

• 病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.08.029
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240115.1424.017\(2024-01-16\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240115.1424.017(2024-01-16))

主动脉壁间血肿合并溃疡样突起患者的流体力学分析 1 例报道^{*}

谢 明¹, 陈俊健¹, 赵伯英¹, 郑 伟², 冯江毅³, 杨德淑¹, 孔令文^{1△}
(重庆市急救医疗中心/重庆市第四人民医院:1. 胸心外科;2. 医学影像科;3. 普通外科, 重庆 400016)

[关键词] 计算流体力学; 血流动力学; 主动脉壁间血肿; 溃疡样突起; 急性主动脉综合征; 主动脉夹层; 病例报道

[中图法分类号] R654.3 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2024)08-1274-05

急性主动脉综合征 (acute aortic syndrome, AAS) 是一组起病急骤、致死率极高的急危重症, 常常给临床工作带来极大挑战, 早期、精准识别该类疾病对制订治疗策略、改善患者预后至关重要^[1]。AAS 可以分为 3 种不同的亚型, 即主动脉夹层 (aortic dissection, AD)、穿透性溃疡 (penetrating aortic ulcer, PAU) 及主动脉壁间血肿 (intramural hematoma, IMH)^[2]。其中, IMH 占 AAS 的 10% ~ 25%^[3]。KRUKENBERG 教授于 1920 年首次在尸检时发现并报道 IMH, 描述其为“没有内膜破口的夹层”。IMH 现定义为在无明确主动脉内膜破口的情况下, 主动脉壁中层形成的血肿呈环形或星月型增厚 > 5 mm, 伴或不伴 PAU、溃疡样突起 (ulcer-like projection, ULP) 或血肿内局限性强化灶 (intramural blood pools, IBP)^[4-5]。

约 40% 的 IMH 经药物治疗可完全消退, 但其中约 80% 的 Stanford A 型和 10% 的 Stanford B 型 IMH 会转变为更凶险的 AD, 最终形成动脉瘤并有可能破裂导致死亡。单纯药物保守治疗的 A 型 IMH 患者不良临床事件 (进展为 AD、需手术治疗和死亡) 的发生率约 32%^[6], 若合并心包积液、升主动脉溃疡、升主动脉瘤, 一旦确诊后若无明确手术禁忌均应急诊手术治疗, 手术方式与 Stanford A 型 AD 类似^[7]。合并主动脉明显扩张或 ULP 的 Stanford B 型 IMH 患者, 如果疼痛等症状持续、反复发作, 或随访过程中发现主动脉扩张速度较快, 应密切随访并更积极地考虑介入或手术等治疗方式^[8-9]。但单纯以影像学表现预测 IMH 进展及破裂的风险存在一定局限性, 有许多没有升主动脉溃疡、心包积液等表现的患者亦会突发主动脉破裂导致猝死, 同样也有部分存在心包积液或者主动脉溃疡等危险因素的患者能长期生存, 而应用计算流体力学的模拟血管内血流动力学参数并通过建模分析其血流动力学特点的研究方法已在主动脉疾

病中广泛应用。本研究通过计算机断层扫描获取患者的血流动力学参数, 将 1 例随访过程中出现进展的 IMH 合并 ULP 的患者进行计算流体力学建模, 以描述其血流动力学特点, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 81 岁, 因胸痛于 2022 年 3 月 13 日于本院就诊, 增强 CT 显示升主动脉、主动脉弓壁间血肿形成, 并升主动脉 ULP。使用计算机断层扫描 (德国 Siemens 公司, 型号: Trio Tim 3.0T), 最大切换率 $200\text{ T} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{ms}^{-1}$, 最大梯度强度 45 mT/m , 平面分辨率 512×512 , 像素大小 0.7 mm , 切片厚度 1.25 mm , 图像共 1 200 张, 应用相控阵线圈, 心电门控扫描获得受试者的全主动脉图像信息。

CT 数据处理: (1) 数值模型建立。根据 CT 数据建立主动脉的数值模型, 通过图像处理软件 Mimics21.0 进行图像分割并进行表面的平滑处理后重构为三维模型。导出 STL 格式并通过 Ansys 的建模软件 SpaceClaim 进行模型实体化与修复, 直至得到可用来仿真的实体模型。生成的主动脉模型包括窦管交接处直至主动脉弓末端, 并在主动脉瘤部分分为 3 个平面, 其中平面 1 为 ULP 区域入口处主动脉横截面, 平面 2 为 ULP 最深处主动脉横截面, 平面 3 为 ULP 区域出口处主动脉横截面。(2) 图像的网格化。采用 ANSYS 内置网格划分工具 mesh 划分网格和进行计算的前处理。模型采用四面体元素, 元素大小设定为 0.0014 m , 并在进出口位置进行局部加密网格, 网格尺寸为 0.0010 m 。网格划分好后进入 fluent 界面进行求解, 使用双精度、十核心进行求解。为了提高网格质量, 进入 fluent 界面后, 划分完成后的四面体转换为多面体网格。(3) 边界条件和流动模型。假设模型为瞬态流, 且血管壁是刚性管壁, 没有滑移。数值模拟以三维不可压缩的 Navier-Stokes 方程为基础。血液设定为均匀、各向同性、连续、不可压缩

^{*} 基金项目: 重庆市卫生健康委员会医学科研项目 (2022WSJK059)。[△] 通信作者, E-mail: lingwen_cq@qq.com。

的牛顿流体,并为层流模型,动态黏度为 $1\ 050\text{ kg/m}^3$ 。输入正弦波形流速给主动脉入口,指定进入无名动脉、左、左锁骨下动脉的流量分别为 12%、5%、8% 的主动脉入口血流量。入口平面中央位置设为压力参照处零点,其余点位相对值测算压力强度。模型中以峰值收缩期平均流速为基准的雷诺数平均值为 1 149。Womersley 数(α)为 22.5。计算时间步长和心动周期分别设定为 0.01 s 和 0.80 s。采用基于有限元体积的计算流体力学求解器 Fluent2020r1(美国 ANSYS 公司)进行模拟分析。设置解析器数值法,反复迭代,直到收敛为止。为了尽量减少初期流动条件的影响,对 6 个心动周期进行分析,以达到周期解的目的,本研究介绍的是在第 6 个心动周期中获得的结果。

结果显示:(1)流线与流速。从 1 个心动周期中选择了 3 个特征性时间点进行描述,包括等容收缩

期、收缩峰值期及收缩末期。沿瞬时速度矢量的切线方向绘制心动周期中 3 个时间点的流线,与正常的主动脉入口速度(1.0~1.7 m/s)相比,模型中入口平面的流速变快,最高可达 2.4 m/s,且血流速度呈现偏心性,这在收缩峰值期中尤为明显。然而,由于血流在进入 ULP 区域后会形成大量反流,血流的速度急速下降,这使得 ULP 里的血流变得紊乱。当血流到达 ULP 的出口截面(平面 3)时,血流的流速趋于均匀,见图 1。(2)压力。在等容收缩期和收缩峰值期中,主动脉压力始终是由近端至远端呈逐渐下降的阶梯式分布;而在收缩末期,主动脉压力由近端至远端呈逐渐升高的趋势,见图 2。(3)壁面切应力(wall shear stress,WSS)。在等容收缩期及收缩峰值期中,ULP 及其附近区域的 WSS 较周围始终偏低,而在收缩末期与周围区域的 WSS 差异不明显,见图 3。

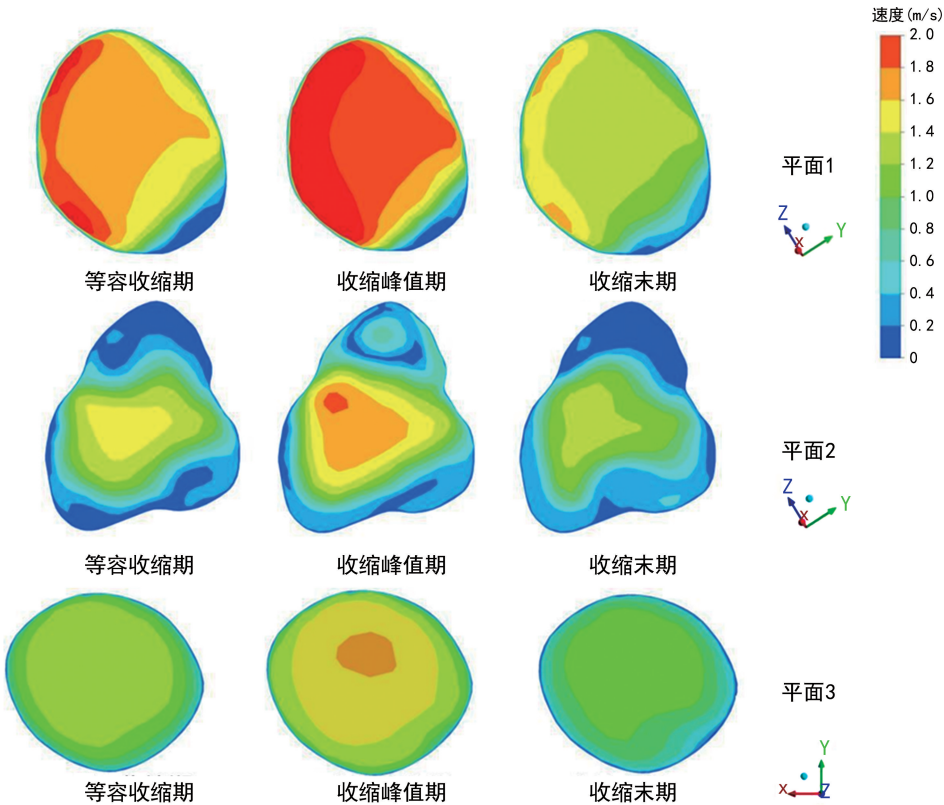


图 1 计算流体力学 IMH 合并 ULP 模型显示的主动脉各平面、时间点的血流速度分布

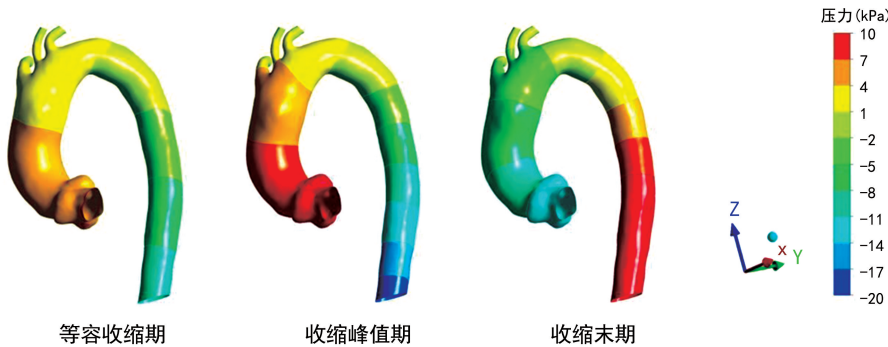


图 2 计算流体力学 IMH 合并 ULP 模型显示的主动脉各时间点的压力分布



图 3 计算流体力学 IMH 合并 ULP 模型显示的主动脉各时间点的 WSS 分布

2 讨 论

目前预测主动脉壁间血肿病情进展危险因素的研究相对较少。部分研究表明,IMH 合并 ULP 的患者往往预后更差,ULP 直径越大、内陷越深,疾病进展的风险越大^[10-11]。ULP 发生在升主动脉,也提示预后不良^[12]。但其对 IMH 合并 ULP 患者病情转归的预测仅仅是基于部分影像学特征,临床应用存在一定局限性。计算流体力学可以动态模拟流体流动时的各种相关物理现象及参数,自 2002 年 SHAHCHER-AGHI 等首次报道计算流体力学应用于主动脉血流模拟的研究以来,计算流体力学在心血管领域的应用逐渐得到推广^[13-17]。但 IMH 合并 ULP 的血流动力学特点尚不明确,其能否预测病变的转归还有待进一步研究确认。本研究患者病变为 IMH 合并 ULP,且 ULP 位于升主动脉,根据指南建议应行手术治疗,预防病变进展为 AD、动脉瘤甚至发生破裂。但因患者拒绝手术,因此可在后期随访过程中观察到 ULP 局部进展至 AD 形成的全过程。

本研究通过计算流体力学分析发现,IMH 合并 ULP 的血流动力学参数发生了明显的改变:(1)入口平面血流速度更快,进入 ULP 区域后明显降低;(2)入口平面血流速度呈现偏心性,在收缩峰值期中尤为明显;(3)在等容收缩期及收缩峰值期中,ULP 及附近区域的 WSS 较低,而夹层形成后的假腔位于 ULP 对侧的相对高 WSS 区域。

血流动力学异常是心血管疾病进展的关键因素。在本研究中,IMH 合并 ULP 的血流模式、WSS 等参数显示出差异。该患者病变最终进展为主动脉夹层,但内膜破口并非先前预测的 ULP 区域,而是位于 ULP 水平的主动脉大弯侧。从计算流体力学模型中可以看出,内膜破口所处区域相较于 ULP 区域具有高流速、高 WSS 的特点。理论上受冲击的血流速度更快、压力更高,主动脉壁的功能将受到更明显的影响。既往多项研究表明,由血流紊乱引起的压力改变是导致动脉进行性扩张、动脉瘤生长进而破裂的重要因素^[18-19]。此外,主动脉的 WSS 发生了明显改变,而 WSS 与血管壁内皮细胞功能密切相关,是动脉瘤进展的关键因素,高 WSS 可在一定程度上破坏内皮细胞

并促使主动脉进行性扩张^[20-22]。因此,本研究提示高流速、高 WSS 环境可使动脉呈现内弹力层缺失、中膜变薄和凸起形成等动脉瘤性血管壁重塑特征,可能是促进内膜病变进展的危险因素^[23]。

腹主动脉瘤破裂大多发生在血液再循环区域(回流区域)内或其附近,而与流体的大小或构造无关。因为该位置的 WSS 降低更明显,血栓沉积更为明显,这些变化导致外膜变性更严重,最终出现主动脉破裂^[24-25]。从上诉可以推论,IMH 合并 ULP 最终发生破裂的区域应该在 WSS 降低的区域,但在本例患者中结果与上述推论有所矛盾,因此认为腹主动脉中的血流由于流速、压力等特征均与升主动脉存在较大差别,且动脉壁结构也有所不同,其病理进展机制也应有所区别。故病变所处位置的不同对病变进展的影响值得进一步探索。

综上所述,对于 IMH 合并 ULP 的患者,使用计算流体力学数值模拟进行评估发现高流速及高 WSS 可能是 IMH 合并 ULP 进展的危险因素,可以为临床预测病变进展风险、手术时机决策提供更多的理论支持,并有助于阐明 IMH 合并 ULP 进展为 AD 或主动脉瘤的生物力学机制。本研究存在一定局限性,由于类似典型病例较少,且严格进行随访的患者更少,目前仅分析了 1 例 IMH 合并 ULP 患者的数据。未来将扩大样本量,并根据 IMH 分型及 ULP 位置进行分组分析。此外,本研究未考虑固态和液态耦合作用的固定边界条件,对于 WSS、轴向和周向分类并未考虑在内。

参考文献

[1] VILACOSTA I, SAN ROMÁN J A, DI BARTOLOMEIO R, et al. Acute aortic syndrome revisited: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(21): 2106-2125.

[2] SHAO T, BORNACK A, KANG N. Penetrating aortic ulcer and aortic intramural hematoma: treatment strategy[J]. Vascular, 2023, 31(6): 1086-1093.

- [3] KING R W, BONACA M P. Acute aortic syndromes: a review of what we know and future considerations[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2021, 10(10): 1197-1203.
- [4] ERBEL R, ABOYANS V, BOILEAU C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (41): 2873-2926.
- [5] KANAGAMI T, SAITO Y, HASHIMOTO O, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute type A aortic intramural hematoma[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 391: 131355.
- [6] XIANG J, ZHANG K, PEN T, et al. Surgical treatment of acute type B aortic dissection concomitant with retrograde type A intramural hematoma and giant abdominal aortic aneurysm [J]. *Asian J Surg*, 2023, 46(9): 3999-4000.
- [7] SORBER R, HICKS C W. Diagnosis and management of acute aortic syndromes: dissection, penetrating aortic ulcer, and intramural hematoma[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24 (3): 209-216.
- [8] ZHANG Z, LIN F, HE Z, et al. Clinical characteristics and outcomes of Stanford type B aortic intramural hematoma: a single centre experience[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 1071600.
- [9] LUO J, ZHAO W, XU J, et al. Comparative study on clinical efficacy of different methods for the treatment of intramural aortic hematoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11752.
- [10] MENG D, GU R, WANG Y, et al. Analysis of short-term clinical outcomes and influencing factors in patients with acute type B aortic intramural hematoma treated with optimal medical therapy[J]. *Int Heart J*, 2023, 64(4): 708-716.
- [11] 邹艳君, 肖振平. 主动脉壁间血肿影像学诊断及预后评估的研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40(6): 646-648.
- [12] CHEN L, YANG F, LIU J, et al. Risk stratification of ulcer-like projection in uncomplicated acute type B aortic intramural haematoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 60 (5): 1032-1040.
- [13] 胡圣懿, 孙境, 黄晓红, 等. 计算流体力学在心血管疾病评估中的进展及应用[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2024, 31(2): 319-324.
- [14] DOMANIN M, VERGARA C, BISSACCO D, et al. Computational fluid dynamics to assess hemodynamic forces in abdominal aortic aneurysm[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2022, 56 (3): 349.
- [15] DE OLIVEIRA D C, OWEN D G, QIAN S, et al. Computational fluid dynamics of the right atrium: assessment of modelling criteria for the evaluation of dialysis catheters[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0247438.
- [16] 王仕奇, 王凌云, 林志鸿, 等. 基于计算流体力学的个性化 Stanford B 型主动脉夹层血流动力学研究[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2024, 31 (4): 594-599.
- [17] 刘毅, 邓丽, 曹勇. 计算流体力学在主动脉瓣狭窄中的应用及研究进展[J]. *中国医学工程*, 2022, 30(11): 52-56.
- [18] 杨亚莲, 张赛, 涂悦, 等. 血液中提示颅内动脉瘤形成的潜在标志物研究进展[J]. *中国医药*, 2020, 15(7): 1136-1139.
- [19] 王佳美, 周志尊, 胡明成, 等. 颅脑动脉瘤模型构建与计算流体力学分析[J]. *软件*, 2018, 39(5): 70-74.
- [20] WANG Y, SUN J, LI R, et al. Increased aneurysm wall permeability colocalized with low wall shear stress in unruptured saccular intracranial aneurysm [J]. *J Neurol*, 2022, 269 (5): 2715-2719.
- [21] TENG B, ZHOU Z, ZHAO Y, et al. Combined curvature and wall shear stress analysis of abdominal aortic aneurysm: an analysis of rupture risk factors [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45(6): 752-760.
- [22] ZIMNY M, KAWLEWSKA E, HEBDA A, et al. Wall shear stress gradient is independently associated with middle cerebral artery aneurysm development: a case-control CFD patient-specific study based on 77 patients[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 281.
- [23] KOSEKI H, MIYATA H, SHIMO S, et al. Two diverse hemodynamic forces, a mechanical stretch and a high wall shear stress, determine intracranial aneurysm formation[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(1): 80-92.

[24] KIM G B,PARK K H,KIM S J. Hemodynamics and wall shear stress of blood vessels in aortic coarctation with computational fluid dynamics simulation [J]. Molecules, 2022, 27 (4): 1403.

[25] MICKAEL P,MARTIN R,BRUNO P,et al. Rupture of a totally occluded abdominal aortic aneurysm[J]. Ann Vasc Surg, 2019, 58: 3781-3783.

(收稿日期:2023-09-18 修回日期:2023-12-27)

(编辑:袁皓伟)

• 病例报道 • doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2024. 08. 030

网络首发 <https://link.cnki.net/urlid/50. 1097. R. 20240105. 1533. 004>(2024-01-05)

PAI-1 基因杂合突变合并 MTHFR 基因纯合突变致遗传性易栓症 1 例分析

周凤高,苏瑜,王雪娟,肖志原

(昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院 MICU 科,昆明 650021)

[关键词] 多基因突变;PAI-1 基因;MTHFR 基因;易栓症

[中图法分类号] R554 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2024)08-1278-03

易栓症是指因各种遗传性或获得性因素,容易发生血栓形成和血栓栓塞的病理状态^[1]。易栓症导致的血栓事件反复发生,会提高患者的致残率和致死率,严重危害身体健康。因为生理性抗凝蛋白基因突变导致蛋白抗凝血功能缺失,或促凝蛋白基因突变导致蛋白促凝功能增强,最终引起血栓性疾病^[2]。而在遗传性血栓形成倾向患者中,可能存在另一种血栓形成缺陷,且与携带单一缺陷的亲属相比,携带两种(或多种)缺陷的患者可能存在更高的血栓形成风险^[3]。目前关于合并两种(或多种)基因缺陷导致的易栓症报道较少,笔者发现 1 例同时合并 PAI-1 基因杂合突变和 MTHFR 基因纯合突变致遗传性易栓症的病例,其诊疗情况报道如下。

1 临床资料

患者,男,39 岁,因“呼之不应 2 月余,气道出血 2 d”于 2023 年 4 月 4 日于本院就诊。患者家属诉 2023 年 1 月 10 日下午 16:55 患者上厕所后,步行时突然出现呼之不应并跌倒在地,无口吐白沫,无牙关紧闭,无大小便失禁,期间可见四肢不自主活动;30 min 后由 120 急救医生送至云南省红十字会医院,患者到达医院后随即出现呼吸、心搏骤停,积极心肺复苏及抢救约 35 min 后,抢救成功并收入住院治疗。住院期间因肺部感染、意识障碍,于 20 d 后行气管切开,2023 年 1 月 30 日脱机转康复治疗;后辗转多家康复医院康复治疗。2023 年 4 月 2 日患者出现气道出血,出血量约 200 mL,鲜红色,无血凝块,考虑患者无气道保护,转入本科室。病程中患者昏迷状态,体重减轻具体不详,大小便正常。既往史:2021 年 5 月突发晕厥到中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院就诊,考虑为脑梗死,经治疗后未遗留神经功能损伤体征,

出院后予抗血小板稳定血脂(氯吡格雷、阿托伐他汀)治疗;2021 年 12 月突发晕厥、呼吸困难,到中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院就诊,诊断为肺栓塞,先后使用华法林、利伐沙班片抗凝治疗 1 年余。2021—2023 年入住多家康复医院期间行头颅 MRI,提示“双侧额顶颞枕叶基底节小脑半球脑白质高信号,考虑缺血缺氧性脑病”;胸部增强 CT 提示“肺栓塞”;四肢 B 超提示“深静脉血栓形成”;基因检测提示“易栓症”;期间持续给予抗凝治疗。体温 37.5℃,脉搏 108 次/min,呼吸频率 26 次/min,血压 151/95 mmHg;一般情况差,醒状昏迷,双侧瞳孔等大等圆,直径 4.0 mm,直接对光反射迟钝,间接对光反射迟钝;双侧额纹对称正常,口角无偏斜,鼻唇沟双侧对称,伸舌无法配合,气管切开处可见暗红色血凝块;心率:108 次/min,律齐;双肺呼吸音粗,双下肢呼吸音低,中上肺可闻及湿性啰音及痰鸣音;腹平坦,腹部未触及包块,肠鸣音 3~5 次/min;四肢肌张力高,双上肢屈曲,左下肢伸直状态,右下肢疼痛刺激可见回缩,左足下垂,双下肢无水肿,腱反射。病理反射检查结果:Babinski 征+,颈部无抵抗。WBC 为 $14.78 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 82.30%,血红蛋白为 119 g/L,PLT 为 $580 \times 10^9/L$;弥散性血管内凝血筛选:活化部分凝血活酶时间 35.9 s,凝血酶原时间 13.0 s,国际标准化比值 1.0 s,凝血酶时间 18.1 s,纤维蛋白原 4.45 g/L,D-二聚体 0.61 $\mu g/mL$;降钙素原 1.26 ng/mL,超敏 C 反应蛋白 191.80 mg/L;肌红蛋白 135.42 $\mu g/L$,肌钙蛋白 I 0.775 ng/L,B 型钠尿肽 104.53 pg/mL;钠 136 mmol/L,白蛋白 32.6 g/L,尿素 11.07 mmol/L,肌酐 59.80 $\mu mol/L$,葡萄糖 6.80 mmol/L。