

文章编号:1004-7220(2015)05-0427-06

肝右静脉与下腔静脉位置对布-加综合征产生机制的影响

章浩伟¹, 周思远¹, 郑拥军², 刘颖¹, 孙洋洋¹

(1. 上海理工大学 医疗器械与食品学院, 上海 200093; 2. 复旦大学 附属华东医院, 疼痛科, 上海 200040)

摘要: **目的** 探讨不同肝右静脉与下腔静脉夹角变化对布-加综合征患者下腔静脉隔膜发生机制的影响。**方法** 运用 Mimics 软件对临床磁共振成像血管造影下腔静脉和主要肝静脉图像进行三维实体模型重建,测得正常模型下腔静脉与肝右静脉夹角为 56°。在保持模型基本结构不变基础上,分别构建肝右静脉与下腔静脉夹角为 30°和 120°的模型,并数值模拟计算 3 个模型的壁面剪切力、壁面压强、速度分布。**结果** 3 个模型壁面压强、壁面剪切力差异显著。与正常人 56°模型相比,30°模型有较高的壁面压强和较低的血液流速,120°模型有较低的壁面剪切力和血液流速,并伴随有涡流的出现,这些血流动力学因素的改变更易于血栓的形成。56°模型血管内血流流速最快。**结论** 对下腔静脉与肝右静脉血液流场的数值模拟有助于了解布-加综合征的发病机制,提高下腔静脉阻塞隔膜形成风险的预测,为治疗提供理论依据。

关键词: 布-加综合征; 下腔静脉; 肝右静脉; 数值模拟; 血流动力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2015.05.427

Effects from right hepatic vein and inferior vena cava position on mechanism of Budd-Chiari syndrome

ZHANG Hao-wei¹, ZHOU Si-yuan¹, ZHENG Yong-jun², LIU Ying¹, SUN Yang-yang¹

(1. College of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. Department of Pain, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Objective To investigate the effects from various angles between inferior vein cava (IVC) and right hepatic vein (RHV) on pathogenesis of IVC membranous obstruction for patients with Budd-Chiari syndrome (BCS). **Methods** The normal 3D solid model of IVC and hepatic veins was reconstructed using MRI angiograms, and the angle between IVC and RHV was 56°. The two models with IVC-RHV angle of 30° and 120° were established, respectively, based on the reconstructed model. The distributions of wall shear stress, static pressure and blood velocity of the 3 models were calculated by numerical simulation. **Results** The wall shear stresses, static pressure and blood velocity of the 3 models displayed significant differences. Compared with the normal 56° model, the 30° model showed a higher wall pressure and lower blood velocity, while the 120° model presented a lower wall pressure and blood velocity with turbulence of blood flowing, and such hemodynamic changes would increase the risk of thrombosis. The 56° model had the fastest blood velocity. **Conclusions** Numerical simulation of the flow in IVC and RHV can promote to discover the pathogenesis of BCS, and help to predict risk of IVC membranous obstruction, and provide theoretical references for BCS treatment.

Key words: Budd-Chiari syndrome (BCS); Inferior vena cava (IVC); Right hepatic vein (RHV); Numerical simulation; Hemodynamics

收稿日期:2014-12-24; 修回日期:2015-02-01

基金项目:国家自然科学基金项目(611011174),上海市科委医学领先项目(12401907700),微创励志创新基金。

通信作者:章浩伟,副教授, E-mail:howiezh@sina.com。

布-加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)主要是指由各种原因引起的下腔静脉和肝静脉继发性阻塞,以及原发性膜性阻塞或下腔静脉肝部分节段性阻塞^[1]。BCS的病因学比较复杂,在欧美国家主要以血栓形成为主,在亚洲国家则以膜性狭窄或阻塞较为常见^[2-3]。王蕾等^[4]通过彩色多普勒超声检查发现,BCS患者在下腔静脉狭窄处呈现花色血流,狭窄或闭塞远心段血流速度减慢,部分患者闭塞远心端出现反向血流。

研究表明,血管的非正常弯曲会引起血流场和壁面剪切力的异常变化^[5]。在弯曲血管的内侧处会出现低流速区(甚至回流区)和较低剪切力区,这些血流动力学因素的异常会引起一系列内皮增生、脂质代谢紊乱等机制^[6-7]。马瑞艳^[8]研究发现,人体血管分岔的角度不同会引起血液流动状况的变化,在分岔处壁面剪切力和壁面压强随着角度改变产生显著的变化。

超声检查发现,BCS患者的下腔静脉及主要肝静脉血流流速、血流流动方向与正常人相比变化明显。王文刚等^[9]运用多层螺旋CT测量得下腔静脉与肝右静脉的夹角范围为 $30^{\circ} \sim 120^{\circ}$,而正常人的夹角平均为 55° 。张文广^[10]通过对比研究发现,BCS患者和正常人肝右静脉与下腔静脉夹角大小存在明显的差异,且差异具有统计学意义。韩新巍等^[11]研究发现,下腔静脉膜性病变与下腔静脉和肝静脉的空间位置相关,BCS患者肝右静脉与下腔静脉的夹角变化会造成肝右静脉血流对下腔静脉壁的血流场发生改变。因此,本课题组采用计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)方法研究下腔静脉与肝右静脉之间不同夹角对下腔静脉与主要肝静脉血流动力学特征影响,数值分析结果可对下腔静脉阻塞隔膜的形成与肝右静脉和下腔静脉夹角变化的相关性提供参考,通过分析血流动力学因素变化为BCS治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料来源

下腔静脉及主要肝静脉磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)血管造影图像信息采集自1名复旦大学附属华东医院就诊的40岁男性BCS术后患者。影像数据通过1.5T核磁共振仪(GE

Medical Systems/Signa Excite,美国)采集获得,图像层间距为0.5 mm,每张图像平面分辨率为 512×512 ,共采集92张断层图像,保存为DICOM格式。

1.2 三维重建与网格划分

运用Mimics 10.01软件根据采集的影像数据重建下腔静脉与主要肝静脉三维实体模型,然后将构建的血管模型导入Geomagic Studio 12.0软件中,对模型进行平滑优化处理,最后以IGES格式导出(见图1),测得该模型下腔静脉与肝右静脉夹角为 56° ,这与王文刚等^[9]测得的正常人夹角为 55° 相吻合。运用3D MAX 2012软件在已构建的模型基础上,保持模型基本结构不变,改变下腔静脉与肝右静脉夹角,建立下腔静脉与肝右静脉夹角分别为 30° 和 120° 模型。采用非结构化网格进行网格划分能够较好处理边界,并且在边界层采用渐进网格加密,最终划分的网格数目为 1.55×10^6 。

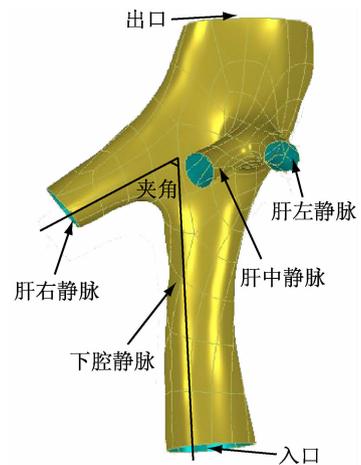


图1 下腔静脉与肝静脉血管几何模型

Fig. 1 Geometric model of the inferior vein cava and hepatic veins

1.3 边界条件及相关参数设置

在计算中假设血液为不可压缩的牛顿流体,认为血管为刚性壁、无渗透,壁面无滑移,忽略血管壁弹性和厚度^[12]。血液的黏度系数为常数($\mu = 3.5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$),具有恒定密度($\rho = 1050 \text{ kg/m}^3$)。运用CFD软件Fluent 12.0进行求解计算。重力忽略不计,采用定常分析,入口定义为平均速度入口,下腔静脉入口速度为 0.19 m/s ,肝右静脉、肝中静脉和肝左静脉入口速度为 0.15 m/s ^[13],出口设置为自由出口。控制流动的黏性不可压缩流体运动的Navier-Stokes基本方程为:

$$\rho\left(\frac{\partial \boldsymbol{v}}{\partial t} + \boldsymbol{v} \cdot \nabla \boldsymbol{v}\right) = -\nabla p + \mu \cdot \nabla^2 \boldsymbol{v}$$

$$\nabla \cdot \boldsymbol{v} = 0 \quad (1)$$

式中: \boldsymbol{v} 、 ρ 、 μ 分别为流体的速度、密度、黏度。

研究发现,在血流速度快、血管直径大、血液黏度低的情况下,容易发生湍流^[14]。在少数病理情况下如血管狭窄、分岔、汇集异常和血管形状发生突变,血流状态会产生明显改变,出现湍流流动。由于下腔静脉血管直径较大,血流速度较快,血管汇合处夹角变化异常导致血管形状发生改变,故考虑血液为湍流流动。由于血液流动的雷诺系数较低,为提高模拟精度,选择 RNG K-epsilon 湍流模型^[15]:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho k) + \frac{\partial}{\partial \chi_i}(\rho k u_i) =$$

$$\frac{\partial}{\partial \chi_j} \left(\alpha_k \mu_{\text{eff}} \frac{\partial k}{\partial \chi_j} \right) + G_k + G_b - \rho \varepsilon - Y_M + S_k \quad (2)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho \varepsilon) + \frac{\partial}{\partial \chi_i}(\rho \varepsilon u_i) = \frac{\partial}{\partial \chi_j} \left(\alpha_\varepsilon \mu_{\text{eff}} \frac{\partial \varepsilon}{\partial \chi_j} \right) +$$

$$C_{1\varepsilon} \frac{\varepsilon}{k} (G_k + G_{3\varepsilon} G_b) - C_{2\varepsilon} \rho \frac{\varepsilon^2}{k} - R_\varepsilon + S_\varepsilon \quad (3)$$

式中: G_k 为由于层流速度梯度产生的湍流动能; G_b 为由于浮力产生的湍流动能; ∂k 和 $\partial \varepsilon$ 是 k 方程和 ε 方程的湍流普朗特数; S_k 和 S_ε 是自定义源项。

RNG K-epsilon 湍流模型考虑到了湍流漩涡和低雷诺数流动,提高了在低雷诺数湍流方面的精度,并且能够精确处理近壁区域^[16]。在近壁面采用增强壁面处理,更加符合血管内实际流动情况。

2 结果

2.1 壁面剪切力

图 2 所示为 3 个下腔静脉与肝右静脉不同夹角模型的壁面剪切力分布云图。低壁面剪切力区域主要集中在肝右静脉与下腔静脉汇集处及下游下腔静脉处。30°模型低壁面剪切力区域面积最小,120°模型低壁面剪切力区域面积最大。与正常人 56°模型相比,低壁面剪切力区域面积大小和分布区域有显著不同。正常的剪切力对血管内皮细胞具有保护作用,但在低壁面剪切力条件下,局部血流流动缓慢,给脂质提供更长的与血管内皮细胞相互作用时间,使得这些脂质更多地渗入血管壁内,从而诱发血管平滑肌细胞增生,导致局部狭窄的发生^[17-18]。在血管的分叉处,剪切力会下降很多,在这些地方的内皮细胞感受到此变化时会产生完全不同的表现,此时它不会分泌出抗凝血、抗血栓或抗自由基物质,转而分泌单核细胞趋化蛋白质(monocyte chemoattractant protein, MCP)、血管细胞黏附因子(vascular cell adhesion molecule, VCAM),此两者与一氧化氮(NO)作用相反,会吸引并促进白血球迁往内皮层中。同时,内皮细胞分泌的血小板生长因子、内皮素、血管收缩素都会使血管平滑肌大量增生,造成管壁肥厚,管腔狭窄,而此时内皮细胞生长情形也不好,容易死亡,使得血管内皮相对粗糙。粗糙的血管内皮使得血液流动状态发生改变,易产生湍流流动。

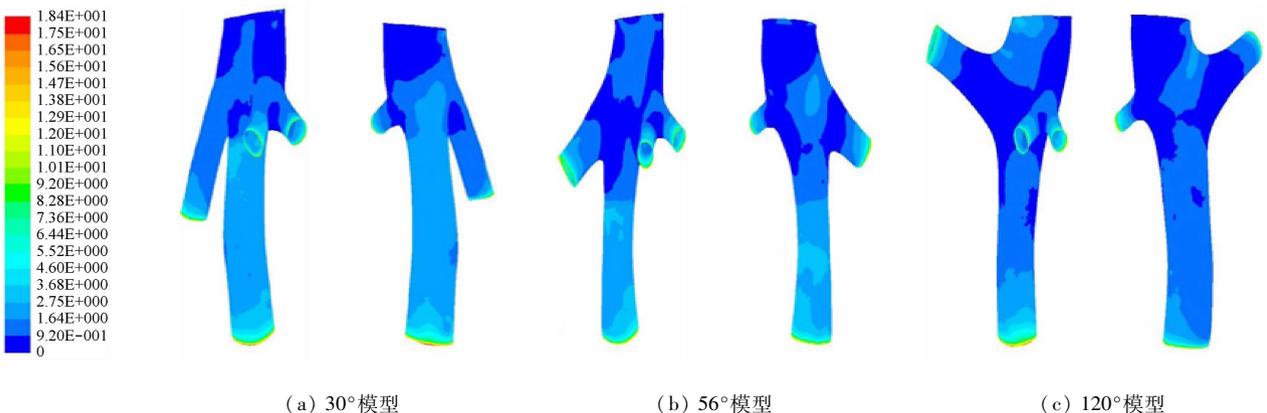


图 2 不同角度血管模型前后面壁面剪切力分布云图

Fig.2 Front and back view of wall shear stress distributions on the vessel models with various angles

(a) 30° model, (b) 56° model, (c) 120° model

2.2 壁面压强

3个下腔静脉与肝右静脉不同夹角模型的壁面压强分布如图3所示。30°模型存在较高的壁面压强,且主要分布在下腔静脉与肝静脉汇集处下游处。56°模型壁面压强分布则相对均衡,没有出现明显的突变情况。120°模型在下腔静脉与肝静脉汇集处下游处出现较低壁面压强,在肝右静脉与下腔静脉汇

集处分布小面积高压强区域。血管内皮具有调节血管内外物质的交换,释放血管活性物质,摄取、转化或灭活血液循环中或者血管局部的生物活性分子,调节血管平滑肌舒张收缩活动等重要功能。在高壁面压强作用下,内皮细胞极易受到疲劳损伤,使得中膜平滑肌细胞迁移、增值、凋亡、分化及炎症发生,从而造成血管病变。

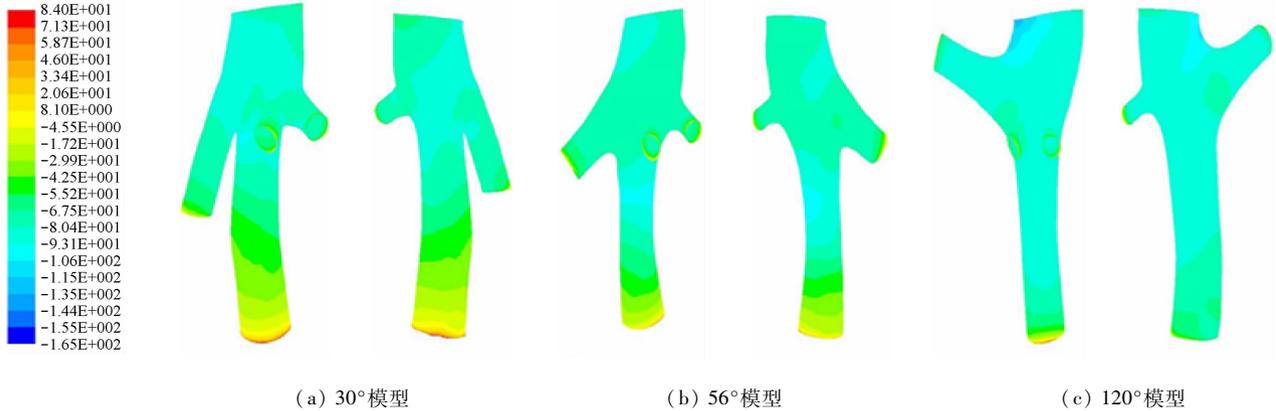


图3 不同角度血管模型前后壁面压强分布云图

Fig.3 Front and back view of wall pressures on the vessel models with various angles (a) 30° model, (b) 56° model, (c) 120° model

2.3 血流流速

图4所示为3个下腔静脉与肝右静脉不同夹角模型的血管速度流线图。下腔静脉内血流流速在主要肝静脉与下腔静脉汇合前后有显著的变化,在肝右静脉通向下腔静脉交汇处出现蓝色弯曲曲线,表明在这一区域血流流速低,血流方向和状态发生改变,或伴随有涡流的出现。30°模型在下腔静脉上游处呈深红色,表明此区域血流速度较高,在汇集处下游下腔静脉内血流速度明显减缓,下腔静脉与肝右

静脉夹角处出现小范围血流状态改变,并且下腔静脉处出现较大面积血流混流区域,有湍流产生。56°模型血流流动平缓,只在下腔静脉与肝右静脉夹角处出现小范围的流速状态改变。120°模型在肝右静脉与下腔静脉交汇处血流方向改变明显,血流流动缓慢、混乱,有湍流产生。

对图4中出现的肝右静脉通向下腔静脉交汇处血流状态改变的区域进行横截面剖切分析,图5所示为其剖切面血流速度矢量图。

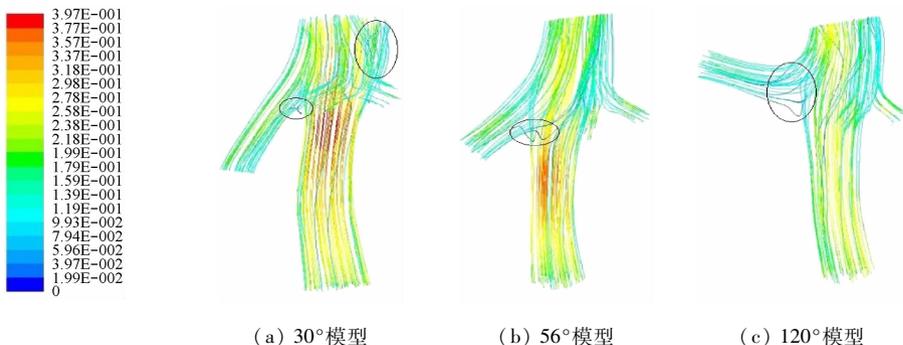


图4 不同角度血管模型速度分布流线图(黑圈表示湍流产生部位)

Fig.4 Velocity distributions of the vessel models with various angles (a) 30° model, (b) 56° model, (c) 120° model

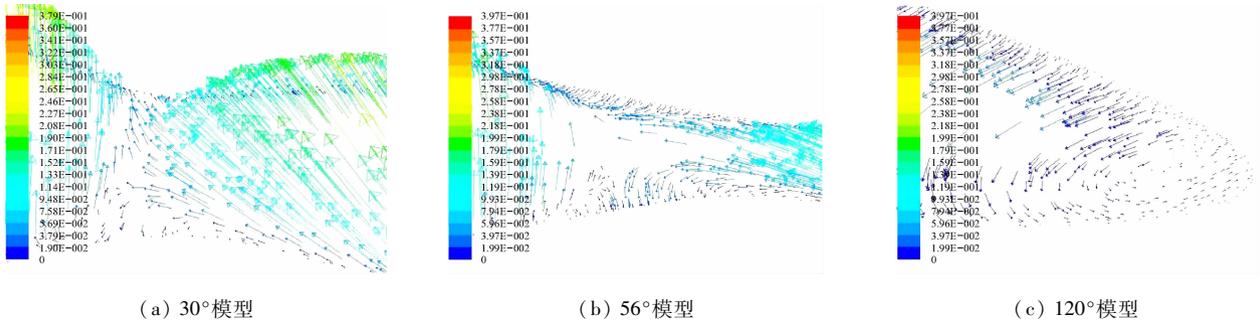


图5 不同角度血管模型速度分布矢量图

Fig.5 Velocity vectors of the vessel models with various angles (a) 30° model, (b) 56° model, (c) 120° model

由图4、5可见,30°模型下腔静脉与肝右静脉汇集处出现较低速度血液回流,并且低血流流速区域主要集中在血管壁附近。在56°模型出现血液回流现象,在交汇处血流速度缓慢。120°模型有回流出现并伴随有涡流产生,在涡流周围流速缓慢。在回流区域易形成血流停滞区,致使内皮细胞受到损伤,内皮细胞受损以及血管内的脂质沉积与粥样硬化的形成和发展有重大关系^[19]。

2.5 数据分析

图6所示为下腔静脉与肝静脉汇集处均分示意图,灰色区域为下腔静脉与肝静脉汇集处,绿色横线表示下腔静脉与肝右静脉汇集处被均分的10个横截面。各角度模型壁面剪切力和壁面压强以及图6所示模型灰色区域均分的10个横截面血流流速见表1。各组间平均壁面剪切力、平均壁面压强、平均血流速度两两比较存在明显差异,差异具有统计学意义($P < 0.01$),表明肝右静脉与下腔静脉之间不同夹角对壁面剪切力、壁面压强和血管内血流流速大小分布有重要影响。30°模型的壁面剪切力比其他两个模型明显偏大,56°模型和120°模型壁面剪

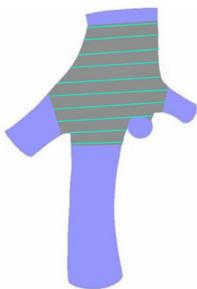


图6 下腔静脉与肝静脉汇集处均分示意图

Fig.6 Schematic of confluence area of hepatic veins and the inferior vena cava

表1 下腔静脉与肝静脉交汇处血流参数数值结果

Tab.1 Results of hemodynamic parameters at the confluence area of the inferior vena cava and hepatic veins

参数	不同角度模型		
	30°	56°	120°
壁面剪切力/Pa	1.80 ± 1.08	1.08 ± 0.90	0.97 ± 0.80
壁面压强/Pa	-68.28 ± 19.42	-76.40 ± 4.82	-86.13 ± 5.98
血流流速/(m · s ⁻¹)	0.09 ± 0.09	0.10 ± 0.07	0.08 ± 0.06

切力较为接近。随着角度增大,壁面压强逐渐减小,30°模型壁面压强高低差异较大。56°模型血流流速高于其他两个模型,120°模型血流速度最低。血管内血流流速越高,越不易于血栓的形成,在高流速状态下,血管内的脂质很难沉积。综合对比发现,30°模型、120°模型和正常人56°模型在壁面压强、壁面剪切力和血管内流速等方面存在显著差异。

3 讨论

正常血管内皮细胞的主要功能是抑制血管平滑肌收缩、血小板聚集、血管平滑肌细胞增生、白细胞黏附和血栓形成,并具有内分泌功能。流体剪切力是血管内皮祖细胞和内皮细胞重要的调节因素,可改善内皮祖细胞的功能活性,提高晚期内皮祖细胞修复损伤血管内皮的能力,也可引起内皮细胞结构和功能的改变,调节诸多的生理、病理过程^[20-22]。在正常剪切力下,内皮细胞是披覆在血管壁上的单层细胞,可以分泌出不少化学物质到血液或是血管平滑肌中,具有调控的功能。内皮细胞在正常剪切力下,不但生长情形良好,不易凋亡,同时也会分泌出不少有益的化学物质,包括NO、前列腺素和凝血酶调节素,这几种物质可以防止血栓形成,避免血小

板凝聚。其中,NO又可抑制白血球吸附或迁移进入内皮层中,减少内皮细胞发炎的机会,NO和前列腺素能抑制血小板的附着、活化和聚集。同时NO和转化生长因子能够抑制血管内皮平滑肌的过度增生,避免管径狭窄。

目前,学者们普遍认为异常的血流动力学特征,如低壁面剪切力、高壁面压强和涡流等是导致血管血栓出现的重要原因。在血管分叉处和剧烈弯曲部位,血流流场常具有低流速区、涡流和低壁面剪切力等特点,这也解释了血栓多发生于血管弯曲和交叉处的局部化现象。研究结果表明,不同的肝右静脉与下腔静脉夹角,其血管内壁面剪切力、壁面压强及血流流场存在明显差异。与正常人 56° 模型相比, 30° 模型有较高的壁面压强和血液流速, 120° 模型有较低的壁面剪切力和血液流速,并伴随有涡流的出现,这些血流动力学因素改变更易于血栓的形成。下腔静脉内血流动力学发生改变,如血管内血流缓慢、低剪切力和出现回流区域等,在血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)对凝血的介导下就可能导致血栓的形成与发展,进而引起有隔膜逐渐向节段性闭塞发展。本文研究结果显示,夹角的改变对血管内血流动力学变化产生显著影响,与正常下腔静脉与肝右静脉夹角相比更易发展形成血栓,进一步形成隔膜。对下腔静脉与肝右静脉血液流场的数值模拟有助于了解BCS的发病机制,为治疗提供理论依据。

参考文献:

- [1] Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, *et al.* Primary Budd-Chiari syndrome: Ultrasonic demonstration [J]. *Radiology*, 1984, 152(3): 775-779.
- [2] Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(6): 578-585.
- [3] Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 195-203.
- [4] 王蕾, 李建初, 齐振红, 等. 布-加综合征的彩色多普勒超声征象分析[J]. *中华医学超声杂志*, 2011, 8(6): 77-79.
- [5] Gibson CM, Díaz L, Kandarpa K, *et al.* Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 1993, 13(2): 310-315.
- [6] Thubrikar MJ, Robicsek F. Pressure-induced arterial wall stress and atherosclerosis [J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(6): 1594-1603.
- [7] Wada S, Karino T. Theoretical prediction of low-density lipoproteins concentration at the luminal surface of an artery with a multiple bend [J]. *Ann Biomed Eng*, 2002, 30(6): 778-791.
- [8] 马瑞艳. 血栓形成及介入治疗的动力学研究 [D]. 北京: 北京工业大学硕士学位论文, 2009.
- [9] 王文刚, 杨馨艳, 王现亮, 等. 多层螺旋CT测量肝静脉与下腔静脉夹角100例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(29): 7281-7281.
- [10] 张文广. Budd-Chiari综合征: 下腔静脉阻塞隔膜位置关系研究 [D]. 郑州: 郑州大学硕士学位论文, 2011.
- [11] 韩新巍, 张文广, 闫磊, 等. Budd-Chiari综合征: 下腔静脉阻塞膜与肝静脉的位置关系研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2011, 27(4): 542-544.
- [12] Dempere-Marco L, Oubel E, Castro MA, *et al.* Estimation of wall motion in intracranial aneurysms and its effects on hemodynamic patterns [J]. *Lect Notes Comp*, 2006, 4191(1): 438-450.
- [13] Egginton S. In vivo shear stress response [J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(6): 1633-1638.
- [14] 肖丽莎. 基于有限元的异型动脉血管血流动力学研究 [D]. 南京: 中国医科大学硕士学位论文, 2010.
- [15] Dong W. Design of advanced industrial furnaces using numerical modeling method [D]. Swedish: Royal Institute of Technology, 2000.
- [16] Aksouh A, Mataoui A, Seghouani N. Low Reynolds-number effect on the turbulent natural convection in an enclosed 3D tall cavity [J]. *Prog Comput Fluid D Int J*, 2012, 12(6): 389-399.
- [17] 郭子义, 严志强, 张明亮, 等. 血流切应力变化导致颈总动脉重建及其对血管平滑肌细胞凋亡和分化的影响 [J]. *医用生物力学*, 2008, 23(1): 61-65.
- [18] 姜宗来. 心血管生物力学研究的新进展 [J]. *医用生物力学*, 2010, 25(5): 313-315.
- [19] Jiang ZL. Recent advances in cardiovascular biomechanics [J]. *J Med Biomech*, 2010, 25(5): 313-315.
- [20] 乔爱科, 伍时桂. 主动脉弓内脉动流的有限元分析 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2001, 18(4): 583-588.
- [21] Johnson BD, Mather KJ, Wallace JP. Mechanotransduction of shear in the endothelium; basic studies and clinical implications [J]. *Vasc Med*, 2011, 16(5): 365-377.
- [22] 崔晓萍, 应大君, 李黔宁, 等. 流体剪切力调节内皮细胞组织因子表达的初步探讨 [J]. *医用生物力学*, 2005, 20(4): 212-215.
- [23] Cui XP, Ying DJ, Li QN, *et al.* Effect of fluid shear stress on regulating the expression of tissue factor in endothelial cells [J]. *J Med Biomech*, 2005, 20(4): 212-215.
- [24] 成敏, 尹青令, 崔晓栋, 等. 流体剪切应力对晚期内皮祖细胞生物学功能的影响 [J]. *医用生物力学*, 2014, 29(1): 60-65.
- [25] Cheng M, Ying QL, Cui XD, *et al.* Effects of shear stress on late endothelial progenitor cell functions [J]. *J Med Biomech*, 2014, 29(1): 60-65.