

计算流体力学在非瓣膜性心房颤动中的研究进展

葛兰^{1,2} 陈韬¹ 郭军¹ 陈韵岱¹

[摘要] 计算流体力学(CFD)是流体力学的重要分支。目前,利用不同的计算技术分析血液在心脏内的流动模式,已被用于评估心脏功能以及心血管疾病的早期诊断。本文着重介绍 CFD 在非瓣膜性心房颤动领域的研究进展。

[关键词] 计算流体力学;心房颤动;左心耳

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.02.005

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Use of computational fluid dynamics in patients with non-valvular atrial fibrillation

GE Lan^{1,2} CHEN Tao¹ GUO Jun¹ CHEN Yundai¹

(¹Department of Cardiology, the Sixth Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100048, China; ²Medical School of Chinese PLA)

Corresponding author: CHEN Yundai, E-mail: cyundai@vip.163.com

Abstract Computational fluid dynamics(CFD) is a significant branch of fluid dynamics. Currently, different computational simulation techniques for analyzing blood flow patterns have been used in the assessment of cardiac function and early diagnosis of cardiovascular diseases. This review focuses on the progress of CFD in the field of non-valvular atrial fibrillation.

Key words computational fluid dynamics; atrial fibrillation; left atrial appendage

心房颤动(房颤)是临床上最常见的慢性心律失常之一。流行病学调查显示,非瓣膜性房颤影响着全球近 3300 万人,其发病率随着年龄的增长而增加,目前已成为老年人群致死、致残的主要原因之一^[1]。计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)是机械工程中广泛使用的一种方法,通过使用计算机模拟分析流体流动、传热和相关现象来解决复杂问题。基于此技术建立的模拟生理器官的物理和生物行为的计算模型,可以全面分析血流特征和预测人体的血栓形成^[2]。近年来,由于高性能硬件和软件的发展,CFD 技术越来越多地被用来作为模拟工具研究心血管病流体力学,以预测生理和病理情况下人体循环血流的特点。

1 CFD 在非瓣膜性房颤研究中的应用

CFD 在心血管疾病的诊断和评估中应用广泛,从心腔、大血管到冠状动脉(冠脉)微循环的病理和生理状态,都可以通过 CFD 仿真方法进行模拟^[2-4]。目前,CFD 对于心房和左心耳(left atrial appendage, LAA)的研究主要集中在两方面,一是研究房颤状态以及心房壁运动模式对左心房和

LAA 流体力学状态的影响^[5,6];二是研究左心房和 LAA 形态结构对自身血流状态以及血栓形成风险的影响^[7-11]。此外,有部分学者针对射频消融术以及左心耳封堵术围术期心房、LAA 流体力学变化进行研究^[12-14]。CFD 仿真分析在房颤患者中的分析流程大致分为以下几个步骤:首先,利用高性能计算机提取患者特异的影像学数据如计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)图像构建计算模型;其次,通过经食管超声或者心脏 MRI 获取的二尖瓣或肺静脉的血流数据设置计算模型的仿真边界条件并对模型的可靠性进行验证;再次,对模型进行优化及网格划分;最后,获得流体的仿真动力学数据并进行分析。在 CFD 仿真计算过程中常用的商业软件有 Mimics (Materialise 公司,比利时)、3D Doctor (Able Software 公司,美国)、MATLAB (MathWorks 公司,美国)、Geomagic Studio (Geomagic 公司,美国)、Ansys Workbench (Ansys 公司,美国)。此外,ITK-SNAP 作为开源软件,也常常用于影像重建。

CFD 在房颤研究领域的优势显著,首先,CFD 可以提供多角度的流体力学信息,如时间平均壁面剪应力(time-averaged WSS, TAWSS)、振荡剪切

¹ 中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部(北京,100048)

² 中国人民解放军医学院

通信作者:陈韵岱, E-mail: cyundai@vip.163.com

指数 (oscillatory shear index, OSI)、内皮细胞激活潜能 (endothelial cell activation potential, ECAP)、剪切应变率 (shear strain rate, SSR)、相对停留时间 (relative residence time, RRT) 等^[15,16];其次,在经典的流体力学参数基础上衍生的参数如左心耳动能 (flow kinetic energy)、左心耳内被动标量运输 (passive-scalar transport) 等可进一步展示和评估房颤时特异的血流状态^[17];第三,CFD 的优势还在于对血液流动状态的可视化展示,直观呈现不同状态下心房及 LAA 内血流动力学的差异,常用的可视化展示方法包括:①流体速度流线分布:主要以速度和剪切应变率为基础,模拟流体的速度流线和计算流体涡旋区域,从而对血液流动模式进行可视化展示;②虚拟造影剂模拟:通过一个额外的体积标量变量模拟造影剂在心房和心耳内的流动情况,目的是估计在不同区域内流体的停留时间并定性预测哪些区域更容易受到血液停滞的影响^[18];③颗粒追踪:通过对无质量粒子进行运动轨迹追踪,可以评估进入 LAA 的血液来源、不同肺静脉对进入 LAA 血液的影响,以及在特定时间内血液的滞留情况^[5];④预测血栓形成:基于 Menichini 等^[7,19]提出血流动力学的模型建立新的血栓预测模型,在模型中充分考虑到激活血小板、静息血小板、结合血小板和凝血、血液黏度对血栓形成过程的影响。

2 非瓣膜性房颤导致的流体力学变化

目前临床指南针对非瓣膜性房颤患者的抗凝治疗主要基于 CHA₂DS₂-VASc 评分,该评分已充分考虑到年龄、糖尿病、高血压、女性、心力衰竭以及血管疾病与血栓风险之间的关系,并将房颤患者分为低风险、中风险和高风险组,但其缺少对心脏结构、流体力学状态的评估,预测准确性并不理想,CHA₂DS₂-VASc 评分低风险的患者发生 LAA 内血栓甚至心源性卒中事件在临床中并不少见^[20]。既往研究显示,约 90% 的心脏栓子来源于 LAA^[21]。关于血栓形成理论中最经典的是“Virchow 三角”理论,该理论提出了决定血栓形成的 3 个要素:血流淤滞、血管壁损伤(或内皮损伤)、高凝状态。由此可见,血液流体力学状态异常所导致的血流瘀滞是导致血栓形成的重要环节。然而,目前大多数涉及 LAA 的临床研究通常基于超声心动图图像,并且只报告一个空间点(LAA 开口)和时间点(舒张末期)的单一血流速度值,这是对 LA 和 LAA 中复杂的流体力学状态的过度简化。目前已知的流体力学参数如血流速度、涡旋、壁面剪切力等,可以显著影响房颤患者 LAA 内血栓形成的过程,但目前临床影像评估方法可提供的心房及 LAA 内的血液流体力学信息有限。CT 可以准确评估心脏的结构,辅助判断 LAA 内血栓形成,但是

无法获得流体力学相关信息^[22]。经胸超声心动图 (trans thoracic echocardiography, TTE) 和经食管超声心动图 (trans esophageal echocardiography, TEE) 可以测量 LA 和 LAA 的血流速度^[23],但其他的流体力学参数尚不能使用超声准确评估,特别是在血栓区域;且这两种超声技术都只能提供速度大小和方向的平均信息,而不能提供关于局部血流条件的详细空间三维信息。理想条件下,四维血流心血管磁共振技术 (4-dimensional-flow cardiac magnetic resonance, 4D FLOW CMR) 可以提供多种流体力学参数信息,但其空间分辨率目前尚不足以评估 LAA 等小面积区域,也因此尚未在临床广泛应用^[24]。

CFD 为研究人员提供了全新的角度去理解房颤所导致的心脏血流状态的改变^[9]。与窦性节律相比,房颤的重要特征在于心室舒张后期心房主动收缩的丧失和心房高频纤维性的颤动。CFD 仿真计算显示,在一个心动周期内,心房主动收缩的丧失会导致经过二尖瓣的总血流量下降 10% 左右。同时,房颤时心房高频纤维性的颤动会导致 LAA 内 RRT 的增加,使 LAA 成为血栓易发部位^[15]。为明确 LAA 形态与血栓事件之间的潜在关系,研究人员通过对 4 种经典形态的左心耳进行 CFD 仿真分析发现,在心脏周期的任何时刻,从 LAA 开口到尖端,血液流速和剪切应变率均逐渐下降,促使 LAA 尖端更容易发生血流停滞和血栓形成。与窦性心律相比,房颤状态也会导致血液流速和剪切应变率的下降。进一步的虚拟造影剂模拟显示,经过 4 个心脏周期后,菜花型 LAA 的造影剂洗脱比例最低,而风向标型 LAA 造影剂洗脱比例最高,这提示菜花型 LAA 可能与更高的血栓形成的风险相关,与既往文献报道中的结论一致^[18]。有研究通过对不同形态的 LAA 内血流速度和涡度、LAA 开口速度和停留时间等流体力学指标进行模拟发现,不仅形态复杂的 LAA 具有低流速、低涡度区域,提示更高的血栓形成风险,形态简单的 LAA 内同样可以出现血栓形成高风险区域^[25]。

3 非瓣膜性房颤相关 CFD 参数

既往研究用来评估 LAA 流量和血栓形成的流体力学参数有很多^[16,17]。主要包括两类流体力学指标:一类是基于壁面剪应力的参数,一类是与血流瘀滞状态相关的参数。

基于壁面剪切应力的参数通常与血流瘀滞状态和较高的凝血风险有关,如时间平均壁面剪应力 (TAWSS)、振荡剪切指数 (OSI)、内皮细胞激活潜能 (ECAP) 和相对停留时间 (RRT)。近期的研究主要将这些指标用于心房模拟,并将其与 LAA 内的血栓形成风险联系起来^[16]。

TAWSS 代表整个心脏周期中 LAA 壁的壁面

剪切应力的生物力学效应。壁面剪切力(WSS)是流动血液对心房产生的摩擦力。TAWSS 值较低代表低流速,这与 LAA 中血栓形成有关。异常的 TAWSS($<4 \text{ dyne/cm}^2$ 或 $>40 \text{ dyne/cm}^2$)可能导致血细胞聚集、血小板激活和炎性细胞介导的破坏性重构^[26]。TAWSS 定义为: $TAWSS = \frac{1}{T} \int_0^T |WSS| dy$ (T 代表心脏周期的一个周期)。

OSI 是评价心动周期内 WSS 轴向变化的常用指标,是一个无量纲参数,研究证明该参数能成功识别动脉粥样硬化区域。OSI 通过比较壁面剪应力来捕捉流体在大小和方向上的流动振荡。其范围在 0~0.5(0 和 0.5 分别表示单向流和双向流)。OSI 异常表明流场受到高度扰动,这与血栓形成有关^[26]。OSI 定义为: $OSI = 0.5 \times [1 - \frac{\int_0^T |WSS| dt}{\int_0^T |WSS| dt}]$ (T 代表心脏周期的一个周期)。

ECAP 是 OSI 和 TAWSS 的比值 ($ECAP = \frac{OSI}{TAWSS}$),该参数最初是用于检测动脉瘤内容易产生血栓的区域,其放大了低 TAWSS 和高 OSI 的区域,代表了血流动力学紊乱的区域。既往研究认为该指数与内皮细胞的易损性有关,内皮细胞的易损性增加会导致血栓形成风险的增加。此外,还有研究发现心房纤维化区域的 ECAP 数值明显高于非纤维化区域,心房纤维化比例高的患者 ECAP 高值区域更大^[27]。

RRT 通过结合 WSS 和 OSI 来反映血液在心房壁附近的停留时间,与内皮细胞中的血小板聚集有关。RRT 定义为: $RRT = \frac{1}{(1-2 \times OSI) \times TAWSS}$

此外,还有年龄分布相关指数。通常,可以在心脏血流中计算流体的年龄来检测血流瘀滞状态,进而定位由于相对较高的停留时间而容易形成血栓的区域。其中,流体的平均年龄代表示踪剂在计算域内到达某个点所需的时间,其值越高,表示血流越瘀滞^[17];洗脱量表示在目标时间内示踪剂残留在部分心腔内的比例。

4 CFD 在非瓣膜性房颤研究中的展望

目前的研究已经证实 CFD 在辅助房颤诊断方面的有效性,特别是通过模拟血流速度、壁面剪切力和涡流等方式更好地理解 LAA 血栓形成过程以及在特定患者的基础上对血栓形成风险进行数值量化,但因计算过程的复杂性和专业性,CFD 仿真分析在房颤领域尚处于研究阶段,暂未广泛应用于

临床中。未来,以 CFD 仿真技术为基础,利用计算机深度学习方式开发出便捷有效的计算工具,有望在临床工作中辅助识别血栓高危患者群体,选择最佳的个体化治疗策略,以及在手术过程中协助临床医生进行决策判断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study[J]. *Circulation*, 2014, 129(8):837-847.
- [2] Zhong L, Zhang JM, Su B, et al. Application of Patient-Specific Computational Fluid Dynamics in Coronary and Intra-Cardiac Flow Simulations: Challenges and Opportunities[J]. *Front Physiol*, 2018, (9):742.
- [3] Salman HE, Yalcin HC. Computational Modeling of Blood Flow Hemodynamics for Biomechanical Investigation of Cardiac Development and Disease[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(2).
- [4] Saglietto A, Fois M, Ridolfi L, et al. A computational analysis of atrial fibrillation effects on coronary perfusion across the different myocardial layers [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):841.
- [5] Dueñas-Pamplona J, García JG, Sierra-Pallares J, et al. A comprehensive comparison of various patient-specific CFD models of the left atrium for atrial fibrillation patients [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 133: 104423.
- [6] Bifulco SF, Scott GD, Sarairah S, et al. Computational modeling identifies embolic stroke of undetermined source patients with potential arrhythmic substrate [J]. *Elife*, 2021, 10.
- [7] Wang Y, Qiao YH, Mao YK, et al. Numerical prediction of thrombosis risk in left atrium under atrial fibrillation[J]. *Math Biosci Eng*, 2020, 3(17): 2348-2360.
- [8] Morales Ferez X, Mill J, Juhl KA, et al. Deep Learning Framework for Real-Time Estimation of in-silico Thrombotic Risk Indices in the Left Atrial Appendage [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:694945.
- [9] Garcia-Villalba M, Rossini L, Gonzalo A, et al. Demonstration of Patient-Specific Simulations to Assess Left Atrial Appendage Thrombogenesis Risk [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:596596.
- [10] Shimada M, Akaishi M, Kobayashi T. Left atrial appendage morphology and cardiac function in patients with sinus rhythm[J]. *J Echocardiogr*, 2020, 18(2): 117-124.
- [11] Grigoriadis GI, Sakellarios AI, Kosmidou I, et al. Wall shear stress alterations at left atrium and left atrial appendage employing abnormal blood velocity profiles [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2020, 2020:2565-2568.
- [12] Aguado AM, Olivares AL, Yagüe C, et al. In silico

- Optimization of Left Atrial Appendage Occluder Implantation Using Interactive and Modeling Tools[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:237.
- [13] Jia D, Jeon B, Park HB, et al. Image-Based Flow Simulations of Pre-and Post-left Atrial Appendage Closure in the Left Atrium[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2019, 10(2):225-241.
- [14] Kim IS, Lim B, Shim J, et al. Clinical Usefulness of Computational Modeling-Guided Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Updated Outcome of Multicenter Randomized Study[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1512.
- [15] Koizumi R, Funamoto K, Hayase T, et al. Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation[J]. *J Biomech*, 2015, 48(3):472-478.
- [16] García-Isla G, Olivares AL, Silva E, et al. Sensitivity analysis of geometrical parameters to study haemodynamics and thrombus formation in the left atrial appendage[J]. *Int J Numer Methods Biomed Eng*, 2018: e3100.
- [17] Otani T, Al-Issa A, Pourmorteza A, et al. A Computational Framework for Personalized Blood Flow Analysis in the Human Left Atrium[J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(11):3284-3294.
- [18] Bosi GM, Cook A, Rai R, et al. Computational Fluid Dynamic Analysis of the Left Atrial Appendage to Predict Thrombosis Risk[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5:34.
- [19] Menichini C, Xu XY. 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.
- [20] Aakre CA, McLeod CJ, Cha SS, et al. Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2014, 45(2):426-431.
- [21] Di Biase L, Natale A, Romero J. Thrombogenic and Arrhythmogenic Roles of the Left Atrial Appendage in Atrial Fibrillation[J]. *Circulation*, 2018, 138(18):2036-2050.
- [22] 王喆, 江耀辉, 张悦坤, 等. 计算机断层摄影术心脏成像评价不同类型心房颤动患者左心房内形态结构的临床研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(12):1130-1134.
- [23] 赵艳春, 宝金才, 高翔, 等. 超声心动图结合生物标记物在非瓣膜性心房颤动患者左心房血栓诊断中的意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(9):839-843.
- [24] Markl M, Lee DC, Furiasse N, et al. Left Atrial and Left Atrial Appendage 4D Blood Flow Dynamics in Atrial Fibrillation[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(9):e004984.
- [25] Masci A, Barone L, Dedè L, et al. The Impact of Left Atrium Appendage Morphology on Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation: A Computational Fluid Dynamics Study[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1938.
- [26] Xiang J, Tutino VM, Snyder KV, et al. CFD: computational fluid dynamics or confounding factor dissemination? The role of hemodynamics in intracranial aneurysm rupture risk assessment[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(10):1849-1857.
- [27] Paliwal N, Ali RL, Salvador M, et al. Presence of Left Atrial Fibrosis May Contribute to Aberrant Hemodynamics and Increased Risk of Stroke in Atrial Fibrillation Patients[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:657452.

(收稿日期:2022-03-31)

《临床心血管病杂志》2022 年度优秀编委/审稿专家名单

寒辞冬雪,岁华新至。《临床心血管病杂志》编辑部衷心感谢在过去一年里辛勤工作的专家,和所有关心支持我刊的作者、读者及学界同仁!在这辞旧迎新之际,《临床心血管病杂志》诚挚祝福大家春光普照、福气长临!

本刊根据 2022 年度的审稿数量、质量、时效及组稿、撰稿等情况,评选出了“《临床心血管病杂志》2022 年度优秀编委/审稿专家”,具体名单如下(按姓氏笔画排序):

卜 军	于 波	王 耿	王 晓明	王 继光	王 朝晖	毛 晓波	邓 勇志
卢永昕	叶晓峰	田 刚	朱 峰	朱天刚	许顶立	苏冠华	杜以梅
李 飞	李 贺	李 悦	李为民	李玉曼	李建军	李景东	李新立
吴书林	何国祥	余 森	沈卫峰	张 钺	张冯筱	张金盈	张家明
陈 思	陈 健	陈长志	陈志坚	苑海涛	金雪娟	周子华	周胜华
袁 璟	袁祖贻	聂绍平	夏云龙	夏家红	唐婷婷	黄 岚	黄振文
戚本玲	董吁钢	董念国	程 敏	程 翔	曾天舒	曾秋棠	谢明星
廖玉华	廖梦阳	黎 明	魏 盟	魏 瑾	魏宇森	魏经汉	