

文章编号: 1004-7220(2024)04-0706-06

一种基于多普勒超声与神经网络的脑缺血风险评估方法

曾泽延^{1#}, 余龙^{2#}, 秦旺², 汪昕¹, 丁晶^{1*}, 王盛章^{2,3*}

(1. 复旦大学附属中山医院 神经内科, 上海 200032; 2. 复旦大学 航空航天系, 生物力学研究所, 上海 200433;
3. 复旦大学 工程与应用技术研究院; 生物医学工程与技术研究所, 上海 200433)

摘要:目的 借助多普勒超声测量颈动脉和椎动脉的流速波形, 构建神经网络模型, 对脑缺血状态进行无创评估。方法 采集已经完善 CT 灌注 (computed tomography perfusion, CTP) 及多普勒超声患者的临床数据, 通过超声图像采集血流动力学参数, 将获得的数据通过神经网络进行训练, 最后将结果与 CTP 进行验证。结果 共收集 62 例符合纳排标准的患者数据, 将其随机分为训练集 44 例和测试集 18 例。在训练集中, 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under curve, AUC)、准确率、敏感度、特异度分别为 0.95、0.833、0.923、0.886。在测试集中, ROC 的 AUC、准确率、敏感度、特异度分别为 0.860、0.889、0.714、1.000。结论 基于多普勒超声及神经网络的模型经过临床验证, 对于脑缺血评估的准确性较好, 具有早期筛查脑缺血的潜在临床价值。

关键词: 血流动力学; 脑缺血; CT 灌注成像; 神经网络; 多普勒超声

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.04.020

A Cerebral Ischemia Risk Assessment Method Based on Doppler Ultrasound and Neural Network

ZENG Zeyan^{1#}, YU Long^{2#}, QIN Wang², WANG Xin¹, DING Jing^{1*}, WANG Shengzhang^{2,3*}

(1. Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Institute of Biomechanics, Department of Aeronautics and Astronautics, Fudan University, Shanghai 200433, China; 3. Institute of Biomedical Engineering and Technology; Academy for Engineering and Technology, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Objective To noninvasively assess the cerebral ischemic status using the velocity profile of the carotid and vertebral arteries measured by Doppler ultrasound and a neural network model. **Methods** Imaging data were collected from patients who underwent computed tomography perfusion (CTP) and Doppler ultrasound. Hemodynamic parameters were extracted from the ultrasound images. These parameters were used to train a fully connected neural network model. The model was validated using the CTP results. **Results** Sixty-two eligible patients were included; 44 were randomly selected as the training dataset and 18 were designated for validation. In the training set, the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic, sensitivity, specificity, and accuracy were 0.95, 0.833, 0.923, and 0.886, respectively. In the test set, the AUC, sensitivity, specificity, and accuracy were 0.860, 0.714, 1.000, and 0.889, respectively. **Conclusions** The model based on Doppler ultrasound and neural network was clinically verified and had good accuracy for assessing cerebral ischemia, showing its clinical potential for the early screening of cerebral ischemia.

Key words: hemodynamics; cerebral ischemia; computed tomography perfusion; neural network; Doppler ultrasound

收稿日期: 2024-02-28; 修回日期: 2024-03-01

通信作者: 王盛章, 教授, E-mail: szwang@fudan.edu.cn; 丁晶, 教授, E-mail: ding.jing@zs-hospital.sh.cn

#为共同第一作者, *为共同通信作者

大脑缺血是一种造成神经损伤的重要机制。对于长期缺血的患者,其出现脑血管意外、认知功能下降、阿尔茨海默病、痴呆等的风险相比健康患者更高^[1-2]。因此,很有必要对可能存在大脑缺血的风险人群进行评估,以便尽早采取措施来减少缺血带来的危害。

CT灌注(computed tomography perfusion, CTP)可以帮助判断低灌注的区域,识别核心梗死区域以及缺血半暗带^[3]。但是CTP在实际临床工作中的推广,却面临昂贵的后处理软件、检查带来较高辐射、对机器存在一定要求等诸多问题,使得CTP目前只能在部分高级卒中中心应用^[4]。多普勒超声也是一种评估血流动力学的检查方法,相比其他检查,超声无创、可重复操作、更容易普及。但是受到颅骨的影响,超声对于颅内的评估效果一直存在争议^[5]。

为了更好地无创准确评估大脑灌注状况,研究者们尝试基于临床数据结合计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)方法,建立具有患者特异性的脑血管数值模型。Yang等^[6]基于DSA数据建立狭窄的脑血管模型,获得血管内压力降,从而评估大脑的供血状况。Sun等^[7]结合三维数值仿真模型与降阶模型,无创获得脑血管内相关血液动力学参数,从而评估大脑的供血状况。但是这些方法需要大量的计算时间与计算资源,均限制了其在脑缺血领域的广泛应用。

近年来,神经网络在血流动力学中有着广泛的应用。越来越多的证据表明,这种数据处理方法有着较高的临床应用价值。Sun等^[8]提出了一种结合神经网络与CFD评估大脑供血状况的方法,取得了很好的成果,但是该方法也需要通过大量的CFD仿真结果训练模型,其所需要的计算成本较高。

为探索一种无创、便捷的脑缺血评估方法,本文收集临床的患者数据。通过多普勒超声获取供应颅内血流的4根颅外血管(双侧颈内动脉、双侧椎动脉)的血流速度波形、血管直径;并利用肱动脉压力数据计算多个血流动力学参数,将这些参数作为神经网络训练的输入参数进行神经网络模型的训练;将训练后模型的测试结果与患者的CTP结果对比,来验证这一方法的准确性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

经过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准后,以2023年9月~2024年1月于复旦大学附属中山医院就诊的患者为研究对象。纳入标准:①年龄超过18岁;②完成了CTP和颈、椎动脉超声检查。排除标准:①合并脑出血、动脉瘤、动静脉畸形;②CTA或DSA提示存在双侧颅内大血管狭窄率 $\geq 70\%$ (颅内大血管定义为颈内动脉、大脑中动脉M1段、大脑后动脉P1段、椎动脉V4段和基底动脉);③CTP图像完成差;④超声图像未保存。

收集患者临床一般资料,如年龄、性别、抽烟史、饮酒史、肱动脉血压(与超声同步),以及其合并疾病(如高血压、糖尿病、房颤、既往脑梗史)。

1.2 图像获取及其后处理

所有患者的CTP及CTA图像均在东芝Aquilion ONE 320排640层CT上完成,扫描方法为从颅底至颅顶160 mm容积扫描,管电压80 kV,管电流300 mA,转速0.275 s/圈,层厚1 mm,层间距1 mm,总期数19期,时间60 s。采用以5 mL/s速率静脉注射40 mL碘比醇(Guerbet公司,法国)对比剂,后以5 mL/s速率注射50 mL盐水冲洗血管。CTA扫描方法为从主动脉弓至颅顶追踪螺旋扫描,管电压100 kV,管电流为自动。层厚1 mm,层间距1 mm。采用以5 mL/s速率静脉团注射50 mL碘比醇(Guerbet公司,法国)对比剂,后以5 mL/s速率注射50 mL盐水冲洗血管。CTP图像后期使用F-stroke 1.0.27影像处理软件进行处理(上海脑玺智能科技有限公司),软件通过去卷积算法等程序自动生成全脑灌注图像,同时计算出灌注参数,如血流达峰时间(time to maximum, T_{\max})、核心梗死体积(core volume)、错配比体积(mismatch volume)等^[9-10]。CTA后期使用256排Revolution CT的工作站进行图像的处理。

参考DEFUSE3和DAWN实验中的所使用的标准^[11],将 $T_{\max} > 6$ s区域定义为低灌注区域,即CTP中存在 $T_{\max} > 6$ s体积的患者将被分入低灌注组。

超声图像由1名具有10年以上血管超声经验

的主治医师获取,采用 Philips CX50 超声诊断仪。患者取平卧位,头略微偏向一侧,充分显露颈部,全范围扫查双侧颈内动脉及椎动脉,从近心端扫描至远心端。彩色多普勒血流显像探查动脉血管血流循环,检测及记录患者颈动脉的收缩期峰值 (peak systolic velocity, PSV)、舒张期末流速 (end diastolic velocity, EDV)。

1.3 血流动力学参数

颈动脉与椎动脉是给脑部供血的主要血管。当颅内血管发生狭窄时,两侧的颈动脉与椎动脉的血流会发生一定的变化。这些变化主要体现为各个血管的流速波形的最大、最小、平均值。由于大脑 Willis 环的存在,这些变化往往相互影响,单一考虑某个位置或某个参数并不能完整反映大脑的灌注状况。因此,本文将使用以下这些基于多普勒超声测量的流速波形等临床数据计算出的血液动力学参数进行分析。首先是阻力指数 (resistance index, RI) 和搏动指数 (pulsatility index, PI), 它们分别是用来评估血管阻力和搏动性的无量纲指标,可经由多普勒超声直接无创获得;此外,定义肱动脉压力均值与流量均值的比值作为入口阻力 (R_m),它能够更直接地反映脑血管阻力;同时,定义一些反映灌注的无量纲指标,包括左右两侧颈内动脉平均流速的比值与两侧椎动脉平均流速的比值 (F_{RoB})、两侧颈内动脉与两侧椎动脉平均流速的比值 (F_{RoV})、两侧颈内动脉平均流速之和与两侧椎动脉平均流速之和的比值 (F_{RoP}) 等无量纲参数。上述指标的计算方式如下:

$$RI = \frac{v_{max}^i - v_{min}^i}{v_{mean}^i}, \quad i = RICA, LICA, RVA, LVA$$

$$PI = \frac{v_{max}^i - v_{min}^i}{v_{mean}^i}, \quad i = RICA, LICA, RVA, LVA$$

$$R_m = \frac{P_{mean}^i}{Q_{mean}^i}, \quad i = RICA, LICA, RVA, LVA$$

$$F_{RoB} = \frac{v_{Rmean}^i}{v_{Lmean}^i}, \quad i = ICA, VA$$

$$F_{RoV} = \frac{v_{mean}^i}{v_{mean}^j}, \quad i = RICA, LICA; j = RVA, LVA$$

$$F_{RoP} = \frac{v_{mean}^{RICA} + v_{mean}^{LICA}}{v_{mean}^{RVA} + v_{mean}^{LVA}}$$

式中: v 为血液流速; p 为血液压力; Q 为血液流量。RICA 为右侧颈内动脉; LICA 为左侧颈内动脉; RVA 为右侧椎动脉; LVA 为左侧椎动脉; ICA 为颈内动脉; VA 为椎动脉。

1.4 神经网络模型

本文基于 IBM SPSS Modeler 18.0 软件进行全连接神经网络训练,神经网络模型如图 1 所示。在 62 个病例中随机选取 44 例 (71%) 作为训练集,其余 18 例 (29%) 作为检验集。神经网络采用一个隐藏层,隐藏层包含 6 个神经元。隐藏层的激活函数为双曲正切函数,输出层的激活函数为 softmax 函数。将 RI、PI 等 19 个参数作为自变量,供血状况的标签作为因变量,进行神经网络训练。对训练集采用误差逆传播的方法迭代求解神经网络中的相关系数。随后,将用于检验中的数据输入训练好的神经网络模型,计算模型的准确率、特异性、敏感性等

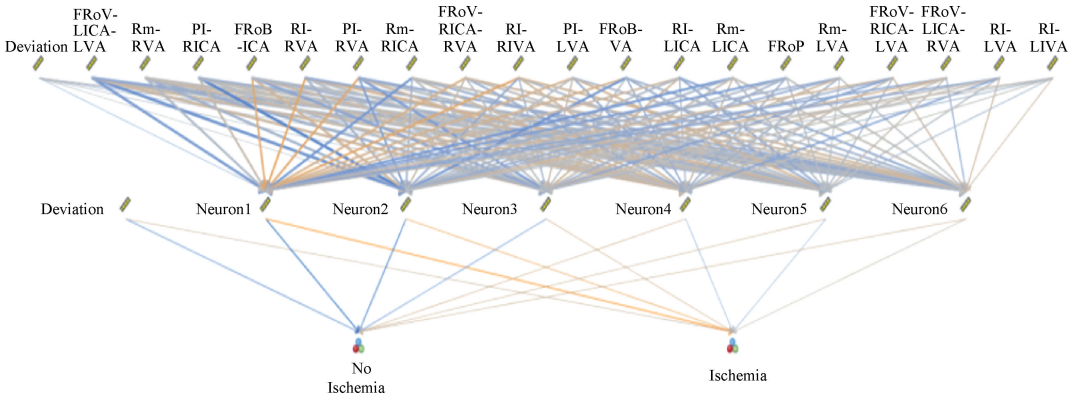


图 1 全连接神经网络模型

Fig. 1 Fully connected neural network model

参数;并基于实测结果与神经网络分类结果获得受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。

1.5 统计学分析

采用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件及 R 4.2.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用(平均值±标准差)描述,采用独立样本 *t* 检验进行组间比较;非正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距)表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较,以 $P < 0.05$ 具有统计学差异。分类变量采用百分比进行描述,并用卡方检验进行比较, $P < 0.05$ 具有统计学差异。采用 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)评估预测模型的区分度。

2 结果

2.1 纳入流程及临床一般资料

本文共纳入 85 例符合入组标准的患者,其中 8 例患者由于影像学图像不符合标准被排除,15 例患者由于血管条件及临床诊断不符合标准被排除,最终共 62 例患者纳入分析(见图 1)。

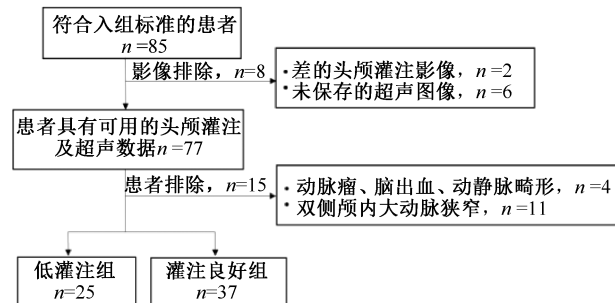


图 2 纳入流程图

Fig. 2 Flow chart

其中,低灌注组 25 人(40.3%),灌注良好组 37 人(59.7%)。患者平均年龄(65.5±9.5)岁,男性 42 人(67.7%),高血压患者 50 人(80.6%),糖尿病患者 20 人(32.3%),抽烟患者 19 人(30.6%),饮酒患者 13 人(21.0%),房颤患者 5 人(8.1%),既往脑梗患者 16 人(25.8%),患者平均收缩压 147.00 [133.25, 157.75] mmHg,平均舒张压为 84.50 [77.00, 88.75] mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。

入组患者中合并血管重度狭窄(狭窄率≥70%) 20 人(32.3%)。其中,颈内动脉 4 人

(6.5%),大脑中动脉 M1 段 12 人(19.4%),大脑后动脉 P1 段 2 人(3.2%),椎动脉 V4 段 1 人(1.6%)、基底动脉 1 人(1.6%)。患者超声图像提示,左侧颈内动脉平均 PSV 为 53.15 [33.00, 64.60] cm/s,平均 EDV 为 16.00 [11.22, 20.55] cm/s;左侧椎动脉平均 PSV 为(41.53±11.03) cm/s,平均 EDV 为(12.22±5.36) cm/s;右侧颈内动脉平均 PSV 为(52.33±17.39) cm/s,平均 EDV 为 15.35 [11.25, 19.77] cm/s;右侧椎动脉平均 PSV 为 39.10 [30.02, 44.77] cm/s,平均 EDV 为(10.71±4.29) cm/s。

2.2 血流动力学参数分布状况

表 1 显示了所有血液动力学参数的数值统计结果。

表 1 所有血液动力学参数的统计结果

Tab. 1 Statistical results of all hemodynamic parameters

血液动力学参数	最小值	最大值	平均值	标准差
RI-RICA	0.38	0.94	0.673	0.014
RI-LICA	0.38	0.91	0.669	0.015
RI-RVA	0.45	0.97	0.718	0.013
RI-LVA	0.41	1.00	0.704	0.015
PI-RICA	0.95	2.34	1.683	0.036
PI-LICA	0.95	2.27	1.672	0.037
PI-RVA	1.14	2.43	1.796	0.031
PI-LVA	1.02	2.50	1.762	0.039
$(R_m - RICA) / [mmHg \cdot (mL \cdot s)^{-1}]$	8.91	62.47	26.053	1.507
$(R_m - LICA) / [mmHg \cdot (mL \cdot s)^{-1}]$	6.17	80.34	26.760	1.898
$(R_m - RVA) / [mmHg \cdot (mL \cdot s)^{-1}]$	28.69	453.68	104.851	8.645
$(R_m - LVA) / [mmHg \cdot (mL \cdot s)^{-1}]$	32.56	488.80	93.741	10.311
$F_{RoV} - RICA - RVA$	1.08	17.94	4.640	0.412
$F_{RoV} - RICA - LVA$	0.83	22.79	4.047	0.450
$F_{RoV} - LICA - RVA$	0.92	22.42	5.331	0.606
$F_{RoV} - LICA - LVA$	0.63	21.80	4.362	0.531
$F_{RoB} - ICA$	0.37	3.89	1.110	0.085
$F_{RoB} - VA$	0.18	11.60	1.177	0.194
F_{RoP}	1.20	11.71	3.896	0.295

注:RICA 为右侧颈内动脉,LICA 为左侧颈内动脉,RVA 为右侧椎动脉,LVA 为左侧椎动脉,ICA 为颈内动脉,VA 为椎动脉。 R_m 为入口阻力; $F_{RoV} - RICA - RVA$ 、 $F_{RoV} - RICA - LVA$ 、 $F_{RoV} - LICA - RVA$ 、 $F_{RoV} - LICA - LVA$ 分别为基于右侧颈内动脉-右侧椎动脉、基于右侧颈内动脉-左侧椎动脉、基于左侧颈内动脉-右侧椎动脉、基于左侧颈内动脉-左侧椎动脉得到的流速比值; F_{RoB} 为左右两侧颈内动脉平均流速的比值与两侧椎动脉平均流速的比值; F_{RoP} 为两侧颈内动脉平均流速之和与两侧椎动脉平均流速之和的比值。下同。

从表1中标准差与平均值的比值来看, F_{RoB} 的最大值为 16.2%, F_{RoV} 的最大值为 12.2%, R_m 的最大值为 11.0%, F_{RoP} 的最大值为 7.7%, RI 的最大值为 2.2%, PI 的最大值为 2.2%。对于 RI 平均值, 左右两侧血管的最大相对差值为 1.9%, 且都呈现右侧血管数值大于左侧血管的情况; 颈动脉的数值小于椎动脉, 最大相对差值为 6.3%, 表现在右侧血管。对于 PI 平均值, 左右两侧血管的最大相对差值为 1.9%, 且都呈现右侧血管数值大于左侧血管的情况; 颈动脉的数值小于椎动脉, 最大相对差值为 6.3%, 表现在右侧血管。对于 R_m 平均值, 左右两侧血管的最大相对差值为 10.6%; 颈动脉的数值小于椎动脉, 最大相对差值为 75.2%, 表现在右侧血管。

2.3 神经网络模型

对于训练集而言, 神经网络模型的准确率为 88.6% (39/44), 敏感性为 83.3% (15/18), 特异性为 92.3% (24/26), ROC 曲线 AUC 为 0.95 [见图 3(a)]。

对于检验集而言, 神经网络模型的准确率为 88.9% (16/18), 敏感性为 71.4% (5/7), 特异性为 100% (11/11), ROC 曲线 AUC 为 0.86 [见图 3(b)]。

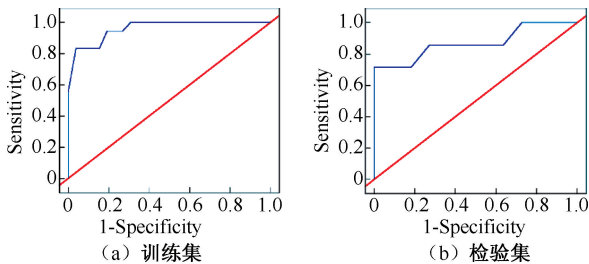


图3 神经网络模型的 ROC 曲线
Fig. 3 ROC curve of neural network model (a) Training set, (b) Test set

在神经网络模型训练中对各个自变量进行重要性分析。结果显示, 重要性最高的是 F_{RoV} -LICA-LVA, 相对重要性为 0.077; 重要性最低的是 PI-LICA, 相对重要性为 0.013 (见图 4)。

对血液动力学参数进行归类重要性分析。结果显示, 重要性最高的是 R_m , 相对重要性为 0.224; 重要性最低的是 F_{RoP} , 相对重要性为 0.048 (见图 5)。

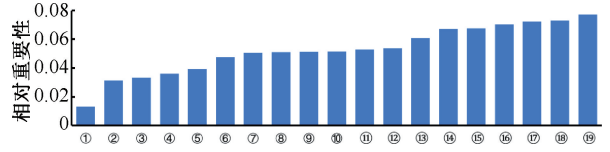


图4 神经网络模型训练时血液动力学参数重要性分析
Fig. 4 Analysis for the importance of hemodynamic parameters during neural network model training

注: 横坐标参数①~⑱分别为 PI-LICA、RI-LVA、 F_{RoV} -LICA-RVA、 F_{RoV} -RICA-LVA、 R_m -LVA、 F_{RoP} 、 R_m -LICA、RI-LICA、 F_{RoB} -VA、PI-LVA、RI-RICA、 F_{RoV} -RICA-RVA、 R_m -RICA、PI-RVA、RI-RVA、 F_{RoB} -ICA、PI-RICA、 R_m -RVA、 F_{RoV} -LICA-LVA。

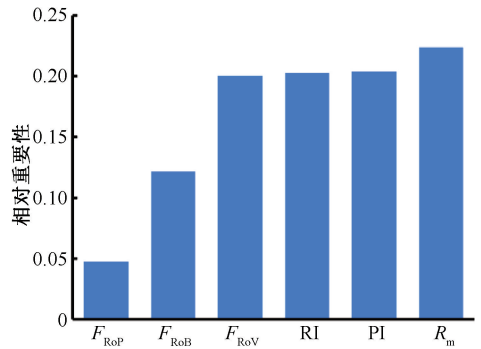


图5 归类时血液动力学参数重要性分析
Fig. 5 Analysis for the importance of hemodynamic parameters during classification

3 讨论

本文数据的标准差与平均值的比值均小 16%, 说明基于临床实测数据计算获得的相关血液动力学参数具有较高的聚集性, 极端数据点较少。这样的情况对于神经网络模型的训练是有益的。从平均值来看, 两侧血管的自变量 PI、RI、 R_m 差别较小, 说明左右两侧脑血管具有较好的对称性。椎动脉 R_m 明显大于颈动脉, 说明椎动脉下游阻力大于颈动脉, 该结果与之前的文献报道相一致^[12]。当前选用的参数中 PI、RI、 F_{RoV} 、 F_{RoP} 、 F_{RoB} 均为无量纲参数, 这样的自变量使得方法更具有普适性。而反映入口阻力的 R_m 为有量纲参数, 这样的参数往往随着个体差异有剧烈的变化, 会影响模型的普适性。本文发现, R_m 是一个很重要的参数, 不能直接忽略。因此, 后续研究中, 本课题组会尝试引入无量纲化的入口阻力指数, 以更好解决这一问题。

传统的 CTA、DSA 等检查能够获得动脉狭窄的

几何情况,但是往往无法准确反映大脑供血情况。CTP 等数据虽然是评估大脑灌注的金标准,但是测量过程对人体存在一定的伤害,而且设备费用高昂,限制了其在脑缺血早期筛查的应用。检验集结果显示,本文利用所提出的方法训练的神经网络模型具有较高的准确率,具有评估脑缺血风险的潜力。此外,本方法的数据来源于多普勒超声与肱动脉血液压力,因此完全无创,而且超声等设备使用方便、成本低廉。验证集的结果显示,本文所提出的方法具有近乎完美的特异性,有望用于早期筛查脑缺血。但是,本方法的敏感性较低,可能是数据样本量较少导致。后续研究会进一步增加数据量,而且对输入参数或者神经网络结构进行优化,希望获得更好的结果。

本文对脑灌注的评价简单划分为缺血或未缺血,后续研究会考虑进行更细致的划分,例如重度缺血、中度缺血、未缺血。同时,目前的评估区域为整个脑组织,后续研究会考虑将评估区域进行更细致划分,例如按照 Willis 环主要出口进行划分。本文结果还需要更多的临床数据进行验证,后续研究会进一步采集更多的临床数据,使得所建模型具有更好的普适性。

4 结论

本文提出了一种基于多普勒超声测量颈动脉和椎动脉血流速度波形并结合神经网络模型无创评估大脑供血状况的方法。经过初步的临床验证,该方法的准确性和特异性较高,具有早期筛查脑缺血的潜在临床价值。

利益冲突说明:无。

作者贡献声明:曾泽延、余龙、秦旺负责实验设计、数据处理及论文撰写;汪昕、丁晶、王盛章负责论文写作指导及修改。

参考文献:

[1] AMIN-HANJANI S, STAPLETON CJ, DU X, et al. Hypoperfusion symptoms poorly predict hemodynamic

compromise and stroke risk in vertebrobasilar disease [J]. *Stroke*, 2019, 50(2): 495-497.

[2] DONG S, MANIAR S, MANOLE MD, et al. Cerebral hypoperfusion and other shared brain pathologies in ischemic stroke and Alzheimer's Disease [J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(3): 238-250.

[3] BIVARD A, SPRATT N, LEVI C, et al. Perfusion computer tomography: Imaging and clinical validation in acute ischaemic stroke [J]. *Brain*, 2011, 134 (Pt 11): 3408-3416.

[4] VAGAL A, WINTERMARK M, NAEL K, et al. Automated CT perfusion imaging for acute ischemic stroke: Pearls and pitfalls for real-world use [J]. *Neurology*, 2019, 93(20): 888-898.

[5] LAU V I, JAIDKA A, WISKAR K, et al. Better with ultrasound: Transcranial Doppler [J]. *Chest*, 2020, 157(1): 142-150.

[6] YANG P, WAN S, WANG J, et al. Hemodynamic assessment for intracranial atherosclerosis from angiographic images: A clinical validation study [J]. *J Neurointerv Surg*, 2024, 16(2): 204-208.

[7] SUN H, LI B, LIU J, et al. Real-time model-based cerebral perfusion calculation for ischemic stroke [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2024(243): 107916.

[8] SUN H, LI B, ZHANG L, et al. Numerical study of hemodynamic changes in the circle of Willis after stenosis of the internal carotid artery [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2024(43): 107881.

[9] SHI Z, LI J, ZHAO M, et al. Baseline cerebral ischemic core quantified by different automatic software and its predictive value for clinical outcome [J]. *Front Neurosci*, 2021(15): 608799.

[10] LU Q, FU J, LV K, et al. Agreement of three CT perfusion software packages in patients with acute ischemic stroke: A comparison with RAPID [J]. *Eur J Radiol*, 2022(156): 110500.

[11] ALBERS GW, LANSBERG MG, KEMP S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3) [J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(8): 896-905.

[12] LIANG F, FUKASAKU K, LIU H, et al. A computational model study of the influence of the anatomy of the circle of Willis on cerebral hyperperfusion following carotid artery surgery [J]. *Biomed Eng Online*, 2011(10): 84.