

文章编号: 1004-7220(2023)04-0677-06

不同运动状态下慢性阻塞性肺疾病患者 下呼吸道内的气流特性

成志国, 陈晓琴, 黄城督, 钟彦, 明照凯, 陈广新*, 周志尊*

(牡丹江医学院 医学影像学院, 黑龙江 牡丹江 157011)

摘要:目的 运用计算流体动力学方法探究不同运动状态下慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者下呼吸道内气流特性。方法 收集稳定期 COPD 患者肺部 CT 扫描数据与肺功能数据,重建下呼吸道三维模型,通过施加个体化边界条件进行数值模拟,分析患者下呼吸道壁面压力、壁面剪切应力(wall shear stress, WSS)、气流速度以及压降等参数。结果 随着运动强度增加,COPD 患者下呼吸道壁面压力、WSS、流速及压降呈逐渐上升趋势。静息状态与低强度运动状态各参数相差较小,高强度运动状态各参数显著增加。其中,WSS 是一个较敏感的力学指标,3 种运动状态下 WSS>1.0 Pa 所占面积分别为 272.35、438.24、4369.48 mm²。结论 运动状态下,COPD 患者气道壁面压力、WSS、流速以及压降显著增加,增大患者气道黏膜损伤以及炎症的可能性。研究结果从力学角度解释 COPD 患者发生支气管炎机制以及患者无法长时间运动的原因。

关键词: 下呼吸道建模;慢性阻塞性肺疾病;计算流体动力学;数值模拟

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.04.006

Airflow Characteristics of Lower Respiratory Tract in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease under Different Motion States

CHENG Zhiguo, CHEN Xiaoqin, HUANG Chengdu, ZHONG Yan, MING Zhaokai, CHEN Guangxin*, ZHOU Zhizun*

(School of Medical Imaging, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, Heilongjiang, China)

Abstract: Objective To investigate characteristics of the airflow in lower respiratory tract for patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) under different motion states using computational fluid dynamics (CFD) method. **Methods** The CT scanning data and pulmonary function data of COPD patients were collected to reconstruct the three-dimensional (3D) model of lower respiratory tract. The numerical simulation was performed by applying individualized boundary conditions, so as to analyze parameters such as wall pressure, wall shear stress (WSS), flow rate and pressure drop in lower respiratory tract of the patient. **Results** With exercise intensity increasing, the wall pressure, WSS, flow velocity and pressure drop of lower respiratory tract in COPD patients gradually increased. The differences in parameters between the resting state and low-intensity exercise

收稿日期:2022-08-22; 修回日期:2022-09-02

基金项目:牡丹江医学院·周志尊博士科研启动基金

通信作者:周志尊,教授,E-mail:zho007@hotmail.com;陈广新,讲师,E-mail:vvvvgx@126.com

* 为共同通信作者

state were small, while such parameters under high-intensity exercise state increased significantly. Among the parameters, WSS was a sensitive mechanical parameter, and the area occupied by $WSS > 1.0 \text{ Pa}$ was 272.35, 438.24, 4369.48 mm^2 under three motion states, respectively. **Conclusions** The airway wall pressure, WSS, flow velocity and pressure drop of COPD patients under motion states are significantly increased, which increases the possibility of mucosal injury and inflammation in lower respiratory tract. The results explain the mechanism of bronchial inflammation in COPD patients and the reasons why patients cannot exercise for a long time from the mechanical perspective.

Key words: lower respiratory tract modeling; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); computational fluid dynamics (CFD); numerical simulation

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的慢性进行性炎症性呼吸道疾病, 已成为全球第三大死亡原因^[1]。吸烟是其主要危险因素, 其他环境有害气体如空气污染和生物燃料暴露, 同样也是导致 COPD 的原因^[2]。COPD 以持续的呼吸道症状及气流受限为特征, 对患者的健康状况、生活质量和日常活动都有影响^[3-5]。随着计算机技术的发展, 计算流体力学 (computational fluid dynamics, CFD) 方法被广泛应用于了解气道内气流特性、评估治疗效果以及人体呼吸道中药物传输^[6-8]。根据从 CT 图像中提取的个体化呼吸道结构模型, CFD 模拟可以提供具有生理意义的通气信息, 包括气流速度、壁面压力 (pressure, p)、壁面剪切应力 (wall shear stress, WSS)、压降 (Δp) 等, 以补充解剖学和肺功能的结果。为此, 本文利用 CFD 方法, 对 COPD 患者在不同运动状态下呼吸道内空气流动特性进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 1 例于牡丹江医学院附属红旗医院诊断为 COPD 的 64 岁男性患者, 有 20 年吸烟史。对患者进行肺功能检测, 测定 1 s 用力呼气容积 (the forced expiratory volume in 1-second, FVE1) 为 1.09 L、1 s 用力呼气量实测值占预计值百分比 (the ratio of forced expiratory volume in 1-second, FEV1%) 为 36.9%、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 为 2.14 L、1 s 率 (the ratio of forced expiratory volume in 1-second to the forced vital capacity of the lungs, FEV1/FVC) 为 51.1%、潮气量为 0.66 L。按照慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (global initiative for chronic

obstructive lung disease, GOLD) 标准^[9], 该患者临床诊断为 GOLD III 级。患者在肺功能检测后 24 h 内进行 CT 扫描, 采用 128 排螺旋 CT 扫描仪 (辽宁东软医疗系统有限公司) 进行胸部检查。检查前对患者进行吸气、屏气训练, 于吸气末进行扫描, 扫即喉至膈底。本研究另收集 1 例 50 岁男性健康体检者 CT 数据作为对照组。扫描参数如下: 管电压 120 kV, 管电流 225 mA, 矩阵 512×512, 运用骨算法进行重建, 重建层厚 0.5 mm。本研究通过牡丹江医学院附属红旗医院伦理委员会的伦理审查, 患者对肺功能检测以及 CT 数据表示知情同意。

1.2 下呼吸道三维模型

运用医学图像处理软件 Mimics 21.0 (Materialis 公司, 比利时), 从导入的 CT 图像中分割出患者下呼吸道。将分割结果导入 3-Matic 13.0 (Materialis 公司, 比利时) 中进行表面光滑以及模型修复, 并以 STL 格式保存三维模型。最后将模型导入 SpaceClaim (ANSYS 公司, 美国) 中进行边界命名以及格式转换, 重建出 COPD 患者完整下呼吸道三维模型 (见图 1)。

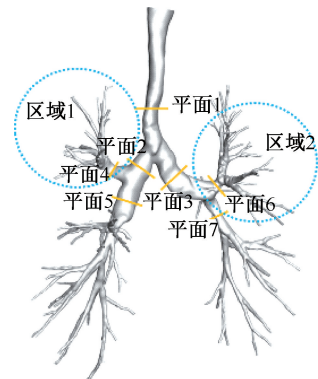


图 1 下呼吸道三维模型

Fig. 1 Three-dimensional model of the lower respiratory tract

采用 Fluent 2021 R2 (ANSYS 公司, 美国) 软件进行网格划分, 为保证近壁区域得到充分解析, 添加 8 层边界层。综合考虑计算精度及计算时间等因素, 最终 COPD 患者与对照组下呼吸道模型网格数量分别为 8 596 145 与 4 606 344。在基于有限体积求解器的 Fluent 中进行求解计算, 使用压力-速度耦合的 SIMPLEC 方法。求解过程于 1 台搭载 Intel i9-10900X 3.70 GHz 处理器和 128 GB 内存的戴尔 Precision 5820 工作站上进行, 求解时间约 2 h。

1.3 边界条件

应用 Master Screen Diffusion 肺功能测试仪 (耶格公司, 德国) 进行肺功能检测, 患者潮气量 0.66 L、呼吸频率 20 次/min, 静息状态下通气量为 13.2 L/min。为分析不同运动状态下 COPD 患者下呼吸道内气流特性, 假设低强度活动 (如走路) 状态下潮气量为 1.0 L、呼吸频率为 20 次/min, 通气量为 20 L/min。高强度活动 (如上楼或搬运重物等) 状态下潮气量为 1.2 L、呼吸频率为 30 次/min, 通气量为 36 L/min; 计算得出 COPD 患者在 3 种运动状态下的入口流速分别为 1.70、1.91、3.43 m/s。对照者静息状态采用正常人生理呼吸参数^[10-11], 运动状态与 COPD 患者设置了相同的呼吸参数, 以达到与 COPD 患者具有相同的运动量。COPD 患者与正常对照入口参数如表 1 所示。网格模型气管设置为速度入口, 各分支末设置为压力出口, 出口采用稳定恒压边界条件, 压力为 0 Pa^[12], 模型壁面采用非滑移^[13]。吸入的空气假设为不可压缩牛顿流体, 密度为 1.138 kg/m³, 黏度为 19.18 mg·s。高强度活动状态下入口处雷诺数为 4 296, 气流处于湍流状态, 采用对湍流流动有较好预测的 SST κ - ω 湍

表 1 COPD 患者与正常人各运动状态下呼吸参数与入口边界条件
 Tab.1 Respiratory parameters and inlet boundary conditions for each exercise state in COPD patient and normal subject

对象	状态	VT/L	f/ (min ⁻¹)	Q/ (L·min ⁻¹)	v/ (m·s ⁻¹)
患者	静息	0.66	20	13.2	1.70
	低强度	1.00	20	20.0	1.91
	高强度	1.20	30	36.0	3.43
正常人	静息	0.50	14	7.0	1.32
	低强度	1.00	20	20.0	2.81
	高强度	1.20	30	36.0	5.05

注: VT 为潮气量; f 为呼吸频率; Q 为通气量; v 为入口速度。

流模型^[14]。残差小于 10⁻⁵ 认定为收敛。

2 结果

2.1 压力分析

结果表明, 呼吸道管壁压力较高的区域分布在主气道、左右主支气管等主干气道。COPD 患者 3 种状态下最大壁面压力分别为 44.2、53.2、138.4 Pa。随着运动强度增加, COPD 患者下呼吸道壁面压力呈逐渐上升趋势。除主干外, 多支气管分叉处壁面压力同样较高。分别测量 3 种运动状态下模型入口与所有平均压力, 计算出压降分别为 44.6、53.6、138.9 Pa。低强度运动状态壁面压力与压降较静息状态稍有增加, 而患者在高强度运动状态下时壁压与压降明显增加 (见图 2)。

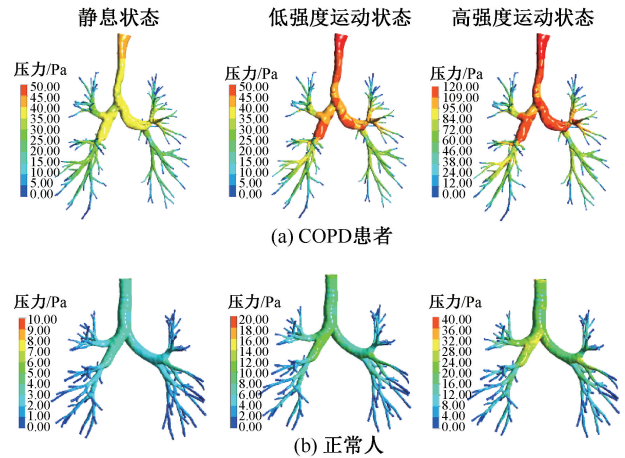


图 2 不同运动状态下壁面压力分布

Fig.2 Wall pressure distributions under different motion states

(a) COPD patient, (b) Normal subject

分别测量正常对照组 3 种运动状态下的最大壁面压力与压降。结果发现, 随着呼吸强度增加, 正常人壁面压力与压降逐渐增大, 但明显低于 COPD 患者测量结果 (见表 2)。

2.2 WSS 分析

对比不同运动状态下 COPD 患者下呼吸道 WSS 分布发现, 随着患者运动量增大, 患者 WSS 分布范围明显增大。静息状态与低强度运动状态下, WSS 及较大 WSS 所占面积略有差别, 而高强度运动状态时发生明显改变。较大 WSS 主要分布在 3 级以上的支气管壁及支气管分叉, 以高强度运动状态最明显。随着患者呼吸强度增加, 患者下呼吸

表2 COPD患者与正常人不同运动状态下各参数测量值

Tab. 2 Measured values of each parameter under different motion states in COPD patient and normal subject

对象	状态	p_{max}/Pa	$\Delta p/Pa$	面积/ mm^2	WSS_{max}/Pa
COPD患者	静息	44.20	44.90	272.35	7.09
	低强度	53.20	53.60	438.24	8.05
	高强度	138.40	138.90	4369.48	19.56
正常人	静息	4.65	3.77	0.01	1.24
	低强度	14.40	10.40	24.74	3.40
	高强度	47.57	24.86	346.96	7.42

注： p_{max} 为最大壁面压力； Δp 为压降；面积为 $WSS > 1.0 Pa$ 所占的面积； WSS_{max} 为最大壁面剪切应力。

道主气道壁面高 WSS 区域增多,其主要出现在管壁凹凸不平的位置。静息状态下,正常人下呼吸道整体 WSS 低于 $1.0 Pa$;随着运动强度增加,高 WSS 所占面积与最大 WSS 也有逐渐增高的趋势,相较于 COPD 患者却明显较低(见图3)。

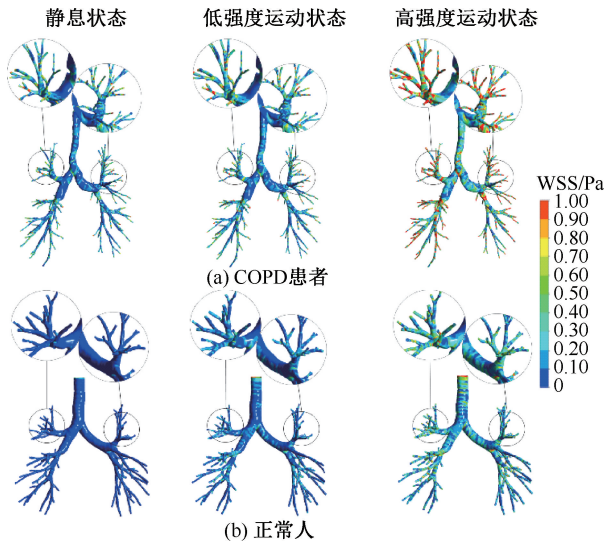


图3 不同运动状态下下呼吸道壁面剪切应力分布
Fig. 3 Distributions of wall shear stress in lower airway under different motion states (a) COPD patient, (b) Normal subject

2.3 速度场分析

为观察对比截面流速分布差异,分别对3个模型的气管(平面1)、右主支气管(平面2)、左主支气管(平面3)、右肺上叶支气管(平面4)、右肺之间干支气管(平面5)、左肺上叶支气管(平面6)、左肺下叶支气管(平面7)的相同位置创建平面(见图1)。对比 COPD 患者在3种运动状态下各平面速度分布发现,随着呼吸强度的增加,气道内气流速度随之增加,静息状态与低强度运动截面流速差异较小,

高强度运动时速度明显增加。差异最明显的截面位于气管、右主支气管、右肺上叶支气管以及左肺下叶支气管。静息状态时左肺下叶支气管具有较高流速,原因主要在于此处管径明显减小,当患者活动时,此处流速进一步增大。相较而言,正常人3种运动状态下相同分支截面速度分布,具有与 COPD 患者相似的增长趋势,但各平面的速度分布却明显较低(见图4)。

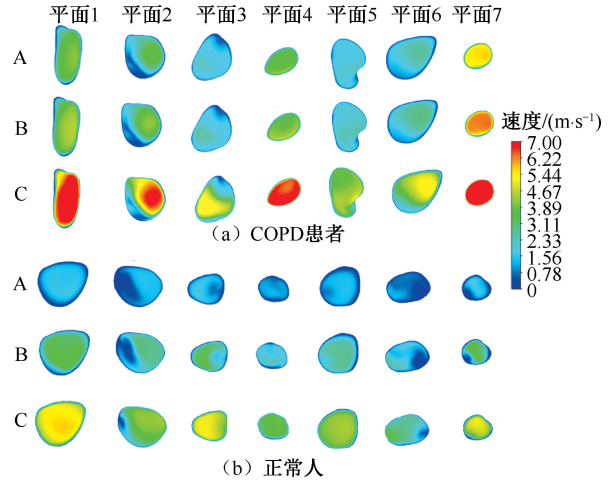


图4 不同运动状态下下呼吸道不同截面速度分布
Fig. 4 Distribution of velocities at different cross-sections in lower airways (a) COPD patient, (b) Normal subject
注:A、B、C分别为静息、低强度运动与高强度运动状态。

3 讨论

一项研究运用单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)与CT验证了呼吸道模型施加合适的边界条件下 CFD 方法的准确性^[15]。本文采用患者个体化信息作为边界条件的同时,对正常人及 COPD 患者在不同运动状态下呼吸参数做出合理假设^[11,16],运用 CFD 方法获取患者下呼吸道内壁面压力、WSS、截面流速及压降等参数,分析患者在静息、低强度运动以及高强度运动状态下呼吸道内气流特性。

本文发现,3种状态下 COPD 患者支气管壁面压力、WSS、流速及压降随着运动强度增加呈逐渐递增趋势,该结果与文献[11,16]的研究结果一致。正常人下呼吸道各测量值也随呼吸强度的增加而增大,但均显著小于相同运动状态下 COPD 患者测量结果。当 COPD 患者处于静息状态时,平静呼吸

为主要的呼吸模式,各项测量值较运动时低,但相比正常人气道较高^[12]。形变的气管与狭窄的气道导致流过的气流速度增大,如图4中平面7所代表的左肺下叶支气管所示。高流速的空气增加了其与气道壁的摩擦,相应狭窄部位WSS增大。张攀等^[17]对COPD患者段支气管的测量结果显示,患者小气管壁与管腔出现不同程度的增厚和狭窄,并且随着严重程度增加,患者狭窄程度增加。本文同样发现,除气道主干形变和狭窄位置,患者高WSS区域主要分布在3级以上的小气道。高WSS与患者气道壁黏膜损伤有关,气道壁长期处于高WSS状态易导致气道炎症^[12]。当患者进行轻体力活动(如平地行走或穿衣进食时),增加了机体耗氧量,机体为获得足够的氧气,相应地患者呼吸频率与潮气量增大,同时给气道带来生理负担。低强度运动时各项参数稍有增加,但WSS>1.0 Pa的分布面积却有显著不同,表明对于COPD患者而言,WSS是一个较敏感的力学指标。此时高WSS区域也主要分布在3级以上小气道壁面,加快了管壁黏膜损伤,长时间刺激下气道黏液分泌增多,进一步缩小管径,增大气道阻力。患者进行高强度运动时,以上参数相对于静息状态和低强度运动时有显著差异。本文发现,气道内气流速度明显增加,以气道、右主支气管、右肺上叶以及左肺下叶支气管最明显(见图3)。患者高强度运动时,高WSS所占面积是低强度运动时的10倍,小气道以及主干气道凹凸不平处处于高应力刺激状态,对气道壁造成严重损伤。

COPD患者静息状态时压降约为正常人11倍,压降大小反映气道阻力强弱,患者表现出明显呼吸受阻的趋势。FEV1、FEV1%、FVC与FEV1/FVC均为判断患者肺通气功能与气道阻塞情况的指标,患者表现出严重的通气障碍,与本文高压降结果一致。当患者运动强度增加时,压降也成倍增长。为获得足够的气量支持机体消耗,患者往往需要更用力地呼吸,但COPD患者已被认为存在呼吸肌无力的特征^[4]。因此,这也解释了患者往往无法长时间运动甚至无法完成简单家务活的原因。

4 结论

本文运用COPD患者CT数据以及个体化肺功能数据完成CFD计算,通过壁面压力、壁面剪切应

力、截面流速和压降参数分析下呼吸道内不同运动状态下的气流特性。结果表明,静息状态时,COPD患者气道内壁面压力、壁面剪切应力、流速以及压降均大于正常人;运动状态下,患者气道内各力学参数显著增大,增大患者气道黏膜损伤以及炎症的可能性。本文从力学角度解释了COPD患者发生支气管炎症机制以及患者无法长时间运动的原因。

参考文献:

- [1] SMITH BM, TRABOULSI H, AUSTIN JHM, et al. Human airway branch variation and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2018, 115(5): E974-E981.
- [2] TAN WSD, SHEN HM, WONG WSF. Dysregulated autophagy in COPD: A pathogenic process to be deciphered [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 1-7.
- [3] 李涛,郭立泉,胡蓉,等. CT表型在慢性阻塞性肺疾病中的应用价值[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(10): 1589-1594.
- [4] GANGULY K, CARLANDER U, GARESSUS ED, et al. Computational modeling of lung deposition of inhaled particles in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: Identification of gaps in knowledge and data [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2019, 49(2): 160-173.
- [5] VOGELMEIER CF, ROMÁN-RODRÍGUEZ M, SINGH D, et al. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations [J]. *Resp Med*, 2020, 166: 105938.
- [6] ZHAO J, FENG Y, KOSHIYAMA K, et al. Prediction of airway deformation effect on pulmonary air-particle dynamics: A numerical study [J]. *Phys Fluids*, 2021, 33(10): 101906.
- [7] HUANG F, ZHANG Y, TONG ZB, et al. Numerical investigation of deposition mechanism in three mouth-throat models [J]. *Powder Technol*, 2021, 378: 724-735.
- [8] GU Q, QI S, YUE Y, et al. Structural and functional alterations of the tracheobronchial tree after left upper pulmonary lobectomy for lung cancer [J]. *Biomed Eng Online*, 2019, 18(1): 105.
- [9] MIRZA S, CLAY RD, KOSLOW MA, et al. COPD guidelines: A review of the 2018 GOLD report [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(10): 1488-1502.
- [10] TSEGA EG. Computational fluid dynamics modeling of respiratory airflow in tracheobronchial airways of infant, child, and adult [J]. *Comput Math Methods Med*, 2018, doi: 10.1155/2018/9603451.
- [11] DENG Q, OU C, SHEN YM, et al. Health effects of

- physical activity as predicted by particle deposition in the human respiratory tract [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 657: 819-826.
- [12] QI S, ZHANG B, YUE Y, *et al.* Airflow in tracheobronchial tree of subjects with tracheal bronchus simulated using CT image based models and CFD method [J]. *J Med Syst*, 2018, 42(4): 65.
- [13] CHEN FL, HORNG TL, SHIH TC. Simulation analysis of airflow alteration in the trachea following the vascular ring surgery based on CT images using the computational fluid dynamics method [J]. *J Xray Sci Technol*, 2014, 22(2): 213-225.
- [14] ZHANG Z, CLEMENT K. Laminar-to-turbulent fluid-nanoparticle dynamics simulations: Model comparisons and nanoparticle-deposition applications [J]. *Int J Numer Meth Bio*, 2011, 27(12): 1930-1950.
- [15] DE BACKER JW, VOS WG, VINCHURKAR SC, *et al.* Validation of computational fluid dynamics in CT-based airway models with SPECT/CT [J]. *Radiology*, 2010, 257(3): 854-862.
- [16] 刘丽娟, 索文超. 急性呼吸窘迫综合征患者下呼吸道内气流运动特性[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(5): 460-467.
- LIU LJ, SUO WC. Characteristics of airflow in lower respiratory tract of ards patients [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(5): 460-467.
- [17] 张攀, 于化鹏, 樊慧珍, 等. 慢性阻塞性肺疾病小气道不同评价方法的相关性研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, 15(2): 109-114.

(上接第 669 页)

- [28] WANG X, GENG B, WANG H, *et al.* Fluid shear stress-induced down-regulation of microRNA-140-5p promotes osteoblast proliferation by targeting VEGFA via the ERK5 pathway [J]. *Connect Tissue Res*, 2022, 63(2): 156-168.
- [29] WANG X, HE J, WANG H, *et al.* Fluid shear stress regulates osteoblast proliferation and apoptosis via the lncRNA TUG1/miR-34a/FGFR1 axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8734-8747.
- [30] SHERR CJ, ROBERTS JM. CDK inhibitors: Positive and negative regulators of G1-phase progression [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(12): 1501-1512.
- [31] SHERR CJ, ROBERTS JM. Inhibitors of mammalian G1 cyclin-dependent kinases [J]. *Genes Dev*, 1995, 9(10): 1149-63.
- [32] MARTÍN-CABALLERO J, FLORES JM, GARCÍA-PALENCIA P, *et al.* Tumor susceptibility of p21 (Waf1/Cip1)-deficient mice [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(16): 6234-6238.
- [33] HE Y, YU B. MicroRNA-93 promotes cell proliferation by directly targeting P21 in osteosarcoma cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5): 2003-2011.
- [34] LIU W, WANG D, LIU L, *et al.* miR-140 inhibits osteosarcoma progression by impairing USP22-mediated LSD1 stabilization and promoting p21 expression [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24: 436-448.
- [35] ZHANG CL, LIAO WM, LI FB, *et al.* Prognostic significance of p21 (WAF1) expression in osteosarcoma [J]. *Chin J Pathol*, 2005, 34(8): 524-527.
- [36] KIPPIN TE, MARTENS DJ, VAN DER KOOY D. p21 loss compromises the relative quiescence of forebrain stem cell proliferation leading to exhaustion of their proliferation capacity [J]. *Genes Dev*, 2005, 19(6): 756-767.
- [37] NISHIMURA EK, GRANTER SR, FISHER E. Mechanisms of hair graying: Incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche [J]. *Science*, 2005, 307(5710): 720-724.
- [38] PLASILOVA M, SCHONMYER B, FERNANDEZ J, *et al.* Accelerating stem cell proliferation by down-regulation of cell cycle regulator p21 [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 123(6): 1898.