

文章编号: 1004-7220(2025)01-0013-12

人工心脏血液损伤风险评估模型综述

李远, 陈增胜

(生物力学与力生物学教育部重点实验室; 高端医疗装备与器械创新及转化工业和信息化部重点实验室; 国家医学攻关(医工结合方向) 高端医疗装备与器械产教融合创新平台; 北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 北京 100191)

摘要: 人工心脏作为终末期心力衰竭患者的重要治疗手段, 其临床应用取得了显著成效。然而, 由于机械泵血装置与血液直接接触, 人工心脏的临床使用伴随着血栓形成和出血等血液损伤相关并发症, 这些问题显著影响患者的治疗效果与预后。本文首先系统综述人工心脏引发血液损伤的机制, 包括非生理剪切力导致的血小板激活、止血蛋白(如vWF)降解及血小板受体损伤的生物力学过程。然后, 详细总结现有的血栓风险评估模型, 包括血液淤积模型、血小板活化模型, 以及基于凝血因子与止血蛋白动态变化的复杂数学模型。这些模型通过预测人工心脏诱导的血栓高风险区域, 可为人工心脏设计优化和并发症防控提供指导。最后, 介绍新近提出的人工心脏所致出血风险评估模型, 出血风险模型与血栓风险模型相结合, 可以构建更为全面的血液损伤评估系统模型。通过综述当前研究现状, 旨在为人工心脏相关血液损伤的评估与预测提供参考, 助力改善人工心脏血液相容性, 提升人工心脏的安全性及临床疗效。

关键词: 人工心脏; 数学模型; 血栓; 出血; 剪切力

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2025.01.002

Review on Hemocompatibility Risk Assessment Models for Artificial Heart

LI Yuan, CHEN Zengsheng

(Key Laboratory of Biomechanics and Mechanobiology (Beihang University), Ministry of Education; Key Laboratory of Innovation and Transformation of Advanced Medical Devices, Ministry of Industry and Information Technology; National Medical Innovation Platform for Industry-Education Integration in Advanced Medical Devices (Interdiscipline of Medicine and Engineering); School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract: As a critical treatment for patients with end-stage heart failure, artificial hearts have achieved significant clinical success. However, due to the direct contact between mechanical blood pumps and circulating blood, the clinical use of artificial hearts is often associated with blood damage-related complications such as thrombosis and bleeding, which significantly affect patient outcomes and prognosis. This paper first systematically reviews the mechanisms of blood damage induced by artificial hearts, including the biomechanical processes of platelet activation caused by non-physiological shear stress, von Willebrand factor (vWF) degradation, and platelet receptor impairment. Subsequently, existing thrombosis risk assessment models are summarized in detail,

收稿日期: 2025-01-25; 修回日期: 2025-02-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(12372300, U23A20486), 北京市自然科学基金项目(L241031), 国家重点研发计划项目(2020YFC0862902, 2020YFC0862904), 中央高校基本科研业务费, 北京航空航天大学博士研究生卓越学术基金

通信作者: 陈增胜, 教授, E-mail: czsbme@buaa.edu.cn

including blood stasis models, platelet activation models, and advanced mathematical models incorporating dynamic changes in coagulation factors and hemostatic proteins. These models predict high-risk thrombosis regions induced by artificial hearts, providing valuable guidance for device optimization and complication prevention. Finally, recently developed bleeding risk assessment models for artificial hearts are introduced. The integration of bleeding and thrombosis risk models enables the development of a more comprehensive hemocompatibility evaluation system. By reviewing the current research progress, this study aims to provide a reference for the assessment and prediction of blood damage in artificial hearts, contributing to improved hemocompatibility, enhanced safety, and better clinical outcomes of artificial heart devices.

Key words: artificial heart; mathematical models; thrombosis; bleeding; shear stress

心力衰竭是全球范围内导致死亡和致残的重要疾病之一,终末期心力衰竭患者的治疗选择通常受到心脏移植供体短缺的限制。在此背景下,人工心脏技术的发展为患者提供了一种有效的替代治疗方案。人工心脏作为机械辅助装置,能够替代或增强心脏的泵血功能,以维持血液循环。然而,人工心脏的临床应用并非无风险,由于机械装置与血液的直接接触,患者在使用过程中可能面临血栓形成和出血等严重的血液损伤相关并发症,这些并发症已成为影响人工心脏长期应用和患者生存质量的关键挑战。因此,深入研究人工心脏导致临床并发症的原因和建立准确的并发症风险预测模型,对于优化人工心脏设计、提高设备安全性和改善患者预后具有重要意义。

基于此,本文首先介绍人工心脏的基本概念、分类及其工作原理,然后探讨人工心脏相关的血液损伤机制,重点分析生物力学因素在血栓形成与出血并发症中的作用。随后,系统综述当前主流的血栓与出血风险评估模型,并分析其在人工心脏优化设计中的应用。最后,结合最新研究进展,展望未来人工心脏血液损伤评估技术的发展方向,旨在为人工心脏的改进设计与临床应用提供理论支持,提升设备的安全性和有效性,从而改善患者预后。

1 人工心脏

人工心脏是指用于替代或辅助心脏泵血功能的机械装置,主要用于治疗终末期心力衰竭患者。这些设备通过模拟心脏的泵血作用,将血液输送至全身器官,从而维持正常的血液循环。人工心脏的应用范围广泛,既可用于短期急救支持,也可作为长期替代治疗方案。其研发初衷是应对心脏移植

供体的严重短缺,并为那些传统治疗手段无效的患者提供新的治疗选择。人工心脏代表了现代生物医学工程与临床医学的重大突破,为心脏病患者带来了新的生存希望,极大地改善了他们的治疗前景和生活质量。本章节将对人工心脏种类及工作原理展开介绍。

1.1 人工心脏种类

人工心脏又称为血泵,是当前治疗心力衰竭相关疾病的有效方法。人工心脏的种类用很多,根据其用途可以分为左心辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)、全人工心脏(total artificial heart, TAH)、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)血泵和介入式人工心脏(interventional artificial heart, IAH)。LVAD和TAH主要用于终末期心力衰竭患者,这些设备属于植入式血泵,患者通常需要长期携带并使用。LVAD主要通过为左心室提供辅助功能来改善心脏泵血能力,帮助维持血液循环。TAH则可替代整个心脏的功能,可同时为衰竭的左右心室提供血液循环支持。IAH主要用于高危PCI(经皮冠状动脉介入治疗)手术和急性心源性休克抢救治疗。与LVAD和TAH不同,IAH通常用于短期治疗,根据类型不同使用时间通常从几个小时到十几天不等。ECMO血泵通常与氧合器联合使用,用于心肺衰竭患者的急救和治疗中。ECMO血泵通过体外循环将血液引导至氧合器进行气体交换,再返回患者体内,从而暂时替代心肺功能。ECMO设备多用于短期治疗,通常在14~30d为患者提供支持,直到患者的心肺功能恢复或找到更长期的治疗方案(见图1)。

1.2 人工心脏工作原理

LVAD和ECMO血泵多以离心泵为主,其特征

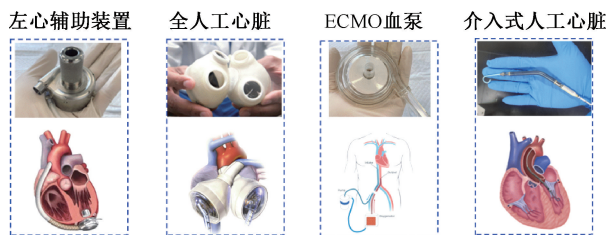


图1 人工心脏种类及其植入方式

Fig.1 Types of artificial hearts and their implantation methods

在于血泵转子的高速旋转产生吸力,将血液从血泵入口吸入进入转子区域。转子内含带有叶片的叶轮流道,在叶轮的带动下,将输入血泵的机械能转化为动能,驱动血液沿着径向和切向加速流出转子区域。血液离开转子区域后进入蜗壳。在蜗壳中,血液流速降低,速度能转化为压力能,输入克服人体阻力的压差^[1-3]。介入式血泵多以轴流泵为主,与离心式血泵类似,通过转子高速旋转吸入血液。与离心式血泵不同的是,轴流血泵的血液经过转子加速后沿着轴向从血泵出口流出。有的轴流血泵在出口区域还会设置扩压器,进一步促进血液的动能转化为压力能,输入克服人体阻力的压差^[4]。TAH是以搏动泵为主,有两个人工心室分别替代左心和右心的功能。TAH的人工心室都内置一个软质隔膜,将腔室分为血腔和气腔。TAH外置空气压缩机,通过空气压缩机将气体送入气腔,推动隔膜往复运动从而挤压血腔,输入满足人体需要的流量和克服人体阻力的压差^[5]。同时,在TAH的入口和出口还设置有机瓣膜,与隔膜运动配合开闭,从而实现血液单向流动和流量的精准控制。

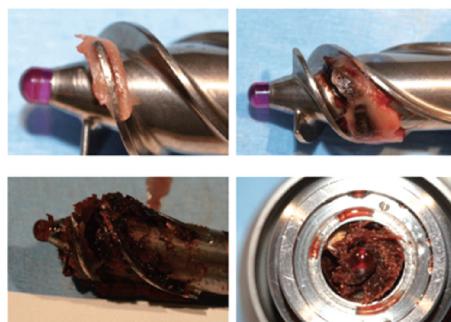
2 人工心脏诱导的临床并发症

尽管人工心脏设备在临床应用中展现了巨大的潜力,为终末期心力衰竭患者提供了重要的治疗选择,但由于其通过机械血泵维持血液循环,机械装置与血液的接触不可避免地会发生血液损伤,凝血功能障碍等血液相容性问题。人工心脏引发的血液损伤问题包括泵内血栓形成、胃肠道出血、颅内出血及缺血性卒中^[6-9]。这些并发症通常在临床中交替或同时出现,给治疗带来巨大挑战(治疗血栓的药物可能引发出血,治疗出血的药物又可能导致血栓)。尽管现代人工心脏技术已取得显著进

展,但血栓(如泵内血栓、缺血性卒中)和出血(如胃肠道出血、颅内出血等)等并发症依然难以避免^[10-11]。这些并发症不仅严重影响患者的治疗效果与预后,甚至可能威胁患者的生命安全。

2.1 血栓性并发症

附壁血栓形成,一直是人工心脏治疗中的一个主要问题,尤其是在使用LVAD和ECMO治疗的患者中,泵内血栓的发生率依然较高(见图2)。据统计,LVAD的泵内附壁血栓发生率约12%^[12],ECMO系统的附壁血栓发生率约为35%(包括血泵、氧合器和管路)^[13]。

图2 人工心脏中的附壁血栓^[14]Fig.2 Wall-adherent thrombosis in artificial hearts^[14]

人工心脏的几何形状是为了实现高效的血液泵送功能而精心设计。然而,复杂的几何结构往往会导致局部血流紊乱和涡流现象,这在流体力学中被称为“流动死区”^[3,15]。这些死区通常表现为血液流动停滞或流速降低,容易导致血液成分在这些区域沉降和聚集,从而增加血栓形成的风险。此外,人工心脏在运行过程中产生的非生理剪切力远远高于正常生理范围^[4]。这种异常的高剪切力会导致血小板的非生理性过度激活,进而使血小板表面参与止血反应的受体蛋白被激活或合成。例如,在血小板被激活后,其表面的GPIIb和GPIIIa单体会结合形成GPIIb/IIIa复合体^[16-17],这种复合体能够与血浆中的纤维蛋白原结合,促进血小板的聚集和聚团。由此形成的血小板团可能随着血液流动阻塞微血管,导致缺血性卒中的发生。同时,这些血小板团也可能沉积在人工心脏或血泵的壁面,参与血栓的形成过程。

尽管临床中已采用多种抗凝治疗方案^[18-19],并在人工心脏设计中引入二次流道结构以减少血液

淤积和降低血栓形成风险^[2,15],但泵内血栓的发生依然不可避免。血栓一旦形成,可能引发一系列严重的临床并发症。首先,血栓会干扰血泵的正常流场,导致血液流动不均匀、局部血液流速突变^[20],从而降低血泵的工作效率和血流动力学性能。血栓导致的血液流动不稳定,不仅影响血液输送效果,还可能加剧血液剪切力和摩擦力,形成恶性循环。其次,血栓可能脱落并随血流进入全身循环,造成血管堵塞。根据脱落血栓的部位和大小,它可能引发缺血性卒中、肺栓塞、肾脏栓塞等严重并发症,这些并发症大大增加了患者的死亡率和致残率。因此,血栓的形成和脱落不仅威胁到患者的生存,还增加了治疗过程的复杂性。如何有效预防泵内血栓的形成,并降低血栓脱落的风险,仍然是人工心脏领域的重要研究方向之一。

2.2 出血性并发症

出血是人工心脏使用过程中一个常见且严重的并发症(见图3)。在人工心脏长期使用过程中,出血问题通常会更加复杂且难以控制。据报道,HeartMate 3 血泵短期(0~2年)出血发生率为43.7%,长期出血的发生率(2~5年)约为28.1%^[11]。ECMO使用期间出血的发生率为29%,其中大出血风险为10%,颅内出血风险为4%~10%^[21]。

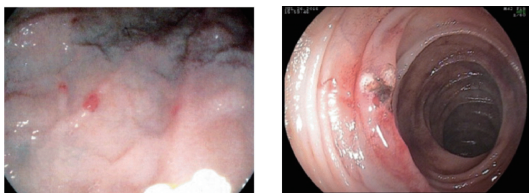


图3 人工心脏导致的胃肠道出血^[19-22]

Fig.3 Gastrointestinal bleeding caused by artificial heart^[19-22]

在临床治疗中,使用人工心脏的患者往往需要同时或交替进行抗凝治疗以预防血栓的形成^[18-19]。然而,尽管抗凝药物能够降低血栓风险,但同时也增加了出血的可能性,尤其是在治疗过程中,抗凝药物通过抑制凝血因子、影响血小板聚集^[23],进而降低止血功能。这使得患者在接受抗凝治疗时,容易发生内脏出血、胃肠道出血、手术创口渗血甚至颅内出血等严重并发症。

不仅如此,人工心脏机械运行中产生的非生理剪切力远高于生理水平,这种非生理剪切力会导致

重要止血蛋白血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)高分子部分降解^[6,23-24],使其与血小板 GPIIb/IIIa 等受体蛋白的结合位点丢失,失去介导血小板与破损伤口暴露出的胶原蛋白进行黏附止血的功能。研究表明,vWF 高分子部分降解在人工心脏植入后立即发生^[6,26],与人工心脏导致出血并发症存在显著相关性^[25]。另外,人工心脏运行产生的非生理剪切力还会导致血小板表面重要的止血受体蛋白(如 GPVI 和 GPIIb/IIIa 等)脱落^[17,27-28]。这使得血小板无法通过 GPVI 受体与破损伤口暴露的胶原蛋白直接结合或者通过 GPIIb/IIIa 受体在 vWF 的介导下与胶原蛋白间接结合。临床研究表明,植入人工心脏后发生出血的患者比未出血患者往往有更多的血小板受体脱落^[27-29]。此外,人工心脏运行时产生的非生理性流动模式可能导致血液与血管壁之间的摩擦,从而引发微小血管的破裂或损伤。此时,凝血功能的损伤会使得微血管的出血难以得到有效控制,进一步加剧内脏出血和胃肠道出血的风险。

3 人工心脏血液损伤预测模型

在人工心脏设计阶段,性能评估通常依赖于血液损伤模型。一个准确可靠的血液损伤模型有助于快速识别人工心脏设计中潜在的高风险区域,而这些高风险区域往往是导致临床并发症的关键不良区域。因此,血液损伤数学模型的构建可以大大降低实验和临床试错的成本。现有的人工心脏血液损伤模型大多集中在血栓风险的评估上,通过识别血液淤积区域、描述剪切力诱导血小板激活及构建血小板与凝血因子、止血蛋白相互作用模型等方法预测血栓形成的可能性,并为优化设计提供依据。为了更加全面评估人工心脏导致的血液损伤,研究者进一步提出了适用于人工心脏的出血风险评估模型,使得血液损伤的评估体系更加系统和丰富,为人工心脏的优化设计和临床应用提供更加全面的科学支持。

3.1 血液淤积模型

根据 Virchow 血栓三要素^[30],血液淤滞是血栓形成的主要原因之一。低流速、低冲刷^[31]和长滞留时间(residence time, RT)^[32]等血液动力学指标通常被用来识别由于血液淤积而导致的潜在的血栓形成区域^[33-34]。早期研究通过定义人工心脏中的

低速度区域或者低剪切力区域来评估人工心脏内的血栓形成风险^[35]。Fraser 等^[36]通过对输运方程进行改写,获得了 RT 这一评价指标:

$$\frac{\partial RT}{\partial t} + v \cdot \nabla RT = D_{RT} \nabla^2 RT + 1 \quad (1)$$

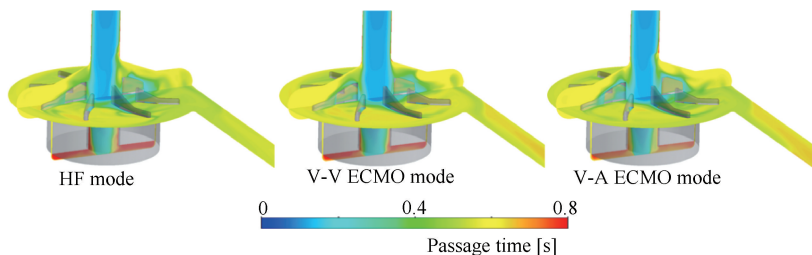


图4 体外离心血泵在不同支持模型二次流道都具有较长滞留时间^[37]

Fig.4 The extracorporeal centrifugal blood pump exhibits prolonged residence time in secondary flow passage at different support models^[37]

除了通过 RT 评估血液淤积风险外,还有学者提出了基于两相流模型的血栓风险预测方法^[32,38-41]。即选择某一时刻作为完全发展流场。在这一时刻之后,入口处的流体被定义为一个新相(新血),其物理特性与计算域中已有的流体(旧血)相同。通过求解两相(新血和旧血)流场随时间的变化,可以得到不同时刻新血和旧血的体积分数,进而得到残留旧血的位置,以此来识别血栓风险高的区域。这种两相流模型目前还被用于评估心血管系统内血栓形成的风险,如闭塞的冠状动脉瘘末端动脉瘤内的血栓形成^[42]、B 型夹层修复后的假腔血栓形成^[43]。这些研究结果表明,与传统的血液动力学参数相比,两相流模型的预测结果与临床观察结果更为吻合(见图 5)。因此,血流滞留是血栓形成的一个重要指标,结合传统的血液动力学参数可以更好地预测血栓形成的可能性。然而,这种方法需要大量计算资源,过度依赖人为设定的阈值,无法预测高剪切应力诱发的血栓形成。

3.2 血小板活化模型

早期的人工心脏血栓风险评估主要是通过血小板活化来体现。这些模型大多依赖于实验数据拟合得到的模型经验参数,即这些模型是宏观获得的剪切力大小与血小板活化水平的直接拟合,并未考虑血小板活化过程中涉及的复杂生化反应。

3.2.1 阈值模型 最早判断血小板激活与否是以剪切力的大小为标准,即阈值模型^[44-45]。该模型认

RT 作为新的评估指标,能够有效识别血泵内部的回流区域、再循环区以及血液淤积区域,为评估因血液淤积导致血栓形成风险提供了重要依据(见图 4)。

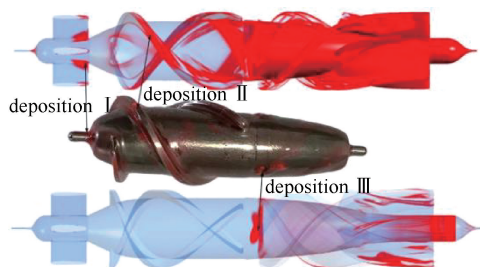


图5 基于两相流方法预测轴流血泵血栓风险区域^[38]

Fig.5 Prediction of axial flow blood pump thrombosis risk areas based on two-phase flow method^[38]

为如果血小板受到的剪切力超过临界值,它就会被激活:

$$PAS = \begin{cases} 0, & \tau < \tau_0 \\ 1, & \tau \geq \tau_0 \end{cases} \quad (2)$$

式中: PAS 为血小板活化状态; τ_0 为通过实验获得的激活血小板的临界剪切力。

更进一步,应力累积项也被引入,以考虑剪切力加载时间的影响^[46]:

$$H_{crit} = \int_0^t f |\tau_0| \quad (3)$$

式中: H_{crit} 为应力累积; f 为模型系数; τ_0 为通过实验获得的激活血小板的临界剪切力。

3.2.2 幂律模型 幂律模型最初是通过实验观察将溶血与剪切应力和暴露时间联系起来而提出^[47]。Sheriff 等^[48]按照类似的方法,量化了剪切力作用下的凝血酶生成情况,以此作为计算血小板激活的指

标。进一步,血小板上一些与血小板激活相关的重要受体蛋白,如 P 选择素和 GPIIb/IIIa 等也被用来描述血小板的激活状态^[16](见图 6)。

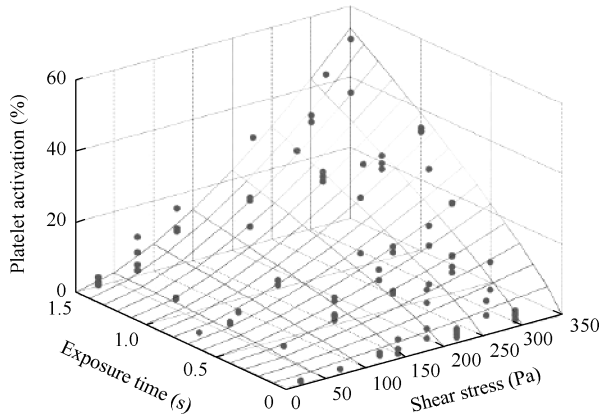


图 6 基于剪切力和曝光时间的血小板激活幂律模型拟合^[16]
Fig. 6 Power law model fitting of platelet activation based on shear stress and exposure time^[16]

血小板激活的幂律模型描述如下:

$$PAS = C\tau^\alpha t^\beta \quad (4)$$

式中: τ 为剪切力; t 为血小板在剪切力中的曝光时间; C 、 α 和 β 均为通过实验拟合的模型系数(经验系数)。

在幂律模型的基础上,一种描述血小板的激活状态的线性模型也经常使用^[49-51]:

$$PAS = \tau t \quad (5)$$

这种线性模式的血小板激活模型可以认为是幂律模型的特殊形式,即所有的系数都为 1。这种线性模型通常在拉格朗日体系中描述剪切力诱导血小板激活比较常见。

3.3 基于生化反应的血栓风险评估模型

3.3.1 剪切力-凝血因子协同作用的血小板激活模型 血栓的形成是一个复杂的生理过程,涉及多个因素的相互作用。传统上,血小板被认为是血栓形成的核心,以往的研究主要围绕剪切力诱导血小板激活展开。然而,这些剪切力诱导血小板激活的数学模型只是宏观上的数学模型,没有考虑真实的生化反应和凝血级联反应的作用。近年来,考虑凝血因子和剪切力协同作用导致血小板激活的数学模型被提出。这种模型的构造方法通过修改输运方程源项^[52]来描述静止血小板、活化血小板和凝血因子等多种物质之间的化学反应。

$$\frac{d[PLT]}{dt} + \nabla \cdot (v[PLT]) = D_{PLT} \nabla^2 [PLT] + S_{PLT} \quad (6)$$

式中: $[PLT]$ 为血小板的浓度; v 为血流速度场; D_{PLT} 为血小板的扩散系数; S_{PLT} 为血小板的反应项(源项),可以在源项里添加相关方程来描述和求解剪切力和凝血因子等导致血小板激活。

例如, Menichini 等^[53]考虑了 RT、活化血小板和血栓凝块之间的相互作用; Taylor 等^[54]考虑了静息血小板、活化血小板和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)之间的相互作用; Xi 等^[55]考虑剪切力、ADP 和血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2) 协同作用对血小板活化的影响以及血小板活化对凝血因子产生的贡献。这些模型主要是针对层流流动开发的,广泛应用于人体血管病变时的血栓形成风险分析,尚未应用于像人工心脏这种构型复杂,内部流场复杂以及剪切力远超生理水平的设备。

在前人研究基础上, Blum 等^[56]开发了一个适用于 VAD 的简单血栓模型,通过 3 个输运方程描述了静止血小板、活化血小板和 ADP 之间的相互作用,并将该模型应用于轴流血泵 HeartMate II (雅培公司,美国)。该模型可以定性预测 HeartMate II 不同区域的血栓风险,但无法精确获得活性血小板比例等数据,也未考虑血栓形成对周围血流环境的进一步影响。Wu 等^[20]构造了更加复杂的血小板激活模型,在它们的模型中,考虑了 10 余种凝血因子对血小板凝血级联反应影响,以及进一步的血小板黏附和聚集(见图 7)。它们将该模型应用于轴流血泵 HeartMate II 血栓风险评估,被证明与临床结果吻合度良好(见图 8)。Li 等^[52]将动量方程引入血栓模型中,以描述血栓形成后对局部血流动力学环境的影响。

3.3.2 考虑止血蛋白影响的数学模型 血栓的形成不单单依靠血小板,重要止血蛋白及凝血因子,如 vWF 和纤维蛋白原,也在血栓形成中发挥重要作用。因此,单一的血小板激活模型不足以描述复杂的血栓形成过程。一些研究者通过对 vWF 和纤维蛋白原的动态变化进行建模,以更加详细准确地描述血栓的形成。vWF 在血栓形成中具有重要作用。高剪切力使 vWF 从球状构象展开,暴露出能够与血小板 GPIb 受体和血管壁胶原蛋白结合的结构域。vWF 通过增强血小板的黏附和聚集,促进血栓

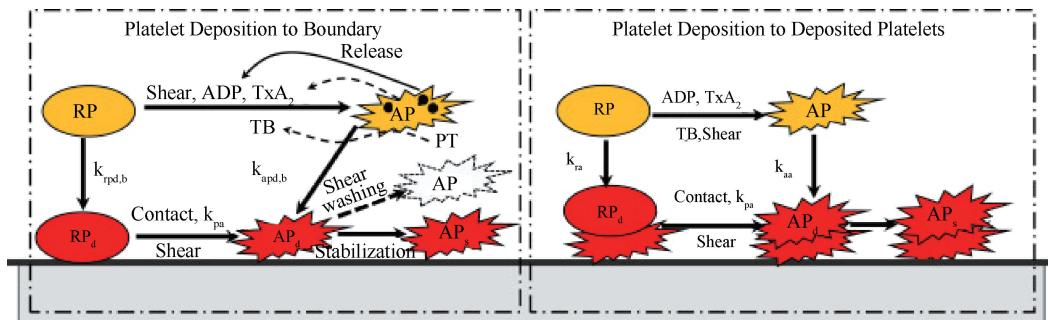


图 7 凝血因子诱导血小板激活与沉降模型^[57]

Fig. 7 Coagulation factor-induced platelet activation and deposition model^[57]

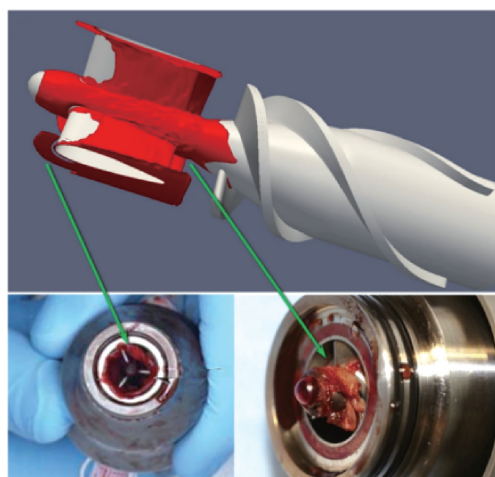


图 8 血小板激活与沉降模型预测的高血栓风险区域与临床区域一致^[58]

Fig. 8 The platelet activation and deposition model predicts high thrombosis risk areas consistent with clinical regions^[58]

$$f_{vWF} = \frac{C_{vWF}}{1 + e^{-\frac{\tau - \tau_{1/2}}{\Delta\tau}}} \quad (7)$$

式中: f_{vWF} 为 vWF 展开率; $\tau_{1/2}$ 为半数 vWF 多聚体完全展开时的剪切力; $\Delta\tau$ 为过渡的剪切应力持续时间; C_{vWF} 为展开率最大可达到的值。

进一步,该模型还构造了 vWF 展开增加血小板的附着速率和减弱剪切流对沉积血小板的清除能力的数学模型,以更加全面描述血栓的形成(见图 9)。

纤维蛋白原的转化与聚合是血栓形成中最关键的步骤之一,它决定了血栓的结构稳定性和扩展。在凝血酶的作用下,纤维蛋白原转化为纤维蛋白,纤维蛋白通过与血小板等细胞的相互作用,形成牢固的血栓支架。Mendez 等^[60]提出了纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)在凝血酶(thrombin, IIa)作用下生成纤维单体的过程模型。这个转换过程模型可以用 Michaelis-Menten 型动力学方程来描述:

$$r_{\text{fibrinogen}} = \frac{k_{\text{cat}} [\text{IIa}] \cdot [\text{Fg}]}{K_m + [\text{Fg}]} \quad (8)$$

式中: $r_{\text{fibrinogen}}$ 为纤维蛋白生成速率(即纤维蛋白单

的形成。剪切力诱导 vWF 展开的数学模型由 Zhussupbekov 等^[59]提出,是一个与剪切力相关的 sigmoid 函数:

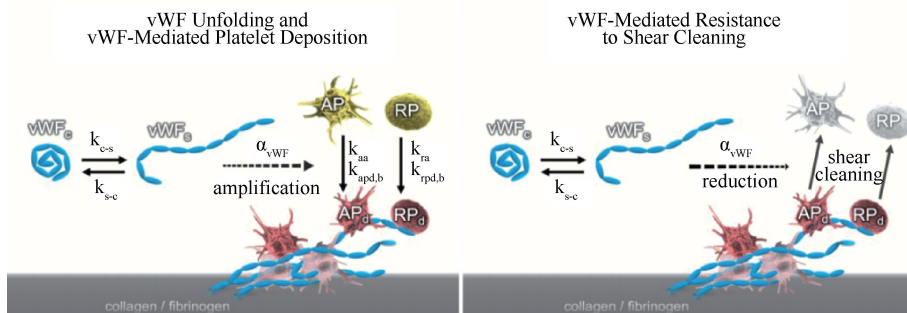


图 9 剪切力诱导 vWF 展开促进血小板沉积^[59]

Fig. 9 Shear stress-induced vWF unfolding promotes platelet deposition^[59]

体的生成速率); k_{cat} 为酶催化反应的最大转化速率常数; $[IIa]$ 为凝血酶的浓度; $[Fg]$ 为纤维蛋白原浓度; K_m 为 Michaelis-Menten 常数, 表示纤维蛋白原达到 50% 反应速度时的浓度。

进一步, Mendez 等^[60] 还对纤维蛋白的沉积和清除进行建模, 通过沉降和清除模型能够描述纤维蛋白在不同位置(例如人工表面或已有凝块表面)上的积累动态(见图 10)。

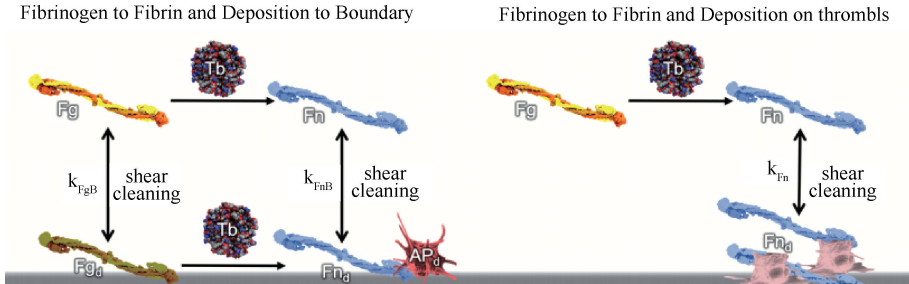


图 10 凝血酶诱导纤维蛋白原转化为纤维蛋白促进血小板沉积^[60]

Fig. 10 Thrombin-induced conversion of fibrinogen to fibrin promotes platelet deposition^[60]

3.3.3 描述人工心脏导致血栓出血矛盾效应的数学模型 现有研究表明, 人工心脏的非生理性高剪切力不仅会引发血小板的激活和 vWF 的展开, 还可能导致血小板受体的损伤与脱落, 以及 vWF 高分子部分的降解^[28]。这种“矛盾止血效应”为解释人工心脏在临床应用中引起血栓与出血并发症并存

或交替发生的机制提供了有力依据。

为了更好地阐明和描述这一复杂的生物学过程, Li 等^[61] 建立了剪切力诱导的血小板黏附-聚集功能障碍数学模型(见图 11)。该模型聚焦于血小板上的两个关键受体: GPIIb/IIIa 和 GPIIb/IIIa, 分别通过数学建模描述了剪切力诱导血小板 GPIIb/IIIa 受体

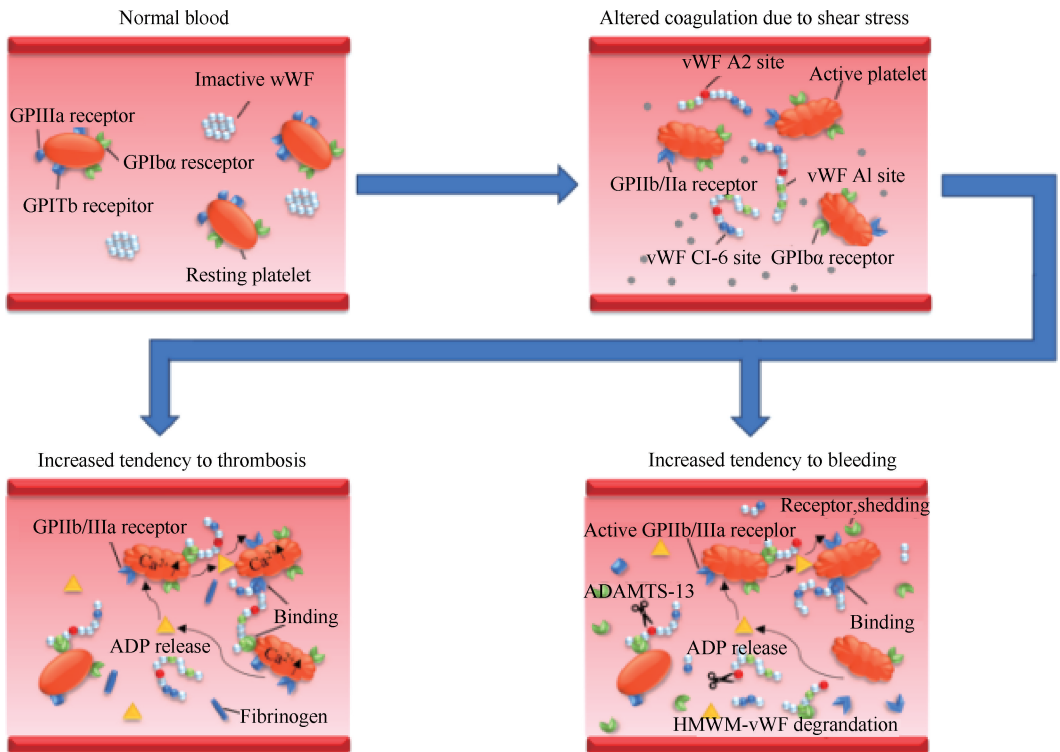


图 11 人工心脏非生理剪切力诱导血栓和出血并发症示意图^[1,37]

Fig. 11 Schematic diagram of thrombosis and bleeding complications induced by non-physiological shear stress in artificial heart^[1,37]

的脱落,以及剪切力与凝血因子共同作用下血小板 GPIIb/IIIa 受体的合成,从而揭示了人工心脏运行导致血小板黏附功能减弱和聚集功能增强的现象。进一步, Li 等^[62]在 Zhussupbekov 等^[59]的基础上,提出了剪切力诱导 vWF 高分子部分降解的数学模型。该模型的引入使我们能够更全面、系统地描述剪切力对 vWF 功能的影响,尤其是 vWF 降解对血小板黏附功能的改变。

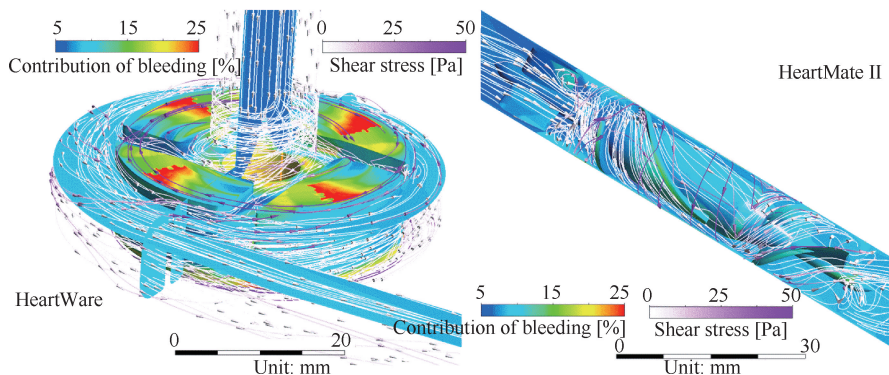


图 12 人工心脏中对出血并发症的高贡献区域^[61]

Fig. 12 High-contribution areas for bleeding complications in artificial heart^[61]

4 展望

尽管人工心脏血液损伤模型在近些年的研究中取得了显著进步,但仍有许多领域值得进一步探索和优化。

首先,抗凝药物在人工心脏相关治疗中被广泛应用,其目的是减少血栓形成的风险。然而,目前的血栓风险评估模型和出血风险评估模型尚未将抗凝药的作用机制、剂量效应及其对血液动力学和凝血系统的综合影响纳入考虑。这一局限性可能导致模型预测与实际临床表现之间的偏差,从而影响模型在指导抗凝治疗策略制定和并发症预防中的实际应用效果。因此,未来研究应着力于开发联合抗凝药物和生物力学影响的综合评估模型,以提高模型的预测精度和临床适用性。

其次,缺血性卒中是人工心脏导致的另一个常见且严重的并发症,其发病机制通常涉及泵内血栓的形成及其脱落后对大脑血管的栓塞。然而,目前针对人工心脏诱发缺血性卒中的预测模型仍然较为稀缺。现有模型大多集中于泵内血栓的形成,而对血栓脱落后的迁移路径、血管阻塞风险及脑部血

液循环受损的动态过程缺乏细致描述。开发能够整合血栓形成、脱落和远端栓塞的全流程预测模型,将为人工心脏相关缺血性卒中的预防和管理提供重要支持。

综上所述,未来的人工心脏血液损伤模型研究应进一步扩展其适用范围和预测能力,不仅要涵盖抗凝药物的复杂作用,还需关注缺血性卒中的机制与风险评估,以建立更全面和精准的血液损伤评估体系。这将有助于优化人工心脏的设计与临床使用,减少并发症的发生,提升患者的预后与生活质量。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:李远负责文献搜集整理,论文撰写;陈增胜负责论文设计、撰写和修改。

参考文献:

- [1] LI Y, WANG H, LIU X, et al. Comprehensive study on simulation, performance evaluation and optimization strategies for blood pumps [J]. Eng Appl Comput Fluid Mech, 2024(18), DOI: 10.1080/19942060.2024.2369690.
- [2] WU P, HUO J, DAI W, et al. On the optimization of a centrifugal maglev blood pump through design variations [J]. Front Physiol, 2021(12): 699891.

- [3] LI Y, XI Y, WANG H, *et al.* The impact of rotor configurations on hemodynamic features, hemocompatibility and dynamic balance of the centrifugal blood pump: A numerical study [J]. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 2023(39): e3671.
- [4] LI Y, WANG H, XI Y, SUN A, *et al.* Multi-indicator analysis of mechanical blood damage with five clinical ventricular assist devices [J]. *Comput Biol Med*, 2022, 151(Pt A):106271.
- [5] SLEPIAN M, ALEMU Y, GIRDHAR G, *et al.* The SyncardiaTM total artificial heart: *In vivo*, *in vitro*, and computational modeling studies [J]. *J Biomech*, 2013 (46): 266-275.
- [6] NASCIMBENE A, NEELAMEGHAM S, FRAZIER OH, *et al.* Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device [J]. *Blood*, 2016, 127(25): 3133-3341.
- [7] SZYMANSKI TW, WEEKS PA, PATEL CJ, *et al.* Risk of pump thrombosis and stroke in patients with continuous-flow left ventricular assist devices and gastrointestinal bleeding [J]. *Artif Organs*, 2020, 44(11):1171-1175.
- [8] PHAN J, ELGENDI K, JAVEED M, *et al.* Thrombotic and hemorrhagic complications following left ventricular assist device placement: An emphasis on gastrointestinal bleeding, stroke, and pump thrombosis [J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e51160.
- [9] SHAH P, TANTRY U, BLIDEN K, *et al.* Bleeding and thrombosis associated with ventricular assist device therapy [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(11): 1164-1173.
- [10] MEHRA M, GOLDSTEIN D, CLEVELAND J, *et al.* Five-year outcomes in patients with fully magnetically levitated vs axial-flow left ventricular assist devices in the MOMENTUM 3 randomized trial [J]. *JAMA*, 2022, 328(12): 1233-1242.
- [11] GRINSTEIN J, BELKIN MN, KALANTARI S, *et al.* Adverse hemodynamic consequences of continuous left ventricular mechanical support: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(1): 70-81.
- [12] MALONE G, ABDELSAYED G, BLIGH F, *et al.* Advancements in left ventricular assist devices to prevent pump thrombosis and blood coagulopathy [J]. *J Anat*, 2023, 242(1): 29-49.
- [13] STAESSENS S, MOUSSA M, PIERACHE A, *et al.* Thrombus formation during ECMO: Insights from a detailed histological analysis of thrombus composition [J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(9): 2058-2069.
- [14] URIEL N, HAN J, MORRISON K, *et al.* Device thrombosis in HeartMate II continuous-flow left ventricular assist devices: A multifactorial phenomenon [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(1): 515-519.
- [15] LI Y, YU J, WANG H, *et al.* Investigation of the influence of blade configuration on the hemodynamic performance and blood damage of the centrifugal blood pump [J]. *Artif Organs*, 2022, 46(9): 1817-1832.
- [16] DING J, CHEN Z, NIU S, *et al.* Quantification of shear-induced platelet activation: High shear stresses for short exposure time [J]. *Artif Organs*, 2015, 39(7): 576-583.
- [17] CHEN Z, MONDAL N, DING J, *et al.* Activation and shedding of platelet glycoprotein IIb/IIIa under non-physiological shear stress [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 409(1-2): 93-101.
- [18] GURBEL P, SHAH P, DESAI S, *et al.* Antithrombotic strategies and device thrombosis [J]. *Cardiol Clin*, 2018, 36(4): 541-550.
- [19] DEMIROZU Z, RADOVANCEVIC R, HOCHMAN L, *et al.* Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(8): 849-53.
- [20] WU W, JAMIOLKOWSKI M, WAGNER W, *et al.* Multi-constituent simulation of thrombus deposition [J]. *Sci Rep*, 2017(7): 42720.
- [21] VAQUER S, DE HARO C, PERUGA P, *et al.* Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 51.
- [22] MOHAMED M, SHEHADAH A, HASHEM A, *et al.* Gastrointestinal bleeding in patients supported with left ventricular assist devices: The journey from bridging to destination [J]. *Am J Cardiol*, 2023(201): 71-77.
- [23] SAEED O, SHAH A, KARGOLI F, *et al.* Antiplatelet therapy and adverse hematologic events during Heart Mate II support [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1): e002296.
- [24] CHAN C, PIEPER I, HAMBLY R, *et al.* The CentriMag centrifugal blood pump as a benchmark for *in vitro* testing of hemocompatibility in implantable ventricular assist devices [J]. *Artif Organs*, 2015, 39(2): 93-101.
- [25] URIEL N, PAK S, JORDE U, *et al.* Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(15): 1207-1213.
- [26] GODA M, JACOBS S, REGA F, *et al.* Time course of acquired von Willebrand disease associated with two types of continuous-flow left ventricular assist devices: HeartMate II and CircuLite synergy pocket micro-pump [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(5): 539-545.

- [27] MONDAL N, CHEN Z, TRIVEDI J, *et al.* Association of oxidative stress and platelet receptor glycoprotein GPIIb/IIIa and GPVI shedding during nonsurgical bleeding in heart failure patients with continuous-flow left ventricular assist device support [J]. *ASAIO J*, 2018, 64(4): 462-471.
- [28] CHEN Z, MONDAL N, ZHENG S, *et al.* High shear induces platelet dysfunction leading to enhanced thrombotic propensity and diminished hemostatic capacity [J]. *Platelets*, 2019, 30(1): 112-119.
- [29] KLAESKE K, BRADE A, EIFERT S, *et al.* The glycoprotein (GP) I_b-IX-V complex on platelets: GPIIb/IIIa protein expression is reduced in HeartMate 3 patients with bleeding complications within the first 3 months [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5639.
- [30] BREDDIN H. Thrombosis and Virchow's triad: What is established? [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1989, 15(3): 237-239.
- [31] SINGH-GRYZBON S, NCHO B, SADRI V, *et al.* Influence of patient-specific characteristics on transcatheter heart valve neo-sinus flow: An *in silico* study [J]. *Ann Biomed Eng*, 2020, 48(10): 2400-2411.
- [32] LIAO S, WU E, NEIDLIN M, *et al.* The influence of rotary blood pump speed modulation on the risk of intraventricular thrombosis [J]. *Artif Organs*, 2018, 42(10): 943-953.
- [33] CHIVUKULA V, BECKMAN J, PRISCO A, *et al.* Left ventricular assist device inflow cannula angle and thrombosis risk [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(4): e004325.
- [34] MAY-NEWMAN K, MONTES R, CAMPOS J, *et al.* Reducing regional flow stasis and improving intraventricular hemodynamics with a tipless inflow cannula design: An *in vitro* flow visualization study using the EVAHEART LVAD [J]. *Artif Organs*, 2019, 43(9): 834-848.
- [35] WIEGMANN L, BOËS S, DEZÉLICOURT D, *et al.* Blood pump design variations and their influence on hydraulic performance and indicators of hemocompatibility [J]. *Ann Biomed Eng*, 2018, 46(3): 417-428.
- [36] FRASER K, ZHANG T, TASKIN M, *et al.* A quantitative comparison of mechanical blood damage parameters in rotary ventricular assist devices: Shear stress, exposure time and hemolysis index [J]. *J Biomech Eng*, 2012, 134(8): 081002.
- [37] LI Y, LIU X, SUN A, *et al.* Multi-method investigation of blood damage induced by blood pumps in different clinical support modes [J]. *ASAIO J*, 2024, 70(4): 280-292.
- [38] DAI WF, WU P, LIU GM, *et al.* A two-phase flow approach for modeling blood stasis and estimating the thrombosis potential of a ventricular assist device [J]. *Int J Artif Organs*, 2021, 44(7): 471-480.
- [39] ZHANG J, CHEN Z, GRIFFITH B, *et al.* Computational characterization of flow and blood damage potential of the new maglev CH-VAD pump versus the HVAD and HeartMate II pumps [J]. *Int J Artif Organs*, 2020, 43(10): 653-662.
- [40] PRISCO A, ALISEDA A, BECKMAN J, *et al.* Impact of LVAD implantation site on ventricular blood stagnation [J]. *ASAIO J*, 2017, 63(4): 392-400.
- [41] BERK Z, ZHANG J, CHEN Z, *et al.* Evaluation of *in vitro* hemolysis and platelet activation of a newly developed maglev LVAD and two clinically used LVADs with human blood [J]. *Artif Organs*, 2019, 43(9): 870-879.
- [42] JIANG X, CAO H, ZHANG Z, *et al.* A hemodynamic analysis of the thrombosis within occluded coronary arterial fistulas with terminal aneurysms using a blood stasis model [J]. *Front Physiol*, 2022(13): 906502.
- [43] JIANG X, LI D, WU P, *et al.* A two-fluid blood stasis model for false lumen thrombosis after type B dissection repair [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Eng*, 2022, 25(13): 1499-1508.
- [44] FENG Z, CORTINA M, CHESNUTT J, *et al.* Numerical simulation of thrombotic occlusion in tortuous arterioles [J]. *J Cardiol Cardiovasc Med*, 2017, 2(1): 95-111.
- [45] CHESNUTT J, HAN H. Simulation of the microscopic process during initiation of stent thrombosis [J]. *Comput Biol Med*, 2015(56): 182-191.
- [46] GOODMAN P, BARLOW E, CRAPO P, *et al.* Computational model of device-induced thrombosis and thromboembolism [J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33(6): 780-797.
- [47] HEUSER G, OPITZ R. A Couette viscometer for short time shearing of blood [J]. *Biorheology*, 1980, 17(1-2): 17-24.
- [48] SHERIFF J, SOARES J, XENOS M, *et al.* Evaluation of shear-induced platelet activation models under constant and dynamic shear stress loading conditions relevant to devices [J]. *Ann Biomed Eng*, 2013, 41(6): 1279-1296.
- [49] LIU G, JIN D, CHEB H, *et al.* Numerical investigation of the influence of a bearing/shaft structure in an axial blood pump on the potential for device thrombosis [J]. *Int J Artif Organs*, 2019(42): 182-189.
- [50] YIN W, ALEMU Y, ADDELD K, JESTY J, *et al.* Flow-induced platelet activation in bileaflet and monoleaflet mechanical heart valves [J]. *Ann Biomed Eng*, 2004(32): 1058-1066.
- [51] CHIU W, GIRDHAR G, XENOS M, ALEMU Y, *et al.* Thromboresistance comparison of the HeartMate II ventricular assist device with the device thrombogenicity emulation- optimized HeartAssist 5 VAD. *J Biomech Eng*. 2014(136): 021014.

- [52] LI Y, WANG H, XI Y, *et al.* A new mathematical numerical model to evaluate the risk of thrombosis in three clinical ventricular assist devices [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2022, 9(6): 235.
- [53] MENICHINI C, XU X. Mathematical modeling of thrombus formation in idealized models of aortic dissection: Initial findings and potential applications [J]. *J Math Biol*, 2016, 73(5): 1205-1226.
- [54] TAYLOR J, MEYER R, DEUTSCH S, *et al.* Development of a computational model for macroscopic predictions of device-induced thrombosis [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2016, 15(6): 1713-1731.
- [55] XI Y, LI Y, WANG H, *et al.* Effect of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation lower-extremity cannulation on intra-arterial flow characteristics, oxygen content, and thrombosis risk [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2024(251): 108204.
- [56] BLUM C, GROß-HARDT S, STEINSEIFER U, *et al.* An accelerated thrombosis model for computational fluid dynamics simulations in rotary blood pumps [J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2022, 13(4): 638-649.
- [57] WU W, ZHUSSUPBEKOV M, AUBRY N, *et al.* Simulation of thrombosis in a stenotic microchannel: The effects of vWF-enhanced shear activation of platelets [J]. *Int J Eng Sci*, 2020(147): 103206.
- [58] WU W, YANG F, WU J, *et al.* High fidelity computational simulation of thrombus formation in Thoratec HeartMate II continuous flow ventricular assist device [J]. *Sci Rep*, 2016(6): 38025.
- [59] ZHUSSUPBEKOV M, MENDEZ R, WU W, *et al.* Von Willebrand factor unfolding mediates platelet deposition in a model of high-shear thrombosis [J]. *Biophys J*, 2022(121): 4033-4047.
- [60] MENDEZ R, LAI A, ZHUSSUPBEKOV M, *et al.* A fibrin enhanced thrombosis model for medical devices operating at low shear regimes or large surface areas [J]. *PLoS Comput Biol*, 2022, 18(10): e1010277.
- [61] LI Y, WANG H, XI Y, *et al.* A mathematical model for assessing shear induced bleeding risk [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2023(231): 107390.
- [62] LI Y, XI Y, WANG H, *et al.* Development and validation of a mathematical model for evaluating shear-induced damage of von Willebrand factor [J]. *Comput Biol Med*, 2023(164): 107379.