

文章编号:1004-7220(2018)06-0509-06

基于微循环模型的脑出血分析

张 华, 钱福涛, 黄锦江
(重庆大学 航空航天学院, 重庆 400044)

摘要:目的 研究毛细血管微循环障碍对脑出血的影响及其机制。方法 通过引入多孔介质代替毛细血管的负载效应。建立由豆纹动脉(lenticulostriate artery, LSA)经毛细血管到静脉的微循环模型。参考人体各种生理情况,对模型设置适当的力学边界条件,进行数值模拟,观察并记录各种情况下血压和血管壁应力变化。结果 正常情况下,LSA整体血压相对较低,起始端与末端的血压压差比较明显,血管壁各部分的应力处于同一水平。发生微循环障碍的情况下,LSA整体血压上升,起始端与末端血压压差明显减小。各部分血管壁应力均有上升,且末端应力上升最为显著。结论 微循环障碍对LSA血流动力学的影响尤为显著,是导致LSA破裂出血的重要因素。研究结果对认识在微循环障碍情况下大脑血管的破裂机制以及预防脑出血的发生都有重要的理论参考和实际意义。

关键词:脑出血;豆纹动脉;微循环障碍;多孔介质;数值模拟

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2018.06.006

Analysis of Cerebral Hemorrhage Based on Microcirculation

ZHANG Hua, QIAN Futao, HUANG Jinjiang

(College of Aerospace Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract: **Objective** To study the effect and mechanism of capillary microcirculation disturbance on intracerebral hemorrhage. **Methods** The loading effect of capillaries was replaced by the introduction of porous media. A microcirculation model from the capillaries to the veins was established. The appropriate mechanical boundary conditions were set up for the model by referring to various physiological conditions of human body, and the changes in blood pressure and stress of vascular wall under various conditions were simulated. **Results** Under normal circumstances, the whole blood pressure of the LSA was relatively low, and the pressure difference between the beginning and the end of the LSA was more obvious, and the stress of all parts of the vascular wall was at the same level. In the case of microcirculation disorder, the whole blood pressure of the LSA increased and the pressure difference between the beginning and the end of the LSA significantly decreased. The stress for each part of the vessel increased and the stress at the end of the LSA increased most significantly. **Conclusions** The influence of microcirculation disturbance on hemodynamics of the LSA was particularly significant. It was an important factor leading to hemorrhage of the LSA rupture. The research findings are of important theoretical and practical significance for understanding the mechanism of cerebral vascular rupture and preventing the occurrence of cerebral hemorrhage in the case of microcirculation disturbance.

Key words: cerebral hemorrhage; lenticulostriate artery; microcirculation disorder; porous media; numerical simulation

收稿日期:2017-12-17; 修回日期:2018-03-08

基金项目:国家重点基础研究计划(973计划)项目(2014CB541600)

通信作者:张华,副教授,E-mail: zhanghua@cqu.edu.cn

大量临床结果显示,在所有脑出血病例中,高血压脑出血所占比重最大。大部分高血压脑出血区域都在基底核区,即豆纹动脉(lenticulostriate artery, LSA)末端。Wang等^[1]对1 596例脑出血病人的研究分析表明,高血压出血占总出血人数的83.92%;在所有高血压出血部位中,基底节出血占91.06%。影响脑出血的因素很多,如高血压、微循环障碍、静脉回流障碍等,有研究甚至认为LSA走行迂曲也是影响其破裂出血的一个重要原因。本文主要探讨微循环障碍及高血压两种因素对脑出血的影响。

毛细血管微循环是保证组织和器官血液灌注、维持正常功能和代谢的活动基础。它对于血流动力学的改变和颅内血压调节中起重要作用,直接影响脑实质的灌注^[2]。微循环障碍主要是指毛细血管的低灌注状态,是由某种强烈刺激引起血管严重痉挛、堵塞引起的组织缺血,使得重要脏器微循环血流灌注在短时间内急剧降低。微血水平发生紊乱,从而引发微循环血液灌注障碍,导致器官功能紊乱以及血液分配、动脉血压等重要生理功能失调^[3]。李白等^[4]研究微循环负载对主动脉的影响,认为微循环负载在循环系统中起到重新分配血管内血压的作用,对微循环系统疾病的致病机制有重要意义。董丽丽等^[5]研究发现,在入口条件不变的情况下,微循环负载条件改变会引发外周阻力增大,从而引起前端血管的流场剧烈变化。Ding等^[6]研究发现,微循环负载的变化使得冠状动脉压力发生变化,提高动脉粥样硬化的风险。

中老年人高血压脑出血大都是在情绪波动较大、极度恐惧、过度气愤、悲伤、受到强烈刺激或者是费劲用力时突然发作。人在正常静息情况下,组织中CO₂积累速率相对缓慢,单位时间毛细血管开放率为20%~35%,处于稳定的动态平衡范围。如果把毛细血管看成是多孔介质,静息状态下,相当于毛细血管渗透率处于一个稳定值。

强烈的外界刺激会迅速引起神经、内分泌、微循环和代谢性能紊乱。交感神经兴奋,儿茶酚胺释放量增加,心输出量增加。静脉收缩可以迅速而短暂地增加回心量,这种代偿性的措施虽然可以暂时减轻血压下降,但是小动脉和小静脉的收缩增大了外周阻力,外周阻力的增大以及大量毛细血管前括

约肌的收缩、痉挛、关闭,使得毛细血管灌注量减少,血液从短路直接流向静脉,出现微循环代谢障碍的情况^[5-6]。在这种情况下,由于毛细血管前括约肌大量关闭导致毛细血管渗透率大大降低,对毛细血管前端的小动脉血压和流场产生很大影响。

毛细血管前括约肌主要受组织中局部活性物质和代谢物质的调节。毛细血管血液的灌注量和流出量是相辅相成的。由于组织中CO₂、乳酸量不断增加,毛细血管前括约肌对酸的耐受性比微静脉、小静脉对酸的耐受性低。因此,毛细血管前括约肌短暂收缩后,在乳酸的刺激下缓慢开放,于是大量血液流入毛细血管内,前端小动脉血压得以缓解。

可见外界的强烈刺激导致微循环代谢障碍对毛细血管前端的小动脉有很大影响。如果在伴有高血压等情况时,小动脉破裂出血的危险性就大大增加。因为血压升高不仅对动脉流场造成影响,更重要的是还会对小动脉造成损伤,故血管平滑肌细胞对血管的血压调节起到关键作用。有学者在研究过程中发现,长期的高血压会导致动脉血管重建^[7]。以LSA为例,在长期高血压对血管壁机械拉伸或者脑血管损伤的情况下,会导致LSA平滑肌细胞去分化为非收缩型,使得LSA失去弹性,最终导致LSA静压上升,增加组织水肿。这种去分化还会导致LSA外膜层退化,增大血管破裂的风险^[8]。方依卡等^[9]把这种血管病变看作是脑微出血,认为这种病变与之后的脑出血有密切联系,是脑出血的预测因素。在伴有高血压的情况下,如果由于外界刺激导致微循环障碍,发生脑出血的几率会大大增加。

1 材料与方法

由于毛细血管管径较小,且存在复杂的物质交换,血液和体液出现了分离。特别是与血管管径非常接近的红细胞,在通过毛细血管时甚至自身还会出现一定变形,故在毛细血管中血液已经不再满足连续性假设^[10]。Dong等^[11]在计算动脉分叉模型中,利用多孔介质代替下游毛细血管负载。Mishra等^[12]用多孔介质代替毛细血管,利用Darcy渗流模型研究生物组织的对流、扩散和传热问题。本文也引入多孔介质代替毛细血管,在COMSOL Multiphysics

中建立由中动脉、LSA 经过毛细血管到静脉的微循环计算模型(见图 1)。

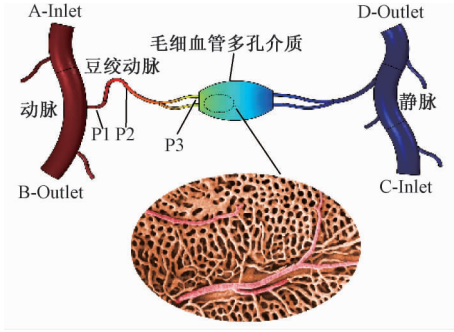


图 1 微循环计算模型的建立以及边界条件和参考点设置

Fig. 1 Establishment of computational model and setting of boundary conditions and reference points

1.1 控制方程

很多学者在生物力学研究中发现,血管内切变率较高时,血压可以看成牛顿流体。例如, Wen 等^[13]在对人体血管研究过程中采用牛顿流体,这种假设给研究带来很大便利。因此,本文将血液看作不可压缩的牛顿流体。

1.1.1 血液方程 假设血液是不可压缩流体,连续性方程和动量守恒方程如下:

$$\nabla v = 0 \quad (1)$$

$$\rho \frac{\partial v}{\partial t} + \rho(\nabla v)v = \nabla[-pI + \mu(\nabla v)^T] + F \quad (2)$$

式中: v 为血液流速; ρ 为血液密度; p 为血液压强; I 为单位矩阵; μ 为血液的动力黏度; F 为体积力。

1.1.2 多孔介质渗流方程 血液在多空介质中的连续性方程和动量守恒方程遵循 Brinkman 方程:

$$\rho \nabla v = Q_{br} \quad (3)$$

$$\rho \left[\frac{\partial v}{\partial t} + (v \nabla) \frac{v}{\varepsilon_p} \right] = \nabla \left[-\varepsilon_p p I + \mu(\nabla v + \nabla v)^T \right] - \left(\mu \frac{\varepsilon_p}{K} + \frac{Q_{br}}{\varepsilon_p} \right) v + \frac{F}{\varepsilon_p} \quad (4)$$

式中: K 为多孔介质渗透率; ε_p 为多孔介质孔隙率; Q_{br} 为质量源。

1.1.3 毛细血管血流量方程 把毛细血管看成多孔介质,为了把多孔介质与毛细血管联系起来,引入多孔介质渗透率方程。毛细血管前括约肌的关闭影响毛细血管的渗透率,从而影响毛细血管的血流量:

$$Q = \frac{PA}{\mu L} K \quad (5)$$

式中: Q 为毛细血管区域 S 内通过的血液流量; K 为毛细血管渗透率; L 为区域 S 内毛细血管平均长度; P 为毛细血管两端压力差; A 为区域 S 的横截面积。

1.1.4 血管壁应力 模拟中将动静脉血管壁看作是刚性壁,其应力定义如下:

$$\sigma = \frac{pD}{2d} \quad (6)$$

式中: p 为血压; D 为血管内径; d 为血管壁厚度。其中,参考点 P1、P2、P3 的血管壁厚度分别为 50、47、26 μm ,血管内径分别为 0.40、0.40、0.28 mm。

1.2 参数和边界条件

用收缩压和舒张压来模拟心脏的搏动过程,心脏搏动一个周期 $t=0.8$ s,收缩期为 0.22 s,其他时候为舒张期。根据人体各级血管的血压情况,对中动脉和静脉设置适当的入口和出口波动边界条件,并设置适当的参考点。血液动力黏度为 4 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ^[14],密度为 $1.05 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ ^[15],毛细血管孔隙率保持在 0.143^[16]。在设置微循环障碍的工作情况时,考虑到在受到外界刺激时,由于神经调节使得的毛细血管前括约肌短暂的痉挛、收缩,导致毛细血管前括约肌大量关闭,造成了毛细血管低灌注现象,即毛细血管渗透率大大降低。通过调整毛细血管渗透率由 200 μm^2 降低到 20 μm^2 来模拟该情况,观察毛细血管前端 LSA 的血压(即血管壁应力)的情况。

2 结果

以 LSA 上选取关心的参考点 P1 ~ P3 为研究对象(见图 1)。根据毛细血管微循环障碍设置几种不同的情况,通过调整参数和边界条件来实现。分别计算得到正常、微循环障碍和伴有高血压的微循环障碍 3 种情况下 LSA 上各参考点的血压和应力情况(见图 2)。时间为 1 个心脏搏动周期 t 。

2.1 血压分析

在正常情况下,LSA 起始端(P1)到末端(P3)血压不断降低,且压差很大。血液通过毛细血管到静脉时血压会进一步降低。这有利于缓解动脉中来自心脏的血压波动。

当受到外界强烈刺激情绪波动造成微循环障碍时,由于毛细血管前括约肌大量收缩、关闭导致

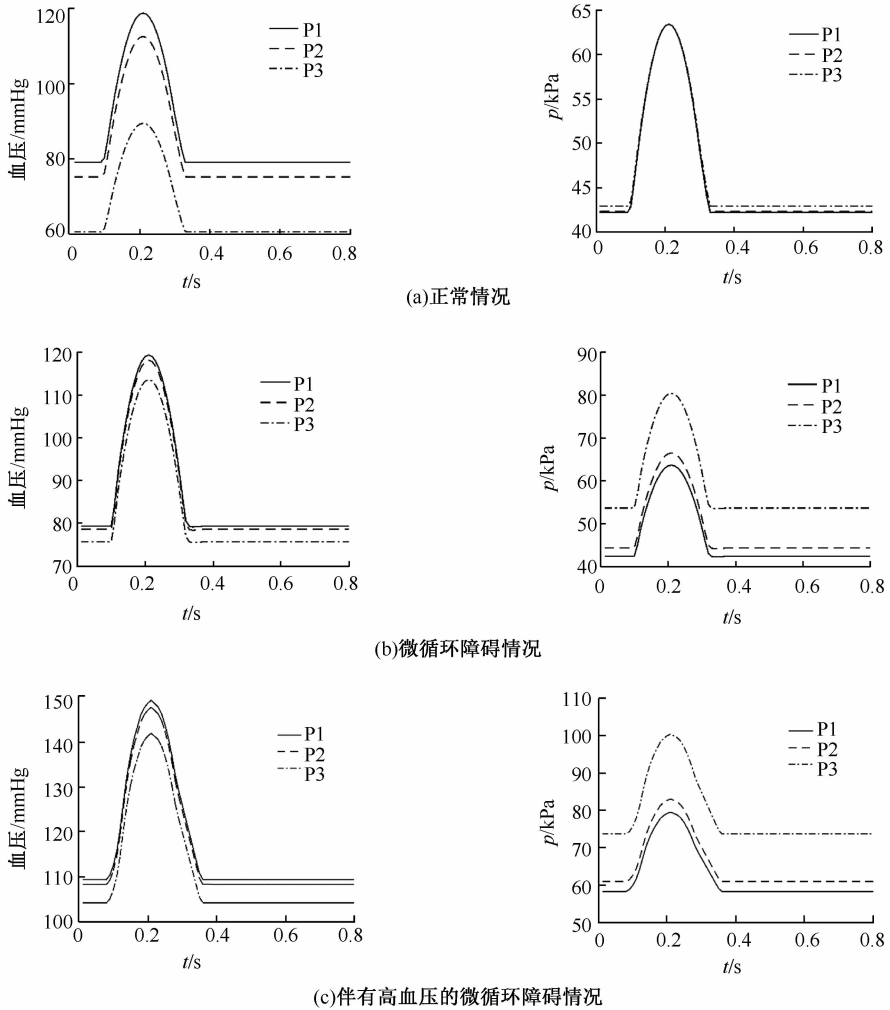


图2 不同情况下各参考点血压和应力情况(1 mmHg = 0.133 kPa)

Fig. 2 Blood pressure and stress of reference points under different conditions (a) Under normal condition, (b) Under microcirculation disorder, (c) Under hypertension and microcirculation disorder

毛细血管自身血液灌注率下降,即毛细血管有效渗透率下降。毛细血管低灌注率对 LSA 上各参考点血压的影响。这是由于毛细血管区域的灌注率下降后,来自心脏的血压波动得不到有效缓解。LSA 各参考点的血压呈不同程度上升趋势,起始端到末端的压差减小,末端血压趋近起始段血压。

在伴有高血压情况下发生毛细血管微循环障碍,不但会导致 LSA 末端血压与起始端血压的压差减小,还会使得 LSA 整体血压相对于正常情况和没有高血压的情况均有上升。

2.2 血管壁应力分析

在正常情况下,LSA 各部分的应力在血压达到心脏搏动峰值时处于同一水平。这是由于血液在

远离心脏时,由动脉到毛细血管再到静脉的过程中血压不断下降,血管壁受到的应力也不断减小。根据进化论学说,在人类血管系统漫长的进化过程中,遵循最优化原则,随着血压不断下降和血管壁受到的应力不断减小,血管壁的厚度也会减小^[17],最终使得正常情况下血管各部分应力处于同一水平。

由在受到外界刺激导致微循环障碍时血管壁应力的变化情况可以看出,LSA 整体受到的应力相对于正常情况大得多,且血管壁末端受到的应力比起始端大。由血压分析可知,这是因为 LSA 受到刺激导致微循环障碍时,LSA 起始端与末端压差减小,末端血压接近与起始端血压,但是由于末端血

管壁厚度比起始端厚度要小得多,故受到的应力就会比起始端大很多。

另外,如果高血压病人的病史很长,则高血压的长期机械拉伸会使小动脉外模损伤退化,增大破裂可能。在伴有高血压的情况下发生微循环障碍,不但会导致 LSA 血管整体应力上升,而且会使得末端应力相对于没有高血压的情况上升幅度更大。生活中很多患有心脑血管疾病及高血压的老年人要保持情绪稳定不能受刺激,因为在发生微循环障碍的情况下,像 LSA 这样的小血管破裂的可能性非常大。

综上所述,在微循环异常时,LSA 血管壁末端所受应力最大,破裂的几率也最大。因此,LSA 末端即基底核区容易发生脑出血。

3 讨论

本文建立从动脉到毛细血管再到静脉的微循环模型,探讨微循环障碍下毛细血管的反应机制,并设置适当的边界条件,对微循环障碍与脑出血的关系进行探究以及数值模拟。结果发现,高血压是导致脑出血的内在因素,也是始动因素和长期因素;外界的强烈刺激和情绪波动导致的微循环障碍是引发脑出血的直接因素,而这几种因素的共同作用是极其危险的情况。且 LSA 血管壁末端相对于其他部分更容易破裂出血。

本文主要讨论微循环障碍对脑出血的影响,然而影响 LSA 破裂的因素还有很多,例如:LSA 以近似垂直的方式从中动脉发出,之后呈“S”走形进入大脑基底核区。Friedman 等^[18]研究认为,这种垂直的发出方式和迂曲的走形会使血流方向改变过大,从而增大血液流变因素对 LSA 血管壁本身的影响,故这种走形迂曲也是一个重要的因素。这些都是进一步研究的重要依据。另外,在脑卒中生理病理学中,还有很多因素的作用机制认识尚不完全,例如:在脑卒前后,平滑肌细胞和其他细胞之间互相影响的情况、小静脉在脑灌注中的贡献程度以及脑出血后出血量与颅内压的平衡关系,这些都有待进一步研究。

参考文献:

[1] 王永红,罗晶,李革,等. 1596 例脑出血临床分析研究[J].

现代预防医学, 2007, 34(9): 1793-1795.

- [2] FRYDRYCHOWSKI AF, WINKLEWSKI PJ, GUMINSKI W. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48245.
- [3] 周凤鑫. 组织的血液灌流和微循环障碍[J]. 外科理论与实践, 2008, 13(2): 21-26.
- [4] 李白, 李晓阳. 基于主动脉流-固双向耦合数值模拟的微循环负载影响研究 [J]. 医用生物力学, 2016, 31(5): 426-430.
- LI B, LI XY. Study on the influence of the microcirculation load based on the numerical simulation of the two way coupling of the aorta [J]. J Med Biomech, 2016, 31(5): 426-430.
- [5] 董丽丽, 冯民权, 吕岁菊. 长距离泵输水系统事故泵水锤数值模拟研究 [J]. 水资源与水工程学报, 2013, 24(5): 112-115.
- [6] DING H, CHEN Z, SHEN L, et al. Heart pump system in “heart—mural coronary artery—myocardial bridge” simulative device [J]. Australas Phys Eng Sci Med, 2009, 32(2): 105-111.
- [7] 沈宝荣, 姚庆莘, 吴广亮, 等. 在高血压动脉重建中 microRNA-21 对血管平滑肌细胞细胞外基质表达的调控作用 [J]. 医用生物力学, 2015, 30(1): 1-7.
- SHEN BR, YAO QP, WU GL, et al. In regulating arterial remodeling in hypertension, microRNA-21 regulates the expression of extracellular matrix in vascular smooth muscle cells [J]. J Med Biomech, 2015, 30(1): 1-7.
- [8] MATTHEW RA, GARY KO. Epigenetic control of smooth muscle cell differentiation and phenotypic switching in vascular development and disease [J]. Ann Rev Physiol, 2012, 74: 13-40.
- [9] 方依卡, 潘速跃. 脑微出血相关危险因素分析 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(6): 1425-1427.
- [10] NICHOLS WW. McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles [M]. USA: Hodder Arnold, 2011: 89-92.
- [11] DONG J, WONG KKL, TU J. Hemodynamics analysis of patient-specific carotid bifurcation: A CFD model of downstream peripheral vascular impedance [J]. Inter J Numer Methods Biomed Eng, 2013, 29(4): 476-491.
- [12] MISHRA BK, PRADHAN P, PANDA TC. Flow of blood in a porous medium and its effect on heat transfer rate [J]. Int J Mol Med Adv Sci, 2010, 6(1): 8-13.
- [13] WEN J, WANG Q, WANG Q, et al. Numerical analysis of hemodynamics in spastic middle cerebral arteries [J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2016, 19(14): 1489-1496.

- [14] YU H, LI H, LIU J, *et al.* An approach to quantitative assessment of hemodynamic differences between unruptured and ruptured ophthalmic artery aneurysms [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2016, 19 (13): 1456-1461.
- [15] WEN J, WANG Q, WANG Q, *et al.* Numerical analysis of hemodynamics in spastic middle cerebral arteries [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2016, 19(14): 1489-1496.
- [16] DEBBAUT C, VIERENDEELS J, CASTELEYN C, *et al.* Perfusion characteristics of the human hepatic microcirculation based on three-dimensional reconstructions and computational fluid dynamic analysis [J]. *J Biomech Eng*, 2012, 134(1): 011003.
- [17] TANRIOVER N, KAWASHIMA M, RHOTON AL, *et al.* Microsurgical anatomy of the early branches of the middle cerebral artery: Morphometric analysis and classification with angiographic correlation [J]. *J Neurosurg*, 2003, 98 (6): 1277-1290.
- [18] FRIEDMAN H, BRENT C, MARK FF, *et al.* Arterial geometry affects hemodynamics [J]. *Atherosclerosis*, 1983, 46(2): 225-321.

· 致读者 ·

关于论著文稿中中、英文摘要的书写要求

文摘是以提供文献内容梗概为目的,不加评价和解释,简明确切地记述文献重要内容的短文。摘要应具有自明性和独立性,并拥有与一次文献同等量的主要信息。即不阅读全文就能获得必要的信息。它的详简程度取决于文献的内容,通常中文文摘以不超过400字为宜。应以第3人称的语气书写。不要使用“本人”、“作者”、“我们”等作为陈述的主语。

摘要的内容应包括4个要素,即目的、方法、结果、结论。(1)目的:指研究的前提和缘起,即为什么要作此项研究,可以有简单的背景材料。(2)方法:指研究所用的原理、对象、观察和实验的具体方法等。(3)结果:指研究的结果、效果、数据等,着重反映创新性的、切实可行的成果,包括本组研究中的重要数据。(4)结论:指对结果进行综合分析,逻辑推理得出的判断。有的可指出实用价值和推广价值;如有特殊例外的发现或难以解决的问题,可以提出留待今后深入探讨。英文摘要的内容与中文摘要的内容要求大体一致。

英文摘要要求做到语法正确,用词准确,与中文摘要对应,方法、结果可略详于中文摘要。

本刊编辑部