可得到左心耳模型应力分布图,结合现代流动可视化技术,可以实现心血管系统的“生理流动虚拟现实”<sup>[31]</sup>。通过反复不断地、迭代地进行“修改模型-数据检验”的过程,为模型中的传递函数或特征参数提出更确切的表达方式,模拟实际左心耳形态功能及血流动力学的变化。国内王伟华等<sup>[32]</sup>将血液视为不可压缩黏性流体,以流体力学知识为基础,模拟在不同入口条件下的脑动脉瘤流场速度、壁面压力及剪应力分布,得出在瘤壁表面存在压力和剪应力的不均匀分布,且在血流直接冲击部位往往较大,与临床观测结果一致。国外 Doyle 等<sup>[33]</sup>对腹主动脉瘤的有限元建模分析研究也证明了 ABAQUS、ANSYS 等软件具有结构模拟及血流动力学分析等功能。

综上所述,由于左心耳解剖结构的复杂性和特殊性,各种影像学检查虽为主要成像手段,但各有所长。TEE 技术显示的左心耳结构及血流动力学变化可以提供直接征象,若在此基础上结合凝血-抗凝指标、纤溶-纤溶抑制指标进行左心耳计算机建模及分析,进一步研究其结构功能与血流动力学关系,有利于从新的视角探讨房颤患者左心耳附壁血栓的发生机制,为临床预测血栓发生及制定治疗方案提供理论依据。

## 参 考 文 献

- 徐海英,叶雪存.房颤患者左心耳血栓形成与结构功能的关系.中国医学影像技术,2010,26(11):2079-2082.
- Fukuda S, Shimada K, Kawasaki T, et al. Transnasal transesophageal echocardiography in the detection of left atrial thrombus. J Cardiol, 2009, 54(3):425-431.
- Maehama T, Okura H, Imai K, et al. Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. J Cardiol 2010, 56(1):118-124.
- Uretsky S, Shah A, Bangalore S, et al. Assessment of left atrial appendage function with transthoracic tissue Doppler echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009, 10(3):363-371.
- Stec S, Zaborska B, Sikora-Frac M, et al. First experience with microprobe transesophageal echocardiography in nonsedated adults undergoing atrial fibrillation ablation: feasibility study and comparison

- with intracardiac echocardiography. *Europace* 2011 13(1):51-56.
- 6 刘玉学,王欣.心房颤动中心房重构机制的研究进展.中国胸心血管外科临床研究 2009 16(3):218-222.
  - 7 赵华,林江,李代渝.纤溶系统变化对房颤的临床评价.四川医学 2009 30(1):134-135.
  - 8 Donal E ,Ollivier R ,Veillard D ,et al. Left atrial function assessed by transthoracic echocardiography in patients treated by ablation for a lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 2010 11(10):845-852.
  - 9 江勇,吴伟春,王浩.实时经食管三维超声心动图对左心耳形态及毗邻结构的初步观察[J/CD].中华医学超声杂志:电子版,2009 6(2):355-359.
  - 10 吴玉胜,穆玉明.左心耳三维超声心动图研究进展.中国医学影像学技术 2010 26(8):1589-1591.
  - 11 Nakajima H ,Seo Y ,Ishizu T ,et al. Analysis of the left appendage by three-dimensional transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* ,2010 106(6):885-892.
  - 12 Matyal R ,Mahmood F ,Chaudhry H ,et al. Left atrial appendage thrombus and real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography. *Cardiothorac Vasc Anesth* 2010 24(6):977-979.
  - 13 陈丽琳,吴效明,杨艳,等.心血管循环系统的建模仿真.北京生物医学工程 2006 25(3):256-260.
  - 14 鄂珑江,吴敦明,胡玉兰.心血管系统建模的研究进展.现代生物医学进展 2008 8(8):1545-1548.
  - 15 冯忠刚,吴望一,孙东宁.心血管系统体循环后负荷的集中参数模型.中国生物医学工程学报 1997 16(3):212-218.
  - 16 McLeod J. PHYSBE—A physiological simulation benchmark experiment. *Simulation* 1966 7(6):324-329.
  - 17 Coleman TG ,Randall JE. HUMAN: A comprehensive physiological model. *Physiologist* 1983 26(1):15-21.
  - 18 Rideout VC. Mathematical and computer modeling of physiological system. Englewood Cliffs, N. J.: Prentice Hall 1991:261.
  - 19 白净,吴冬生.桡动脉脉搏波的仿真模型.航空医学与医学工程,1996 8(2):94-98.
  - 20 Diaz-Insua M ,Deigado M. Modeling and simulation of the human cardiovascular system with bond graph: A basic development. *Comput Cardiol* 1996:393-396.
  - 21 Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998 275(5 Pt 2):H1733-H1747.
  - 22 冯宇军.多分支心血管循环系统的建模和仿真研究.生物医学工程学杂志 2000 17(2):186-191.
  - 23 刘锋,肖国臻.基于心脏模型的心肌梗死病变仿真研究.自然科学进展 2000 11(10):1018-1023.
  - 24 Eriksson J ,Carlhall CJ ,Dyverfeldt P ,et al. Semi-automatic quantification of 4D left ventricular blood flow. *Cardiovasc Magn Reson* 2010 12(1):1-10.
  - 25 Grbić S ,Jonasec R ,Vitanovski D ,et al. Complete valvular heart apparatus model from 4D cardiac CT. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2010 13(Pt 1):218-226.
  - 26 Ionasec R ,Voigt I ,Mihalef V ,et al. Patient-specific modeling of the heart: applications to cardiovascular disease management // Camara O ,Pop M ,Rhode K ,et al. Statistical atlases and computational models of the heart. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg ,2010:14-24.
  - 27 Lines GT ,Sundnes J. Computer simulations of the heart // Tveito A ,Bruaset AM ,Lysne O. Simula research laboratory—by thinking constantly about it. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg ,2010:259-276.
  - 28 姜宗来,樊瑜波.生物力学——从基础到前沿.北京:科学出版社 2010:130-132.
  - 29 薛海虹,陈滨津,孙银,等.三维超声仿真心腔内窥镜系统面绘制与体绘制的评价.山东医药 2009 49(27):13-15.
  - 30 方红荣,庄茁.用三维重建和有限元方法对人体心脏进行力学分析.医用生物力学 2008 23(1):43-46.
  - 31 Steinman DA. Image-based computational fluid dynamics modeling in realistic arterial geometries. *Ann Biomed Eng* 2002 30(4):483-497.
  - 32 王伟华,张小军,王芙昱,等.基于CT的脑动脉瘤三维模型重建及有限元分析.医用生物力学 2008 23(4):288-316.
  - 33 Doyle BJ ,Cloonan AJ ,Walsh MT ,et al. Identification of rupture locations in patient-specific abdominal aortic aneurysms using experimental and computational techniques. *J Biomech* 2010 43(7):1408-1416.

(收稿日期:2011-11-16)

(本文编辑:张丹丹、曹静)

苏茂龙,张楠,王晶,等.心房颤动患者左心耳功能及血流动力学计算机建模仿真的研究进展[J/CD].中华医学超声杂志:电子版 2012 9(3):205-207.