

文章编号: 1004-7220(2022)01-0192-05

计算模拟血栓形成研究进展

曹洪帅^{1,2}, 蔺嫦燕^{1,2}

(1. 首都医科大学 附属北京安贞医院, 北京市心肺血管病研究所, 北京 100029;

2. 首都医科大学 临床生物力学应用基础研究北京市重点实验室, 北京 100069)

摘要: 血栓形成是机体受到某些物理和化学刺激后血小板黏附聚集或血液凝固的过程。目前使用基础实验研究和计算模拟了解血栓形成已成为研究热点。血栓形成的复杂过程导致计算模拟建模非常困难,但计算模型的开发仍取得很大进展。目前已开发出多种血栓形成的计算模型,包括基于普通微分方程的凝血模型、基于有限元分析的数学模型、格子-玻尔兹曼方法模型、平滑粒子动力学方法模型等,每种模型都有其优点和缺点。本文不仅解释了血栓形成过程的生理机制,并对模拟血栓形成的模型进行系统梳理和评价,概述计算模拟的局限性和未来的应用前景。

关键词: 血栓; 计算模拟; 数学模型; 有限元分析

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.01.030

Research Progress in Computational Simulation of Thrombosis

CAO Hongshuai^{1,2}, LIN Changyan^{1,2}

(1. Beijing Institute of Heart Lung and Vascular Disease, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Beijing Key Laboratory of Applied Basic Research of Clinical Biomechanics, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: Thrombosis is the process of platelet adhesion and aggregation or blood coagulation after the body is subjected to certain physical and chemical stimuli. At present, the use of basic experimental research and computational simulation to understand thrombosis has become a research hotspot. The complex process of thrombosis makes computational modeling very difficult, but the development of calculation models has still made great progress. At present, a variety of calculation models for thrombosis have been developed, including coagulation models based on ordinary differential equations, mathematical models based on finite element analysis, Lattice-Boltzmann method models, smooth particle dynamics method models, etc. Each model has its advantages and disadvantages. In this review, the physiological mechanism of thrombosis was explained, the models for simulating thrombosis were also systematically sorted out and evaluated, and the limitations of computational simulation and future application prospects were summarized as well.

Key words: thrombus; computational simulation; mathematical model; finite element analysis

人体组织损伤后为防止失血过多而激活体内凝血系统,导致血小板聚集和血液凝固,此生理过程的执行具有重要的保护作用。然而凝血系统也可能被异常激活(如药物、同型半胱氨酸的异常表达等)导

致循环系统血栓形成,这也是引发心脏病和中风的关键因素^[1-2]。凝血系统的激活过程非常复杂,它结合了两种相互依赖的机制,一种由血小板活化介导,另一种是复杂的生化级联反应,最终将导致血液从液体

收稿日期:2021-02-03; 修回日期:2021-04-06

基金项目:首医生物力学重点实验室开放课题

通信作者:蔺嫦燕,教授,博士生导师,E-mail: llbl@sina.com

转变为固体凝块。血小板功能活化包括细胞黏附、聚集和释放;生物化学级联反应引发凝血涉及多个催化步骤,最终导致纤维蛋白原转变为纤维蛋白,这些过程相互依赖、相互影响。近几十年来,人们对该系统的知识有了突破性的认识,然而对于血栓认识不足仍然是世界上主要的直接死亡原因。从败血症到癌症,从中风到心肌梗死,从怀孕到创伤,各种出血性和血栓性并发症与多种疾病相关,血栓形成在病理生理学发展中发挥重要作用。

建模是理解复杂事物的方法之一,无论是实验模型还是计算模型。实际上,近年来数学和计算机模型已经越来越多地用于解决生物学问题。关于“生物医学数学建模”、“计算系统生物学”、“虚拟细胞”、“药代动力学/药效学模型”和类似主题的研究激增。这些研究介绍了各种模型的建立,例如“综合模型”、“多尺度模型”、“完全三维模型”等。虽然学者们对血小板及其形成聚集体的生物学、物理或化学方面已有相当多的了解,但其详细的生化反应过程目前还没有被全面描述;同时,虽然知道其存在物理和数学约束,使这些模型很难计算^[3]。例如,尽管已知黏附可变形血细胞的三维详细模型,但通常需要花费数周的超级计算机时间来模拟血小板和红血球参与的实际生活中几秒钟的血小板黏附过程。因此,目前模型一般专注于止血的某些方面(例如体外凝血或血小板黏附),或使用简化的规律来掌握总体系统动力学。本文对血小板聚集形成血栓的生理机制和建模方法现状进行综述。

1 血小板黏附、激活和聚集的生理机制

1.1 血小板在内皮下的黏附

在生理条件下,血小板在血液中循环以维持血管内的血液成分。血小板在血管完整度受损条件下(如粥样硬化斑块破裂)活化并聚集,在受损部位形成血栓。血小板黏附至内皮下的前提条件是血小板和血管壁上存在特异性受体,胶原蛋白是血管壁上主要的血栓形成蛋白之一,存在于内皮下基质中。糖蛋白 GPVI 是胶原蛋白与血小板之间的常见黏附受体^[4-5]。另外,血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)是止血和血栓形成的关键因素之一, vWF 通过与胶原蛋白和血小板受体结合而介导血小板对受损血管壁的黏附。血浆中该因

子水平降低可能表示出血性疾病,而血浆水平升高可能预示了血栓形成的发生^[6]。

1.2 血小板活化和聚集

与暴露于内皮下膜的血小板黏附始动机制不同,血小板聚集体的形成基于血小板-血小板和血小板-刺激相互作用^[7-8]。活化的血小板又将其储存的致密颗粒释放到血浆中,使血小板黏附激动剂的局部浓度突然增加。另外胶原蛋白、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、血栓烷 A2(thromboxanes A2, TxA2)、凝血酶、流体剪切应力和剪切力变化率均会改变影响血小板活化的过程^[9-10]。一旦血小板黏附到血管壁上,特别是黏附到内皮上,它们就会被激活,形状从盘状球形变成线性球形,血小板的形变反应是由血小板的细胞骨架、微管和肌动蛋白丝的网络介导。形状变化引起的细胞骨架的组织变化,导致肌动蛋白的聚合和肌球蛋白轻链磷酸化^[11]。在此过程中,血小板会伸长而尖锐的膜突出物,导致血小板表面积急剧增加,从而使血小板彼此相互作用并聚集。血小板形状变化反应取决于刺激性,并随时间变化。

2 模拟血栓形成的模型

2.1 基于普通微分方程的模型

在凝血级联反应的每个步骤中,蛋白酶的生成取决于酶对酶原的作用。要理解系统的调控方式,必须要有包含各成分间定量关系的计算模型。Lawson 等^[12]研究开发了第 1 个普通微分方程(ordinary differential equation, ODE)模型的综合系统,该模型提供了很好的经验数据近似值。在一定假设条件下,可以通过数值技术如 Runge-Kutta 方法求解减少血液凝固模型初始值问题。Fogelson 等^[13]依此改进的 ODE 模型将凝血反应与流体动力学因素和血小板相互作用结合在一起,用于计算凝血酶的生成和血小板的结合;该结果不仅证明了血管内血小板沉积和组织因子(tissue factor, TF)在流动下引发凝血,而且与血小板计数有关。Ratto 等^[14]通过简化的 ODE 模型,分析来自健康供体和体外添加组织因子途径抑制抗体血友病患者的凝血酶生成测试数据,该结果为实验数据的分析提供一种新的定量工具。由于它提供了针对临床数据验证的简化的凝血模型,将来可用于血流形成理论大规模建模。

2.2 基于有限元分析的数学模型

有限元方法 (finite element method, FEM) 最早应用于结构力学, 后来随着计算机的发展逐渐用于流体力学的数值模拟。在 FEM 中, 把计算域离散剖分为有限个互不重叠且相互连接的单元, 在每个单元内选择基函数, 用单元基函数的线性组合来逼近单元中的真解, 整个计算域上总体的基函数可以看作由每个单元基函数组成的, 则整个计算域内的解可以看作是由所有单元上的近似解构成。采用 FEM 求解 N-S 方程源于 1980 年代初期, 并在后来的血液凝固建模中得到应用。Weller 等^[15] 建立基于 N-S 方程和能量守恒的数学模型, 并通过优化模型参数以适合相应的实验数据。结果发现, 当假定血小板黏附与剪切无关时, 数值预测的空间血小板分布根本不符合这些数据。但是, 当黏附力被认为是剪切依赖性时, 则可获得更好的一致性。但此模型无法解释血小板聚集对流体流动的影响, 故其仅适用研究沉积过程的初始阶段。随后, Weller 等^[15] 通过解决建模自由边界问题消除血小板聚集和流体流动的影响, 从而产生更好的模拟结果。Danes 等^[17] 通过限制抗扩散节点通量来修改 FEM 通量校正传输方案 (finite element method-flux corrected transport, FEM-FCT) 模拟血小板从血管内到血管外的过程。如图 1 所示, 随着时间的流逝, 结合的血小板在损伤通道的上游端生长, 导致受伤通道顶壁和底壁的结合血小板相遇, 并最终导致损伤通道闭塞。具体而言, 考虑血液中存在两种简化的血小板模型, 即流动的血小板和血小板聚集体。当流动的血小板与血小板聚集体重合时, 流体速度会降低。其中, 流动血小板输运方程式的关键组成部分是受阻输运系数。使用 FEM 描述可流动血小板的离散化, 包括描述受阻输运的离散化和 Brinkman 系数; 并使用 FEM-FCT 方法, 突出其算法中需要修改的位置, 完成魔性的建立。尽管这种建模方式血栓形成的连续感不典型, 但它模拟了血栓不断增长时形成核壳的过程, 该方法对于将来在伴随微流体装置中发生的血管外血栓形成的建模是一个很好的方法。

计算流体动力学 (computational fluid dynamics, CFD) 和血液流变学对于维持正常的止血功能至关重要。生理剪切应力中的血流, 倾向于使血小板集中在血管壁附近的周围区域, 这使得血小板能够有

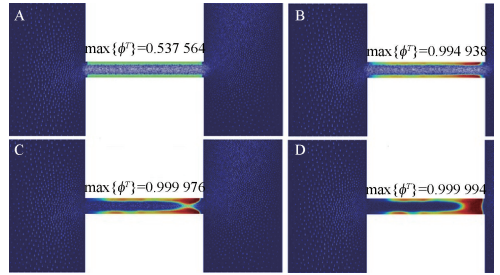


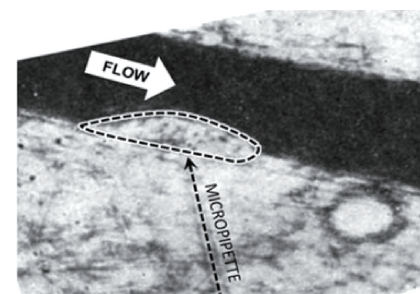
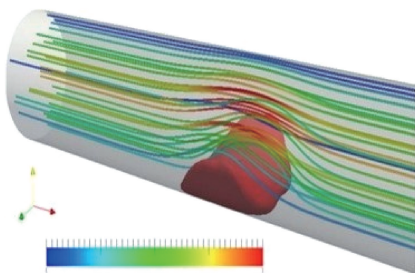
图 1 血小板在 1、10、20 和 30 s 时 (A~D) 空间分布^[17]

Fig.1 Spatial distributions of total platelets at $t = 1, 10, 20,$ and 30 seconds (A to D)^[17]

效地附着在受伤的血管壁上, 从而减少出血时间。血液的非牛顿性质主要是由血浆中的纤维蛋白原和可变形的红细胞引起, 也可能使活化的血小板滞留在涡流和再循环区域中以形成凝块, 这些影响都是 CFD 的结果。CFD 模块可以直接确定物理模型的真实性和高剪切应力可能导致血小板活化并导致血栓形成。血栓生长 CFD 模型的概念基于对血液的表观黏度的分析。Polanczyk 等^[18] 基于此开发了腹主动脉支架中血栓生长的 3D 模型, 并针对诊断为支架后血栓的患者进行验证。通过比较实际和理论血栓的形状和沉积部位, 验证了血栓生长的 CFD 数学模型。Wu 等^[19] 提出了一个时空数学模型来模拟血栓的形成和生长。该研究将血液视为由线性流体相和固体相 (血栓) 组成的多成分混合物, 使用 OpenFOAM 库进行 CFD 仿真模拟的血栓沉积在空间和时间上都与实验观察结果非常吻合 (见图 2)。任淑琪等^[20] 采用有限体积法求解连续性方程和动量守恒方程, 应用 CFD 软件 ANSYS Fluent 进行迭代求解。该数值模拟发现, 颈动脉蹼处存在二次流旋涡, 且有较低的流速, 从而易导致血液滞留, 增加血栓形成的可能性。

2.3 基于格子-玻尔兹曼的模型

用于解决流体相的直接数值模拟方法是格子-玻尔兹曼方法 (Lattice Boltzmann method, LBM), 将流体建模为虚拟流体颗粒的连续分布, 这些流体颗粒存在于代表 3D 速度空间的固定规则“晶格”网格上。并且 LBM 可以收敛到求解流体流动的 Navier-Stokes 方程。由于所使用的计算具有固有的局部性, 故 LBM 对于在群集计算资源上并行化而言是最佳的, 使得 LBM 成为解决复杂流体流动问题的有

(a) ADP注射100~200 μs 后观察到血管中血栓^[19]

(b) 模拟血块和流线快照

图2 实验观察的血栓与模拟仿真血栓的结果

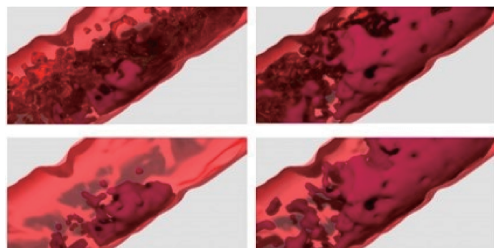
Fig. 2 Experimental observation of thrombus and simulation results of thrombus (a) Thrombus in blood vessel observed after ADP injection for 100-200 μs ^[19], (b) Snapshots of simulate blood clots and flow lines

效、准确且具有成本效益的方法。Low 等^[21]通过将浸入边界方法合并到 LBM 中的方法模拟简单剪切流中细胞的二维变形和聚集,并讨论由降低剪切速率或增加膜弯曲刚度引起的红细胞(red blood cell, RBC)从摆动运动到翻滚运动的过渡。

2.5 基于平滑粒子动力学的模型

平滑粒子动力学(smoothed particle hydrodynamics, SPH)方法被广泛应用于模拟自然界中不同的物质,特别是可以模拟一些肉眼难以观察到的流体现象,SPH 法模拟血液为可以为血栓形成提供可视化的科学分析。Müller 等^[22]使用 SPH 方法应用于 N-S 方程用来求解流体模拟问题。Becker 等^[23]使用 Tait 方程,通过将马赫数和流体的可压缩性联系起来,模拟小规模或者中等规模的流体。Solenthaler 等^[24]通过预测密度误差调整对流体的受力,提高计算速度,但与 Becker 等^[23]的方法相比未提高结果的精度。张雅澜等^[25]使用 Cross 模型建立黏性应力张量与形变率张量的关系,完成密度矫正,实现了牛顿流体和剪切变稀型非牛顿流体的统

一建模。陈旭游等^[26]结合医学上 Gillespie 方法和 SPH 方法,从凝血酶原激活物的产生开始,对血栓生成机制进行模拟。该方法不仅可以模拟血管中被血栓堵塞造成血液无法正常流动的情形;还通过参数调节,可以改变血栓形成的速度(见图 3)。然而凝血过程作为一种生理反应过程,涉及的酶促反应非常复杂,使模拟血液血栓形成的模型计算量巨大,故虽然可以模拟血栓的生成,但不能完全模拟血液酶促反应的所有过程。



(a) 第1 000帧

(b) 第1 800帧

图3 血栓形成的渲染结果^[26]

Fig. 3 Rendering results of the thrombosis^[26]

(a) Frame 1 000, (b) Frame 1 800

3 结论

有关血栓形成的数学模型和计算流体力学的文献非常广泛。研究者在过去的 30 年中提出了多个计算模型,并且结合体外实验不断完善对血栓形成的定量描述。

(1) 计算模型完善实验研究,实验研究为计算验证提供定量数据,最终为临床对疾病的认识和治疗提供了新见解。然而,大多数涉及时空变化的模型都是二维模型。因此,有必要将模型扩展到三维,以考虑实际的血管几何形状和血流。

(2) 开发计算合理的方法用来耦合不同的时空尺度,将增加多尺度模拟的能力和效用。

(3) 将模拟预测与实验结果紧密结合将促进计算模型的完善和验证。血栓形成涉及血流动力学、生化反应,数百万个细胞和血纤蛋白网络的复杂相互作用。尽管使用这些多尺度模型进行的模拟对计算要求很高,但是大型计算机集群和并行化算法使复杂的生物学相关模拟成为可能,模拟不同凝血过程凝血系统中的定量反应具有重大的医学意义。这种全面的多尺度模拟将使研究者能够系统地修改多个凝血子过程中的变量,以识别某些特

定参数的微小变化对血栓形成产生的影响。这在实验系统中是无法做到,但是使用大型计算模型模拟提供了新的解决办法。分析模拟结果可以更好地定义血栓形成的复杂风险因素,为凝血病理学确定新的治疗靶标。

总而言之,当前计算仿真模拟领域最新技术非常有趣。尽管在解释导致血栓形成的部分原因方面已经取得很大的进步,但目前无法将它们整合到一个动态整体中,这阻碍了理解和发展更有效抗血栓形成疗法。但是随着目前计算能力的提高以及新方法的发展,不断改进的数学模型显示出巨大的希望,相信这些模型在将血栓形成整合到动态连续过程中可以发挥重要作用。

参考文献:

- [1] RAMOT Y, NYSKA A, SPECTRE G. Drug-induced thrombosis: An update [J]. *Drug Saf*, 2013, 36(8): 585-603.
- [2] BAL DIT SOLLIER C, DROUET L. Involvement of thrombophilia in coronary thrombosis [J]. *Ann Cardiol Angeio*, 2017, 66(6): 365-372.
- [3] BELYAEV AV, DUNSTER JL, GIBBINS JM, *et al*. Modeling thrombosis in silico: Frontiers, challenges, unresolved problems and milestones [J]. *Phys Life Rev*, 2018, 26-27: 57-95
- [4] 唐朝君, 王蕾, 朱力. 血小板参与动脉粥样硬化斑块形成的分子途径[J] *中国分子心脏病学杂志*, 2020, 20(4): 3437-3444.
- [5] 李盼, 乔建林, 徐开林. 血小板受体 GPVI 作为抗血栓靶点的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(1): 264-269.
- [6] SHAHIDI M. Thrombosis and von Willebrand factor [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 906: 285-306.
- [7] VARGA-SZABO D, BRAUN A, NIESWANDT B. Calcium signaling in platelets [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 7: 1057-1066.
- [8] PASSACQUALE G, FERRO A. Current concepts of platelet activation: Possibilities for therapeutic modulation of heterotypic vs. homotypic aggregation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(4): 604-618.
- [9] BROOS K, DE MEYER SF, FEYS HB, *et al*. Blood platelet biochemistry [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(3): 245-259.
- [10] 王芳群, 吴怡, 吉敬华, 等. 基于数值方法预测导管泵血栓 [J]. *医用生物力学*, 2019, 34(3): 283-288.
WANG FQ, WU Y, JI JH, *et al*. Thrombosis prediction of a catheter pump based on simulation method [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(3): 283-288.
- [11] KOLTAI K, KESMARKY G, FEHER G, *et al*. Platelet aggregometry testing: Molecular mechanisms, techniques and clinical implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1803.
- [12] LAWSON JH, KALAFATIS M, STRAM S, *et al*. A model for the tissue factor pathway to thrombin: I: An empirical study [J]. *Biol Chem*, 1994, 269: 23357-23366.
- [13] FOGELSON AL, HUSSAIN YH, LEIDERMAN K. Blood clot formation under flow: The importance of factor XI depends strongly on platelet count [J]. *Biophys J*, 2012, 102(1): 10-18.
- [14] RATIO N, TOKAREV A, CHELLE P, *et al*. Clustering of thrombin generation test data using a reduced mathematical model of blood coagulation [J]. *Acta Biotheoretica*, 2020, 68: 21-43.
- [15] WELLER FF. A free boundary problem modeling thrombus growth: Model development and numerical simulation using the level set method [J]. *Math Biol*, 2010, 61(6): 805-818.
- [16] WELLER FF. Platelet deposition in non-parallel flow: Influence of shear stress and changes in surface reactivity [J]. *Math Biol*, 2008, 57(3): 333-359.
- [17] NICHOLAS AD, KARIN L. A density-dependent FEM-FCT algorithm with application to modeling platelet aggregation [J]. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 2019, 35(9): e3212.
- [18] POLANCZYK A, PODYMA M, STEFANCZYK L, *et al*. A 3D model of thrombus formation in a stent-graft after implantation in the abdominal aorta [J]. *J Biomech*, 2015, 48(3): 425-431.
- [19] WU WT, JAMIOLKOWSKI MA, WAGNER WR, *et al*. Multi-constituent simulation of thrombus deposition [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42720.
- [20] 任淑琪, 邓小燕, 孙安强. 颈动脉蹼的血流动力学特性研究 [J]. *医用生物力学*, 2019, 34(S1): 122.
REN SQ, DENG XY, SUN AQ. Hemodynamic characteristics of carotid web [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(S1): 122.
- [21] LOW HT, JU M, SUI Y, *et al*. Numerical simulations of deformation and aggregation of red blood cells in shear flow [J]. *Crit Rev Biomed Eng*, 2013, 41(4-5): 425-434.
- [22] MÜLLER M, CHARYPAR D, GROSS M. Particle-based fluid simulation for interactive applications [C]// *Proceedings of the ACM SIGGRAPH/Eurographics Symposium on Computer Animation*. Aire-la-Ville: Eurographics Association Press, 2003: 154-159.
- [23] BECKER M, TESCHNER M. Weakly compressible SPH for free surface flows [C]// *Proceedings of the ACM SIGGRAPH/ Eurographics Symposium on Computer Animation*. Aire-la-Ville: Eurographics Association Press, 2007: 209-217.
- [24] SOLENTHALER B, PAJAROLA R. Predictive-corrective incompressible SPH [J]. *ACM Trans Graph*, 2009, 28(3): 1-6.
- [25] 张雅澜, 班晓娟, 王笑琨, 等. 剪切变稀型 SPH 非牛顿流体的预测-校正方法 [J]. *计算机辅助设计与图形学学报*, 2017, 29(5): 906-913.
- [26] 陈旭澎, 王若梅, 林淑金, 等. 基于 Gillespie 方法的血栓生成模拟方法 [J]. *计算机辅助设计与图形学学报*, 2019, 31(8): 1301-1311.