

文章编号:1004-7220(2020)05-0497-07

· 综述 ·

# 肺高压相关肺循环血流动力学计算模拟研究进展

王丽平<sup>1</sup>, 张明杰<sup>1</sup>, 刘金龙<sup>1,2,3\*</sup>, 徐卓明<sup>1\*</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 心胸外科, 上海 200127; 2. 上海结构性心脏病虚拟现实工程技术研究中心, 上海 200127; 3. 上海交通大学医学院 儿科转化医学研究所, 上海 200127)

**摘要:**肺高压(pulmonary hypertension, PH)是由不同病因引起、以肺血管阻力和压力进行性升高为特点的一种致死性疾病,异常血流动力学在其发生发展中具有重要作用。计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)作为一种新方法应用于临床研究中,可无创获取患者个体化病灶部位三维空间任一点的血流动力学指标,并可通过可视化技术将其呈现,逐渐成为一种可深入了解血流相关疾病进展的有力工具。对近年来CFD应用于肺高压相关肺循环血流动力学研究中涉及的数值模拟方法、边界条件、血液特性以及主要的血流动力学参数进行综合阐述。

**关键词:**肺高压; 计算流体力学; 血流动力学

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2020.05.017

## Research Progress on Computational Hemodynamics of Pulmonary Hypertension

WANG Liping<sup>1</sup>, ZHANG Mingjie<sup>1</sup>, LIU Jinlong<sup>1,2,3\*</sup>, XU Zhuoming<sup>1\*</sup>

(1. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Shanghai Engineering Research Center of Virtual Reality of Structural Heart Disease, Shanghai 200127, China; 3. Pediatric Translational Medicine Institute, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

**Abstract:** Pulmonary hypertension (PH) is a devastating disease caused by different etiology and characterized by the progressive elevation of pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure. As a new method that applied to clinical studies, computational fluid dynamics (CFD) gradually becomes a powerful tool for in-depth understanding of the disease progression. It can noninvasively obtain the patient-specific hemodynamic parameters at any point of the vessel and present them through the visualization technology. In this paper, an overall review of CFD with the focus on PH, including the numerical simulation method, boundary conditions, blood characteristics and relevant hemodynamic parameters was presented.

**Key words:** pulmonary hypertension (PH); computational fluid dynamics (CFD); hemodynamics

收稿日期:2019-01-25; 修回日期:2019-03-31

基金项目:国家自然科学基金项目(81501558, 81771934), 上海市科委科技基金项目(17DZ2253100), 上海市国际科技合作基金项目(18410721400)

通信作者:徐卓明, 主任医师, 教授, 硕士生导师, E-mail: zmxylb@163.com; 刘金龙, 副研究员, 硕士生导师, E-mail: jinlong\_liu\_man@163.com

\* 为共同通信作者

肺高压 (pulmonary hypertension, PH) 是肺循环血液回流受阻的一种被动反应,以肺血管阻力进行性升高、肺血管顺应性不断下降,最终引起右心衰竭为主要表现的一种疾病。PH 与先天性心脏病、左心系统疾病、肺部疾病等密切相关。根据第六届世界 PH 会议讨论结果,PH 血流动力学定义为海平面、静息状态下右心导管所测肺动脉平均压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP)  $\geq 25$  mmHg<sup>[1]</sup> (1 mmHg=0.133 kPa)。

目前临床用于评估 PH 严重程度的方法主要有心导管、超声心动图、胸部 CT 和心血管磁共振。其中,心导管是诊断 PH 的“金标准”,可获得精确的肺血管压力和阻力。然而它是一种有创性操作,费用较高,术中及术后都可能发生严重的并发症,也可能给患者和操作人员带来额外的射线损伤,临床可重复性较差。超声心动图应用于临床已达 30 年之久,是筛查和随访 PH 的一种重要的无创性检查手段,可根据三尖瓣反流峰值速度快速评估肺动脉压力,但在右室功能不全、瓣膜病变下评估左心相关性 PH 时此方法的使用受到了限制<sup>[2]</sup>。胸部 CT 和心血管磁共振可通过测定心室结构和功能来评估 PH 严重性。但胸部 CT 检查的时间分辨率较低,且右室解剖结构较为复杂,这些参数并不能准确反映右室功能,导致 PH 评估与实际有所偏差<sup>[3]</sup>。磁共振是目前评估 PH 患者右心功能的“金标准”,然而它不能提供肺血管阻力、压力等评估 PH 病变程度的血流动力学指标<sup>[4]</sup>。

近年来,随着计算机和医学影像处理技术的迅猛发展,计算流体动力学 (computational fluid dynamics, CFD) 作为一种新的研究方法逐步应用于心脑血管血流动力学研究。利用 CFD 方法可以无创获取所需部位血流动力学信息,并将其直观、立体、形象地呈现出来,在心血管血流计算模拟、植入性医疗器械和复杂手术决策等与血液流动相关疾病评估方面取得了一定的成果<sup>[5-6]</sup>。美国斯坦福大学 Taylor 团队、乔治亚理工学院和埃默里大学 Yoganathan 团队、加拿大多伦多大学 Steinman 团队等在 CFD 应用于心血管系统模拟研究方面都取得了较大进展<sup>[7-8]</sup>。与国外相比,我国在该领域的研究起步较晚,上海交通大学、复旦大学、北京工业大学、北京航空航天大学、四川大学等多所高校先后

也开展了医工交叉研究,推动 CFD 临床应用的开展。其中,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心是我国国内较早将 CFD 应用于小儿先心病血流动力学模拟和虚拟手术研究的单位之一,并在该领域取得了一系列重要的科研成果<sup>[9-12]</sup>。

纵观国内外以往将 CFD 应用于心血管血流动力学模拟研究,通过医学影像三维建模、模型空间离散化、血流运动控制方程求解、模拟结果可视化分析,以获取血管内部空间任意一点的血流动力学信息,如血管压力/剪切力空间分布、血流分配比、血液运动轨迹、血管阻力、血流能量损失等,也可估算因血流脉动、旋转、血管顺应性和阻力改变等引起的血流动力学异常变化,而这些血流参数与 PH 的形成和发展密切相关<sup>[13-24]</sup>。因此,将 CFD 技术应用于全面、精准、无创评估 PH 成为近年来研究热点之一。综合目前 CFD 应用于 PH 相关肺循环血流动力学研究进展,本文将对其中几个关键问题进行阐述。

## 1 数值模拟方法

心血管系统的计算血流动力学研究在过去的 20 年中得到了广泛关注,其肺循环建模方法在计算模拟中至关重要(见表 1)。综合文献报道,目前常用的肺循环建模方法主要包括描述血压和血流传播的零维/一维模型、描述复杂三维血流特征的三维模型和多尺度模型,每种方法都各有其优点和局限性。

### 1.1 零维/一维数值模拟

在人类血管系统血流动力学研究中,零维/一维数值模拟方法已被广泛应用,其流动方程本质上呈双曲型,主要用来研究脉搏波传播机制和波强分析。该方法只对 1 个空间维度进行求解,故不需要很高的计算能力,且相比三维模型计算复杂度较低<sup>[25]</sup>。研究中常假定计算区域内血管为恒定横截面的理想管道,血液单向流动,血管截面积不存在突变,血管内任意一点的速度剖面形状相同,可计算模拟较大范围血管的血流动力学特性,准确揭示任意血管节段在不同生理/病理条件下的血流和压力变化,以分析血管病变程度<sup>[17,25-26]</sup>。计算模拟中很多参数都是非病人自身个体化参数,故全面的定量化验证显得尤为重要。然而,许多病人特异性参

数无法获取,使得体内验证非常困难。且该方法不能用于血管弯曲和分叉部位二次流(如涡流和逆流等)的计算模拟,此时就需要通过三维模型进行数值模拟求解。

### 1.2 三维数值模拟

随着计算数值模拟方法的改进,对动脉网络的高保真三维数值模拟成为可能。研究中常根据胸部CT和磁共振重建计算区域,并进行合理分割和网格化处理,假定血液为连续的牛顿或非牛顿流体,求解流体连续性方程和动量方程,可深入了解血管空间整体或局部血流流动特性,定量化揭示更多血流动力学信息,解释一些重要的三维解剖特征,如曲率、血管分叉、血管截面和管壁周向突变对疾病的影响<sup>[27-28]</sup>。因此,三维数值模拟的计算工作量大,计算成本较高,对整个肺循环系统的三维重建及计算比较困难,通常只对心脏和邻近大血管进行局部模拟<sup>[14,29]</sup>。三维数值模拟也可用于血管网的压力和流量波研究。研究表明,在血流单向且截面面积无突变情况下,可从三维压力和速度场中获得空间平均压力和流量,结果可与零维/一维数值模拟结果比拟<sup>[30-31]</sup>。

### 1.3 多尺度模型

多尺度模型是将零维、一维和三维模型进行耦合,为计算模拟提供一种更真实的边界条件,建立可详细描述整个心血管系统的闭环或开放模型,在系统生理反应背景下研究局部血流动力学<sup>[32-35]</sup>。肺循环由大量不同管径和长度的血管以极其复杂的方式连接而成,在结构和功能上呈现一种多尺度现象,其微循环和大动静脉血流动力学研究需要不同的模型假设,多尺度建模便成为整个循环系统同时模拟的一种选择<sup>[36]</sup>。然而,由于全面的体内血流动力学数据获取较难,一些模型参数使用非患者特异性信息设定。因此,必须开展进一步的验证,才能向个体化研究应用转化。

## 2 流固耦合

根据大量文献报道,为简化数值模拟过程,计算模拟中常假定血管为无弹性的刚性管道。但在生理条件下,脉动血流引起的动脉管壁位移可达管径10%左右。因此,刚性管道假设不能完全真实地反映血管承受的机械应力<sup>[37]</sup>。由于肺血管顺应性

是PH进展的关键因素,故计算模拟应考虑将血管弹性纳入研究范畴。流固耦合模拟方法将CFD技术和结构求解器耦合,在模拟血流运动的同时考虑血管壁面移动的影响,通过有限元技术模拟生理状态,以探索影响疾病发生发展的机械应力对血流和血管壁面的作用<sup>[38]</sup>。流固耦合应用的主要障碍是弹性参数测量的缺乏和对计算模拟方法与结果的验证。基于目前的研究条件,许多弹性参数还无法获得,且对血管与周围组织之间的相互作用知之甚少,不同血管节段壁面弹性也不尽相同,计算模拟也较为复杂,且计算成本较高,故研究中较少涉及流固耦合。

## 3 边界条件

血流动力学计算模拟中,边界条件的设定是获得准确流体流动预测的主要问题之一。通常,通过心超、心导管和磁共振资料获取边界条件信息,以压力、流量或流速作为边界条件。血流入口边界条件的设定是在入口施加一个充分发展的流动状态或已知流动速度剖面,并对入口进行一定长度的延伸,流出边界条件从计算域向下施加,以减少生理情况和计算模拟结果之间的一致性<sup>[39]</sup>。由于影像分辨率有限,想要对整个肺血管系统进行数值模拟无法实现。因此,需要合理假设流出边界条件代替截断末梢血管阻抗等影响。目前常用的肺血管边界阻力模型有纯电阻模型、Windkessel模型、结构树模型<sup>[40-42]</sup>。然而,这些模型都没有考虑微循环的渗透特性。作为物质交换、组织液生成和回流的主要场所,在血流动力学研究中考虑肺微循环十分必要。多孔介质流出阻力模型接近真实毛细血管渗透特性,更适合于微循环血流动力学建模<sup>[11,43]</sup>。

## 4 血液特性

目前还没有一个通用的流体模型能够完整地描述心血管系统的血液流变学特性,不同的流体模型具有不同的拟合参数。计算模拟中,为了简化计算,常假定血液为不可压缩的牛顿流体。但这种假设只适合于剪切率大于 $100\text{ s}^{-1}$ 的大动脉内血流动力学模拟,对于剪切率小于 $100\text{ s}^{-1}$ 的小血管,非牛顿模型才能更好地反映血液的流变学特性。血液的非牛顿行为对速度剖面、流动分离、能量耗散以

及壁面剪切力(wall shear stress, WSS)等都有显著影响<sup>[44-45]</sup>。Cheng等<sup>[46]</sup>建立了Fontan循环的简化模型,比较牛顿流体和非牛顿流体假设下的肺循环血液流动特性,发现在这两种情况下,血流速度、流量、剪切应变和WSS等模拟结果存在显著差异。然而,目前对PH血流动力学模拟都是在牛顿流体假设条件下进行,尚不清楚非牛顿流体条件下血流动力学特性是否会发生较大变化。

## 5 流动形式

血液流动遵从一般流体,常用雷诺数判断其流动形式。在心血管系统定常管流中,大多数动脉都是层流状态。然而,随着心脏收缩和舒张,搏动性血流通过分叉或狭窄区,雷诺数增大超过某个临界值时,流体扰动被放大,从而导致湍流发生。PH发生发展过程中,肺血管发生重构,管腔狭窄,阻力增加。Teradad等<sup>[18]</sup>对5例PH患者和12例正常对照的肺动脉进行三维建模,并对收缩期和舒张期流线进行分析。结果表明,PH患者肺血管中形成明显的湍流,说明计算模拟中湍流模型更适合于肺血流动力学模拟。然而,目前病人特异性湍流模型的构建较难,还需进一步优化完善。

## 6 肺血流动力学参数

在PH研究中,多种量化的血流动力学参数可用于疾病的评估。综合目前文献报道,WSS、振荡剪切指数(oscillatory shear index, OSI)、脉搏波反射和能量损失与PH的发生发展密切相关。因此,这些血流动力学参数也成为众多研究者关注的焦点。

### 6.1 WSS

WSS由动脉内壁与血流之间的黏性摩擦产生,与应变速率和流速梯度有关,是评估肺血流动力学的重要参数。在健康人肺动脉中,平均WSS为170 mPa,局部异常的剪切力可影响内皮细胞形态和基因表达,与PH发生发展密切相关<sup>[13]</sup>,是目前血流动力学研究热点。Tang等<sup>[14]</sup>利用CFD技术对5例PH患者和5例正常对照进行研究,根据患者磁共振影像资料三维重建计算区域模型。结果显示,PH患者肺动脉直径增大,且有更多的畸形分支血管。在整个心动周期中,肺动脉近端WSS与对照组相比显著降低,约是正常对照组1/5。本课题组

利用CFD研究方法,对4例小儿先天性心脏病患儿肺血管血流动力学进行计算模拟。结果发现,与非PH患儿相比,PH患儿主肺动脉处WSS明显降低,且形成明显的涡流<sup>[12]</sup>。Kheyfets等<sup>[15]</sup>将计算得到的WSS整合到重建的肺血管内皮上以评估空间平均壁面切应力(spatially averaged wall shear stress, SAWSS)与右心室后负荷之间的关系,发现SAWSS与肺血管顺应性及阻力相关性较强。随着肺血管顺应性的降低和阻力的增加,SAWSS也明显降低,提示SAWSS可能是预测肺血管疾病进展和右室功能较好的指标,但还需要扩大样本量以开展进一步研究。

### 6.2 OSI

OSI反映局部WSS在1个心动周期中的瞬时变化,OSI=0~0.5,代表血液流动状态,是WSS时间波动的敏感指标,且和肺动脉压力呈正相关性<sup>[16]</sup>。单时间点的WSS并不能准确反映血流动力学的时间变化,故OSI是数值模拟中必不可少的血流动力学指标。Tang等<sup>[17]</sup>研究正常人在休息和运动状态下肺血流动力学指标,发现在运动时肺动脉近端WSS增高,OSI降低,以保护肺血管,维持正常循环血液流动。非基础生理状态下的血流动力学研究对于阐明疾病机制、诊断和评估治疗效果具有重要意义。Teradad等<sup>[18]</sup>对17例慢性阻塞性肺疾病患者肺血管血流动力学进行研究,其中5例伴继发肺动脉高压。结果显示,肺动脉高压患者肺动脉WSS降低的同时OSI升高。

### 6.3 脉搏波反射

心血管系统脉搏波可反映血管功能状态。目前常用一维建模方法研究生理和病理条件下循环系统中压力和血流波,以评估血流相关疾病严重程度及治疗后血管反应性。脉搏波反射来源于血管网材料和结构性能的不连续,其到达时间对血管特定部位压力脉冲的形成起着重要作用。脉搏波反射分析可提供正常和异常压力脉冲形成的潜在机制,揭示循环系统血管功能状态。Qureshi等<sup>[19]</sup>将半径大于50  $\mu\text{m}$ 肺循环动静脉同时纳入研究体系,分析3种不同类型PH在不同血管硬度和密度的情况下,其主肺动脉、右上肺静脉处压力和血流量在1个心动周期中的变化。结果表明,随着血管硬度的增加,PH患者主肺动脉处压力波峰升高,而血

流量变化不大。随着血管密度的增加,缺氧性肺疾病相关性 PH 患者主肺动脉处压力波峰、波谷和 mPAP 均显著增加,右上肺静脉处压力和流量波形振幅降低,波峰到达时间提早且发生相移。

#### 6.4 能量损失

循环系统中血液流动的能量主要来源于心室做功。当各种原因导致血流能量损失时,心室必须增加做功以补偿能量损失,故能量损失成为评估心室负荷和临床预后的一种新指标<sup>[20-21]</sup>。由于 PH 患者肺血管内形成明显涡流,以及肺血管顺应性降

低,导致收缩期肺血管存储的弹性能量降低,舒张期转移到肺循环系统的能量减少,引起大量能量损失<sup>[22]</sup>。因此,右心室必须做更多的功以维持肺循环系统的正常血液循环。Nagao 等<sup>[23]</sup>分析了 24 例慢性血栓栓塞性 PH 患者行肺动脉成形手术前后肺血管能量损失。结果显示,正常对照组、PH 组术前和术后能量损失百分比分别为 5%、39% 和 10%,PH 组术前肺动脉能量损失明显高于正常对照组,术后能量损失显著下降,且术前 mPAP 越高,主肺动脉和左肺动脉能量损失越高。

表 1 近几年发表的肺高压计算模拟研究相关文献

Tab.1 Relevant literature on computational simulation of pulmonary hypertension published in recent years

研究机构	文献	研究对象(样本量/例)	研究方法	主要结论
斯坦福大学	[32]	肺高压(15)	多尺度	随 PAP 增加,肺血管近端 WSS 逐渐降低,肺血管远端 WSS、OSI 逐渐升高,能量耗散增加
	[14]	肺动脉高压(5),正常对照(5)	三维	肺动脉高压患者近端肺动脉 WSS 降低
	[17]	正常人(6)	三维	运动状态下肺血管 WSS 明显增高,OSI 显著降低,能量耗散增加
上海交通大学医学院	[12]	先天性心脏病相关性肺高压(2),先天性心脏病不伴肺高压(2)	三维	肺高压患儿较非肺高压患儿近端肺动脉 WSS 明显降低,且肺血管内形成明显的涡流
德克萨斯大学	[28]	肺高压(1)	三维	通过与实验性粒子成像测速技术对比发现,计算流体动力学可准确模拟肺循环血流动力学特性
	[15]	肺动脉高压(20)	三维	SAWSS 与肺血管阻力、顺应性与波反射指数有较强相关性
贝勒医学院	[36]	肺高压(1)	多尺度	随着肺血管顺应性的增加,主肺动脉、肺小动脉和心室部位压力和流量曲线发生明显变化
科罗拉多大学	[26]	肺高压(115)	零维	右室-肺动脉环与心导管所测 PAP、CO、SV 有较强的相关性
	[38]	先天性心脏病相关性肺高压(2)	三维	先天性心脏病术后肺动脉近端 WSS 降低
格拉斯哥大学	[19]	肺高压(7)	一维	随着肺血管硬度和密度的增加,肺血管脉搏波发生显著变化

注:SAWSS(spatially averaged wall shear stress),空间平均壁面切应力;WSS(wall shear stress),壁面切应力;OSI(oscillatory shear index),振荡剪切指数;PAP(pulmonary arterial pressure),肺动脉压力;CO(cardiac output),心输出量;SV(stroke volume),每搏输出量

## 7 结论

CFD 作为一种无创手段,通过计算模拟方法对肺循环血流动力学特性进行分析。选取适当的数值模拟方法、边界条件、血液特性和流动形式,可获得精准的血流动力学参数,评估异常血液流动对血管损伤影响的微机制,揭示 PH 的病理生理过程。随着技术的不断提高和研究的不断深入,CFD 计算模拟通过与影像组学、人工智能等进行多学科、多技术结合,对大样本量进行分析、整合,开展多生理

因素耦合分析,将对揭示 PH 形成和发展机制发挥更大作用,也为减少术后并发症发生和个体化手术规划及诊疗提供更多信息。

## 参考文献:

- [1] SIMONNEAU G, MONTANI D, CELERMAJER DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1801913.
- [2] LANG RM, BADANO LP, MOR-AVI V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of

- Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 233-270.
- [ 3 ] SIESLACK AK, DZIALLAS P, NOLTE I, *et al.* Quantification of right ventricular volume in dogs: A comparative study between three-dimensional echocardiography and computed tomography with the reference method magnetic resonance imaging [J]. *BMC Vet Res*, 2014, 10: 242.
- [ 4 ] PETERSEN SE, AUNG N, SANGHVI MM, *et al.* Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in caucasians from the UK biobank population cohort [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1): 18.
- [ 5 ] 张华, 钱福涛, 黄锦江. 基于微循环模型的脑出血分析[J]. *医用生物力学*, 2018, 33(6): 509-514.  
 ZHANG H, QIAN FT, HUANG JJ. Analysis of cerebral hemorrhage based on microcirculation [J]. *J Med Biomech*, 2018, 33(6): 509-514.
- [ 6 ] 陈宇, 魏新, 张颖慈, 等. 基于计算流体力学的 Stanford B 型主动脉夹层血流动力学分析[J]. *医用生物力学*, 2018, 33(6): 490-495.  
 CHEN Y, WEI X, ZHANG YC, *et al.* Hemodynamic analysis of stanford type B aortic dissection based on computational fluid dynamics [J]. *J Med Biomech*, 2018, 33(6): 490-495.
- [ 7 ] TANG E, WEI ZA, WHITEHEAD KK, *et al.* Effect of fontan geometry on exercise haemodynamics and its potential implications [J]. *Heart*, 2017, 103(22): 1806-1812.
- [ 8 ] LIANG L, STEINMAN DA, BRINA O, *et al.* Towards the clinical utility of CFD for assessment of intracranial aneurysm rupture: A systematic review and novel parameter-ranking tool [J]. *J Neurointerv Surg*, 2018: 1-6.
- [ 9 ] SUN Q, LIU JL, QIAN Y, *et al.* Computational haemodynamic analysis of patient-specific virtual operations for total cavopulmonary connection with dual superior venae cavae [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 45(3): 564-569.
- [ 10 ] ZHANG WM, LIU JL, YAN Q, *et al.* Computational haemodynamic analysis of left pulmonary artery angulation effects on pulmonary blood flow [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 23(4): 519-525.
- [ 11 ] SUN Q, LIU JL, QIAN Y, *et al.* Using of porous portion to simulate pulmonary resistance in the computational fluid dynamic models of Fontan connection [J], *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2013: 481-484.
- [ 12 ] WANG LP, ZHANG MJ, CHEN X, *et al.* Hemodynamic analysis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: A numerical study of patient-specific models [C]//*Proceedings of 11<sup>th</sup> International Congress on Image and Signal Processing, BioMedical Engineering and Informatics (CISP-BMEI)*. Beijing: [s.n.], 2018: 1-5.
- [ 13 ] DEPAOLA N, GIMBRONE MA, DAVIES PF, *et al.* Vascular endothelium responds to fluid shear stress gradients [J]. *Arterioscler Thromb*, 1992, 12(11): 1254-1257.
- [ 14 ] TANG BT, PICKARD SS, CHAN FP, *et al.* Wall shear stress is decreased in the pulmonary arteries of patients with pulmonary arterial hypertension: An image-based, computational fluid dynamics study [J]. *Pulm Circ*, 2012, 2(4): 470-476.
- [ 15 ] KHEYFETS V, THIRUGNANASAMBANDAM M, RIOS L, *et al.* The role of wall shear stress in the assessment of right ventricle hydraulic workload [J]. *Pulm Circ*, 2015, 5(1): 90-100.
- [ 16 ] BOGREN HG, KLIPSTEIN RH, MOHIADDIN RH, *et al.* Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: A magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Am Heart J*, 1989, 118(5 Pt 1): 990-999.
- [ 17 ] TANG BT, FONTE TA, CHAN FP, *et al.* Three-dimensional hemodynamics in the human pulmonary arteries under resting and exercise conditions [J]. *Ann Biomed Eng*, 2011, 39(1): 347-358.
- [ 18 ] TERADA M, TAKEHARA Y, ISODA H, *et al.* Low WSS and high OSI measured by 3D cine PC MRI reflect high pulmonary artery pressures in suspected secondary pulmonary arterial hypertension [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2016, 15(2): 193-202.
- [ 19 ] QURESHI MU, VAUGHAN GD, SAINSBURY C, *et al.* Numerical simulation of blood flow and pressure drop in the pulmonary arterial and venous circulation [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2014, 13(5): 1137-1154.
- [ 20 ] BAHLMANN E, GERDTS E, CRAMARIUC D, *et al.* Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis [J]. *Circulation*, 2013, 127(10): 1149-1156.
- [ 21 ] GARCIA D, PIBAROT P, DUMESNIL JG, *et al.* Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept [J]. *Circulation*, 2000, 101(7): 765-771.
- [ 22 ] REITER G, REITER U, KOVACS G, *et al.* Magnetic resonance-derived 3-dimensional blood flow patterns in the main pulmonary artery as a marker of pulmonary hypertension and a measure of elevated mean pulmonary arterial pressure [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2008, 1(1): 23-30.
- [ 23 ] NAGAO M, YAMASAKI Y, ABE K, *et al.* Energy efficiency and pulmonary artery flow after balloon pulmonary angioplasty for inoperable, chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Analysis by phase-contrast MRI [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 87: 99-104.
- [ 24 ] RABINOVITCH M. Molecular pathogenesis of pulmonary

- arterial hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4306-4313.
- [25] SHI Y, LAWFOR D P, HOSE R. Review of zero-D and 1-D models of blood flow in the cardiovascular system [J]. *Biomed Eng Online*, 2011, 10: 33.
- [26] KHEYFETS VO, DUNNING J, TRUONG U, *et al.* A zero-dimensional model and protocol for simulating patient-specific pulmonary hemodynamics from limited clinical data [J]. *J Biomech Eng*, 2016, 138(12): 1210011-1210018.
- [27] GRINBERG L, ANOR T, CHEEVER E, *et al.* Simulation of the human intracranial arterial tree [J]. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2009, 367(1896): 2371-2386.
- [28] BORDONES AD, LEROUX M, KHEYFETS VO, *et al.* Computational fluid dynamics modeling of the human pulmonary arteries with experimental validation [J]. *Ann Biomed Eng*, 2018, 46(9): 1309-1324.
- [29] SCHAFFER M, KHEYFETS VO, SCHROEDER JD, *et al.* Main pulmonary arterial wall shear stress correlates with invasive hemodynamics and stiffness in pulmonary hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2016, 6(1): 37-45.
- [30] GRINBERG L, CHEEVER E, ANOR T, *et al.* Modeling blood flow circulation in intracranial arterial networks: A comparative 3D/1D simulation study [J]. *Ann Biomed Eng*, 2011, 39(1): 297-309.
- [31] MOORE SM, MOORHEAD KT, Chase JG, *et al.* One-dimensional and three-dimensional models of cerebrovascular flow [J]. *J Biomech Eng*, 2005, 127(3): 440-449.
- [32] YANG W, DONG M, RABINOVITCH M, *et al.* Evolution of hemodynamic forces in the pulmonary tree with progressively worsening pulmonary arterial hypertension in pediatric patients [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2019, 18(3): 779-796.
- [33] KUNG E, PENNATI G, MIGLIAVACCA F, *et al.* A simulation protocol for exercise physiology in Fontan patients using a closed loop lumped-parameter model [J]. *J Biomech Eng*, 2014, 136(8): 0810071-0810074.
- [34] CORSINI C, BAKER C, KUNG E, *et al.* An integrated approach to patient-specific predictive modeling for single ventricle heart palliation [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2014, 17(14): 1572-1589.
- [35] MIGLIAVACCA F, BALOSSINO R, PENNATI G, *et al.* Multiscale modelling in biofluidynamics: Application to reconstructive paediatric cardiac surgery [J]. *J Biomech*, 2006, 39(6): 1010-1020.
- [36] ACOSTA S, PUELZ C, RIVIERE B, *et al.* Cardiovascular mechanics in the early stages of pulmonary hypertension: A computational study [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2017, 16(6): 2093-2112.
- [37] PERKTOLD K, RAPPITSCH G. Computer simulation of local blood flow and vessel mechanics in a compliant carotid artery bifurcation model [J]. *J Biomech*, 1995, 28(7): 845-856.
- [38] HUNTER KS, LANNING CJ, CHEN SY, *et al.* Simulations of congenital septal defect closure and reactivity testing in patient-specific models of the pediatric pulmonary vasculature: A 3D numerical study with fluid-structure interaction [J]. *J Biomech Eng*, 2006, 128(4): 564-572.
- [39] BOUTSIANIS E, GUPTA S, BOOMSMA K, *et al.* Boundary conditions by Schwarz-Christoffel mapping in anatomically accurate hemodynamics [J]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36(12): 2068-2084.
- [40] GRINBERG L, KARNIADAKIS GE. Outflow boundary conditions for arterial networks with multiple outlets [J]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36(9): 1496-1514.
- [41] OLUFSEN MS. Structured tree outflow condition for blood flow in larger systemic arteries [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(1 Pt 2): H257-68.
- [42] KUNG EO, TAYLOR CA. Development of a physical windkessel module to recreate *in-vivo* vascular flow impedance for *in-vitro* experiments [J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2011, 2(1): 2-14.
- [43] 刘桂梅, 潘友联, 付文字, 等. 主动脉瓣部分关闭和完全开放的有限元分析[J]. *医用生物力学*, 2018, 33(2): 95-100.
- LIU GM, PAN YL, FU WY, *et al.* Finite element analysis on partially closed and fully opened aortic valve [J]. *J Med Biomech*, 2018, 33(2): 95-100.
- [44] SRIRAM KM, INTAGLIETTA M, TARTAKOVSKY DM. Non-Newtonian flow of blood in arterioles: Consequences for wall shear stress measurements [J]. *Microcirculation*, 2014, 21(7): 628-639.
- [45] HE F, HUA L, GAO LJ. A seepage outlet boundary condition in hemodynamics modeling [J]. *Biomed Tech*, 2017, 62(5): 521-527.
- [46] CHENG AL, PAHLEVAN NM, RINDERKNECHT DG, *et al.* Experimental investigation of the effect of non-Newtonian behavior of blood flow in the fontan circulation [J]. *Eur J Mech B Fluids*, 2018, 68: 184-192.