

Please cite the Published Version

Liu, Z, Sun, H, Tao, K, Du, T, Zhang, Y, Liu, S, Feng, J  and Qiao, A (2024) Growth and Development Trend of Lateral Plaques and Subsequent Plaques in Bifurcated Vessels: A Dynamic Simulation. Yiyong Shengwu Lixue/Journal of Medical Biomechanics, 39 (5). pp. 838-845. ISSN 1004-7220

DOI: <https://doi.org/10.16156/j.1004-7220.2024.05.007>

Publisher: Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Version: Published Version

Downloaded from: <https://e-space.mmu.ac.uk/637997/>

Usage rights:  [Creative Commons: Attribution-Noncommercial-No Derivative Works 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Additional Information: This is an open access article which appeared in Yiyong Shengwu Lixue/Journal of Medical Biomechanics

Enquiries:

If you have questions about this document, contact openresearch@mmu.ac.uk. Please include the URL of the record in e-space. If you believe that your, or a third party's rights have been compromised through this document please see our Take Down policy (available from <https://www.mmu.ac.uk/library/using-the-library/policies-and-guidelines>)

分叉血管边支斑块及继生斑块发生发展趋势的动态模拟

刘昭^{1,2}, 孙浩^{1,2}, 陶克怡^{1,2}, 杜田明^{1,2}, 张艳萍^{1,2}, 刘圣文³, 冯继玲⁴, 乔爱科^{1,2}

(1. 北京工业大学 化学与生命科学学院, 北京 100124; 2. 智能化生理测量与临床转化北京市国际科技合作基地, 北京 100124;

3. 中国医学科学院阜外医院 心内科, 北京 100032; 4. 英国曼彻斯特城市大学 科学与工程学部工程系, 曼彻斯特 M1 5GD)

摘要:目的 考虑血管重构和低密度脂蛋白 (low-density lipoproteins, LDL) 沉积, 探讨分叉血管边支斑块的生长发展趋势, 以及因斑块存在而可能引发继生斑块的生长位置。方法 建立分叉血管理想化模型, 用计算流体力学方法获取边支斑块生长前后壁面切应力分布。在低切应力区域截取 7 个截面; 截面 1~3 为斑块生成前边支的低切应力区域; 截面 4、5 为斑块上、下游边缘; 截面 6、7 为斑块下游低切应力区域。模拟截面内血管重构和 LDL 沉积, 讨论斑块的生长和发展趋势。结果 截面 1~3 中, 截面 2 产生了明显的负性重构和最高浓度 LDL 沉积 (102.266 mmol/L), 说明此处是动脉粥样硬化斑块的起始位置。当斑块产生后, 相比于截面 4, 截面 5 产生了更明显的血管重构, 并造成管腔的狭窄和最高的沉积浓度 (110.17 mmol/L), 说明斑块有向下游偏心生长的趋势。相比于截面 6, 截面 7 (血液流动分离再附着点) 产生了更明显的负性重构和最高的沉积浓度 (93.851 mmol/L), 说明血液流动分离再附着点附近有生成新斑块的可能。结论 边支低切应力处产生明显血管重构导致管腔狭窄, 并引发 LDL 的高浓度沉积, 形成动脉粥样硬化斑块。其中, 分叉血管的外侧壁为动脉粥样硬化斑块生长的起始位置。在斑块生长后斑块有向下游发展的趋势, 在流动分离再附着点有形成继生斑块可能。

关键词: 分叉血管; 动脉粥样硬化; 血管重构; 低密度脂蛋白沉积; 数值模拟

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.05.007

Growth and Development Trend of Lateral Plaques and Subsequent Plaques in Bifurcated Vessels: A Dynamic Simulation

LIU Zhao^{1,2}, SUN Hao^{1,2}, TAO Keyi^{1,2}, DU Tianming^{1,2}, ZHANG Yanping^{1,2}, LIU Shengwen³, FENG Jiling⁴, QIAO Aike^{1,2}

(1. College of Chemistry and Life Science, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China; 2. Beijing International Science and Technology Cooperation Base for Intelligent Physiological Measurement and Clinical Transformation, Beijing 100124, China; 3. Department of Cardiology, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100032, China; 4. Department of Engineering, Faculty of Science and Engineering, Manchester Metropolitan University, Manchester M1 5GD, UK)

Abstract: Objective To investigate vascular remodeling and low-density lipoprotein (LDL) deposition, the growth and development trends of lateral branch plaques in bifurcated vessels, and the potential locations of

subsequent plaque growth due to the presence of plaques. **Methods** An idealized model of bifurcated vessels was established and the distribution of wall shear stress before and after the growth of edge-branch plaques was obtained using computational fluid dynamics. Seven sections were intercepted in the areas of low shear stress: planes 1–3 were the low shear stress areas on the lateral branch before plaque formation, planes 4–5 were the proximal and distal edges of the plaque, and planes 6–7 were the lower shear stress areas of the plaque. Vascular remodeling and LDL deposition in the cross section were simulated. The growth and development trends of plaques are also discussed. **Results** Among planes 1–3, plane 2 produced obvious negative remodeling and the highest concentration of LDL deposition (102.266 mmol/L), thereby indicating that this was the initial location of the atherosclerotic plaque. Compared to plane 4, plane 5 produced more pronounced vascular remodeling, lumen narrowing, and the highest deposition concentration (110.17 mmol/L) after plaque formation, which indicated that the patch had a tendency for eccentric growth downstream. Compared to plane 6, plane 7 (blood flow separation reattachment site) produced more negative remodeling and the highest deposition concentration (93.851 mmol/L), thereby indicating the possibility of new plaque formation near the reattachment point of blood flow separation. **Conclusions** Obvious vascular remodeling at low shear stress in the lateral branches leads to lumen stenosis and high LDL deposition, thus, forming atherosclerotic plaques. The lateral wall of the bifurcated blood vessels is the initial location of atherosclerotic plaque growth. After growth, the plaque tends to develop downstream, and subsequent plaques may form at the flow separation and reattachment points.

Key words: bifurcated vessels; atherosclerosis; vascular remodeling; low-density lipoproteins deposition; numerical simulation.

根据 DINO 分型,冠状动脉分叉由主支近、主支远端以及边支 3 个部分组成^[1]。一般情况下,边支闭塞与心源性死亡和心梗发生率相关^[2]。

动脉粥样硬化斑块的形成是边支闭塞的主要原因。斑块的形成常伴有血管的重构和脂质的异常沉积^[3]。血流动力学对动脉粥样硬化斑块形成过程的影响显著。其中低壁面切应力(wall shear stress, WSS)是诱导血管重构和低密度脂蛋白(low-density lipoproteins, LDL)异常沉积的重要因素^[4]。动脉粥样硬化主要发生在血流紊乱的区域。相较于直血管,分叉血管由于血管形态的突变造成血液在分叉处产生紊流所引发的局部低 WSS 区域为动脉粥样硬化斑块的好发部位^[5-6]。

动脉分叉病变的治疗是经皮冠状动脉介入治疗的难点,其中对分叉边支何时进行处理存在着置入时机上的争议^[7]。边支斑块的生长是一个动态的过程,对边支的处理除了要考虑当前状态下的狭窄情况,还要结合斑块的发展情况,综合制定边支保护方案。因此,预测边支斑块的生长趋势,能够为边支治疗方案的确定提供判断依据。

关于血流动力学因素对动脉粥样硬化斑块形成过程中动态的血管重构和 LDL 跨内膜沉积的综

合影响,目前研究较少。斑块形成后也会对管腔内的血流环境造成影响,从而可能引发其他位置的斑块生成^[8]。

本文以低 WSS 与血管重构和 LDL 跨内膜沉积的关系为切入点,数值模拟分叉血管边支斑块血管重构和 LDL 内膜沉积的动态过程,以此分析斑块的生长趋势,以及斑块存在所引发的继生斑块的产生。对边支斑块的生长发展进行预测,有助于为分叉病变的边支介入治疗提供参考。

1 研究方法

首先建立理想化分叉血管模型。通过计算流体动力学(computational fluid dynamics, CFD)方法获取边支的 WSS 分布,选取低 WSS 区域截面作为血管重构模型和 LDL 内膜沉积模型的输入。通过基于代理模型模拟血管重构过程,观察分叉血管边支低 WSS 诱导的血管重构的变化规律。考虑血管的正负性重构:当血管重构导致管腔发生狭窄时,进行三维重建得到狭窄血管模型,并进行新一轮模拟,直至血管重构达到稳态。LDL 的跨壁转运通量随血管重构过程中 WSS 的变化而发生改变。获取每一轮血管重构模型更新的 WSS 分布,通过建立

LDL 内膜沉积数学模型,计算随 WSS 而改变的跨壁转运通量。进行 WSS 依赖的脂质扩散模拟。计算不同截面的 LDL 内膜沉积浓度,以此判断斑块脂质核的形成趋势。根据狭窄模型的 WSS 分布,进行斑块扩张趋势模拟和继生斑块生长研究。

1.1 分叉血管三维模型建立以及流体力学计算

使用 SolidWorks 2016 构建分叉血管,模型尺寸参照人体左冠状动脉尺寸设计(见图 1)。为了确保血流充分发展,模型的 3 个分支长度均设置为 40 mm^[9]。材料属性和边界条件假设:血液为不可压缩的非牛顿流体;血液流动为层流。血液密度为 1 060 kg/m³,黏度为 3.5 mPa·s。采用左冠状动脉速度入口^[10],以 0.8 s 为 1 个心动周期。计算 3 个心动周期以得到收敛结果,并以第 3 个周期的结果进行展示和分析。血液出口表压设定为 0。血流的数值模拟在 Fluent 19.0(ANSYS 公司,美国)中完成。

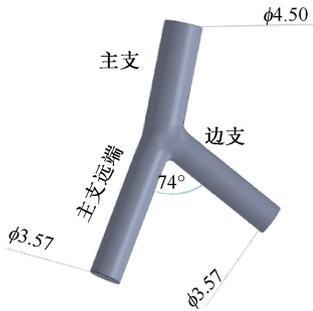


图 1 分叉血管理想化模型

Fig. 1 Idealized model of bifurcated blood vessels

1.2 基于代理模型模拟血管重构过程

血管重构是指血管为了适应体内外环境改变而发生的形态、结构、功能改变的过程。血管重构过程包括血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)迁移、增殖,以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成与降解^[11]。

基于代理模型(agent-based model, ABM)是模拟血管重构离散模型的代表之一。在血管方面,ABM 广泛用于模拟支架内再狭窄过程中 ECM 和 VSMC 的变化^[12]。本文获得指定血管横截面的 WSS 后,将其作为 ABM 血管重构模型的输入,模拟该横截面上 VSMC 增殖/凋亡和 ECM 合成/降解。

引起 VSMC 损伤的 WSS 阈值(WSS₀)为 1 Pa^[13]。即当 WSS<1 Pa 时发生损伤,WSS>1 Pa 时损伤值为

0^[14]。WSS 引起的损伤值计算公式为:

$$D = \begin{cases} \frac{WSS_0 - WSS}{WSS_0}, & WSS < WSS_0 \\ 0, & WSS > WSS_0 \end{cases} \quad (1)$$

首先,通过无狭窄模型的血流动力学分析得到边支 WSS 分布。在低 WSS 区域内截取血管截面,以确定斑块的初始生长位置。

根据选定的截面进行 ABM 模拟。模型最开始需要进行模型初始化,包括几何、时间、血流动力学初始化。完成初始化后,ABM 模型中每个 VSMC 和 ECM 都拥有多个定义其生物和物理特征的属性变量(如空间坐标、年龄、损伤值等)。在每个时间步 t 中,根据所定义的规则,模拟 VSMC 分裂/凋亡和 ECM 合成/降解等过程。不断循环,直至斑块负荷达到稳定状态,即血管重构达到稳态。稳态的定义为:VSMC 与 ECM 的数量、分布及比例基本保持稳定,血管停止重构的状态。ABM 模拟考虑了正负性重构。正性重构通常发生在血管重构的早期,能够延缓血管狭窄的程度。当斑块负荷超过 40% 时,血流会因管腔狭窄而受到显著影响。在血管重构的后期,管腔进一步变窄,即负性重构^[15]。因此,在模拟过程中,当斑块负荷小于 40% 时,生长方向为血管壁外侧;当斑块负荷大于 40% 时,生长方向为血管壁内侧^[16]。

为了探究斑块的形成对血管腔内血流动力学的改变,以及这种改变对新斑块生成的作用,通过将 ABM 模拟结果进行三维重建,以更新 CFD 计算的结果,从而进行耦合。为了实现动态模拟,在一轮 ABM 模拟出现负性重构现象时,对血管重构结果进行三维重建,获得狭窄血管模型。重新进行 CFD 分析,更新 WSS 分布。进而按照上述步骤,进行血管重构的 ABM 模拟。当对重建后的模型截面进行 ABM 模拟时,不发生明显的血管重构变化,则血管重构达到了稳态,迭代停止。三维模型重建是利用多个血管横截面的 ABM 结果,进行放样重建。利用图像分割技术提取管腔边界,并确定狭窄率。然后导出边界线的三维坐标,用 SolidWorks 2016 三维放样重建,获得斑块存在时的狭窄血管模型^[17]。ABM 血管重构模拟在 Matlab 2019 中完成。

1.3 LDL 内膜沉积模拟

脂质的异常沉积常继发于血管重构所造成的

内膜细胞障碍。脂质的异常沉积是斑块形成的根本原因^[18]。在分叉区域,血液流动趋于紊乱,产生的低 WSS 会改变血管的通透性,促进 LDL 从血液循环进入血管壁^[19]。LDL 主要通过 3 种孔隙通道进行跨内膜转运,包括跨细胞囊泡、断裂的紧密连接带、细胞凋亡或受损形成的大孔洞通道^[20]。其中,由于 WSS 对细胞凋亡和损伤作用影响显著,使得大孔洞通道对 LDL 的转运受 WSS 影响明显。LDL 的大孔洞通道转运最早由 Weinbaum 等^[21]提出。通过建立三孔数学模型,模拟内膜细胞受 WSS 影响发生的通透性改变。

构建 LDL 内膜沉积数学模型。通过各个截面 LDL 的沉积浓度分布,判断脂质斑块的形成趋势。LDL 内膜沉积数学模型包括 LDL 跨壁转运的达西跨壁流模型和模拟内膜的三孔数学模型,LDL 在内膜-中膜层的扩散受对流扩散方程控制^[22]。用 LDL 的跨壁转运通量,衡量 LDL 颗粒转运强度^[23]。总 LDL 跨壁转运通量计算方法由 Olgac 等^[22]给出。

将 CFD 模拟后的 WSS 结果作为输入,根据血管重构对 WSS 的改变,动态计算 LDL 跨壁转运通量分布。并通过对比单位时间内的沉积浓度,分析 LDL 的沉积规律。LDL 跨壁转运通量计算的数学模型建立由 Python 3.9 完成。LDL 内膜沉积的数值模拟过程由 Comsol 5.6 完成。沉积模拟时间步单位时间设定为 365 d,时间步长为 1 d。

2 结果

2.1 血流动力学分析

血流动力学分析中将长时间处于低 WSS 的区域视为动脉粥样硬化的易发区域,直接使用瞬时特

征参数并不能描述出整个周期的 WSS 情况。因此,需要通过时均分析找出符合条件的易发区域。本文使用时均壁面切应力 (time average wall shear stress, TAWSS) 表征 1 个周期内的平均 WSS。TAWSS 的计算公式为:

$$TAWSS = \frac{1}{T} \int_0^T |\overrightarrow{WSS}| dt \quad (2)$$

通过对 WSS 进行 1 个心动周期内的时均计算,可以得到 1 个周期内的 TAWSS 分布。边支外侧壁产生低 TAWSS 区域,故在斑块未生成时,将该区域确定为动脉粥样硬化斑块可能发生的初始区域。

根据无斑块时 CFD 模拟结果,在边支出现的低 TAWSS 区域截取 3 处截面 (截面 1~3)。以截面的 TAWSS 作为 ABM 的输入,进行血管重构模拟。当狭窄处的血管重构发展到稳态后,根据重构结果进行三维重建获得狭窄模型,在斑块的上下游分别截取两处截面 (截面 4,5),通过对比两端截面的血管重构以及 LDL 内膜沉积浓度判断斑块的扩张趋势。结果显示,阻塞血管中,在斑块的下游出现了低 TAWSS 区域。为了探究斑块的存在对管内血流动力学的改变,以及对新斑块形成的作用,在下游低 TAWSS 区域截取两组截面 (截面 6,7),以预测新斑块的生长位置以及生长趋势 (见图 2)。

2.2 初始斑块的发生发展模拟

将初始斑块生长位置的 3 个截面 (截面 1~3) 血管重构到稳定状态时,共进行了 3 轮模拟。 t 表示模拟进行的时间步。第 1 轮 ABM 模拟到刚开始产生负血管重构时,即 $t=340$ 时停止,对 3 个截面 ABM 结果进行三维重建,获得狭窄模型。进行 CFD 模拟获取 TAWSS 分布。在截面 1~3 的相同位置截

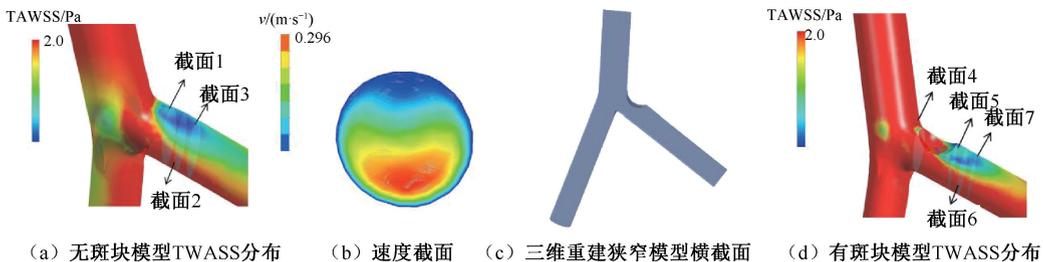


图 2 分叉血管三维模型 CFD 模拟结果及截面选择

Fig. 2 CFD simulation results and section selection for the three-dimensional model of bifurcated blood vessels

(a) TAWSS distributions of the model without plaques, (b) Velocity at cross-section, (c) Cross-section of the 3D reconstructed stenosis model, (d) TAWSS distributions of the model with plaques

取截面,进行第2轮 ABM 模拟。第2轮模拟中,产生了明显的负性重造成管腔狭窄。由于此时截面区域 TAWSS 升高,使得 VSMC 分裂/凋亡和 ECM 合成/降解逐渐停止。血管重构状态达到稳态时,管壁停止增厚。当进行到第3轮 ABM 模拟时,由于

TAWSS 超过设定阈值,在模拟周期内血管均不继续发生明显的重构现象。其模拟结果与第2轮模拟结果一致。因此,判断在第2轮 ABM 模拟时,血管重构已经达到稳态。3轮稳态后的血管重构如图3所示。

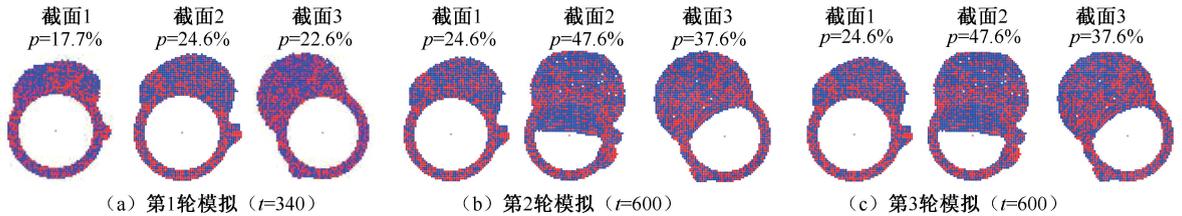


图3 截面1~3三轮血管重构模拟结果

Fig. 3 ABM simulation results of planes 1-3 in three rounds (a) First round simulation, (b) Second round of simulation, (c) Third round of simulation

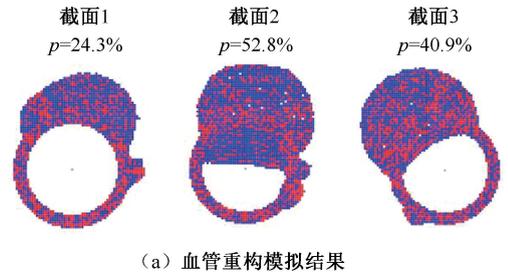
注: p 为斑块负荷率。红色表示 VSMC,蓝色表示 ECM。下同。

在血管重构达到稳态后,截面1、2、3斑块负荷分别为24.3%、53.8%、40.9%;LDL最大沉积浓度分别为49.506、102.266、65.065 mmol/L;截面2发生血管重构的程度最大,造成管腔的狭窄。截面2的斑块负荷、最大LDL跨壁转运通量以及单位时间内(365 d)LDL内膜沉积浓度均为3个截面中最大(见图4)。该结果提示,在截面2位置是动脉粥样硬化斑块形成的起始位置。

斑块形成后,斑块上下游截面的血管重构和LDL内膜沉积模拟结果如图5所示。该过程共模拟550个时间步,重构达到稳定状态。斑块上游(截面4)处的TAWSS分布均高于阈值,故此并未发生明显的血管重构。斑块下游(截面5)由于存在TAWSS更低的区域,使此处产生了明显产生了血管狭窄。截面5的LDL跨壁转运通量总体显著高于截面4,单位时间内(356 d)LDL内膜沉积浓度和沉积速度也更高,最大沉积浓度分别为15.582、110.17 mmol/L。斑块向下游扩张的趋势受到促进,而向上游扩张的趋势受到抑制。LDL在斑块下游方向累积,提示脂质核的形成有偏向下游的趋势,造成斑块的偏心生长。

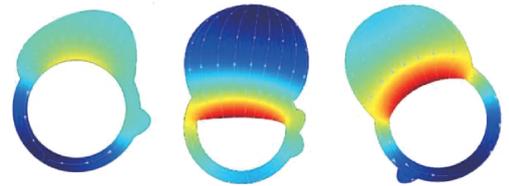
2.3 继生斑块的可能发生位置

截面6、7代表斑块下游低TAWSS区域。其中,截面7代表血流的流动分离再附着点。该过程共模拟680个时间步达到稳定状态。结果显示,由于斑块的存在,相较于截面6,血液的流动分离在附

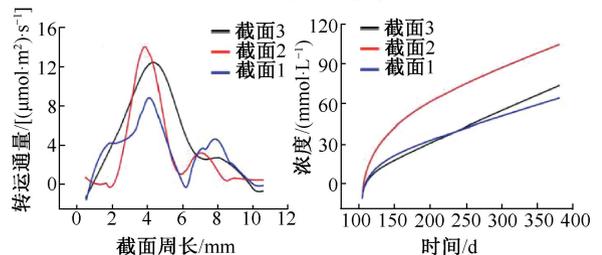


(a) 血管重构模拟结果

$C_{\max} = 49.506 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ $C_{\max} = 102.266 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ $C_{\max} = 65.063 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$



(b) LDL内膜沉积模拟结果



(c) LDL跨壁质量通量变化曲线 (d) LDL沉积浓度变化曲线

图4 截面1~3血管重构、LDL沉积浓度和溶质通量模拟结果

Fig. 4 Simulation results of vascular remodeling, LDL deposition concentration and solute flux for planes 1-3 (a) Simulation results of vascular remodeling, (b) Simulation results of LDL endothelial deposition, (c) LDL transport flux distribution curve, (d) LDL deposition concentration curve

注: p 为斑块负荷率; C_{\max} 为最大浓度。

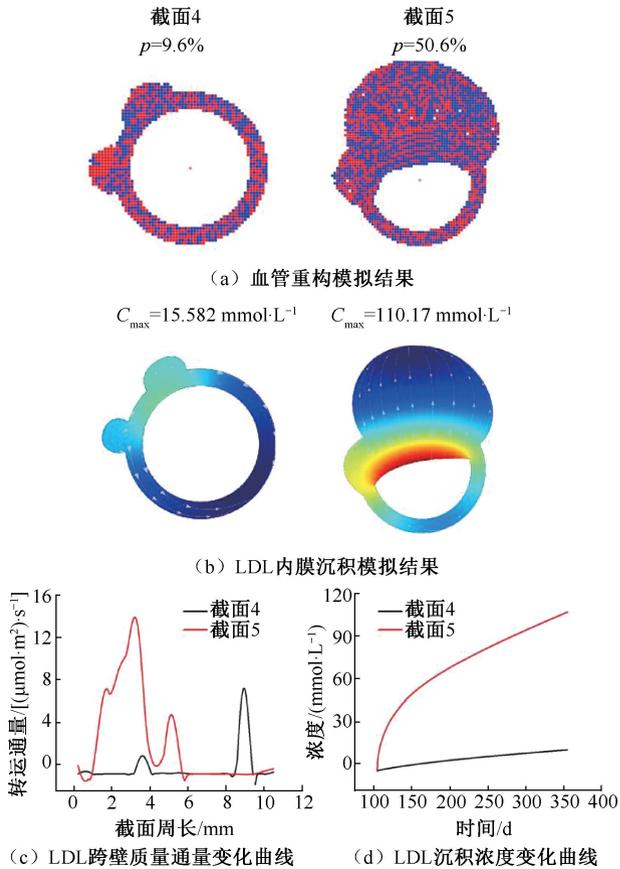


图5 截面4、5血管重构、LDL沉积浓度和溶质通量模拟结果

Fig. 5 Simulation results of vascular remodeling, LDL deposition concentration, and solute flux for planes 4-5 (a) Simulation results of vascular remodeling, (b) Simulation results of LDL endothelial deposition, (c) LDL transport flux distribution curve, (d) LDL deposition concentration curve

注: p 为斑块负荷率; C_{\max} 为最大浓度。

着点(截面7)处产生了更为明显的血管狭窄。同时,此处的LDL跨壁转运通量总体高于截面6,且单位时间(365天)LDL内膜沉积速度和沉积浓度也更高。LDL最大沉积浓度分别为72.682、93.851 mmol/L(见图6)。该结果提示,由于上游斑块的生长,导致斑块下游的血液流动分离再附着点处是致继发斑块生长的可能位点,与原有斑块一起形成串联狭窄。

3 讨论

本文通过耦合血管重构和脂质沉积模型,模拟分叉血管边支斑块的生长发展趋势;探讨斑块存在是

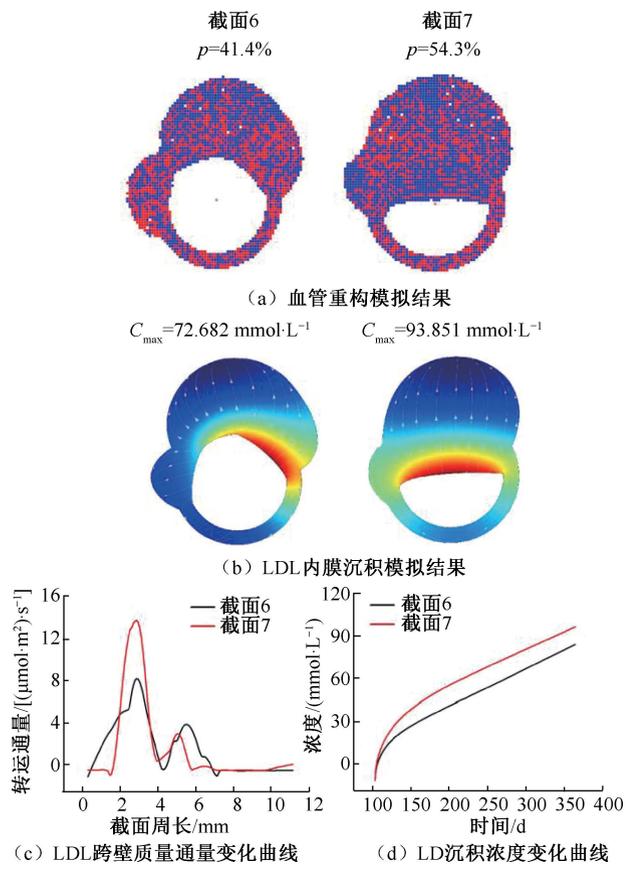


图6 截面6~7血管重构、LDL沉积浓度和溶质通量模拟结果

Fig. 6 Simulation results of vascular remodeling, LDL deposition concentration, and solute flux for planes 6-7 (a) Simulation results of vascular remodeling, (b) Simulation results of LDL endothelial deposition, (c) LDL transport flux distribution curve, (d) LDL deposition concentration curve

注: p 为斑块负荷率; C_{\max} 为最大浓度。

否会引发其他位置产生继生斑块;研究分叉血管血流环境中血管重构和LDL内膜沉积受WSS影响的变化规律。与以往通过血流动力学分析斑块生长的研究相比,本文通过血管重构程度和LDL内膜沉积的分布,更加直观地展示出斑块的生长情况。此外,本文结论还可以为分叉病变的边支保护策略提供一定的参考,即通过模拟综合评估斑块的生长走势,从而选择相应的保护手段。本文发现,在分叉血管边支近分叉口外侧壁产生的低WSS区域诱导了血管重构和LDL的沉积,导致管腔狭窄并影响了动脉粥样硬化斑块的形成发展。斑块形成后,斑块下游产生了更加明显的血管重构和LDL的高浓度

沉积。LDL 向斑块下游聚集,使得脂质核产生了向下游扩张的趋势。通过对斑块下游血液流动分离再附着点的血管重构模拟和 LDL 内膜沉积模拟,证实了此处有新斑块生成的可能,并与已存在的斑块一起形串联斑块。该现象与 Wang 等^[24]的研究结论一致。在设定理想化的边界条件下,把血液设置成牛顿流体计算出的结果与按非牛顿流体计算的结果误差小于 10%^[25]。因此,本文将血液设置为不可压缩的牛顿流体。在 LDL 内膜沉积模拟中,本文通过对比单位时间内 LDL 的沉积浓度分布,推测斑块的的生长趋势,但没有考虑 LDL 内膜沉积达到稳态的状态。LDL 内膜沉积是多因素共同作用的过程,故还需综合考虑来模拟 LDL 的沉积过程。

4 结论

受边支血流的影响,分叉血管边支的不同位置所产生的血管重构程度和 LDL 内膜沉积浓度都有所不同,从而影响了边支斑块的的生长方式。其中,在分叉血管边支的外侧壁是血管发生负性重构以及 LDL 高浓度累积的起始位置,造成了管腔的狭窄和脂质斑块的形成。

斑块的形成进一步改变了边支血流动力学分布,使得在斑块的上游边缘处几乎不发生血管重构和 LDL 的积累。反之,斑块在下游管壁区域产生了明显的负性重构和高浓度的 LDL 内膜沉积,说明管腔狭窄和脂质核的形成均有向下游发展的可能,并导致斑块向下游偏心生长。

斑块对边支血流动力学的改变,还体现在对新生斑块的促进作用。由于斑块的存在,在斑块下游的血液流动分离附着点处产生了血管的负性重构和 LDL 的高浓度沉积。由于上游斑块存在而导致此处斑块的形成,故该斑块被认为是上游斑块所引发的继发性斑块。在对分叉血管边支处理时,仅从狭窄程度判断是否要进行边支保护性处理并不全面。当斑块尚未发展到保护标准时,要考虑斑块的的生长发展趋势,以及继发性斑块形成所导致的串联不规则狭窄;并选取相应的保护和治疗措施,以避免继发性狭窄。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:孙浩、陶克怡负责数据资料收集;刘昭负责建模、仿真、数据分析和论文初稿写

作;杜田明、张艳萍、刘圣文、冯继玲负责协助数据分析和语言修改;乔爱科负责选题设计、论文指导和修改。

参考文献:

- [1] PARK SH, KOO BK. Clinical applications of fractional flow reserve in bifurcation lesions[J]. J Geriatr Cardiol, 2012, 9(3): 278-284.
- [2] HAHN JY, CHUN WJ, KIM JH, et al. Predictors and outcomes of side branch occlusion after main vessel stenting in coronary bifurcation lesions: Results from the COBIS II Registry (COronary Bifurcation Stenting)[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(18): 1654-1659.
- [3] CAMERON JN, MEHTA OH, MICHAIL M, et al. Exploring the relationship between biomechanical stresses and coronary atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2020 (302): 43-51.
- [4] 张宏辉, 乔爱科. 基于冠状动脉形状阻力的血流储备分数数值模拟[J]. 医用生物力学, 2020, 35(5): 562-567.
ZHANG HH, QIAO AK. Numerical simulation of fractional flow reserve based on shape resistance of coronary artery [J]. J Med Biomech, 2020, 35(5): 562-567.
- [5] 闫晓彤, 乐恺, 张燕, 等. 冠状动脉斑块分型及分叉角度对斑块影响的血液动力学模拟[J]. 医用生物力学, 2022, 37(4): 676-683.
YAN XT, LE K, ZHANG Y, et al. Effects of plaque classification and bifurcation angle on coronary plaques: A hemodynamic simulation [J]. J Med Biomech, 2022, 37(4): 676-683.
- [6] 严好函, 刘瑜, 许波, 等. 分叉和狭窄对颅内动脉血液流体力学的影响[J]. 北京生物医学工程, 2021, 40(6): 584-590.
- [7] 曹建华, 阿荣, 任家孚. 冠状动脉分叉病变的介入处理与预后影响因素[J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(2): 119-124.
- [8] 刘功就, 李俊林. 颈动脉粥样硬化斑块形成及破裂的血流动力学研究现状[J]. 内蒙古医学杂志, 2023, 55(7): 860-862.
- [9] XU X, YANG Y, WANG G, et al. Low shear stress regulates vascular endothelial cell pyroptosis through miR-181b-5p/STAT-3 axis [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(1): 318-327.
- [10] MURPHY JB, BOYLE FJ. A numerical methodology to fully elucidate the altered wall shear stress in a stented coronary artery [J]. Cardiovasc Eng Techn, 2010, 1(4): 256-268.

- [11] DIEFFENBACH PB, ARAVAMUDHAN A, FREDENBURGH LE, *et al.* The mechanobiology of vascular remodeling in the aging lung [J]. *Physiology*, 2022, 37(1): 28-38.
- [12] ZAHEDMANESH H, LALLY C. A multiscale mechanobiological modelling framework using agent-based models and finite element analysis: Application to vascular tissue engineering [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2012, 11(3-4): 363-377.
- [13] WENTZEL JJ, CHATZIZISIS YS, GIJSEN FJ, *et al.* Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: Current understanding and remaining questions [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 96(2): 234-243.
- [14] BOLAND EL, GROGAN JA, NUHUGH PE. Computational modelling of magnesium stent mechanical performance in a remodelling artery: Effects of multiple remodelling stimuli [J]. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 2019, 35(10): e3247.
- [15] WEN L, YAN W, ZHU L, *et al.* The role of blood flow in vessel remodeling and its regulatory mechanism during developmental angiogenesis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(6): 162.
- [16] CHEN S, ZHANG H, HOU Q, *et al.* Multiscale modeling of vascular remodeling induced by wall shear stress [J]. *Front Physiol*, 2021(12): 808999.
- [17] CORTI A, CHIASTRA C, COLOMBO M, *et al.* A fully coupled computational fluid dynamics-agent-based model of atherosclerotic plaque development: Multiscale modeling framework and parameter sensitivity analysis [J]. *Comput Biol Med*, 2020(118): 103623.
- [18] MONIRIPIRI M, HASSANI SAM, FIROOZABADI B. Simulation of LDL permeation into multilayer wall of a coronary bifurcation using WSS-dependent model: Effects of hemorheology [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2023, 22(2): 711-727.
- [19] ZHOU M, YU Y, CHEN R, *et al.* Wall shear stress and its role in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023(10): 1083547.
- [20] KRUG SM. Contribution of the tricellular tight junction to paracellular permeability in leaky and tight epithelia [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1397(1): 219-230.
- [21] WEINBAUM S, TZEGHAI G, GANATOS P, *et al.* Effect of cell turnover and leaky junctions on arterial macromolecular transport [J]. *Am J Physiol*, 1985, 248(6 Pt 2): H945-H960.
- [22] OLGAC U, KURTCUOGLU V, POULIKAKOS D. Computational modeling of coupled blood-wall mass transport of LDL: Effects of local wall shear stress [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(2): H909-H919.
- [23] LIU Y. Mathematical modeling and simulation of atherosclerotic formation and progress at arterial bifurcations [J]. *Biomed Signal Proces*, 2023, 80(P1): 104266.
- [24] WANG J, PARITALA PK, MENDIETA JB, *et al.* Carotid bifurcation with tandem stenosis—A patient-specific case study combined *in vivo* imaging, *in vitro* histology and *in silico* simulation [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019(7): 349.
- [25] 李长胜. 髂静脉狭窄解剖结构对血流动力学的影响机制 [D]. 呼和浩特: 内蒙古工业大学, 2023.