

· 专题:双清论坛“虚拟生理人体与医学应用” ·

计算流体力学在血管重塑评估中的应用*

刘超 徐明**

北京大学第三医院 心血管内科,北京 100191

[摘要] 血管重塑是生物学适应反应中最基本的表现,在机体功能生理调控和病理过程中均具有重要意义。力学刺激,血管活性物质,炎性介质等多种因素均会影响血管重塑的进程。血流动力学参数改变在血管重塑中发挥重要作用,力学参数变化与血管的生理病理重塑之间的关系是重要的研究方向。计算流体力学(Computational Fluid Dynamics,CFD)在揭示和预测病理、生理过程中血管重塑的规律尤为重要。近年来,CFD在医学领域积累的数值模拟数据为构建血管重塑模型提供了基础。随着高性能计算机和大数据科学的快速发展,将CFD与人工智能(Artificial Intelligence,AI)结合,对于未来评价和预测个体的血管生长发育以及血管相关疾病的发生发展具有理论实践意义。

[关键词] 血管重塑;计算流体力学;人工智能;血流动力学

计算流体力学在整个流体力学的发展和流体力学的原理性研究中,建立了一种新的研究方法,是理论和试验方法以外,实践和研究流体力学的第三种方式——计算流体力学通过获取3-D成像数据集、生成体积模型、将离散网格应用于模型以及使用从数据或假设派生的生理边界条件运行适当的计算流体力学求解器来创建,广泛应用于医学领域。血管重塑是由于血流动力学改变、局部生长因子的产生及血管活性物质作用等造成的血管结构与功能的改变^[1],主要包生理重塑和病理性重塑。生长发育和运动^[2]是血管生理性重塑的重要调控机制。在疾病发生发展过程中出现的血管重塑,比如动脉粥样硬化、动脉瘤、高血压等引起的血管重塑是病理性重塑。此外由于人体植入医疗装置等情况亦可造成显著的血管重塑。

大量研究表明血流动力学参数改变在血管重塑中发挥重要作用,并且参与器官的发育和病理性重塑过程。由此,充分利用CFD预测个体的血管重塑和评价疾病状态下血管的病理性重塑的情况具有重要的意义。本综述就CFD在生理病理条件下血管重塑中的应用作一总结。



徐明 北京大学第三医院教授,国家重点研发计划首席科学家,国家杰出青年科学基金获得者。曾围绕心力衰竭心脏重塑的损伤机制与保护机制开展系列研究,在内源性保护关键分子及代谢紊乱导致的心力衰竭研究方面取得一定成绩,阐明天然药物小分子通过核酸二级结构(G-四链体),发挥心脏保护作用的机制。目前兼

任 *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 杂志副主编;国际心脏病研究会(ISHR)理事;中国病理生理学会心血管专业委员会主任委员。



刘超 北京大学第三医院心血管内科博士研究生。

1 计算流体力学核心参数及应用

计算流体力学一般采用数值方法求解N-S方程。N-S方程表示流动中的质量守恒和动量守恒,其最简数学形式如(1)和(2)所示:

收稿日期:2021-12-30;修回日期:2022-03-18

* 本文根据第296期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email: xuminghi@bjmu.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(81625001,U20A20345)资助。

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (1)$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} = -\frac{\nabla P}{\rho} + \nu \nabla^2 \mathbf{u} \quad (2)$$

\mathbf{u} 是速度矢量, P 是压力, ρ 是密度, ν 是流体的粘度。

目前 CFD 应用于血管适应性重塑的研究较少, 大多集中于病理情况下的血管重塑。在一项回顾性研究中, 用有限元模型预测腹主动脉瘤 (Abdominal Aortic Aneurysm, AAA) 峰值壁应力 (Peak Wall Stress, PWS) 和峰值壁破裂度 (Peak Wall Rupture Index, PWRI)。PWS 与 AAA 最大径呈线性关系, PWRI 与 AAA 最大径呈指数关系, 研究人员可以通过 PWS 和 PWRI 这样综合影响 AAA 破裂风险因素 (不对称程度、管腔内血栓形态等) 的生物力学参数进行高度个性化的分析^[3]。胸主动脉腔内修复术 (Thoracic Endovascular Aortic Repair, TEVAR) 后血管重塑不良预测因素一直是主动脉夹层领域研究的热点^[4]。一项血流动力学研究通过术前术后建模的模型内每个位置的速度和压强结果, 并绘制相应的收缩期管壁压强分布图、峰值流速及流线分布图预测假腔的形态变化, 其结果与远期实际的形态变化具有较好的一致性^[5]。管腔血流动力学已被认为是发生冠状动脉粥样硬化的危险因素, 使用 CFD 可以获得有关冠状动脉血管树管腔内血流动力学空间分布的信息。许多研究展示了人工冠状动脉模型中流速和壁面剪切力 (Wall Shear Stress, WSS) 分布, 这些研究可以应用于修正的冠状动脉几何模型或变粘度模型, 有助于了解动脉粥样硬化及其并发症的生物力学病理生理学机制^[6]。此外, 有研究^[7]使用特定患者的主动脉几何模型进行稳态和瞬态 CFD 仿真, 量化了体外膜肺氧合 (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO) 支持水平与 ECMO 和左心室 (Left Ventricle, LV) 流混合区 (Mixing Zone, MZ) 位置之间的关系, 评估了一系列 ECMO 支持水平 (从心输出量的 5% 到 95%)。研究发现当 ECMO 支持水平高于 70% 时, LV 流混合区位于主动脉弓中, 导致弓分支灌注伴有左心室血流灌注不良。对于高 ECMO 流量 (>70%), LV 流混合区位置在心脏周期内是稳定的, 但 ECMO 支持水平是 60% 时, MZ 在收缩期和舒张期之间移动了 5 cm。由于许多肝脏疾病也表现为血流动力学的改变, 最近也有一些在肝脏门静脉 (Portal Vein, PV) 中进行的 CFD 模拟, 包括经颈静脉肝内门体分流术 (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, TIPS) 前后的受试者^[8] 和单个受试者的肝切除病例^[9], 未来需要开

发能够更彻底地研究健康和疾病状态下的肝脏血流动力学的计算方法。

2 计算流体力学与人工智能的结合

CFD 在现代应用过程中, 自动化程度和质量是网格生成过程中最重要的两个问题^[10]。随着大数据的发展, 可以建立网格库, 网格生成过程可以使用机器学习的方法来优化, 提高网格生成质量和速度, 这将推动 CFD 技术的发展。2017 年, AIAA 举办的第一届几何与网格生成研讨会 (Geometry and Mesh Generation Workshop, GMGW-1) 指出应该鼓励非传统的网格生成方法^[11]。最近的综述总结了机器学习方法在非结构网格生成领域的应用, 并结合神经网络和阵面推进法进行了非结构/混合网格生成的初步探索^[12]。

此外, CFD 技术也可以促进人工智能的进步, 其可以检验机器学习的成果, 不断完善模型。不同于图像识别、自然语言处理、无人驾驶等典型人工智能任务, 深度学习模型预测的流场需满足流体物理规律, 如 N-S 方程、典型能谱等^[13]。物理增强的深度学习将流体物理规律嵌入深度学习模型, 在网络输入特征选取、架构设计、损失函数设计时对其充分考虑, 可以提升深度学习模型预测精度、泛化能力^[14]。随着大量和多样化的数据集的出现, 研究人员开始探索用数据系统地告知湍流模型的方法, 用来量化和减少模型的不确定性。Karthik 等^[15]综述了利用机器学习来改进湍流模型的最新进展以及在雷诺平均 NS (Reynolds Averaged Navier-Stokes, RANS) 模型中通过物理约束来界定不确定性、采用统计推断来表征模型系数和估计偏差。总之, 通过利用湍流建模和物理约束方面的基础知识, 研究人员可以通过数据处理方式产出更有价值的预测模型。

在实际应用中, 许多问题并不是线性的, 比如心血管是非线性系统, 在描写心血管系统血液流动的特性时, 只能用非线性方程。机器学习 (Machine Learning, ML) 算法的经验将有助于构建流体力学中的新问题, 将数十年前的线性化模型和线性方法扩展到非线性区域。大量的开源软件和方法以及 ML 的普遍开放性促进了向 ML 的非线性领域的过渡^[16]。

总的来说, CFD 与人工智能的发展对 CFD 前处理过程中医学图像的分割和建模提供便捷; 处理 CFD 计算中边界条件更快速精确; AI 甚至可以取代 CFD 做相关计算。CFD 与人工智能的结合已经在许多领域初见成效, 比如在空气动力学领域, 蔡声泽等^[17]通过对视觉领域光流神经网络进行结构和参数改进获得了适用于流体运动估计的深度神经网络模型, 其在精度、分辨率和计算效率上与传统方法相

比更具优势;在流场可视化领域,卷积神经网络被用于漩涡等流场特征的识别与提取^[18];在生物医疗领域,CFD与AI的结合可以更好地促进人类的仿生与医疗应用。目前大多数计算研究涉及心血管瓣膜几何重建和人工有限元模型生成,这既耗时又容易出现人为错误,之前的一项研究^[19]通过比较10名患者的重建几何图形和人类专家手动创建的几何图形,对所提出的方法进行了评估,平均误差为0.69 mm。在此基础上,他们建立了瓣叶的有限元模型,模拟了7例患者的主动脉瓣从收缩末期到舒张期的关闭过程,并将变形后的几何形状与人工创建的几何形状进行了比较,验证了该模型的有效性,平均误差为1.57 mm。他们提出的方法提供了巨大的潜力来简化计算建模过程,并使其开发用于主动脉瓣疾病诊断和治疗的术前规划系统成为可能。模拟不同疾病状态下的血液流场分布是研究热点,最近的一项研究^[20]致力于从稀疏的和可能有噪声的数据中重建高分辨率的流场。对一些具有理想的血管几何形状的流动重建案例进行了数值实验,其中合成数据用于评估所提出方法的性能,已经证明了物理模型的约束可以显著地改善有限的重建结果。在数据含有噪声的情况下,他们提出的物理约束的贝叶斯神经网络(Physics-Constrained Bayesian Neural Network, PC-BNN)能够准确地预测平均流场,同时合理地估计不同数据噪声水平对应的预测不确定性。

3 计算流体力学在精准医学中面临的挑战

CFD建模在医学中的应用还存在众多挑战,前文已提及网格的质量控制以及自动化程度的问题。此外还有许多其他挑战:首先,在扫描时确定特定于患者的边界条件是CFD建模的重要步骤。然而,这种数据的获取受限于成像技术以及成像过程的侵入性,而且在疾病进展过程中,血管发生重塑后对管壁压力、血液流速、粘滞系数都会产生影响,导致边界条件的改变,是精准医学中的一大挑战。其次,血液是一种非牛顿流体,其粘度取决于剪切速率。非牛顿血液模拟需要更长的计算时间来稳定,并且需要更精细的边界层来解析流动^[21],目前大多数CFD研究都假设所研究的血管中有牛顿流体,不过,鲁棒流体求解器已经实现了各种本构非牛顿模型^[22]。最后,由于脉动血流与顺应性动脉壁之间的相互作用,可能会影响主动脉壁WSS分布的估计,因为可能没有考虑收缩期的血流积累及其在舒张期的释放,而且在血管重塑过程中,血管壁的顺应性发生改变,使脉动血流与血管壁之间的作用情况更加复杂。随着大型计算平台的可用性越来越高,并行计算也

得到了显著发展,流固耦合(Fluid-structure Interactions,FSI)问题的计算变得有意义。在FSI模型中,可以计算变形结构与内部流体流动的相互作用。主动脉刚度是FSI模型中的基本参数,可以通过Moens-Korteweg方程从脉搏波传导速度中得到。流固耦合技术虽然捕获冠状动脉的顺应壁,但它们需要昂贵的计算模拟,比如传统任意拉格朗日-欧拉(Arbitrary Lagrangian-Eulerian,ALE)方法需要跟踪流体和结构性能网格划分而花费昂贵的计算成本^[23]。

4 总结和展望

CFD在心血管疾病领域的应用取得了显著成效,有利于疾病的早期识别、心脏辅助设备和治疗方法的改进。在心脏发育方面,许多研究使用斑马鱼和鸡胚模型来阐明正常和疾病状态的心脏变化,探讨了不同发育阶段的斑马鱼胚胎心脏正常发育的CFD模拟的WSS水平。目前的CFD模拟数值都基于已知的物理参数,可以假设如果CFD技术大量应用于生物医学领域,或许可以从现有的参数中发现新的规律甚至发现新的参数。随着大数据时代的到来,CFD与人工智能的结合将促进两者的共同发展。一方面,利用机器学习可以从巨量的数据中挖掘有用的信息,从而为发现和总结新的物理规律提供指导。另一方面,基于力学规律和生物学规律开展机器学习研究,并和已知的规律相对照,有助于更深入地理解机器学习方法,改善机器学习泛化能力弱、可解释性差、容易过拟合等问题。未来,更快速、更高质量的网格生成将会给CFD在医学领域的应用带来更广阔的前景,CFD在心血管系统外其他脏器的应用有重大探讨意义。随着CFD与人工智能结合带来的模型的不不断精进以及各种易于操作的软件的开发,量化的生物力学指标直接用于临床疾病的预测、诊断、治疗、预后分析不会太遥远。

参 考 文 献

- [1] 汪学文,唐晓鸿. 血管重塑的评价方法. 基础医学与临床, 2018, 38(6): 853—856.
- [2] Fan Z, Turiel G, Ardicoglu R, et al. Exercise-induced angiogenesis is dependent on metabolically primed ATF3/4+ endothelial cells. *Cell Metabolism*, 2021, 33(9): 1793—1807.
- [3] Gasser TC, Nchimi A, Swedenborg J, et al. A novel strategy to translate the biomechanical rupture risk of abdominal aortic aneurysms to their equivalent diameter risk: method and retrospective validation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2014, 47(3): 288—295.
- [4] Sultan I, Siki MA, Bavaria JE, et al. Predicting distal aortic remodeling after endovascular repair for chronic DeBakey III aortic dissection. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2018, 105(6): 1691—1696.

- [5] 杨睿, 许欢明, 张薛欢, 等. 胸主动脉腔内修复术后血管重塑的血流动力学仿真分析. 解放军医学院学报, 2021, 42(3): 327—333.
- [6] Lee BK. Computational fluid dynamics in cardiovascular disease. Korean Circulation Journal, 2011, 41(8): 423—430.
- [7] Stevens MC, Callaghan FM, Forrest P, et al. Flow mixing during peripheral veno-arterial extra corporeal membrane oxygenation—A simulation study. Journal of Biomechanics, 2017, 55: 64—70.
- [8] Ho H, Sorrell K, Peng LQ, et al. Hemodynamic analysis for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the liver based on a CT-image. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2013, 32(1): 92—98.
- [9] Ho CM, Lin RK, Tsai SF, et al. Simulation of portal hemodynamic changes in a donor after right hepatectomy. Journal of Biomechanical Engineering, 2010, 132(4): 041002.
- [10] Chawner JR, Michal TR, Slotnick JP, et al. Summary of the 1st AIAA Geometry and Mesh Generation Workshop (GMGW-1) and Future Plans 2018 AIAA Aerospace Sciences Meeting. Kissimmee, Florida. Reston, Virginia: AIAA, 2018: 0128.
- [11] Chawner JR, Taylor NJ. Progress in Geometry Modeling and Mesh Generation Toward the CFD Vision 2030 AIAA Aviation 2019 Forum. Dallas, Texas. Reston, Virginia: AIAA, 2019: 2945.
- [12] 王年华, 鲁鹏, 常兴华, 等. 基于机器学习的非结构网格界面推进生成技术初探. 力学学报, 2021, 53(3): 740—751.
- [13] 金晓威, 赖马树金, 李惠. 物理增强的流场深度学习建模与模拟方法. 力学学报, 2021, 53(10): 2616—2629.
- [14] 金晓威. 物理启发的钝体绕流场机器学习计算方法. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2020.
- [15] Duraisamy K, Iaccarino G, Xiao H. Turbulence modeling in the age of data. Annual Review of Fluid Mechanics, 2019, 51: 357—377.
- [16] Brunton SL, Noack BR, Koumoutsakos P. Machine learning for fluid mechanics. Annual Review of Fluid Mechanics, 2020, 52: 477—508.
- [17] 蔡声泽, 许超, 高琪, 等. 基于深度神经网络的粒子图像测速算法. 空气动力学学报, 2019, 37(3): 455—461.
- [18] Deng L, Wang YQ, Liu Y, et al. A CNN-based Vortex identification method. Journal of Visualization, 2019, 22(1): 65—78.
- [19] Liang L, Kong FW, Martin C, et al. Machine learning-based 3-D geometry reconstruction and modeling of aortic valve deformation using 3-D computed tomography images. International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, 2017, 33(5): e2827.
- [20] Sun LN, Wang JX. Physics-constrained Bayesian neural network for fluid flow reconstruction with sparse and noisy data. Theoretical and Applied Mechanics Letters, 2020, 10(3): 161—169.
- [21] Eslami P, Thondapu V, Karady J, et al. Physiology and coronary artery disease: emerging insights from computed tomography imaging based computational modeling. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2020, 36(12): 2319—2333.
- [22] Tang HS, Kalyon DM. Estimation of the parameters of Herschel-Bulkley fluid under wall slip using a combination of capillary and squeeze flow viscometers. Rheologica Acta, 2004, 43(1): 80—88.
- [23] Hecht F, Pironneau O. An energy stable monolithic Eulerian fluid-structure finite element method. International Journal for Numerical Methods in Fluids, 2017, 85(7): 430—446.

Application of Computational Fluid Dynamics in Vascular Remodeling

Liu Chao Xu Ming*

Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191

Abstract Vascular remodeling is the most basic manifestation of biological adaptive response, which is of great significance of the physiological regulation of body function and pathological process. Mechanical stimulation, vasoactive substances, inflammatory mediators and other factors will affect the process of vascular remodeling. Hemodynamic changes play an important role in vascular remodeling. It is an important scientific question to study the relationship between the changes of mechanical parameters and the physiological and pathological regulation of vascular remodeling. Computational fluid dynamics (CFD) is particularly important of revealing and predicting vascular remodeling in pathophysiological processes. In recent years, the numerical simulation data accumulated by CFD in the medical field provides the basis of constructing data groups. With the rapid development of high-performance computers and big data science, the combination of CFD and artificial intelligence (AI) has theoretical and practical significance for evaluating and predicting individual vascular growth and development and the occurrence and development of vascular related diseases in the future.

Keywords vascular remodeling; computational fluid dynamics; artificial intelligence; hemodynamics

(责任编辑 吴征天)

* Corresponding Author, Email: xuminghi@bjmu.edu.cn