

# 不同狭窄度斑块的血流动力学参数检测方法研究

李 帅<sup>1,2</sup> 牛丽丽<sup>1</sup> 钱 明<sup>1</sup> 徐礼胜<sup>2</sup> 郑海荣<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(中国科学院深圳先进技术研究院 生物医学与健康工程研究所  
保罗·C·劳特伯生物医学成像研究中心 深圳 518055)

<sup>2</sup>(东北大学中荷生物医学工程与信息学院 沈阳 110169)

**摘 要** 为研究不同狭窄度斑块的血流动力学参数——应力相位角，利用高频超声成像系统采集不同狭窄度斑块的超声造影图像，并通过超声粒子图像测速算法和互相关算法计算得到这一参数。结果显示，30% 狭窄度斑块的平均应力相位角为  $-162.88^\circ$ ；50% 狭窄度斑块的平均应力相位角为  $-201.99^\circ$ ；70% 狭窄度斑块的平均应力相位角为  $-222.89^\circ$ 。该研究表明，斑块狭窄程度越大，应力相位角的数值越负，壁面剪切力和周向应力越不同步。

**关键词** 应力相位角；斑块；血流动力学参数

中图分类号 Q 81 文献标志码 A

## Study on the Detection Method of Hemodynamic Parameters in Different Stenosis

LI Shuai<sup>1,2</sup> NIU Lili<sup>1</sup> QIAN Ming<sup>1</sup> XU Lisheng<sup>2</sup> ZHENG Hairong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>( Paul C. Lauterbur Research Center for Biomedical Imaging, Institute of Biomedical and Health Engineering,  
Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China )

<sup>2</sup>( SINO-DUTCH Biomedical and Information Engineering School of Northeastern University, Shenyang 110169, China )

**Abstract** To investigate the hemodynamics parameter of stress phase angle (SPA) in different stenosis states, the high-frequency ultrasonic imaging system was employed to obtain ultrasound contrast images of stenotic plaques, and the value of SPA was calculated through echo particle image velocimetry and cross-correlation algorithms. The experimental results showed that when the stenosis was 30%, 50% and 70%, the mean SPA was  $-162.88^\circ$ ,  $-201.99^\circ$  and  $-222.89^\circ$ , respectively. The study may suggest that the bigger stenosis, the more negative the SPA and the more asynchronous between the wall shear stress and circumferential stress.

**Keywords** stress phase angle; plaque; hemodynamics

收稿日期: 2016-02-01 修回日期: 2016-05-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(11302239、11574341、11304341、11272329); 深圳市基础科学研究项目(JCYJ20140417113430580)

作者简介: 李帅, 硕士研究生, 研究方向为超声血流成像; 牛丽丽, 副研究员, 研究方向为超声生物力学成像; 钱明, 研究员, 研究方向为超声换能器研制及超声成像; 徐礼胜, 教授, 研究方向为人体信号研究; 郑海荣(通讯作者), 研究员, 研究方向为超声学与医学成像,  
E-mail: hr.zheng@siat.ac.cn.

## 1 引言

易损斑块破裂和血栓形成是导致急性心脑血管事件发生的元凶,心脑血管疾病是严重危害国人健康的重大疾病。根据2013年版的《中国心血管病报告》,心血管疾病早已远超肿瘤、呼吸系统疾病等,成为中国第一大疾病死亡原因,每年大约有350万人死于心血管疾病<sup>[1]</sup>。大量实验与临床研究表明,斑块破裂是导致急性心脑血管事件的主要原因,由易损斑块(Vulnerable Plaque)破裂导致的急性事件致残率和致死率最高、危害最大<sup>[2-3]</sup>。因此,及时识别易损斑块对预防急性心脑血管事件至关重要。斑块所受的外力和自身的力学特性是决定斑块易损性的关键因素。斑块的破裂取决于内在生物特征和外在力学特征,斑块在外力作用下可发生形变,不同弹性模量的斑块发生形变不同,影响斑块的稳定性。作用于斑块上的外力主要有血液流动产生的剪切应力(Wall Shear Stress, WSS)和脉动的血流与血压产生的周向应力(Circumferential Stress, CS)<sup>[4-5]</sup>。WSS和CS之间的相位差为应力相位角(Stress Phase Angle, SPA)<sup>[6-14]</sup>,反映压力和流体波形的不同步性。很多研究表明,最容易出现动脉粥样硬化和内膜增生的循环区域,如弯曲血管内壁(冠状动脉)、分支血管外壁(颈动脉分叉的颈内动脉窦区最明显),这些区域也是血流剪切应力与血管壁周向应力最不同步的部位,即SPA有着较大的负值。目前,基于细胞层面的研究主要在不同SPA条件下细胞的基因表达产物,研究发现在异相位SPA(即 $SPA = 180^\circ$ )较同相位SPA(即 $SPA = 0^\circ$ )促动脉粥样硬化的基因的表达<sup>[7,10]</sup>。这证明了SPA在异相位情况下更容易产生斑块,对早期预警有着重要的贡献。而对于斑块易损性的识别主要是通过血管内超声分析斑块的成分确定斑块的易损性,但该方法有创。

软件仿真主要通过基于有限元法(Finite

Element Method)的计算流体动力学和流固耦合进行计算<sup>[6,8-15]</sup>。软件仿真研究方向主要分为两大类:第一类是研究不同区域血液动力学参数,易产生斑块区域相对而言有着更低的剪切应力和剪切振荡指数,该研究主要应用于斑块的早期预警<sup>[6,8-10]</sup>;第二类则是研究不同狭窄程度下的血液动力学参数,研究发现随着狭窄程度的增加,狭窄下游的涡流越发明显,同时斑块肩部的剪切应力增加,SPA也呈越来越负的变化趋势,这意味着狭窄程度越大,斑块越不稳定<sup>[11-15]</sup>。但目前还没有实验方法来研究SPA与斑块易损性的关系。

因此,本文提出一种超声方法来计算应力相位角,通过体外实验方法进一步分析研究SPA与易损性之间的关系,突破了以往使用软件仿真的局限性。体外实验与仿真相比更加具有说服力,更能体现出SPA与易损性之间关联。本文发现,斑块狭窄程度越大,SPA越负,即斑块越易损。

## 2 实验方法

### 2.1 血管仿体的制作

#### 2.1.1 血管仿体材料

为了更加系统地研究SPA与斑块易损性之间的相关性,实验使用一定比例的聚乙烯醇水凝胶制成的血管斑块仿体模拟人体真实血管。聚乙烯醇是高分子水凝胶,不仅具有一般水凝胶的性能,同时具有毒性低、机械性能优良、吸水量高和生物相容性等优点。本文聚乙烯醇水凝胶的制备方法采用的是冷冻解冻法。冷冻解冻法制备的水凝胶随着聚乙烯醇的分子量、浓度和冷冻解冻条件以及次数的不同会表现出不同的特点。随着冷冻解冻次数的增加,聚乙烯醇水凝胶的拉伸强度和拉伸模量会随之增加<sup>[16]</sup>。

#### 2.1.2 仿体模具

本文需要使用具有斑块的血管仿体,根据斑

块的模型不同, 设计不同的模具。血管仿体模具共包括四个部分: 上帽、下帽、内杆和外壁。内杆的直径为 5 mm, 用于控制血管仿体的内径尺寸, 外壁的内径为 7 mm。因此制备的仿体内径为 5 mm, 血管壁厚为 1 mm。内杆的中心位置被设计为凹陷结构, 该位置即为斑块所在的位置。各个凹陷的形状不同, 从而可以制作不同的斑块形态, 如图 1 所示。

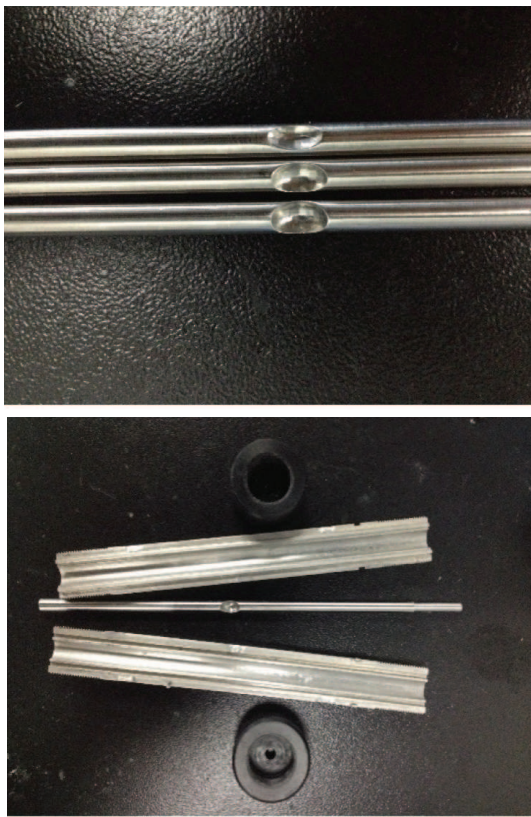


图 1 仿体模具构件

Fig. 1 The components of phantom mould

## 2.2 高频超声成像系统

本文使用的高频超声成像系统是加拿大 Visual Sonics 公司生产的 Vevo 2100(如图 2)。加拿大 Visual Sonics 公司是全球唯一拥有生产高分辨率小动物专用超声影像系统专利的生产厂家。其专为大鼠、小鼠等实验小动物开发的专用显微超声设备 Vevo 高分辨率超声影像设备系列, 是迄今世界上唯一的实验小动物超声影像设备。



图 2 Vevo 2100 高频超声成像系统

Fig. 2 Vevo 2100 high-frequency ultrasonic imaging system

## 2.3 实验系统

实验方法即模拟人体的血液循环系统, 这就需要搭建体外流体循环系统。体外循环系统模拟图如图 3 所示。脉动泵用于脉动流的形成, 它将整个体外循环中的水流变成具有周期性变化的脉动流, 用于模拟体内的血液循环。从脉动泵挤压而出的脉动流首先通过缓冲腔, 缓冲腔可以缓冲掉部分脉动流的压力, 从而保证脉动流在流经血

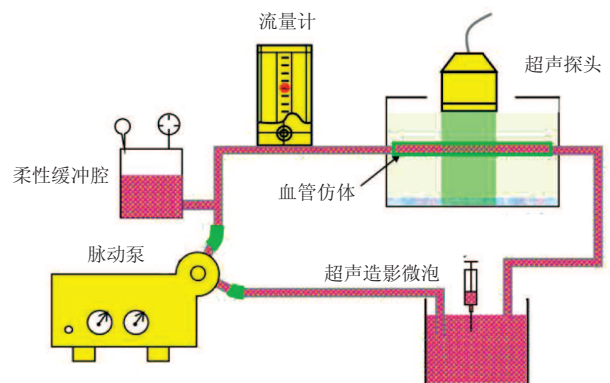


图 3 体外循环系统

Fig. 3 The extracorporeal circulation system

管仿体时, 血管仿体不会出现过膨胀和过收缩的情况, 而且缓冲腔不改变脉动流的周期性。流量计用来计量脉动流的流动情况, 记录的结果用于后期的速度标定。血管仿体超声图像的采集, 超声探头实时采集血管仿体的变化(血管壁的收缩与舒张、脉动流的流动), 鉴于超声无法直接获取脉动流的流动情况, 在模拟的血流中打入超声造影微泡, 可以直接观测到血流的流动情况。

### 3 算法

#### 3.1 血液动力学参数的计算

应力相位角是血管壁周向应力与血流剪切应力之间的相位角(如图4和图5), 计算如公式(1)所示, 其中,  $\varphi$  为相位值。

$$SPA = \varphi(CS - WSS) \quad (1)$$

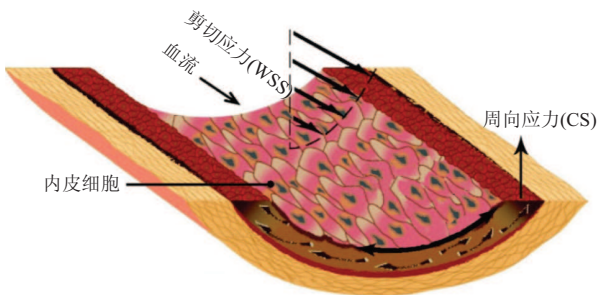


图4 壁面剪切力和周向应力的原理图

Fig. 4 The schematic diagram of wall shear stress and circumferential stress

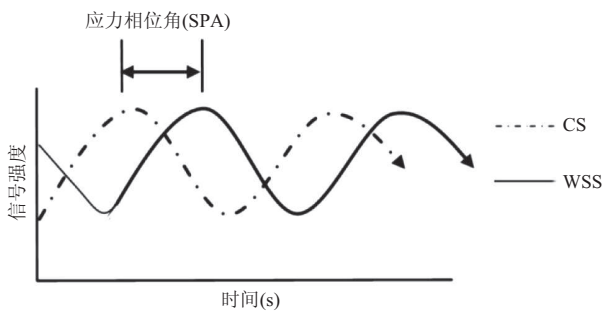


图5 应力相位角原理图

Fig. 5 The schematic diagram of stress phase angle

在实验过程中, CS 不容易被测量, 但由于 CS 是周向的, 因此可以使用直径的波形来分析 CS<sup>[6]</sup>, 即:

$$SPA = \varphi(D - WSS) \quad (2)$$

其中,  $D$  为直径变化。WSS 利用超声粒子图像测速算法(Echo PIV)获取, 直径的变化曲线通过互相关算法计算得到。

#### 3.2 超声粒子图像测速算法

超声粒子图像测速算法主要分为三个步骤: 第一步, 结合亚像素方法的互相关算法, 以及滤波和插值算法。在第一步中, 首先使用较大的诊断窗口进行互相关来估计位移; 然后利用高斯拟合对亚像素进行分析; 最后经过局部滤波器和双线性插值得到初步结果。第二步, 用于高速梯度流量的多迭代算法。第二步是对第一步得到的位移场进行多次迭代计算, 这样可以提高亚像素的准确度, 迭代的次数取决于速度梯度的强度。第三步, 具有更高空间分辨率和准确性的互相关计算。在第三步中, 本文将诊断窗口减小, 从而获得较高的空间分辨率, 同时使用伪向量消除算法来提高结果的精度<sup>[17]</sup>。

### 4 结果

利用高分辨率超声成像系统(中心频率: 40 MHz)分别获取 30%、50% 和 70% 狭窄的仿体血管超声造影图像, 分别如图6~8所示。

使用超声粒子图像测速算法和互相关算法处理 30%、50% 和 70% 狭窄的图像数据并进行分

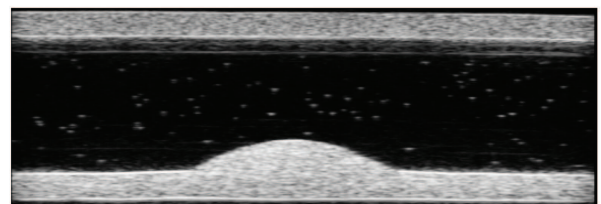


图6 30%狭窄的斑块超声图像

Fig. 6 The ultrasonography of 30% stenosis

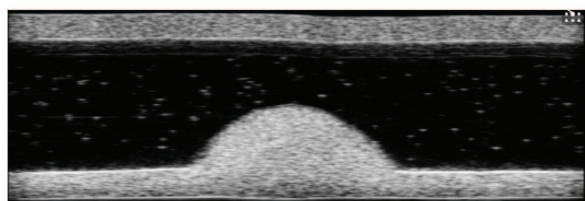


图 7 50% 狭窄的斑块超声图像

Fig. 7 The ultrasonography of 50% stenosis

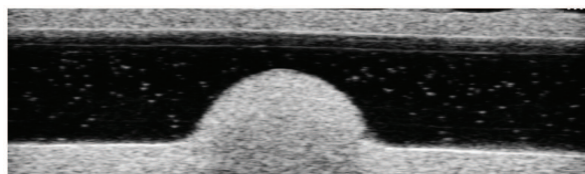


图 8 70% 狭窄的斑块超声图像

Fig. 8 The ultrasonography of 70% stenosis

析, 分别计算得到仿体血管 WSS 和直径(这里使用的是仿体血管的下壁变化)在三个心动周期下的变化曲线, 如图 9~11 所示。图中, 绿色曲线为剪切率的变化曲线, 蓝色曲线为仿体血管下壁收缩舒张的变化曲线, 红色的标识区域是要计算的 SPA。以下三幅图表都是用 matlab 将两条曲线绘制在同一幅图表中。

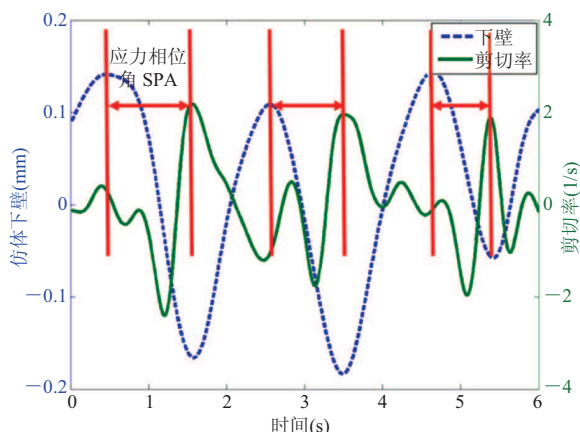


图 9 30% 狭窄下壁和剪切率的变化曲线

Fig. 9 The changing curves of inferiorwall and shearrate in 30% stenosis

如图表显示, 30% 狭窄情况下, 计算得到的 SPA 分别是  $-184.24^\circ$ 、 $-169.41^\circ$ 、 $-135.0^\circ$ , 平均 SPA 为  $-162.88^\circ$ ; 50% 狭窄下, 计算得到的

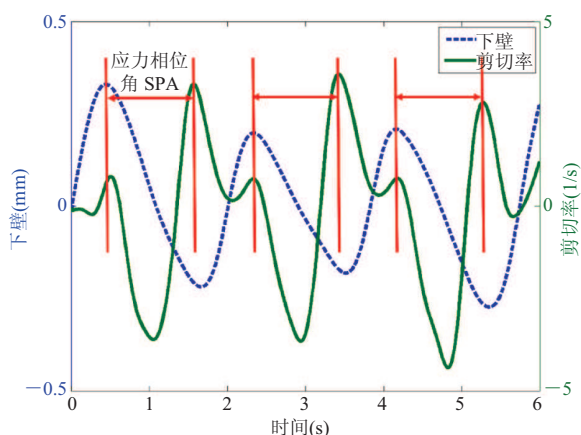


图 10 50% 狭窄下壁和剪切率的变化曲线

Fig. 10 The changing curves of inferiorwall and shearrate in 50% stenosis

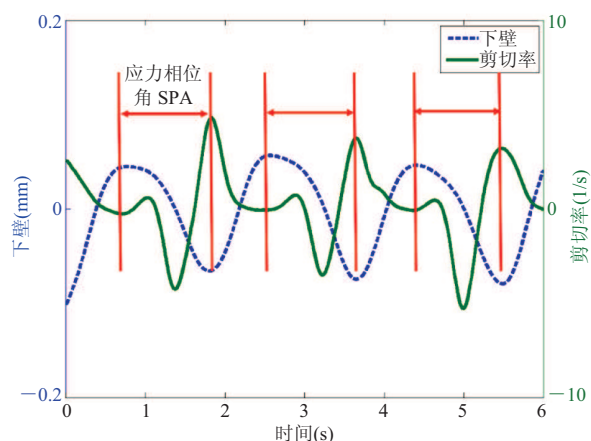


图 11 70% 狭窄下壁和剪切率的变化曲线

Fig. 11 The changing curves of inferiorwall and shearrate in 70% stenosis

SPA 分别是  $-201.24^\circ$ 、 $-202.5^\circ$ 、 $-202.22^\circ$ , 平均 SPA 为  $-201.99^\circ$ ; 70% 狭窄下, 计算得到的 SPA 分别是  $-232.5^\circ$ 、 $-221.54^\circ$ 、 $-214.64^\circ$ , 平均 SPA 为  $-222.89^\circ$ 。

Sadeghi 等<sup>[15]</sup>在 2011 年的仿真实验中指出, SPA 随着斑块体积的增大而更负, 30% 狭窄下 SPA 约为  $-120^\circ$ ; 40% 狭窄下 SPA 约为  $-195^\circ$ ; 50% 下 SPA 约为  $-205^\circ$ ; 60% 下 SPA 约为  $-220^\circ$ ; 70% 下 SPA 约为  $-230^\circ$ 。2012 年, Belzacq 等<sup>[18]</sup>在仿真实验中发现, WSS 会随着

斑块狭窄程度的增加而增加: 20% 下  $WSS_{max}$  约为 5 Pa, 35% 下  $WSS_{max}$  约为 6 Pa, 45% 下  $WSS_{max}$  约为 45 Pa, 55% 下  $WSS_{max}$  约为 70 Pa, 70% 下  $WSS_{max}$  约为 90 Pa; 与此同时, 斑块的危险系数也在不断上升。本文结果(图 9~11)与上述两篇文献仿真结果变化趋势相符。

计算机仿真是在理想情况下的计算, 与实际存在着较大的差异, 本文通过体外仿体实验验证了斑块狭窄程度与 SPA 之间的关系, 为进一步临床研究提供更为准确的参照。然而本文存在的一个主要问题, 为保证结果的准确性, 在采集过程中要严格控制微泡浓度, 因此实验还需进一步改进和研究。

## 5 总 结

本文利用超声粒子图像测速算法和互相关算法分析斑块的超声造影图像, 较为深入研究了 SPA 与斑块狭窄程度之间的关系。研究结果表明, SPA 的绝对值随着狭窄程度的增加而增加, 即狭窄程度越大壁面剪切力和周向应力之间的异步性越大。本研究为无创超声评估斑块危险性提供了一种新的工具——应力相位角。

## 参 考 文 献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概要 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(7): 487-491.
- [2] 葛均波, 马剑英. 冠状动脉易损斑块的识别和防治进展 [J]. 中国循环杂志, 2010, 25(4): 243-244.
- [3] 张运, 陈文强. 急性冠状动脉综合症的发病机制 [J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(1): 3-5.
- [4] Cardoso L, Weinbaum S. Changing views of the biomechanics of vulnerable plaque rupture: a review [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2014, 42(2): 415-431.
- [5] Chatzizisis YS, Antoniadis AP, Wentzel JJ, et al. Vulnerable plaque: the biomechanics of matter [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(2): 351-352.
- [6] Qiu Y, Tarbell JM. Numerical simulation of pulsatile flow in a compliant curved tube model of a coronary artery [J]. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2000, 122(1): 77-85.
- [7] Dancu MB, Berardi DE, Vanden Heuvel JP, et al. Asynchronous shear stress and circumferential strain reduces endothelial NO synthase and cyclooxygenase-2 but induces endothelin-1 gene expression in endothelial cells [J]. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology*, 2004, 24(11): 2088-2094.
- [8] Younis HF, Kaazempur-Mofrad MR, Chan RC, et al. Hemodynamics and wall mechanics in human carotid bifurcation and its consequences for atherogenesis: investigation of inter-individual variation [J]. *Biomechanics & Modeling in Mechanobiology*, 2004, 3(1): 17-32.
- [9] Tada S, Tarbell JM. A computational study of flow in a compliant carotid bifurcation-stress phase angle correlation with shear stress [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2005, 33(9): 1202-1212.
- [10] Dancu MB, Tarbell JM. Large negative stress phase angle (SPA) attenuates nitric oxide production in bovine aortic endothelial cells [J]. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2006, 128(3): 329-334.
- [11] Tada S, Dong C, Tarbell JM. Effect of the stress phase angle on the strain energy density of the endothelial plasma membrane [J]. *Biophysical Journal*, 2007, 93(9): 3026-3033.
- [12] Torii Ryo, Wood NB, Hadjiloizou N, et al. Stress phase angle depicts differences in coronary

- artery hemodynamics due to changes in flow and geometry after percutaneous coronary intervention [J]. *American Journal of Physiology-Heart & Circulatory Physiology*, 2009, 296(3): H765-H776.
- [13] Makris GC, Nicolaidis AN, Xu XY, et al. Introduction to the biomechanics of carotid plaque pathogenesis and rupture: review of the clinical evidence [J]. *British Journal of Radiology*, 2010, 83(993): 729-735.
- [14] Cho SW, Kim SW, Sung MH, et al. Fluid-structure interaction analysis on the effects of vessel material properties on blood flow characteristics in stenosed arteries under axial rotation [J]. *Korea-Australia Rheology Journal*, 2011, 23(1): 7-16.
- [15] Sadeghi MR, Shirani E, Tafazzoli-Shadpour M, et al. The effects of stenosis severity on the hemodynamic parameters-assessment of the correlation between stress phase angle and wall shear stress [J]. *Journal of Biomechanics*, 2011, 44(15): 2614-2626.
- [16] Fromageau J, Brusseau E, Vray D, et al. Characterization of PVA cryogel for intravascular ultrasound elasticity imaging [J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics & Frequency Control*, 2003, 50(10): 1318-1324.
- [17] Niu L, Qian MK, Yu W, et al. Ultrasonic particle image velocimetry for improved flow gradient imaging: algorithms, methodology and validation [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2010, 55(7): 2103-2120.
- [18] Belzacq T, Avril S, Leriche E, et al. A numerical parametric study of the mechanical action of pulsatile blood flow onto axisymmetric stenosed arteries [J]. *Medical Engineering & Physics*, 2012, 34(10): 1483-1495.