

文章编号:1004-7220(2019)03-0283-06

基于数值方法预测导管泵血栓

王芳群, 吴怡, 吉敬华, 贺万甄, 吴义荣

(江苏大学 电气信息工程学院, 江苏 镇江 212013)

摘要:目的 应用计算流体力学(computational fluid dynamic, CFD)技术,针对一款自行设计的导管泵进行数值研究,预测其水力性能和血栓形成风险。**方法** 选用 Grigioni 与 Danny Bluestein 分别提出的血栓预测模型,并结合 CFD 技术计算血小板运动过程受到的剪切力与曝光时间,从而获得血小板活性状态(platelet activation state, PAS),实现对导管泵血栓的预测。**结果** 流量为 4 L/min、转速为 10 000 r/min 时,导管泵扬程为 14.763 kPa,可满足左心室辅助的要求;Grigioni 与 Danny Bluestein 预测模型下的 PAS 分别为 6.35×10^{-6} 和 7.68×10^{-4} ,数值较小,血栓形成性较低。**结论** 探索基于数值方法的血栓预测的可行性,并预测导管泵的水力性能和血栓形成可能性,为后续的设计优化提供依据。

关键词:导管泵;血栓;计算流体力学;血小板活性状态

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2019.03.010

Thrombosis Prediction of a Catheter Pump Based on Simulation Method

WANG Fangqun, WU Yi, JI Jinghua, HE Wanqian, WU Yirong

(School of Electrical and Information Engineering, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To investigate a self-designed catheter pump by using computational fluid dynamics (CFD) method, so as to predict its hydraulic performance and risk of thrombosis formation. **Methods** The thrombosis prediction models proposed by Grigioni and Danny Bluestein were used. The shear stress and exposure time during platelet motion were calculated by CFD method, and parameters of platelet activation state (PAS) were obtained for prediction of thrombogenic performance. **Results** At the flow rate of 4 L/min and rotating speed of 10 000 r/min, the differential pressure of the pump reached 14.763 kPa and the hydraulic performance was proved to fit the requirement of left ventricular assist device. The PAS values of Grigioni model and Danny Bluestein model were 6.35×10^{-6} and 7.68×10^{-4} , respectively, both at a very low level, indicating a low possibility of thrombus formation. **Conclusions** This study investigated the feasibility of thrombosis prediction based on simulation method and the predicted hydraulic performance and thrombosis will provide references for further design optimization.

Key words: catheter pump; thrombosis; computational fluid dynamics (CFD); platelet activation state (PAS)

导管泵是经微创手术从血管植入体内维持患者生理泵血的小型血液循环辅助装置^[1],具有植入简

便、创伤小等特点,一般用于急性心衰患者的短期治疗,使其在接受正式手术前能维持良好生理状态。

收稿日期:2018-03-05; 修回日期:2018-07-28

基金项目:国家自然科学基金项目(51677082,51477068)

通信作者:王芳群,硕士研究生导师,E-mail:lingo@ujs.edu.cn

国外比较成熟的有 Reitan Catheter Pump (RCP) 导管泵^[2], 放置于降主动脉用来降低后负荷并帮助泵血, 临床实验证实了其安全性与实用性。李智成等^[3] 利用搏动性导管泵 (pulsatile catheter, PUCA) 对急性心力衰竭的绵羊进行心脏复苏对比实验, 证实了复苏的可能性, 并得到复苏持续时间为 18~85 min 的结论。目前国内外科导管泵的研究主要围绕泵的参数设计及临床应用的安全性及可行性方面。本文在原有轴流式左心辅助装置研究^[4] 的基础上, 提出一种经皮植入的导管泵, 分析其血栓性能, 用于左心衰竭患者的短期辅助。

作为纤溶系统功能逐渐降低、血液中凝血与抗凝血功能失去平衡而出现凝血的一种现象, 血栓是所有心室辅助装置在设计阶段均需解决的难题。研究表明, 影响血泵内血栓形成的因素主要有 3 种: ① 血液接触面的血流特性。血栓通常出现在泵内很少受血流冲刷的血流滞止区以及高切应力区。② 血液接触面的材料。材料的选择对凝血机制的

改变起重要作用, 故要使用质量轻、血液相容性较好的材料。③ 血液特性。血液的凝血状态影响血栓的形成, 通过使用适当的药物改变血液的特性, 抑制血小板凝聚, 减少血栓形成^[5]。本文针对课题组提出的导管泵, 借助血栓预测模型, 对装置血液中的血小板活性进行分析与预测, 探索基于数值计算的血栓性能预测的可行性。

1 材料与方 法

1.1 导管泵

图 1 所示为轴流型导管泵, 整个装置包括: 驱动电动机、驱动软轴、叶轮本体, 三者依次连接组成完整的系统, 该泵可产生 2~6 L/min、不低于 7.98 kPa 的循环辅助量。本课题组前期研究表明, 螺旋线流线性设计的轴流型叶轮在水力性能、溶血性能方面均能符合生理要求^[6]。考虑后期叶轮的可折叠设计, 且直叶片型叶轮能够达到所需的泵血要求, 最终采用直叶片设计, 叶片角度 45°, 叶轮直径 12 mm^[6-7]。

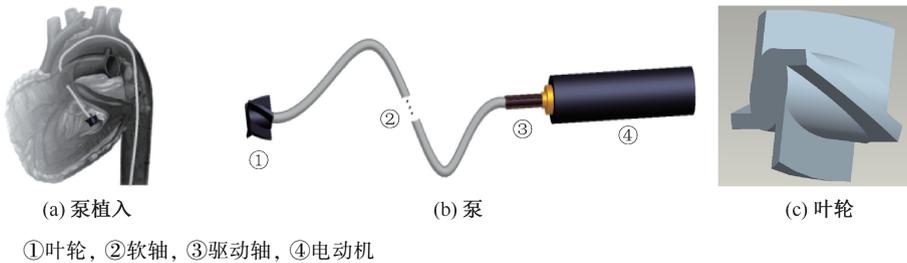


图 1 轴流型导管泵

Fig.1 Axial catheter pump (a) Pump implantation, (b) Pump, (c) Impeller structure

1.2 血栓预测模型

已有研究表明, 血损(包括血栓和溶血)的内在原因是切应力, 血损的程度和切应力、暴露时间存在函数关系^[8]。血栓是指血小板被激活后聚集、沉淀在血管壁上, 导致血液流通阻塞的一种生理现象。人体中的血液流动是层流, 但是在轴流血泵中由于叶轮的高速旋转, 使血液动力学特性发生改变, 形成的湍流会对血液产生破坏。过高的剪切应力会使红细胞产生变形破裂和血小板的激活。当血小板长时间曝光在高剪切力作用下, 或者所受的剪切力迅速增加, 可能激活血小板。血小板也可以黏附到暴露的胶原蛋白而被激活。被激活的血小板形状变成椭球体, 内部的细胞骨架也发生变

化, 并释放其内部颗粒, 如血小板活化因子 (platelet activation factor, PAF)。PAF 的释放使更多的血小板活化, 从而增加血小板的聚集、血栓的形成。凝血级联反应的触发会使纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 稳稳地黏附在血小板上形成血栓。血栓预测模型是在溶血预测模型^[9] 的基础上发展而来。因此, 本文采用血栓预测模型, 通过追踪粒子模拟血小板在流动过程受到的切应力和曝光时间来预测血小板的活化状态 (platelet activation state, PAS), 故通过计算血小板活性 (即 PAS 值) 可对装置血栓形成的可能性进行预测。目前血栓预测模型主要为 Grigioni 和 Danny Bluestein 两人提出的预测模型^[10], 故通过选取以上模型对所设计的导管泵进行

PAS 计算,从而对导管泵叶轮流道的血栓性能进行数值预测。

1.2.1 Grigioni 血栓模型 2004 年,Grigioni 提出了一种基于剪切力与曝光时间的血栓预测模型:

$$PAS_{OPL}(\tau, t) = C\tau^\alpha t_{exp}^\beta \quad (1)$$

式中: PAS 为血小板活动状态,其数值范围为 [0, 1],其中 PAS=0 表示血小板未激活, PAS=1 表示血小板被完全激活; τ 为血小板在运动过程中所受的剪切力; t 为血液的曝光时间; C 、 α 、 β 均为长期实验总结的常数; $C=1.47 \times 10^{-6}$ 、 $\alpha=1.04$ 、 $\beta=1.30$,考虑该实验常数的通用性,本文延用了上述数据。该模型所涉及的变量较少,计算过程简便,但未将剪切力变化率等因素考虑在内。

1.2.2 Danny Bluestein 血栓模型 Sheriff 等^[11]研究表明,除了剪切力大小与曝光时间外,剪切力变化速率也会对血小板的活性造成影响,为此 Danny Bluestein 在其近年实验的基础上提出了一种新的预测模型^[12]:

$$PAS_{CPL}(\tau(t), t) = C_1 \int_{t_0}^{t_{total}} \beta \tau(t)^\alpha t^{\beta-1} dt + C_2 \int_{t_0}^{t_{total}} \alpha \tau(t)^{\alpha-1} t^\beta \left| \frac{d\tau(t)}{dt} \right| dt \quad (2)$$

式中: PAS 即为前文提到的血小板活化状态;实验常数 $C_1=2.07 \times 10^{-5}$ 、 $C_2=2.14 \times 10^{-9}$ 、 $\alpha=0.872$ 、 $\beta=0.9$; t_{total} 为实验时间。假设流速变化导致的 $d\tau(t)$ 变化与 PAS 无关,则式(2)可简化成:

$$PAS_{CPL}(\tau, t) = C_1 \beta \sum_{i=1}^n t_i^{\beta-1} \tau_i^\alpha \Delta t_i + C_2 \alpha \sum_{i=1}^n \tau_i^{\alpha-1} t_i^\beta \left| \tau_i - \tau_{i-1} \right| \quad (3)$$

相比于 Grigioni 模型, Danny Bluestein 模型加入了对剪切力变化率的考虑。

1.3 基于 CFD 的血栓预测

Grigioni 模型与 Danny Bluestein 模型均需计算血小板受到的切应力。本文利用计算流体力学 (computational fluid dynamics, CFD) 技术仿真软件对导管泵流道中血小板受到的切应力进行计算。切应力的计算方法分两类:

(1) 拉格朗日法^[13]。拉格朗日法着眼于流体的质点,基本思想是跟踪每个流体质点在流动过程

中的运动全过程,记录每个质点在每一时刻、每一位置的各个物理量及变化。在拉格朗日方法中,主体相血液视为连续相,稀疏相即血小板粒子视为离散颗粒。其中,主体相用欧拉法,而离散相利用拉格朗日法进行粒子跟踪,即采用欧拉-拉格朗日模型。

(2) 流线法^[9]。对血小板粒子的流线进行分析,选取大量通过血泵的流体质点,并逐一分析单个质点代表的血小板粒子的破坏程度。流线是指某一相同时刻在流场中画出的一条空间曲线,在该时刻,曲线上所有质点的速度矢量均与这条曲线相切。它是欧拉法描述流动的一种方法。

在非定常运动下,粒子的轨迹线与流线一般不重合的,在定常运动时两者才形式上重合在一起。本文为定常仿真,同时考虑到后续会进行非定常仿真,故采用拉格朗日法对撒入的血小板(示踪粒子)在流动过程中所受到的剪切力进行求解。

1.3.1 剪切力计算 剪切力(τ)计算是对 PAS 值预测的关键,已知剪切力是雷诺应力($\rho u_i u_j$)与黏性应力(σ_{ij})的总和,即

$$\tau_{ij} = \sigma_{ij} + \overline{\rho u_i u_j} \quad (4)$$

式中:

$$\overline{\rho u_i u_j} = \begin{bmatrix} \overline{\rho u^2} & \overline{\rho uv} & \overline{\rho uw} \\ \overline{\rho vu} & \overline{\rho v^2} & \overline{\rho vw} \\ \overline{\rho wu} & \overline{\rho wv} & \overline{\rho w^2} \end{bmatrix} \quad (5)$$

ρ 为常数; u 、 v 、 w 为粒子分别沿 X 、 Y 、 Z 的速度分量。

血液作为牛顿流体,其黏性应力正比于单元应变率和黏度系数,即

$$\sigma_{ij} = \mu \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (6)$$

式(6)的具体表现形式如下:

$$\sigma_{ij} = \mu \begin{bmatrix} 2 \frac{\partial u}{\partial x} & \frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} & \frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x} \\ \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial w}{\partial y} & 2 \frac{\partial v}{\partial y} & \frac{\partial v}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial y} \\ \frac{\partial w}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial z} & \frac{\partial w}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial z} & 2 \frac{\partial w}{\partial z} \end{bmatrix} \quad (7)$$

采用 Bludsuweit 所提出的方法,在每个节点上的剪切应力为:

$$\tau = \left(\frac{1}{6} \sum (\tau_{ii} - \tau_{jj})^2 + \sum \tau_{ij}^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (8)$$

最后的表达形式为:

$$\tau = \frac{1}{3} (\tau_{11}^2 + \tau_{22}^2 + \tau_{33}^2 - \tau_{11}\tau_{22} - \tau_{11}\tau_{33} - \tau_{22}\tau_{33}) + \tau_{12}^2 + \tau_{23}^2 + \tau_{13}^2 \quad (9)$$

上述所有数据参数均可由 CFX 后处理导出,从而可得每个粒子在不同时间段内剪切力的具体数值。

1.3.2 数值方法 本文设计的导管泵叶轮流道采用 ICEM 四面体非结构网格,对计算域进行网格划分,网格划分质量保持在 0.3 以上,网格数为 1.3×10^6 ,计算节点数为 2.4×10^5 (见图 2)。

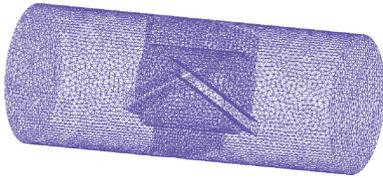


图2 导管泵计算区域网格

Fig.2 Grids of the computational domain in the catheter pump

假设血液为牛顿流体,设定 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 下血液密度为 $1\ 050\ \text{kg}/\text{m}^3$,血液黏度为 $3.5\ \text{mPa}\cdot\text{s}$,血液的摩尔质量为 $1\ \text{kg}/\text{mol}$ 。采用进口流量条件,设为 $4\ \text{L}/\text{min}$,血流方向垂直于进口截面;出口采用压力条件,设定初始相对压力为 $0\ \text{Pa}$ 。叶轮叶片形成的壁面定义为旋转边界,其转速等于叶轮转速,其他壁面定义为无滑固壁边界,采用 Navier-Stokes 控制方程, k -Epsilon 湍流模型进行数值计算。考虑血液中血小板直径约为 $3\ \mu\text{m}$,设定粒子直径为 $3\ \mu\text{m}$ 。

2 数值结果

2.1 水力特性曲线分析

泵的水力性能指的是泵的进出口压差(扬程, H)和流量(Q)之间的数学关系。只有当导管泵输送的血流量满足 $4\sim 6\ \text{L}/\text{min}$,进出口压差达到 $10.64\sim 15.96\ \text{kPa}$,其水力性能才能满足左心室辅助的要求。由图 3 导管泵的水力特性曲线可知,在流量为 $4\ \text{L}/\text{min}$ 、转速分别为 $8\ 000, 9\ 000, 10\ 000\ \text{r}/\text{min}$ 时,进出口压差分别为 $9.576, 12.502, 14.763\ \text{kPa}$ 。可见当转速超过 $9\ 000\ \text{r}/\text{min}$ 时,导管泵已达到心室辅助的要求。从数值结果看, H - Q 曲线趋势平稳,整泵性能稳定。

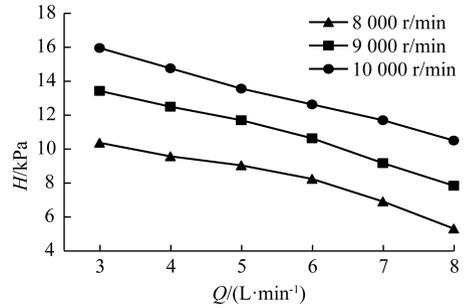


图3 导管泵的模拟特性曲线

Fig.3 Simulation curve of the catheter pump

2.2 粒子轨迹图

为了能够正确地反映血液损失,使结果大小不受追踪粒子数目的影响,选取 200 个追踪粒子的运动轨迹图(见图 4)。由图 4 可以看出,粒子在进入叶轮后运动速度与运动趋势产生明显变化,整体运动轨迹稳定而流畅。

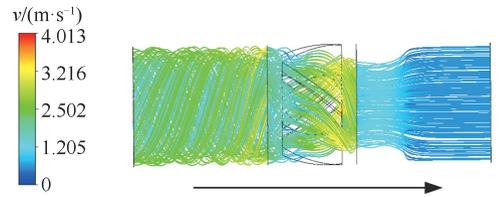


图4 血小板粒子运动

Fig.4 Platelet particle movement

2.3 PAS 数值预测

图 5(a)所示为血小板粒子在流道运行过程中不同时间点受到的切应力曲线。其中,粒子完整的运动时间约为 $135\ \text{ms}$ 。粒子在进入叶轮主体前,剪切力在较长时间里无明显变化;而当粒子进入叶轮经叶片作用后速度急剧增加,快速到达泵出口,因其在叶轮处受到不规则流场的作用,切应力在该段波动明显。

以流道内的一血小板粒子为例,分别利用 Grigioni 和 Danny Bluestein 模型计算其在每一微小时间段内的 PAS 值,得到 PAS 累积曲线[见图 5(b)、(c)]。两个模型的 PAS 累积曲线变化趋势相似:在血小板粒子进入叶轮主体前,运动缓慢,活性较低变化缓慢,而当粒子进入叶轮主体经叶片作用后,速度急剧增加,PAS 产生了与剪切力变化相类似的较大波动。由剪切力与 PAS 变化趋势可以看出,PAS 受到剪切力变化的影响。

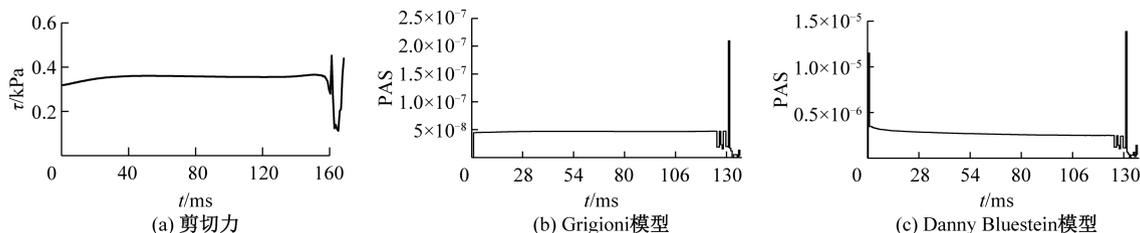


图5 粒子切应力变化及 PAS 累积图

Fig.5 Variation of shear stress and PAS value cumulative graphs (a) Shear stress, (b) Grigioni model, (b) Danny Bluestein model

通过进一步计算,最终获得全部 200 个粒子在 Grigioni 模型和 Danny Bluestein 模型下的 PAS 分布 [见图 6(a)、(b)].可以看出,两个模型粒子的分布规律相仿,大部分粒子的 PAS 处于一个稳定的范围内,其中 Grigioni 模型稳定在 $(8.20 \sim 25.2) \times 10^{-6}$, Danny Bluestein 模型稳定在 $(5.32 \sim 14.1) \times 10^{-4}$.极少数的一些粒子 PAS 波动较大,与整体分布规律不符:一类是因粒子受流道内不规则流场的作用导致的数值偏大;另一类则是因粒子运动过程中撞击叶轮内壁后运动中中断导致的数值偏小。而这类因其数量的稀少,忽略了对血栓形成的影响。

对全部 200 个粒子的 PAS 值求平均,得到 Grigioni 模型和 Danny Bluestein 最终的 PAS 分别为

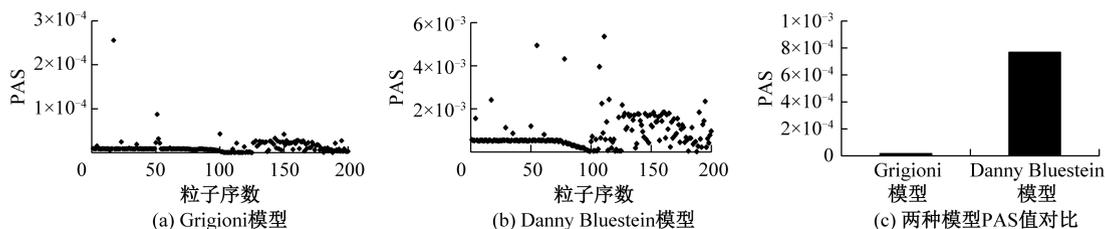


图6 全部粒子 PAS 分布及 PAS 平均值

Fig.6 PAS value distribution and average of all the particles (a) Grigioni model, (b) Danny Bluestein model, (c) PAS value comparison

3 讨论

本文应用 CFD 技术和血栓预测模型对导管泵的水力性能和血栓性能进行分析与预测,探索基于数值计算的血栓性能预测的可行性。导管泵的水力特性曲线表明,在转速为 9 000 r/min、流量为 4 L/min 时,泵的扬程可以达到 12.502 kPa,达到左心室辅助要求;选用 Grigioni 和 Danny Bluestein 模型对导管泵的血栓性能进行预测与比较,计算得到两个模型的 PAS 分别为 6.35×10^{-6} 和 7.68×10^{-4} ,小

6.35×10^{-6} 和 7.68×10^{-4} ,数值相差较大 [见图 6(c)]。Danny Bluestein 模型相比于 Grigioni 模型加入了剪切力变化率的计算,剪切力在叶轮部分变化较大,剪切力变化率也随之增大 [见图 5(a)],导致 Danny Bluestein 模型中第 2 项的数值相比于 Grigioni 模型有着显著增加。因此,本文推测影响血小板活性的因素除了曝光时间与剪切力大小外,还与剪切力的变化率密切相关,甚至起到了决定性的作用。

两个模型得到的 PAS 值虽因涉及因素不同而有较大的差别,但根据 Annalisa 等^[14]的研究成果,在 $PAS < 3.03 \times 10^{-2}$ 时,可认为该血泵的血栓性能可以接受,即装置整体的血小板活性较低,促凝作用并不明显,形成血栓的可能性较低。

于 Annalisa 等^[13]提出的 3.03×10^{-2} 的预测值。基于 CFD 数值分析表明,本文提出的导管泵可满足水力性能和血液相容性的要求。此外,通过比较 PAS 和剪切力的变化趋势,证明了剪切力变化对血栓形成有着重要的影响。相比于 Grigioni 模型, Danny Bluestein 模型考虑了剪切力变化率的影响,更适用于本文中导管泵的血栓性能预测。

本文的血栓预测方法适用于导管泵设计尤其是叶轮结构设计的评价,其预测结果可以为导管泵设计和性能优化提供理论依据。然而本研究的局

限性如下:①通过研究文献间接验证了数值结果,但未进行血栓性能的实验验证,故血栓性能的数值预测有效性仍需后续研究进行直接验证;②忽略了撞壁粒子对血栓形成性的影响,需要进一步加以证实,故预测模型的修正和完善是后续研究工作的重点。

参考文献:

- [1] REITAN O. Catheter pump: WO, US5749855 [P]. 1998.
- [2] SMITH EJ, REITAN O, KEEBLE T, *et al.* A first-in-man study of the Reitan catheter pump for circulatory support in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 73(7): 859-865.
- [3] 李智成, 陈长志, 叶清, 等. 搏动性导管泵对绵羊心脏复苏的效果[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2009, 29(5): 551-553.
- [4] 伍琴琳. 轴流式叶轮血泵溶血性能探索[D]. 镇江: 江苏大学, 2011.
- [5] 李冰一, 蔺嫦燕. 关于叶轮血泵血栓问题的研究进展[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2004, 25(1): 43-46.
- [6] LIU L, WANG F Q, WU QL, *et al.* Influence of impeller design on hemolysis of an axial blood pump [J]. *AMM*, 2011, 140: 162-166.
- [7] THROCKMORTON AL, UNTAROIU A, ALLAIRE PE, *et al.* Numerical design and experimental hydraulic testing of an axial flow ventricular assist device for infants and children [J]. *Asaio J*, 2007, 53(6): 754-761.
- [8] LEVINE M N, GENT M, HIRSH J, *et al.* The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(7): 404-407.
- [9] 王芳群, 封志刚, 曾培, 等. 基于离心式人工心脏泵的溶血预测方法[J]. *中国生物医学工程报*, 2006, 25(3): 338-341.
- [10] POTHAPRAGADA S, ZHANG P, SHERIFF J, *et al.* A phenomenological particle-based platelet model for simulating filopodia formation during early activation [J]. *Int J Numer Meth Biomed*, 2015, 31(3): e02702.
- [11] SHERIFF J, SOARES JS, 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.
- [12] SOARES JS, SHERIFF J, BLUESTEIN D. A novel mathematical model of activation and sensitization of platelets subjected to dynamic stress histories [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2013, 12(6): 1127-1141.
- [13] 李险峰, 赵德禄. 拉格朗日欧拉计算机模拟方法——对牛顿流体的解[J]. *高分子学报*, 2000, 1(3): 280-286.
- [14] ANNALISA D, MARCO R, JAWAAD S, *et al.* Microfluidic emulation of mechanical circulatory support device shear-mediated platelet activation [J]. *Biomed Microdevices*, 2015, 17(6): 117.