

文章编号: 1004-7220(2018)06-0501-08

不同肺通气条件下一氧化氮对肺血管调控作用的仿真研究

刘聪¹, 赵红俊¹, 韩金涛², 乔惠婷^{1,3}

(1. 北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 北京 100083; 2. 北京大学第三医院 介入血管外科, 北京 100191;
3. 北京航空航天大学 生物医学工程高精尖创新中心, 北京 102402)

摘要: **目的** 研究通气量变化时动脉-毛细血管-静脉血管中一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度的变化情况以及NO对血管的动态调控机理。**方法** 应用多物理场耦合分析软件COMSOL Multiphysics建立肺血管网络模型,引入NO对血管的动态调控机制,开展流场-物质浓度场耦合仿真,探究氧气与血流对肺血管网络中NO浓度及其分布的影响,以及通气不足情况下NO对肺血管的动态调节功能。**结果** 氧浓度及血流会共同影响NO在肺血管网络中的分布。当肺通气不足时,进入肺部毛细血管的氧气量降低。静态条件下,肺静脉血管壁NO浓度明显降低;动态条件下,NO浓度降低会导致血管收缩,血管半径下降,使得NO浓度降低得到动态补偿。血管紧张度调控系数 α 直接影响NO的调控作用, α 在一定范围内起作用,其值越高血管半径的变化越大,NO浓度变化越小,且 α 的有效取值范围大于1。**结论** 研究结果揭示了通气量变化时动脉-毛细血管-静脉血管中NO浓度的变化情况以及NO对血管的动态调控机理,并预测 α 的有效取值范围,为进一步研究通气不足情况下由于血管收缩而使血管阻力发生变化进而影响血流量、调控通气灌注比的机制提供理论依据。

关键词: 一氧化氮; 多物理场动态仿真; 肺通气; 肺血管

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2018.06.005

Numerical Study on the Effect from Nitric Oxide on Regulation of Pulmonary Vascular in Different Pulmonary Ventilation Conditions

LIU Cong¹, ZHAO Hongjun¹, HAN Jintao², QIAO Huiting^{1,3}

(1. School of Biomedical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China; 2. Department of International Radiology and Vascular Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. School of Biomedical Engineering High Precision Innovation Center, Beihang University, Beijing 102402, China)

Abstract: Objective To study the changes of nitric oxide (NO) concentration in arterial-capillary-venous vessels and the dynamic regulation mechanism of NO on the vessels during ventilation changes. **Method** The pulmonary vascular network model was established by using the COMSOL Multiphysics software, the dynamic regulation of NO on blood vessels was introduced, the flow-multiphysics coupling simulation was conducted to explore the effect of oxygen and blood flow on NO concentration and its distribution in pulmonary vascular network, and the dynamic regulation of NO on pulmonary vascular function in the case of ventilation lacking. **Results** Oxygen concentration and blood flow would jointly affect the NO distribution in the pulmonary vascular network. When lung

收稿日期:2018-01-08; 修回日期:2018-03-03

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC1304305),科技支撑计划项目(2015BAI02B00)

通信作者:乔惠婷,副教授,E-mail: qht@buaa.edu.cn

ventilation was insufficient, the amount of oxygen entering the pulmonary capillaries decreased, and the NO concentration in pulmonary vein walls under static conditions was significantly reduced. The reduction of NO concentration under dynamic conditions led to vasoconstriction and decrease of blood vessel radius, resulting a dynamic compensation. Regulation of vascular tension regulation coefficient α would directly affect the regulation of NO. When α worked within a certain range, a higher value of α meant a larger change in vascular radius and a smaller change in NO concentration, and its effective value was greater than 1. **Conclusions** The research findings revealed the change of NO concentration in arterial-capillary-venous vessels due to the change of ventilation as well as the dynamic regulation mechanism of NO in blood vessels, and predicted the effective value range of α , thus providing theoretical basis for further research on the mechanism of blood flow, ventilation perfusion ratio affected by vasoconstriction and vascular resistance changes due to ventilation insufficiency.

Key words: nitric oxide(NO); multiphysics dynamic simulation; pulmonary ventilation; pulmonary vessel

一氧化氮(nitric oxide, NO)是生物体内一种重要的内源性信号分子,具有抑制血小板聚集、抑制平滑肌细胞增生、介导细胞免疫、促进神经系统中信号传递等作用,同时也可以调节血管张力。在微循环中,NO通过调控血液的流动来调节器官功能、抑制病变的形成。在肺血管中,NO对于调节肺血管紧张度、改善血液氧合起着尤为重要的作用。Palmer等^[1]研究认为,NO可以调节血管舒张度;Yamazaki等^[2]耦合多个细胞尺度模型,阐述流动介导的血管舒张与NO产量之间的关系;Coggins等^[3]研究预测,NO可以改善肺部损伤造成的通气血流比值(V/Q)失调,进而改善系统氧合功能。

血管中的NO是在剪切应力刺激下通过内皮一氧化氮合酶(eNOS)催化产生,这个过程需要氧气参与。Kavdia等^[4]研究发现,NO产量与壁面剪切应力成线性关系;Buerk等^[5]研究认为,NO产量与氧气浓度之间成正相关关系。NO合成后,到达血管壁平滑肌的部分在一定浓度范围内将会激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),调节血管紧张度。Berthelot等^[6]研究表明, V/Q 不匹配和氧气弥散受限均会引起肺内血管形态异常。

肺是人体重要的气血交换场所,氧气通过肺通气过程进入肺泡,又通过肺毛细血管弥散到血液中。局部肺通气不足会使得血液中氧浓度降低,进而导致局部通气灌注比的不匹配;同时,氧浓度降低也会使得血管壁NO浓度降低,引起血管收缩,血流重新分配(见图1)。

在低氧状态时,NO浓度的变化引起肺血管收缩,调控通气血流比例,肺血管的这种自动调节机

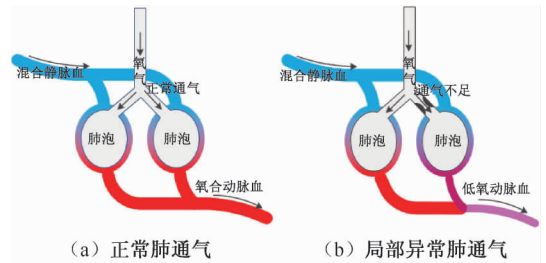


图1 不同肺通气量示意图

Fig.1 Schematic diagram of different pulmonary ventilation

(a) Normal pulmonary ventilation, (b) Local abnormal pulmonary ventilation

制对于改善血液氧合、抑制肺动脉高压等至关重要^[3]。然而上述现象多根据动物实验观测所得,目前鲜有关于相应调控机理的研究。已有研究大多围绕主动脉弓、耗氧组织、成对动静脉血管、分叉血管、毛细血管等建立稳态模型,探究单一因素对NO浓度的影响,但针对氧气、血流及NO对血管动态调控的研究鲜有报道。本文通过多物理场耦合动态仿真的方法,研究通气量变化时动脉-毛细血管-静脉中NO浓度变化情况以及NO对血管的动态调控机制。

1 方法

1.1 模型构建

构建肺部动脉-毛细血管-静脉几何模型,假设动脉与静脉为半径不等的圆柱型管道,动脉半径为 $23.5\ \mu\text{m}$ ^[7-8],静脉半径为 $25\ \mu\text{m}$ ^[7-8]。动脉与静脉由毛细血管连接,毛细血管密度大、表面积大、血流速度小、围绕肺泡呈密网型,通过肺通气过程进入肺泡的氧气经毛细血管进入血液系统。基于毛细

血管的特点,采用多孔介质来进行简化处理^[9]。

1.2 流场

在动脉和静脉血管中,假设血液在血管壁处无滑移,是不可压缩的牛顿流体,血流密度和黏度分别为 $1.06 \times 10^3 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$ 和 $4 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ^[9]。层流流动,服从 N-S 方程^[10-11]:

$$\left. \begin{aligned} \rho \frac{\partial u}{\partial t} + \rho(u \cdot \nabla)u + \nabla p - \mu \Delta u &= 0 \\ \nabla \cdot u &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

在毛细血管区域,假设多孔介质均匀且各向同性,血液在多孔介质中的流动服从达西-福希海默 (Darcy-forchheimer) 定律:

$$\left. \begin{aligned} \frac{1}{\varepsilon} \rho \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{1}{\varepsilon} \rho(u \cdot \nabla)u \frac{1}{\varepsilon} + \nabla p - \\ \mu \frac{1}{\varepsilon} \Delta u + \frac{\mu}{\kappa} u &= 0 \\ \nabla \cdot u &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

式中: u 为速度; t 为时间; $\partial u / \partial t$ 为速度随时间的变化量(当研究稳态问题时, $\partial u / \partial t = 0$); p 为压力; ε 为孔隙率; κ 为渗透系数^[12]。入口边界条件采用层流流入,平均速度为 4.658 mm/s ^[8]。选用压力出口,压力为 982.58 Pa ^[13]。

1.3 物质浓度场

在血流区域,控制方程使用对流-扩散-反应方程^[4]:

$$D_{\text{NO}} \nabla^2 c_1 - u \cdot \nabla c_1 - k_1 c_1 = \partial c_1 / \partial t \quad (3)$$

$$\alpha_{\text{O}_2} D_{\text{O}_2} \nabla^2 p_{\text{O}_2} - \left(\alpha_{\text{O}_2} + C(r) \frac{dSS(p_{\text{O}_2})}{dp_{\text{O}_2}} \right) \times (u \cdot \nabla p_{\text{O}_2}) = \partial c_2 / \partial t \quad (4)$$

$$SS(p_{\text{O}_2}) =$$

$$(SS_m - SS_0) \cdot e^{-e^{k(p^* - p_{\text{O}_2}/100)}} + SS_0 \quad (5)$$

$$SS_0 = SS_m / (1 - e^{e^{k p^*}}) \quad (6)$$

式中: D_{NO} 为 NO 扩散系数, $D_{\text{NO}} = 3.3 \times 10^3 \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$; D_{O_2} 为氧气的扩散系数, $D_{\text{O}_2} = 2.8 \times 10^3 \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ^[9]; c_1 为 NO 浓度; k_1 为血细胞比容为 0.45 时血红蛋白清除 NO 的速率^[4], $\partial c_1 / \partial t$ 为 NO 浓度随时间的变化量(当研究稳态问题时, $\partial c_1 / \partial t = 0$); c_2 为氧气浓度; p_{O_2} 为氧分压; α_{O_2} 为氧气的溶解度, $\alpha_{\text{O}_2} = 0.01 \mu\text{mol}/(\text{L} \cdot \text{Pa})$ ^[9]; $\partial c_2 / \partial t$ 为氧浓度随时间的变化量(当研究稳态问题时, $\partial c_2 / \partial t = 0$); $C(r)$ 为血细胞比容为 0.45 时血红蛋白最大结合氧气量^[9]; $SS(p_{\text{O}_2})$ 为血红蛋白的氧饱和度^[14]。

氧气由肺泡弥散进入毛细血管的过程主要以物质源的形式^[15]体现,控制方程为:

$$\nabla \cdot \Gamma_1 + u \cdot \nabla c_1 = R_1 + S \quad (7)$$

$$N_1 = \Gamma_1 + u c_1 = -D_{\text{O}_2} \nabla c_1 + u c_1 \quad (8)$$

$$\text{rel} = S/S_1 \quad (9)$$

NO 在内皮细胞处的生成^[4]以通量的形式体现,采用如下控制方程:

$$R_{\text{NO}} = R_{\text{NOref}} \cdot \frac{\tau_w}{\tau_{\text{ref}}} \cdot \frac{C_{\text{O}_2}}{C_{\text{O}_2} + K_m} \quad (10)$$

$$-N_2 n_2 = R_{\text{NO}} h \quad (11)$$

式中: S 为实际肺通气量; S_1 为正常通气量; rel 为相对通气量,范围为 $0 \sim 1$; R_1 为氧气反应速率; R_{NO} 为 NO 生成速率; τ_w 为壁面剪切应力^[4]; h 为内皮层厚度^[4,16]。血管网络物质传输过程如图 2 所示。

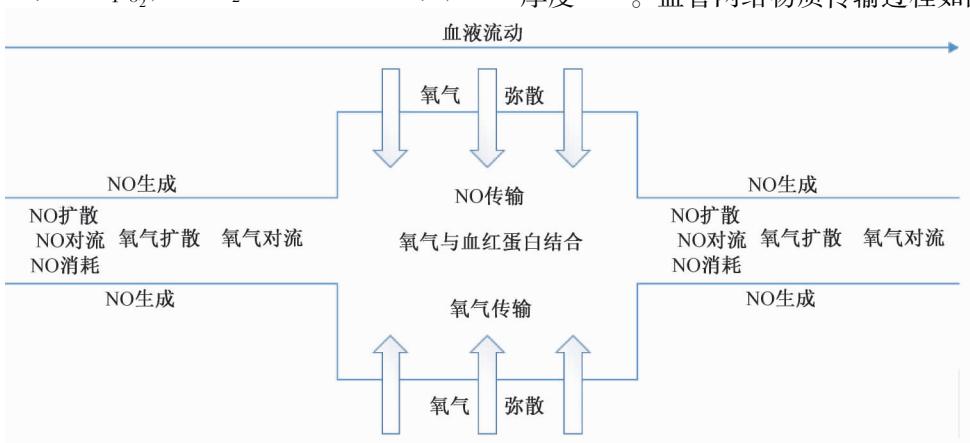


图 2 物质传输示意图

Fig. 2 Schematic diagram of material transmission

1.4 移动网格

血管壁 NO 浓度的变化往往会导致血管壁产生不同程度的舒张进而发生移动, 设定其移动速率为 $(\partial c_1 / \partial t) \cdot \alpha$ 。当 NO 浓度增大时, 会导致血管壁舒张程度增大, 血管壁向半径增大的方向移动, 移动速率为正值; 当 NO 浓度降低时, 会导致血管壁舒张程度降低, 血管壁向半径缩小的方向移动, 移动速率为负值。采用移动网格方法^[17]处理血管壁受 NO 浓度变化影响而产生的移动, 移动网格在求解区域内以解的特征决定网格的特征, 并且在求解过程中不断更新网格, 使之自动与解相匹配。

移动网格的边界条件: 对于动脉、毛细血管血管壁, 指定网格速度在法向和切向都为 0; 对于毛细血管静脉交界面, 指定网速度在法向为 0, 切向自由变形; 对于静脉血管壁, 指定网格法向速度 $(\partial c_1 / \partial t) \cdot \alpha$, 切向速度不做约束。

1.5 耦合求解

模型计算使用 COMSOL Multiphysics 有限元分析软件, 采用基于偏微分方程建模的方式。在稳态分析时, 采用软件提供的稳态求解器求解耦合流场和物质浓度场。网格主要采用四面体网格, 为保证网格的独立性, 本模型已通过了网格敏感性分析, 使 NO 浓度值几乎不依赖于网格数量。在动态分析时, 采用软件提供的瞬态求解器求解, 时间步长为 50 ms, 结合血管壁的移动耦合流场和物质浓度场, 网格主要采用移动网格, 网格之间没有出现缠绕畸变的情况, 保证仿真结果的正确性和精度。

2 结果

2.1 正常通气时肺血管内血流、氧分压及 NO 浓度分布情况

模拟正常通气条件下肺血管网络内的多物理场, 流场数值计算结果显示: 血压沿着血流方向逐渐降低, 在肺动脉末端为 1.33 kPa, 在肺静脉起始端为 1.064 kPa, 符合肺部血管生理特征^[13]。肺血管入口处血液为层流流动, 与肺动脉血流速度分布一致, 肺动脉血流速度大于肺静脉血流速度, 肺毛细血管平均血流速度最小[见图 3(a)、(b)], 血流速度大小及分布与实际生理情况一致^[8, 18]。

肺血管中 NO 浓度在血管壁处最大, 由于血红蛋白的清除作用导致其沿径向迅速降低, 至血管中心处浓度值趋近于 0[见图 3(c)]。在正常通气条件下, 肺动脉血管中血流速度高于肺静脉血管中血流速度, 肺动脉血管中氧分压低于肺静脉血管中氧分压。血流和氧分压共同影响 NO 浓度, 导致肺动脉与肺静脉中 NO 分布存在差异, 肺动脉中 NO 浓度略高于肺静脉中 NO 浓度。

在正常肺通气时, 肺动脉血管中血氧分压为 5.332 kPa, 当进入肺毛细血管内的氧气量 $S_1 = 1.1708 \text{ pmol} \cdot \text{s}^{-1}$ 时, 肺静脉血管中血氧分压为 13.330 kPa[见图 3(d)]。

2.2 不同肺通气时肺血管内氧气与 NO 分布情况

氧气沿轴向不均匀分布, 通气量的变化主要影响静脉血管中氧分压。在正常肺通气($\text{rel} = 1$)时, 静脉血管中血氧分压为 13.330 kPa; 当气道部分堵塞($\text{rel} = 0.5$)时, 静脉血管中氧分压降低为 9.997 kPa; 当气道全部堵塞, 即通气量为 0($\text{rel} = 0$)时, 静脉血管中血氧分压降低为 5.332 kPa[见图 4(a)]。

在肺动脉入口流量不发生变化的情况下, 静态仿真结果显示: 通气量的变化对动脉血管壁处 NO 浓度无影响, 对静脉血管壁处 NO 浓度影响比较明显。通气量越低, 静脉管壁 NO 浓度越低[见图 4(b)]。

2.3 NO 浓度对血管半径的动态调控

在动态模拟研究中设定时长为 7 s, 模拟 NO 在通气变化条件下对血管壁的调控作用。在 0~1 s 内为正常通气状态, $\text{rel} = 1$; 在 1~1.5 s 内出现通气不足情况直至气道全部堵塞($\text{rel} = 0$)(线性降低); 在 1.5~4 s 内, rel 恒定为 0; 在 4~4.5 s 内通气量逐渐恢复正常(线性增加), 在 4.5~7 s 内维持在正常通气状态($\text{rel} = 1$)。氧分压的变化与通气量的变化趋势一致但略有延迟, 且在 4.5 s 通气量恢复正常时, 氧分压最终趋于稳定后的数值与 0~1 s 时氧分压的数值相等[见图 5(a)]。

管壁 NO 浓度、血管壁移动速率和血管半径发生变化的起始时间和结束时间均比通气量变化的起始时间和结束时间有所延迟[见图 5(b)~(e)]。模型设定血管紧张度调控系数 α , 当 $0.001 \leq \alpha \leq 1$ 时, NO 与血管半径的相互影响比较

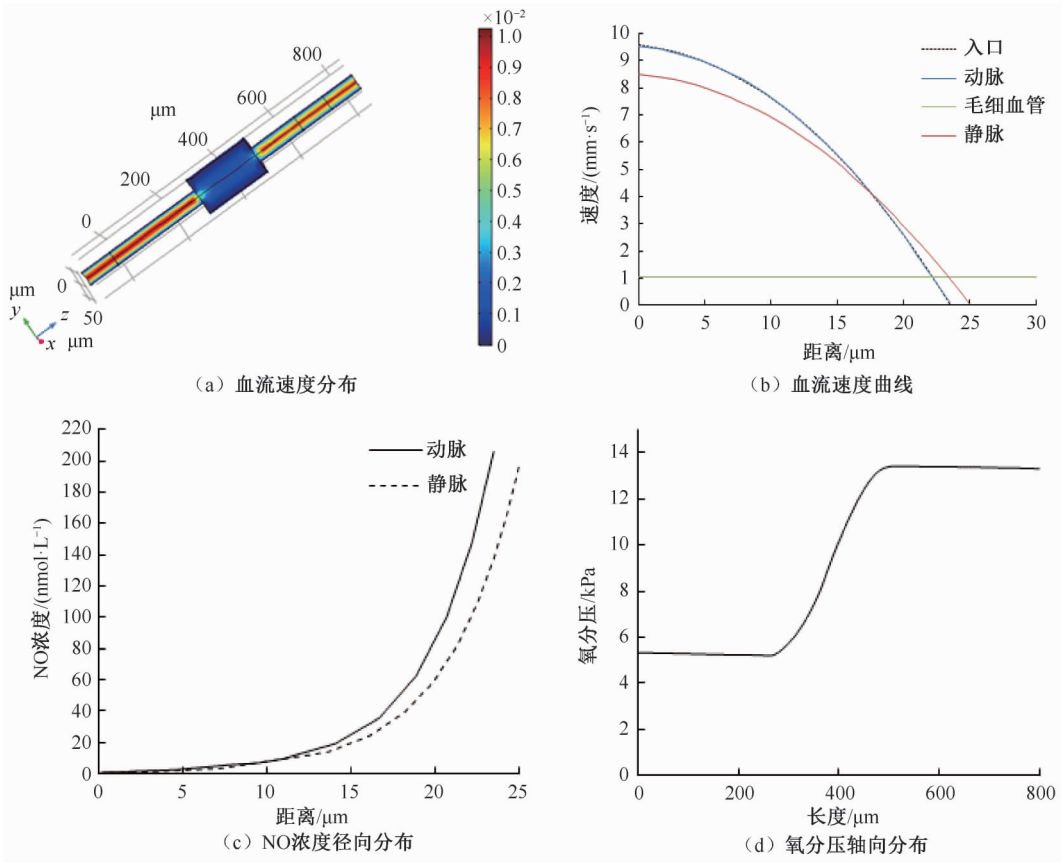


图 3 血流、氧分压及 NO 分布

Fig.3 Distribution of blood flow, oxygen pressure and NO (a) Blood flow velocity distribution, (b) Blood flow velocity curve, (c) Radial distribution of NO concentration, (d) Axial distribution of oxygen partial pressure

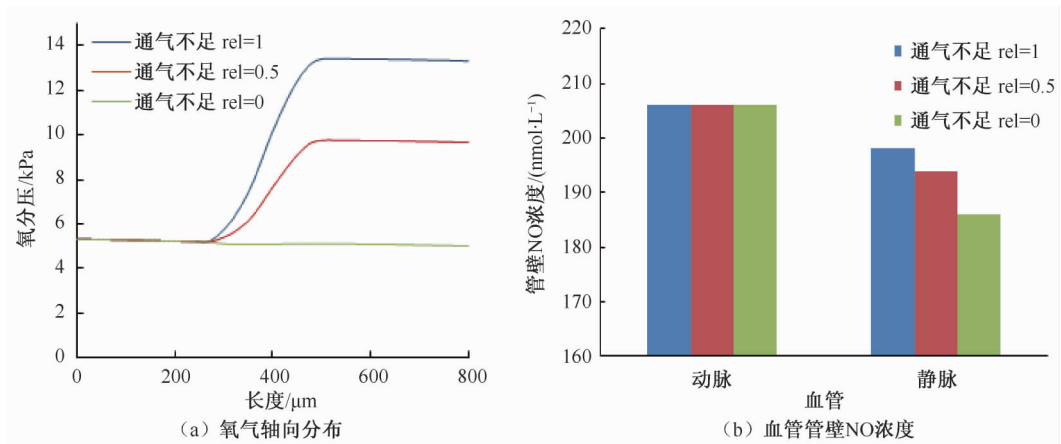


图 4 不同通气条件下氧气与 NO 分布图

Fig.4 Oxygen and NO distribution under different ventilation conditions (a) Oxygen axial distribution, (b) NO concentration of vascular wall

明显,肺通气不足时 NO 浓度下降,同时对管壁移动速率和血管半径产生较明显的影响;随着 α 升

高,NO 浓度变化对血管紧张度的调控作用在增强,管壁移动速率的绝对值和血管半径变化都随

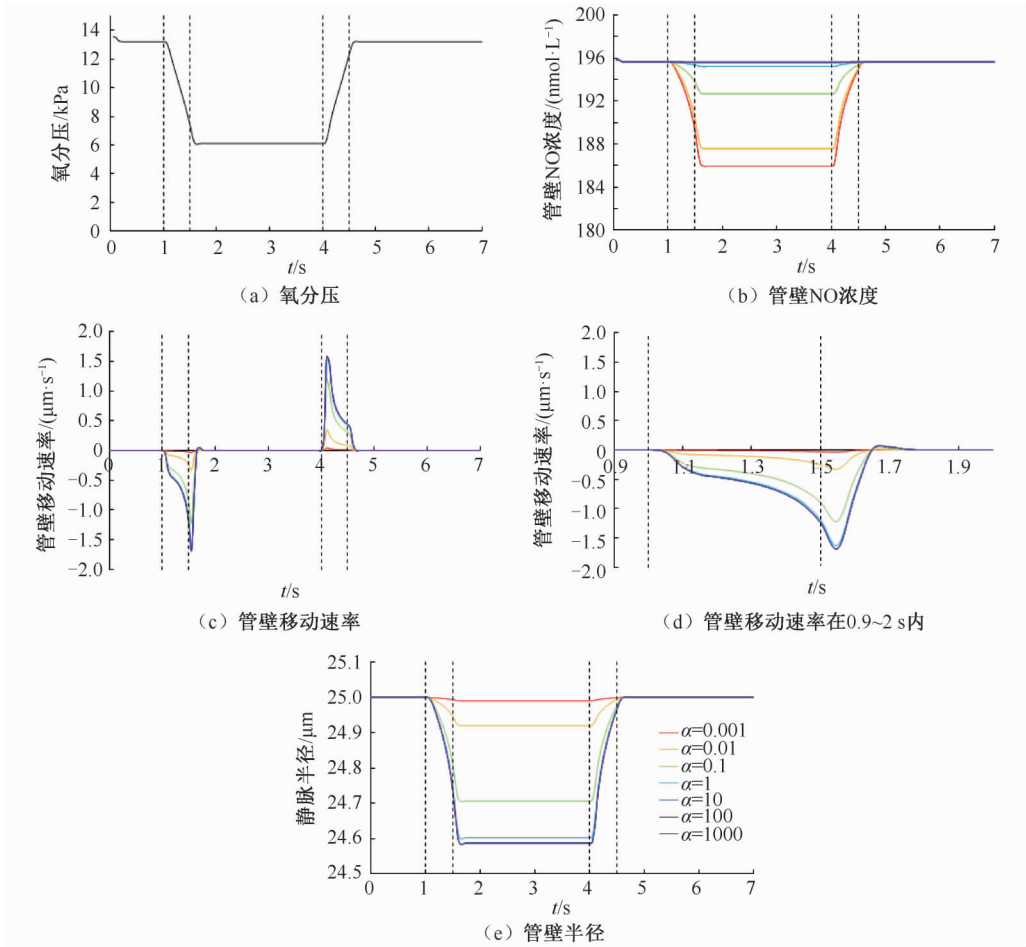


图5 氧分压、NO浓度、管壁移动速率、血管半径随时间变化情况

Fig. 5 Variation of oxygen partial pressure, NO concentration, wall movement rate, vessel radius with time (a) Oxygen partial pressure, (b) NO concentration of vascular wall, (c) Wall movement rate, (d) Wall movement rate from 0.9 s to 2 s, (e) Vessel radius

着 α 升高而升高;但当 $\alpha > 1$ 时,NO 浓度受肺通气状态变化的影响非常小,维持在相当于恒定的数值,但 NO 的微弱变化就可以引起血管半径的快速移动,在通气量变化时,血管半径变化明显。当 $\alpha = 0.001$ 时,肺通气量变化会影响 NO 浓度,但 NO 对血管壁的调控作用很弱,血管壁移动速度很低,血管半径变化微弱。本研究中流场和物质场相互耦合,当肺动脉入口流量不发生变化时,由于肺通气状态变化导致的 NO 浓度变化引起血管壁发生移动进而导致血管半径变化,血管半径的变化会导致流场变化,流场的变化又会影响 NO 的分布,动态耦合过程中的负反馈调节机制使得 NO 浓度受肺通气量变化的影响程度低于静态仿真中 NO 浓度受肺通气量变化的影响程度。

3 讨论

正常状态下人的通气灌注比为 0.8,当肺泡通气量发生变化时,会导致通气灌注比异常,无论升高或降低无疑均是导致机体缺氧、动脉血氧分压下降的主要原因,而 NO 对于改善血液氧合、抑制肺动脉高压等至关重要^[3]。当血管壁 NO 浓度发生变化时,必然导致血管壁平滑肌紧张程度发生变化,进而使血管壁收缩或舒张,血管的运动又会反过来影响 NO 浓度,故单一的稳态研究已经无法诠释通气量发生变化下血管的调节机制。本文综合氧气和血流两个因素研究其对 NO 浓度的影响,创新性地结合血管壁移动建立动态模型,探究 NO 对血管壁的动态调控机理。

从流场的结果可以看出,肺动脉、肺毛细血管、肺静脉血管中的血流分布与生理学描述一致^[8,18]。本文的稳态模型对比了不同通气情况下动脉、静脉血管壁的 NO 浓度,没有涉及毛细血管是因为 NO 对血管舒张度的调控主要是通过作用于平滑肌实现,毛细血管的管径为 4~8 μm ,而当血管尺寸低于 15 μm 就没有平滑肌,故 NO 对毛细血管的舒张性没有影响。且仿真结果显示,毛细血管中 NO 浓度的高低对动、静脉中 NO 浓度的影响可以忽略。通气量的变化不影响动脉血管壁 NO 浓度,只影响静脉血管壁 NO 浓度,这是因为本研究假定肺动脉入口血流量不发生变化。但实际上当肺通气变化时,静脉血管收缩,导致局部血管阻力增大,由此导致的整个肺循环中血液的重新分配必然会影响肺动脉入口的血流量,进而影响肺动脉 NO 浓度的变化。关于循环系统整体调控对局部血管网络血流量的影响,还需要进一步研究。

本文中通气量变化而导致的氧浓度变化最先出现在毛细血管中,血流带走的氧气量很大且流动具有不可逆性,故静脉血管中氧浓度变化比较明显,且通气量越低静脉血管中氧浓度越低。对比动脉、静脉管壁 NO 浓度可知,动脉血管壁 NO 浓度高于静脉血管壁 NO 浓度,虽然动脉氧分压低于静脉氧分压,但动脉血流速度大于静脉血流速度,由此可知速度对 NO 浓度的影响程度大于氧分压对 NO 的影响程度。正常情况下,NO 浓度在 80~250 nmol/L 时才足以激活鸟苷酸环化酶维持血管舒张度^[19-21];本研究得出的 NO 浓度数值在该范围内,与生理情况一致。

本文的动态模型探讨了通气量发生变化时 NO 对血管壁的调控作用。在血流量不发生变化的情况下,通气量降低时,静脉血管中氧浓度降低,NO 生成量降低,管壁平滑肌处 NO 浓度降低,血管会发生一定程度的收缩,收缩的血管又会通过增加壁面剪切应力来增加 NO 生成量,最终使血管壁处 NO 浓度恢复到最初的水平,这属于血管系统的负反馈控制机制,该机制使得在通气量发生变化的条件下通过血管壁的移动最终使 NO 浓度维持在稳定水平。氧浓度变化只与通气量相关,不受血管紧张度调控的影响,但管壁 NO 浓度和血管半径受影响比较明显。通气量的变化影响静脉血管中氧浓度,氧

浓度的变化影响 NO 浓度,NO 浓度的变化影响血管运动,由于氧气是由肺泡扩散至毛细血管中,毛细血管中的血液携带着氧气由毛细血管流入静脉,这就导致了肺静脉血管中氧浓度、管壁 NO 浓度、血管壁移动、血管半径的变化都略滞后于通气量的变化。当 $\alpha = 0.001$ 时,血管壁的移动速率已接近于 0,即血管系统对 NO 浓度变化几乎无反应。当 $0.001 \leq \alpha \leq 1$ 时,血管系统对 NO 浓度变化有反应,但血管紧张程度调节所导致的血管壁移动不足以完全补偿由于氧浓度变化而导致的 NO 浓度变化,依然会观测到由于肺通气不足导致的 NO 浓度下降。但当 $\alpha > 1$ 时,血管紧张程度调节所导致的血管壁移动完全可以补偿由于氧浓度变化而导致的 NO 浓度变化,使 NO 浓度维持在恒定水平。

本文采用移动网格方法来处理血管壁受 NO 浓度变化影响而产生的移动,移动网格在求解区域内以解的特征决定网格的特征,并且在求解过程中不断更新网格,使之自动与解相匹配。移动网格处理的合理性已得到相关研究的证实^[22],这也说明本研究处理方法的可靠性。

本文只考虑了 NO 浓度对血管壁运动的影响,未考虑钙离子浓度、NO 合酶等其他因素对肺血管舒张性的影响,其影响程度还需要深入研究。

4 结论

本研究通过多物理场耦合动态仿真的方法发现,肺部通气量的差异主要会通过氧气浓度的变化来影响 NO 浓度。当局部肺通气不足时,NO 浓度的降低会导致血管收缩,血管半径下降,使 NO 浓度的降低得到动态补偿;血管半径调控程度越高,NO 降低所得到的补偿越多,NO 浓度降低得越少。研究结果揭示了通气量变化时动脉-毛细血管-静脉血管中 NO 浓度的变化情况以及 NO 对血管的动态调控机理,并预测血管紧张度调控系数 α 的有效取值范围,为进一步研究通气不足情况下由于血管收缩而使血管阻力发生变化进而影响血流量、调控通气灌注比的机制提供理论依据。

参考文献:

- [1] PALMER RM, FERRIGE AG, MONCADA S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor [J]. *Nature*, 1987, 327(6122): 524-530.

- [2] YAMAZAKI Y, KAMIYAMA Y. Mathematical model of wall shear stress-dependent vasomotor response based on physiological mechanisms [J]. *Comput Biol Med*, 2014, 45(1): 126-135.
- [3] COGGINS MP, BLOCH KD. Nitric oxide in the pulmonary vasculature [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2007, 27(9): 1877-1885.
- [4] KAVDIA M, POPEL AS. Venular endothelium-derived NO can affect paired arteriole: A computational model [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(2): H716-H723.
- [5] BUERK DG. Can we model nitric oxide biotransport? A survey of mathematical models for a simple diatomic molecule with surprisingly complex biological activities [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2001, 3(1): 109-143.
- [6] 马怀源, 李肖. 肝肺综合征的诊疗进展 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(5): 397-400.
- [7] HORSFIELD K, GORDON WL. Morphometry of pulmonary veins in man [J]. *Lung*, 1981, 159(1): 211-218.
- [8] SINGHAL S, HENDERSON R, HORSFIELD K, *et al.* Morphometry of the human pulmonary arterial tree [J]. *Circ Res*, 1973, 33(2): 190-197.
- [9] CHEN X, BUERK DG, BARBEE KA, *et al.* A model of NO/O₂ transport in capillary-perfused tissue containing an arteriole and venule pair [J]. *Ann Biomed Eng*, 2007, 35(4): 517-529.
- [10] 刘军, 范勇, 刘懿禾, 等. 多耦合场下带缺陷肝血管灌注过程的动力学研究 [J]. *医用生物力学*, 2016, 31(1): 24-32.
LIU J, FAN Y, LIU YH, *et al.* Dynamic study on the perfusion process of liver blood vessels with defects under multiple coupling [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(1): 24-32.
- [11] 戴晨阳, 吴凡, 张文天, 等. 冠状动脉旁路移植术后竞争血流对桥血管血流动力学的影响 [J]. *医用生物力学*, 2014, 29(3): 227-233.
DAI CY, WU F, ZHANG WT, *et al.* The impacts of competitive flow on hemodynamic performance of graft after coronary artery bypass surgery [J]. *J Med Biomech*, 2014, 29(3): 227-233.
- [12] 郭尚平, 于大森, 吴万娣. 脏器渗流多孔介质的物理特征 [J]. *力学学报*, 1982, 18(1): 26-33.
- [13] 陆慰萱. *肺循环病学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 153-252.
- [14] BUERK DG, BRIDGES EW. A simplified algorithm for computing the variation in oxyhemoglobin saturation with pH, PCO₂, T and DPG [J]. *Chem Eng Commun*, 1986, 47(1-3): 113-124.
- [15] 齐默尔曼. *COMSOL Multiphysics 有限元法多物理场建模与分析* [M]. 北京: 人民交通出版社, 2007: 118-125.
- [16] SMITH M. Near-Wall-PIV reveals a hydrodynamically relevant endothelial surface layer in venules *in vivo* [J]. *Biophys J*, 2003, 85(1): 637-645.
- [17] 徐翔宇, 郭攀, 王小峰, 等. 利用动网格技术模拟动脉粥样硬化发展过程 [J]. *医用生物力学*, 2017, 32(4): 336-341.
XU XY, GUO P, WANG XF, *et al.* Application of dynamic mesh technique in the development process of atherosclerosis by numerical simulation [J]. *J Med Biomech*, 2017, 32(4): 336-341.
- [18] VENNEMANN P, LINDKEN R, WESTERWEEL J. *In vivo* whole-field blood velocity measurement techniques [J]. *Exp Fluids*, 2007, 42(4): 495-511.
- [19] SCHARFSTEIN JS, KEANEY JF, SLIVKA A, *et al.* *In vivo* transfer of nitric oxide between a plasma protein-bound reservoir and low molecular weight thiols [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(4): 1432-1439.
- [20] LANCASTER JR. Simulation of the diffusion and reaction of endogenously produced nitric oxide [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(17): 8137-8141.
- [21] STONE JR, MARLETTA MA. Spectral and kinetic studies on the activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide [J]. *Biochemistry*, 1996, 35(4): 1093-1099.
- [22] 程志远, 李黎, 龙晓鸿, 等. 移动网格技术在计算流体动力学数值仿真中的应用 [J]. *重庆大学学报(自然科学版)*, 2013, 36(2): 96-101