

文章编号:1004-7220(2022)01-0105-07

髂静脉狭窄导致侧支循环与下肢深静脉血栓关联的血流动力学研究

江旭东¹, 许天泽², 孙莉莉¹, 李晓强^{1,2*}, 吴鹏^{3*}

(1. 苏州大学附属第二医院 血管外科, 江苏 苏州 215006; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 血管外科, 南京 210009;
3. 苏州大学 机电工程学院, 人工器官研究所, 江苏 苏州 215131)

摘要:目的 探索髂静脉狭窄 (iliac vein compression syndrome, IVCS) 导致侧支循环建立与下肢深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 形成之间的关联。方法 考虑不同侧支类型与侧支截面积, 建立下腔-髂静脉的 IVCS 理想三维血管模型, 并根据影像学数据重建患者髂静脉模型; 基于计算流体力学, 运用血液淤滞模型, 研究血液滞留与侧支类型及截面积的关系, 探索与血栓形成的关联。结果 各理想模型远心端壁面剪切应力 (wall shear stress, WSS) 为 0.3 Pa。经 4 个周期的计算, 腰升型和盆腔型模型的残留血液集中在狭窄处及狭窄远心端, 旧血液体积分数 (old blood volume fraction, OBVF) 随不同侧支截面积而变化, 分别为 5%~90% 和 70%~80%; 共存型模型相应部位 OBVF 均在 80% 以上。IVCS 患者重建模型远心端 WSS 为 0.9 Pa, 远心端 OBVF 为 51.5%。结论 狭窄处及远心端为血液淤滞最严重部位, 与下肢深静脉血栓形成关联也越大。侧支截面积越大, 血液滞留程度越严重; 共存型模型血液滞留程度比腰升型与盆腔型严重。

关键词: 下肢深静脉血栓形成; 髂静脉狭窄; 侧支循环; 计算流体力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.01.016

Hemodynamic Study on the Relationship Between Collateral Circulation Caused by Iliac Vein Compression and Deep Venous Thrombosis

JIANG Xudong¹, XU Tianze², SUN Lili¹, LI Xiaoqiang^{1,2*}, WU Peng^{3*}

(1. Department of Vascular Surgery, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China; 2. Department of Vascular Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210009, China; 3. Artificial Organ Technology Laboratory, School of Mechanical and Electric Engineering, Soochow University, Suzhou 215131, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the establishment of collateral circulation caused by iliac vein compression syndrom (IVCS) and the deep venous thrombosis (DVT). **Methods** Different types of ideal collateral circulation models and IVCS patient-specific models were numerically simulated using computational fluid dynamics (CFD) in combination with the blood stasis model. The relationship between blood retention and collateral types and cross-sectional area was studied, and the relationship with thrombosis was explored.

收稿日期:2021-01-11; 修回日期:2021-03-03

基金项目:国家自然科学基金项目(82070496, 81770483, 12072216, M-0231)

通信作者:李晓强,教授,E-mail:flytsg@126.com;吴鹏,副教授,E-mail:pwu@suda.edu.cn

* 为共同通信作者

Results Wall shear stress (WSS) at the distal end part of each ideal model was 0.3 Pa. After four cardiac cycles, the residual blood stayed at the stenosis and the distal end part for the lumbar ascending and pelvic type models, the old blood volume fraction (OBVF) varied with collateral cross-sectional areas, ranging from 5% -90% and 70% -80%, respectively. The OBVF of the coexistence model was above 80%. The WSS at the distal end part of the patient-specific model was 0.9 Pa, and the OBVF at the distal end part was 51.5%. **Conclusions** The stenosis and the distal end part are most prone to blood stasis, and closely related with DVT. The larger the collateral cross-sectional area, the more serious the blood stagnation. Blood stagnation of the coexistence model is higher compared with the model with lumbar ascending type and pelvic type.

Key words: deep venous thrombosis (DVT); iliac vein compression syndrome (IVCS); collateral circulation; computational fluid dynamics (CFD)

下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是多种原因导致的下肢静脉血管内血液异常凝结,会阻塞相应血管,导致静脉回流受阻。如治疗不及时,会继发严重的下肢静脉疾病,如下肢静脉曲张、色素沉着、慢性经久不愈的溃疡等^[1-2]。髂静脉狭窄(ilic vein compression syndrome, IVCS)被认为是DVT最常见的继发危险因素,也是其发生的解剖学基础和血栓复发的重要因素^[3-4]。众所周知,血栓形成三要素包括血流淤滞、血管内皮受损以及血液的高凝状态。目前关于IVCS导致DVT的机制研究均将重点放在内皮损伤上^[5-7]。本文认为,IVCS所致血流动力学改变中,血流紊乱淤滞也是血栓形成的原因之一。根据临床经验,形成DVT的IVCS患者大多伴有侧支循环产生以及同侧髂内静脉扩张。因此,有理由认为IVCS导致的侧支循环与髂内静脉扩张与DVT具有某种关联性。近年来,研究者基于医学影像利用计算流体动力学(computational fluid dynamics, CFD)方法对人体循环系统中血流动力学及血栓形成风险进行精确的评估^[8-10]。壁面剪切应力(wall shear stress, WSS)一直以来都被认为是预测血栓形成可能性的重要血流动力学参数,一般认为,低WSS区域趋于形成血栓^[11]。本文基于理想血管模型和IVCS患者临床影像学数据,运用CFD中的血液淤滞模型,研究侧支种类、侧支截面积对相关位置的血流动力学的影响;初步建立侧支循环与DVT之间的关联,为后续相关实验和IVCS所致DVT的机制研究提供一定参考。

1 材料与方法

1.1 模型建立

理想血管模型是指在3D建模软件中以一定的

截面积和角度构建血管3D模型。本文所用理想模型参考文献[12],在原有模型的基础在距离左髂静脉入口处15 mm处设置中央型狭窄,狭窄程度设置为50%,流速为147.4 mm/s[见图1(a)]。

在位于狭窄远心端30 mm处,垂直于左髂静脉设置侧支血管。按照侧支类型及侧支截面积建立不同的侧支模型:①按侧支类型,将侧支模型分为腰升型(侧支开口于左髂静脉右上方)、盆腔型(侧支开口于左髂静脉右下方)、共存型(腰升型与盆腔型侧支共同存在于左髂静脉)。值得注意的是,IVCS患者髂内静脉往往扩张,血流经髂内静脉流出至对侧回流,故盆腔型模型实则为扩张的髂内静脉与盆腔型侧支综合考虑;②按侧支截面积占左髂静脉截面积比例(30%、50%、70%),建立3组不同侧支截面积的侧支模型[见图1(b)]。

另外,选取从南京大学医学院附属鼓楼医院获得的1名IVCS患者深静脉造影(computed tomography venography, CTV)数据。由于本文纯粹是观察性和回顾性研究,并采用匿名数据,故此项研究没有告知患者以获得患者的同意。运用患者CTV数据在软件Mimics 20.0中进行下腔静脉-左髂股静脉段三维重建。右髂静脉只保留与下腔静脉交汇部位,并作延长。该患者髂内静脉扩张明显,血液已由髂内静脉流入对侧回流,故对左髂静脉保留髂内静脉与髂外静脉部分。该患者为中央型狭窄,狭窄程度为65%,髂内静脉截面积占比髂总静脉30%,类似于侧支截面积占比30%的盆腔型理想模型[见图1(c)]。将狭窄处与远心端单独划分,以便独立分析。

1.2 CFD数值模拟

1.2.1 血液淤滞模型 本文采用血流瘀滞模型模

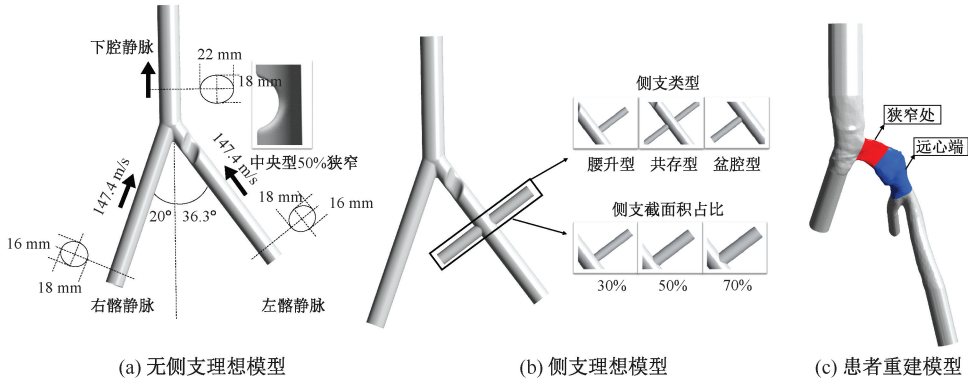


图1 模型示意图

Fig.1 Schematic diagrams of the models (a) Ideal model without collaterals, (b) Ideal models with collaterals, (c) Patient-specific IVCS model

拟血液的冲刷和停滞过程^[13]。选择1个时间点作为充分发展的血流动力学流场。在此时间点之后,入口处的物质被定义为1个新的阶段(或“新血液”),在计算域中与已有的血液(或“旧血液”)具有相同的物理特性,如密度和黏度。采用流体体积(volume of fluid, VOF)表面跟踪技术求解两相血流动力学场,随着时间的推移,可以得到不同时刻新旧血液相的体积分数,继而获得残余旧血的位置,并确定血液淤滞的程度和范围^[14]。

1.2.2 网格划分 IVCS所引发的DVT好发于狭窄处及狭窄的上游(即远心端)部位。因此,为分析不同位置血流滞留情况,将理想模型的计算域按图2所示划分。将右髂静脉和左髂静脉入口设置为进口,将下腔静脉和各侧支出口设置为出口,各进出口都做相应延长处理,以获取稳定的流动。使用商业软件ANSYS Meshing(ANSYS公司,美国)生成非结构网格。对侧支截面积占比30%的腰升型模型设置3种不同尺寸的网格,网格数分别为149万、302万和601万,以作网格无关性研究。将最终选取的网格尺寸运用于各理想模型及IVCS重建模型。本文采用的计算网格在壁面处均有5层网格,以正确解析边界层。IVCS患者重建模型中,将右髂静脉和左髂外静脉进口设置为入口,髂内静脉和下腔静脉出口作为出口,对此模型同样在出入口做延长,网格尺度与生长率与理想模型相同,总网格数约为500万。

1.2.3 计算设置 本研究中,设置血管壁为刚性,无滑动边界。新旧血液均为不可压缩层流牛顿流

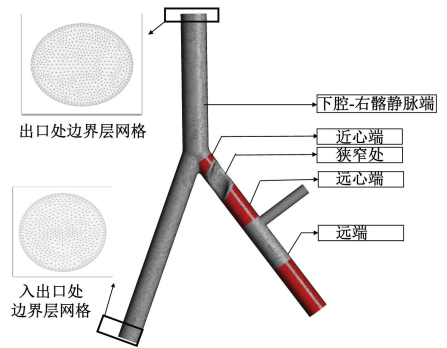


图2 理想模型流体域及网格

Fig.2 Fluid domain and mesh of the ideal model

体,密度为 1055 kg/m^3 ,动力黏度为 $3.5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 。所有理想模型入口均采用速度边界条件,速度基于文献[11]中的数据。IVCS患者重建模型将髂内静脉和下腔静脉作为出口,各进口采用恒定速度作为速度边界条件,流速由B超测得,其中右髂静脉为 0.198 m/s ,髂外静脉为 0.159 m/s 。两类模型出口均采用零压出口。使用商用软件ANSYS Fluent(ANSYS公司,美国)对所有模型进行数值模拟。先以稳态求解各位置WSS,后采用VOF方法求解两相流,以模拟血流瘀滞。计算周期设置为 1 s ,监测新血液和旧血液的体积分数随时间的变化。

2 结果

2.1 网格无关性研究结果

对侧支截面积占比30%的腰升型模型设置3种不同尺寸的网格,分别统计稳态计算1000步后狭窄处WSS。当网格数分别为149万、302万、601万

时,对应 WSS 分别为 773.2、782.7、787.9 kPa。其中,后两者相差不到 1%,前两者相差超过 1%,考虑到计算的精确性以及时间成本,故选择 302 万网格的尺寸进行计算。

2.2 WSS 结果

由各理想模型的 WSS 分布可知,所有模型的狭窄段和狭窄下游部分(近心端)均出现不同程度 WSS 增高的现象;而狭窄上游与侧支之间的区域(远心端)WSS 则相对较低[见图 3(a)]。共存型模型狭窄处和狭窄下游近心端 WSS 要明显低于腰升型和盆腔型,而盆腔型 WSS 略大于腰升型,总体区

别不大。随着侧支截面积的逐渐增大,狭窄处 WSS 逐渐降低,近心端 WSS 与狭窄处有着同样的规律,但下降趋势小于狭窄处。然而,远心端 WSS 没有明显的变化,在各组中均处于相对较低的状态,在 0.3 Pa 左右[见图 3(b)]。IVCS 患者重建模型结果与理想模型相似,在髂静脉狭窄处 WSS 较大,达到 3.1 Pa,高于左髂平均 WSS(1.2 Pa),而远心端则为 0.9 Pa,小于平均 WSS[见图 3(c)]。

综上所述,狭窄及其下游的高剪切力状态随侧支截面积增大而缓解。狭窄与侧支之间区域(远心端)为低剪切力区域,各模型之间远心端 WSS 区别不大。

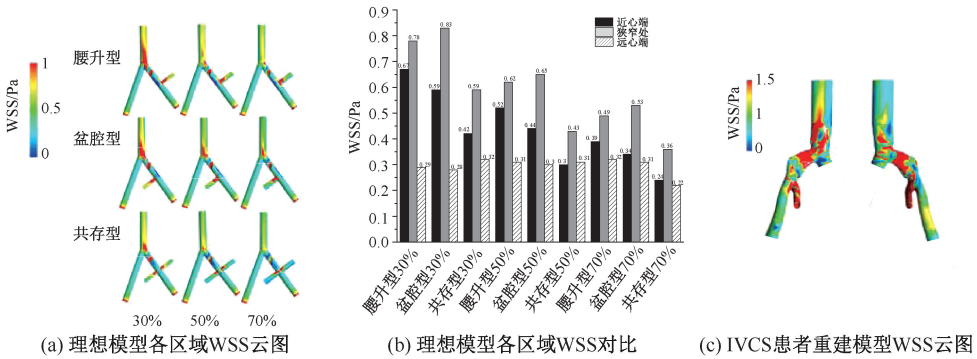


图3 壁面剪切应力结果

Fig.3 WSS results (a) WSS contours in different regions of the ideal models, (b) Comparison of WSS in different regions of the ideal models, (c) WSS contours of the patient-specific IVCS model

2.3 血液淤滞预测结果

图4显示了预测的前4个心动周期的旧血液体积分数(old blood volume fraction, OBVF)。图4中,红色部分代表旧血液,OBVF越大,表明相应位置血流滞留最严重,每张小图从左至右依次代表计算时刻1、2、3、4 s时的OBVF。所有理想模型均自第3周期

开始出现狭窄处和远心端的高OBVF现象。盆腔型和腰升型模型在侧支截面积占比30%时,第4周期狭窄处OBVF已经趋近于0;侧支面积占比50%、70%时,第4周期狭窄处与远心端均维持高OBVF状态。对于共存型模型,侧支面积占比30%以上时,第4周期狭窄处和远心端就已出现明显的血液滞留。

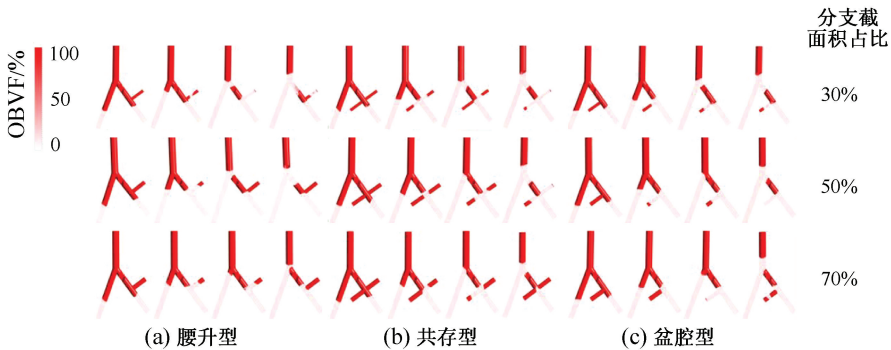


图4 理想模型各时刻旧血液体积分数云图

Fig.4 OBVF contours of the ideal model at different time instances (a) Lumbar ascending type, (b) Coexistence type, (c) Pelvic type

为探明不同侧支种类和不同侧支面积对血流滞留的影响,对各模型狭窄处和远心端 OBVF 随时间的变化进行统计(见表 1)。随着时间的推移,各模型 OBVF 总体呈下降趋势。在远心端,前两个周期,各模型 OBVF 差别不大,从第 3 周期开始,各类模型随着侧支面积占比增加,OBVF 逐渐增大,其中盆腔型和腰升型的区别不大。而在相同侧支截面积的情况下,共存型模型 OBVF 均

大于其他两种类型模型,说明共存型模型远心端血液滞留现象更为严重。在侧支截面积占比 30%、50% 时,狭窄处血液滞留的差异几乎与远心端相同,各时刻狭窄处的 OBVF 值普遍低于相应模型远心端,说明狭窄处的血液滞留情况没有远心端明显。但在侧支截面积占比 70% 时,3 种模型狭窄处 OBVF 几乎相同,且腰升型和盆腔型狭窄处 OBVF 要大于远心端。

表 1 远心端和狭窄处各时刻 OBVF

Tab.1 OBVF of the distal end part and the stenosis part at different time instances

单位:%

侧枝种类	侧支截面积 占比/%	远心端				狭窄处			
		1 s	2 s	3 s	4 s	1 s	2 s	3 s	4 s
腰升型	30	99.3	92.3	81.8	77.8	99.8	97.3	66.4	5.3
	50	99.1	91.1	89.5	84.2	98.6	95.5	74.1	8.8
	70	99.2	91.0	84.6	79.4	100.0	98.5	95.3	93.7
盆腔型	30	99.3	91.9	82.3	76.1	99.7	97.7	62.8	7.2
	50	99.2	88.7	84.5	82.6	99.2	98.2	88.8	55.4
	70	98.5	96.3	86.2	80.1	99.4	97.6	96.3	94.9
共存型	30	99.7	98.6	93.1	90.8	99.7	98.6	93.1	80.8
	50	99.6	98.8	96.1	95.3	99.8	99.7	99.3	85.5
	70	99.7	99.6	99.4	98.9	99.6	99.5	99.2	96.0

综上所述,左髂静脉狭窄处与远心端血液滞留现象最为明显,与临床实际血栓形成的好发部位相吻合。血液滞留是血栓形成的重要因素,相较传统血流动力学参数,血液瘀滞模型能更好地和血栓形成位置建立关联。随着侧支截面积占比增加,对应时刻的 OBVF 也越大,所有理想模型在第 4 周期均会出现狭窄处和远心端的血液滞留。在侧支截面积占比 30%、50% 时,共存型模型血液滞留程度要大于其他两种类型模型,且模型远心端血液滞留程度大于狭窄处。在侧支截面积占比 70% 时,盆腔型和腰升型模型在第 4 周期狭窄处血液滞留程度与共存型模型大致相同,且大于远心端。

在 IVCS 患者重建模型中,发现了相同的现象。考虑到入口速度和几何与理想模型的差别,故在计算 16 个周期后,狭窄处和远心端部位均出现不同程度的血液滞留现象。从图 5 可知,随着时间的推移,OBVF 逐渐减低,血液主要滞留于狭窄处和远心端。在第 16 s,远心端 OBVF 为 51.5%,而狭窄处 OBVF 已经趋近于 0。此重建模型相比于侧支截面积占比 30% 的盆腔型理想模型,血液滞留位置和规律具有较高的相似性。当冲刷时间为 4、8、12、16 s

时,狭窄处 OBVF 分别为 99.7%、77.2%、51.7%、0.1%,远心端 OBVF 分别为 99.7%、96.9%、92.8%、51.5%。

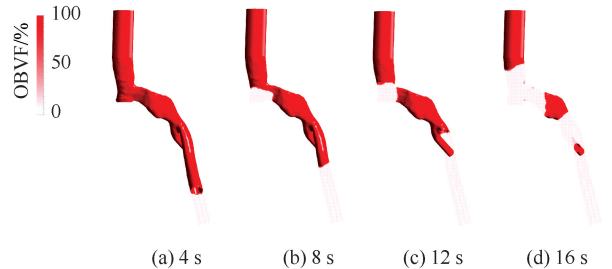


图 5 IVCS 患者重建模型各时刻旧血液体积分数云图

Fig.5 OBVF contours of the patient-specific IVCS model at different time instances (a) 4 s, (b) 8 s, (c) 12 s, (d) 16 s

3 讨论与结论

动脉系统内(主动脉夹层和冠状动脉为主)血栓形成的血流动力学研究已经相对成熟。然而,由于静脉的特性与动脉具有较大差别,静脉壁的顺应性高,静脉血流速度慢、受体位、运动等因素的影响较大,静脉内皮细胞的理化性质也与动脉内皮细胞不尽相同,笼统地将评估动脉系统中血栓形成的方法

运用于静脉系统中,可能并不准确。在下腔静脉滤器置入后的血流动力学研究中,普遍认为低应力的区域易于形成血栓^[15]。在1例啮齿动物模型中,研究者采用下腔静脉结扎的方法形成静脉血栓,产生静脉高压和剪切应力增高,认为血栓的形成与快速发生的静脉壁炎症反应有关^[16];另一项研究认为,静脉瓣膜处存在高震荡剪应力,从而促进血栓的发生,由此说明静脉系统内WSS增高,降低或是存在较大改变均与血栓形成有关^[17]。静脉系统中只以WSS作为评估血栓形成的标准并不可靠。本文结果表明,远心端WSS在各组模型中均没有明显区别,无法凭借WSS来区别各种模型对血栓生成的影响。本文采用血液淤滞模型预测血液瘀滞,可追踪残留血液的时空分布,创新性地从血流淤滞角度来描述血栓的形成,从而避免因动静脉理化性质不同而对研究结果可靠性产生影响。本文将理想模型和IVCS患者重建模型相比较,在血液停滞的位置和程度上出现了高度的相似性,进一步加大了该模型预测血液停滞与血栓形成的准确性。

此外,本文从侧支循环建立这一角度研究IVCS所致的DVT形成,为该疾病的机制研究提供一种新思路与方向,也为后续研究奠定一定基础。然而,本研究的局限性如下:从建模角度,理想模型并没有考虑侧支角度的影响,所有侧支均与髂静脉垂直;侧支截面积占比30%~70%的取法也没有切实的临床依据。理想模型也未考虑血管中心线是否在同一平面。从数值模拟参数设置的角度,没有考虑血液的非牛顿特性,并且静脉的顺应性较好,将血管壁设置为刚性其实并不够准确。此外,出口边界条件设置为零压,也会对计算结果产生一定的影响。随着临床检测手段的进步,相信此类问题能得到很好的解决。上述不足在今后的研究中均有待进一步改善。

综上所述,本文从血流动力学角度,预测不同程度的侧支循环建立对IVCS患者狭窄处和狭窄远心端DVT形成的影响。采用血液瘀滞模型预测血液瘀滞的位置和程度,在理想模型中,血液易于滞留于狭窄处和狭窄远心端的部位,与临床实际的DVT好发部位相吻合。IVCS患者重建模型的数值模拟结果与理想模型相似。在侧支截面积占比30%、50%时,侧支截面积越大,血液滞留程度越严

重,远心端血液滞留程度大于狭窄处。共存型模型相同情况下各位置血液滞留程度要比腰升型与盆腔型严重,与DVT形成关联也越大。当侧支截面积占比70%时,3种模型狭窄处血液滞留程度大致相同,且腰升型和盆腔型模型狭窄处血液滞留比远心端更明显。血液淤滞模型的预测结果相比于传统的血流动力学参数(如WSS)更加直观可靠。

参考文献:

- [1] PRANDONI P. Healthcare burden associated with the post-thrombotic syndrome and potential impact of the new oral anticoagulants [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88(3): 185-94.
- [2] BECKMAN MG, HOOPER WC, Critchley SE, *et al*. Venous thromboembolism: A public health concern [J]. *Am J Prev Med*, 2010, 38(4 Suppl): S495-S501.
- [3] KIM MR, KWAK Y, JUNG S, *et al*. Deep venous thrombosis caused by iliac vein compression syndrome [J]. *Ann Emerg Med*, 2004, 44(4s): S16-S16.
- [4] VEDANTHAM S, SISTA AK, KLEIN SJ, *et al*. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25(9): 1317-1325.
- [5] MAY R, THURNER J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins [J]. *Angiology*, 1957, 8(5): 419.
- [6] NEGUS D, FLETCHER EW, COCKETT FB, *et al*. Compression and band formation at the mouth of the left common iliac vein [J]. *Br J Surg*, 2010, 55(5): 369-374.
- [7] HONG L, DU X, YOU T, *et al*. Reciprocal enhancement of thrombosis by endothelial-to-mesenchymal transition induced by iliac vein compression [J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116659.
- [8] 丛梦杨, 赵慧慧, 许星明, 等. 右冠状动脉起源于左冠状窦的血流动力学分析[J]. *医用生物力学*, 2020, 35(3): 284-288. CONG MY, ZHANG HH, XU XM, *et al*. Hemodynamic analysis on anomalous origin of the right coronary artery from the left coronary artery sinus [J]. *J Med Biomech*, 2020, 35(3): 284-288.
- [9] 吴鹏, 戴伟峰, 高琪. 基于血流动力学模拟的心耳内血栓形成风险评估[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(S1): 76-77. WU P, DAI WF, GAO Q. Risk evaluation of auricular thrombosis based on hemodynamic simulation [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(S1): 76-77.
- [10] 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.
- [11] TEDALDI E, MONTANARI C, AYCOCK KI, *et al.* An experimental and computational study of the inferior vena cava hemodynamics under respiratory-induced collapse of the infrarenal IVC [J]. *Med Eng Phys*, 2018, 54(4): 44-55.
- [12] RAHBAR E, MORI D, MOORE JE. Three-dimensional analysis of flow disturbances caused by clots in inferior vena cava filters [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2011, 22(6): 835-842.
- [13] DAI WF, WU P, LIU GM. A two-phase flow approach for modeling blood stasis and estimating the thrombosis potential of a ventricular assist device [J]. *Int J Artif Organs*, 2020, 5: 039139882097540.
- [14] FERZIGER JH, PERIC M, *Computational methods for fluid dynamics* [M]. Berlin: Springer, 2002.
- [15] CRAVEN BA, AYCOCK KI, MANNING KB. Steady flow in a patient-averaged inferior vena cava. Part II: computational fluid dynamics verification and validation [J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2018, 9(4): 654-673.
- [16] CHIU JJ, CHIEN S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: Pathophysiological basis and clinical perspectives [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-87.
- [17] WELSH JD, HOOFNAGLE MH, BAMEZAI S, *et al.* Hemodynamic regulation of perivalvular endothelial gene expression prevents deep venous thrombosis [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(12): 5489-5500.