

• 心血管生物力学 •

动脉粥样硬化斑块的生物力学模型和数值模拟研究



刘梦辰, 潘霁超, 蔡彦 综述 李志勇 审校

东南大学 生物科学与医学工程学院 生物力学实验室(南京 210096)

【摘要】 动脉粥样硬化是一个复杂的、多因素作用的病理过程。过去十多年的研究结果表明,动脉粥样硬化易损斑块的发展与其构成组分、形态结构和受力状况密切相关。学者们将医学影像、生物实验、力学建模有机地结合起来,利用生物力学模型研究和分析影响斑块易损性的相关力学因素。数值模拟能够定量表述斑块内微环境的动态变化,包括细胞和非细胞组分的分布及其受到的周围微环境的调控,从理论上阐释脂质沉积、炎症反应、新生血管等病理过程的相互作用。研究斑块发展病理机制,能够进一步提高人类对心血管疾病的认识,辅助易损斑块的无创检测和早期诊断,并为设计和优化易损斑块的治疗方案提供一定的参考信息。

【关键词】 动脉粥样硬化; 生物力学; 数值模拟; 易损斑块

Biomechanical models and numerical studies of atherosclerotic plaque

LIU Mengchen, PAN Jichao, CAI Yan, LI Zhiyong

Biomechanics Laboratory, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, P.R.China

Corresponding author: LI Zhiyong, Email: 101011308@seu.edu.cn

【Abstract】 Atherosclerosis is a complex and multi-factorial pathophysiological process. Researches over the past decades have shown that the development of atherosclerotic vulnerable plaque is closely related to its components, morphology, and stress status. Biomechanical models have been developed by combining with medical imaging, biological experiments, and mechanical analysis, to study and analyze the biomechanical factors related to plaque vulnerability. Numerical simulation could quantify the dynamic changes of the microenvironment within the plaque, providing a method to represent the distribution of cellular and acellular components within the plaque microenvironment and to explore the interaction of lipid deposition, inflammation, angiogenesis, and other processes. Studying the pathological mechanism of plaque development would improve our understanding of cardiovascular disease and assist non-invasive inspection and early diagnosis of vulnerable plaques. The biomechanical models and numerical methods may serve as a theoretical support for designing and optimizing treatment strategies for vulnerable atherosclerosis.

【Key words】 atherosclerosis; biomechanics; numerical simulation; vulnerable plaque

引言

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性病变,它始于脂质代谢异常,导致管腔内的炎症、内膜坏死和纤维化,进而在动脉壁的特定位点形成斑块。这些斑块经过数十年的缓慢发展,可能引发脑卒中或心肌梗死等急性心脑血管事件^[1]。

数值模拟基于计算机技术,采用各种离散化的方法(有限差分法、有限元法等)建立数值模型,将

生理现象应用数学语言加以描述。利用计算机进行数值计算和实验,通过改变方程的参数值来揭示表征生物特征的变量的意义。数学建模既能够定量评估斑块内微环境各因素的作用并阐释斑块易损性的病理机制,再结合计算机技术和医学影像,又使得研究者能够模拟生理和病理现象。

在过去的三十年,有限元、有限差分等数值模拟的方法已经广泛应用于研究斑块应力分布上。将医学影像、血液动力学的方法以及生理学、医学

DOI: 10.7507/1001-5515.202008038

基金项目:国家自然科学基金资助项目(11772093, 11972118, 61821002, 12072074)

通信作者:李志勇, Email: 101011308@seu.edu.cn



的理论同数学建模有机结合,能够定量评估斑块内微环境各因素的相互作用,探讨斑块易损性的病理机制,研究斑块内血管新生以及微循环过程。这些生物力学模型利用医学和力学的理论和方法,在一定程度上解释和分析了血液流动对AS斑块发展的影响,为AS的诊断与治疗提供参考。

本文首先总结了AS斑块的生理病理特点,然后重点讨论了近年来探究AS斑块产生和发展机制的生物力学模型的研究进展。

1 动脉粥样硬化斑块的病理特点

AS是由脂质新陈代谢异常、持续的免疫反应引起的慢性疾病,通常起源于动脉内膜,经历脂质沉积、炎症细胞募集、血管生成等生理过程,最终形成AS斑块。斑块的发展是一个漫长的过程,一些斑块在发展过程中保持稳定的状态,然而有些斑块却出现破裂或侵蚀的情况,增加了患者中风或心肌梗死的风险,给患者带来极大危害。研究证实,急性心血管事件造成的死亡中,70%是由于斑块破裂及其并发症导致的,如血栓和心肌坏死^[2]。斑块破裂、斑块侵蚀与管腔狭窄是造成急性冠脉综合征的主要原因。临床上将具有较大可能导致急性心脑血管事件的斑块统一命名为易损斑块^[2]。美国心脏学会(American Heart Association, AHA)对斑块做了分型^[3],但迄今为止尚未明确易损斑块的定义。

脂质代谢异常和持续的免疫炎症反应是斑块形成的主导因素。当管腔内皮受损,血液内低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)随即进入内膜,之后被血管内膜中富含的自由基氧化为氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)^[4-7]。因为ox-LDL具有细胞毒性,诱使内皮细胞大量分泌单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等因子,免疫细胞在这些趋化因子的刺激下进入内膜,平滑肌细胞也由中膜向内膜迁移^[8-10]。初期巨噬细胞能够以胞吞的方式清除氧化低密度脂蛋白,然而在AS病变晚期,巨噬细胞吞噬ox-LDL的速率远小于脂质沉积的速率,过量吞噬ox-LDL的巨噬细胞会凋亡转化为泡沫细胞,在斑块内累积形成脂质条纹^[11-13]。进而形成坏死核心(necrotic core, NC)。

密集的新生血管网、高炎性渗透区域亦是易损

动脉粥样硬化斑块的主要特点之一^[14],并且它们在斑块的发展以及AS并发症中发挥了重要作用^[15-16]。大量增殖的平滑肌细胞则围绕斑块形成富含胶原质的纤维帽,覆盖在坏死核心外周。增厚的内膜阻碍氧气的扩散,加之斑块内持续耗氧的免疫反应,病灶区域长期处于“低氧”环境。这种情况下细胞分泌大量血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),诱导形成新生血管网^[17]。这些新生血管在起到养分补给作用的同时,因其管壁结构不完整、不成熟、渗透性高^[18],进一步使得红细胞碎片、泡沫细胞和胆固醇在内膜受损处大量堆积,引起斑块内出血(intraplaque hemorrhage, IPH)。新生血管能够为斑块内输送氧气并带走新陈代谢废物,但也增加了脂质和免疫细胞等物质进入斑块的通道,加剧了斑块恶化的进程^[19]。

2 动脉粥样硬化斑块的生物力学模型介绍

AS斑块病理发展过程中涉及到的脂质沉积、免疫炎症反应和血管新生等过程。为了定量研究各因素的影响作用以揭示AS发展的潜在病理机制,数学建模及数值模拟技术发挥着关键作用。随着算法的改进、商业软件的开发和应用以及计算机硬件的进步,数值模拟被广泛应用于斑块建模。数值模拟可以表征影响斑块微环境的细胞和非细胞成分的动态分布、微血管网的血流动力学情况、斑块的应力分布及预测斑块易损性等。研究者能够通过建立直观的生物力学模型,模拟出斑块内生理病理情况,为临床诊断和治疗提供一定的参考信息。

2.1 脂质沉积和炎症反应模型

2.1.1 常微分方程模型 早期模型专注于研究动脉管腔内膜中LDL的分布。众多研究已经证实,血流非层流状态且剪切应力低的区域是易损斑块的易发部位^[20-21]。虽然血流对内膜的影响尚不明确,但是它会促使ox-LDL向内膜渗透^[22]。考虑到LDL从管腔扩散及其通过血管壁的对流作用, Bulelzai等^[22]用通过调整模型中的LDL摄入参数、巨噬细胞转化率和壁切应力证明,巨噬细胞转化率和胆固醇摄入都存在阈值,并且巨噬细胞转化率越大,胆固醇摄入阈值越低,反之亦然;并且这些物质浓度的变化能够影响动脉半径。Ougrinovskaia等^[23]的斑块早期模型证明了巨噬细胞浓度取决于修饰LDL和巨噬细胞这两者相互作用的非线性函数,是巨噬细胞的增殖和持续向内皮细胞发送信号而非修饰LDL内流增加导致斑块的病变。此模型的问题

题为突出病变形成的驱动过程,简化了早期 AS 一些病理生理过程,且没有空间维度无法体现层状斑块结构。在此模型的基础上, Cohen 等^[24]考虑了胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT), 首先设计了一个胆固醇外排和容量循环的炎症反应的基本模型,将 AS 病变简化为空间上均匀分布的模式,逐步在模型中引入巨噬细胞和泡沫细胞外移与修饰 LDL 和 HDL 浓度的关联,证明了 HDL 不同的作用机制对斑块稳定和缓解炎症方面的作用。Bulelzei 等^[25]根据巨噬细胞、单核细胞、泡沫细胞和 ox-LDL 的物质浓度联立常微分方程组,并建立模型。随着研究推进, Bulelzei 等^[22]根据几何摄动理论对模型 A、B 比较分析,得出结论:巨噬细胞的转化速率远小于其吞噬 ox-LDL 的速率,斑块内微环境各组分成分先出现震荡,之后逐渐趋于稳定。但是此模型忽略了纤维帽的弹性力学性能、内膜中发生的反应等影响因素,需要进一步完善。

2.1.2 偏微分方程模型 探索 AS 易损斑块的病理机制的建模中,偏微分方程数学模型最为常见。Chung 等^[26]在细胞微观结构的基础上,建立多孔和纤维基质模型描述内膜中 ox-LDL 的输运路径与过程。Siogkas 等^[27]在模型中设定, LDL 进入内皮时被全部氧化为 ox-LDL 且单核细胞完全转化为巨噬细胞。

部分模型考虑到了微环境中免疫细胞对炎症反应和脂质代谢的双重作用。Ibragimov 等^[10]的模型简化了脂质的作用,仅考虑单核细胞、巨噬细胞、细胞溶解产物及趋化因子的相互影响。Khatib 等^[28]联立反应-扩散方程组,表征巨噬细胞为代表的各类细胞因子与斑块内炎症反应之间的联系。Zohdi 等^[29]探究了斑块的炎症与破裂、内膜受损、血栓形成及其并发症与单核细胞之间的关联。Vincent 等^[30]的早期斑块模型采用对流-反应-扩散方程描述免疫细胞、脂质和活化因子的相互作用,揭示动脉管腔内膜处 ox-LDL 堆积形成坏死核心的原因。Hao 等^[31]建立的偏微分方程模型中,将 LDL 和 HDL 浓度作为预测斑块生长的危险因素指标,但没有考虑血液中的 ox-LDL 循环。之后 Friedman 等^[32]又将 ox-LDL 和 RCT 的影响纳入考量,建立的模型体现了免疫细胞和泡沫细胞的对流和扩散、脂质和自由基在斑块内的分布以及上述物质之间的相互作用,更贴近真实生理环境。他们探讨了高血压、吸烟等危险因素对斑块发展的影响以及通过降脂治疗进而降低 AS 风险的方法。此模型的局限在于只能定性评估患者不良的生活习惯导致 AS 斑块

恶化的风险,同时忽视了血浆中的重要脂质成分甘油三酯对于患者罹患 AS 的影响。

2.2 血管新生模型

新生血管及其引起的 IPH 是导致斑块易损化的另一个重要因素。由于持续的炎症反应和动脉管腔内膜不断增厚,斑块内处于低氧环境,激活低氧诱导因子生成大量新生血管,作为养分补充。然而,新生血管通常结构不完整、通透性高,在运输氧气的过程中也会使红细胞、免疫细胞脂蛋白等大量进入斑块,引发 IPH。大量的微血管网络是 AS 晚期斑块趋于易损化的主要诱因,研究斑块内的新生血管及其血流动力学情况对预测斑块的发展与破裂有重大意义。

然而,当前鲜有针对 AS 易损斑块血管新生的数学模型,由于在肿瘤内和斑块内血管新生过程中,参与此过程的细胞和趋化因子如巨噬细胞、ECM、VEGF 以及信号传导通路是相同的,且有相同的清除病变细胞机制^[33-34],因此建模时通常参考相对完善的肿瘤新生血管模型。当然,斑块内微环境与肿瘤内微环境也有一些不同,比如:① 血管新生在肿瘤内是一个持续且快速扩张的过程,而斑块血管新生在斑块几十年的发展过程中阶段性发生^[35];② 肿瘤的新生血管中不含平滑肌组织,而在斑块新生血管中,平滑肌细胞发挥着重要作用^[36];③ 在肿瘤内,新生血管的意义在于为肿瘤细胞提供营养物质并导致肿瘤的转移,而斑块内的新生血管更多的是为红细胞等血液成分的进出提供通道^[35]。因此在本课题组所建模型中,适当降低了相应趋化因子的扩散系数、调整了巨噬细胞等物质的初始分布参数。

2.2.1 连续模型 Araujo 等^[37]率先建立了一个简单连续的血管新生模型,但此模型不考虑血管网络和血流的影响,与生理实际关联不够; Anderson 等^[38]考虑了在内皮细胞不增殖仅迁移的情况下,形成新生毛细血管网络的一维模型,证明细胞增殖是血管新生的必要条件; Orme 等^[39]首先提出了一个一维的血管新生初期毛细血管芽形成以及之后生长和发展侧枝毛细血管的数学模型,重点讨论了内皮细胞及其趋触性的重要作用。之后他们在一个正方形区域上模拟了二维血管生成过程和多种抗血管生成策略,探讨了趋化因子在新生血管网生长过程中可能发挥的作用^[40]。

2.2.2 离散模型 为评估在微血管网络形成和稳定过程中内皮细胞的作用及形态演变,学者们开始建立基于细胞的离散模型以研究血管新生的规律。

Gevertz 等^[41]根据不同种类肿瘤细胞的特异性蛋白质和相关受体的产生和扩散, 生成了一个类蜂巢状的新生血管网络。Markus 等^[42]基于一系列生物物理特征的简单规则, 设计了一个各向同性形态发生机制, 研究了内皮细胞分支、融合形成新生血管的过程。通过描述 VEGF 的扩散、摄取和衰减以及内皮细胞迁移、生长及分裂, Bartha 等^[43]构建了六角晶格微血管网络, 提供了一个可用于测试血管生成的生化和生物力学机制的定量模型。有研究建立了细胞波茨 (Potts) 模型, 用于描述尖端细胞在细胞外基质二维环境中分裂形成新生血管的现象^[44]。Addison-Smith 等^[45]利用数学公式计算出芽点的位置和芽尖之间的相对距离, 进而阐释了血管出芽的形成机制。

2.2.3 混合模型 为更真实地反映肿瘤内新生血管生长的过程, 一些研究者采用混合模型来表征新生血管生长特点, 用连续性模型模拟微环境变量的同时, 用离散模型模拟内皮细胞响应微环境的状态变化。Anderson 等^[46]将 VEGF 的释放源规定为肿瘤内固定区域, 进而诱导微血管的萌芽与增殖。Alarcón 等^[47]设计了一个能够体现血液流动和红细胞循环的细胞自动机模型, 通过计算出原生血管网中氧的分布以及各种营养物质与 VEGF 的平衡度, 研究了环境条件对包含正常和癌细胞组织进化的影响, 证明了增加血流的异质性是对抗肿瘤侵袭的有效方法。此模型没有考虑脉管系统对于组织的适应性, 若能耦合血管进化和组织动力学, 模型可以更好地评估抗血管生成药物的疗效。Owen 等^[48]模拟了血管尖端细胞随局部 VEGF 浓度的增加而出芽形成新生血管、血管融合以及低壁面剪切应力下修剪血管的过程。Perfahl 等^[49]将二维的尖端细胞与 VEGF 浓度的模型扩展到三维空间, 每个血管网络点可以同时被多个细胞占据。

2.3 斑块应力分析

斑块区域的应力集中以及组织缺陷最终造成斑块破裂进而引起相应的并发症, 但是鉴于斑块区域血管形态复杂, 组织力学性能存在各向异性以及生长导致的残余应力的存在, 很难通过实验手段获得斑块区域的应力分布, 对斑块相关的生物力学机制仍未得到清晰的认识^[50-53]。为更真实、准确地模拟人体血管, 采用人体血管几何结构建立模型进而进行数值模拟研究逐渐成为这一领域的研究趋势。近年来, 很多学者基于临床医学图像数据建立了大量的动脉流体及固体模型, 并展开了血液和血管的流固耦合 (fluid-structure interaction, FSI) 模型

计算, 由此进行力学分析并试图寻找可能与斑块易损性相关联的力学因素^[54-56]。

根据 Toussaint 等^[57]提出的存在脂质池和腔体之间的通道的假设, Gasser 等^[58]模拟薄纤维帽型斑块破裂过程中的应力分布, 发现肩部纤维帽较薄的一侧首先发生内膜撕裂, 内膜撕裂后, 应力将从内膜重新分布到中膜, 整个组织的应力水平仍然相对适中。因此, 认为斑块破裂虽然会引起局部机械损伤, 但可以防止狭窄的主要部分受到高应力, 有效地避免损伤其他区域的应力性损伤。苏海军等^[59]根据弹性力学稳定性理论, 建立了 AS 斑块纤维帽运动的静力学和动力学模型。马宁^[60]以二维扁拱形的纤维帽和三维扁球壳形的纤维帽为基础, 建立了狭长型早期斑块和扁壳型早期斑块的静力学模型。

Li 等^[61]通过模拟兔主动脉血流和 LDL 转运, 定量研究 LDL 运输、血流动力学参数和斑块厚度之间的相关性。发现 LDL 的分布与血流运输密切相关, 管腔表面 LDL 浓度与基于壁剪切应力的血流动力学指标的协同作用可能决定斑块的厚度。

应变能密度函数 (strain energy density function, SEDF) 是常用于表述 AS 组织的力学特性的公式^[62], Costopoulos 等^[63-64]采用贝叶斯推理估计法拟合正常主动脉、主动脉瘤、颈动脉斑块的实验应力-拉伸曲线, 从而改良 Mooney-Rivlin 公式的 SEDF 的常数, 针对性地表征 AS 病变组织。基于患者的核磁共振图像 (magnetic resonance imaging, MRI) - 正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) / 电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 图形, 他们通过三维 FSI 模型表明炎症对斑块应力、应变的影响。进一步研究发现, 斑块结构应力高的区域与斑块内成分变化相关, 剪切力较低的区域则较多发展中的斑块, 提示斑块结构应力和剪切力之间的相互作用对斑块的发展可能存在影响。

本课题组基于 MRI、血管内超声 (intravenous ultrasound, IVUS) 和血管内光学相干成像 (optical coherence tomography, OCT), 开展了一系列关于斑块生长-应力关系的研究。针对颈动脉斑块和冠状动脉斑块进行力学分析和有限元计算^[65-69], 证明斑块破裂的位置和最大应力的位置有极大相关性^[70]。本课题组的研究结果显示有症状患者的斑块内应力和疲劳破裂风险因子显著高于无症状患者^[71]。同时, 在有症状的患者中, 大多数的裂纹扩展都可能是导致纤维帽破裂 (78%) 的原因。而无

症状患者中没有发现裂纹与纤维帽破裂之间的联系^[72-74]。通过对斑块破裂的力学机制的进一步研究,纤维帽的破裂与诸多因素相关,包括胶原质的含量、应力集中程度和管壁可扩张性^[75]。破裂的纤维帽中经常出现巨噬细胞聚集现象^[76],破裂处发现大量的活化巨噬细胞证明了此处有严重的炎症浸润^[77]。通过针对血流和斑块的FSI计算发现,斑块的破裂与较高的应力状态有关,破裂斑块的剪切应力和平均临界斑块壁应力显著地增加^[78]。另外血管壁厚和内壁应力/应变呈现负相关,斑块内成分对血管内壁应力也有影响,如脂肪的堆积引起内壁应力上升,而钙化结节则会导致内壁应力下降^[79-80]。

血流和斑块的相互作用的模拟实验也被用来研究斑块纤维帽和血管狭窄度对斑块稳定性的决定作用^[81]。同时斑块结构和钙化对斑块的稳定性的影响也受到了关注^[82-83]。通过对斑块应力和巨噬细胞的分布、炎症状况分布之间的关系比较,本课题组发现高应力区和用超顺磁性氧化铁纳米粒子辅助的MRI显示的高炎症区很吻合^[84]。此外,本课题组利用颈动脉狭窄血管内膜切除手术后的斑块切片,采用材料力学试验如压痕试验和拉伸试验,开展了大量针对患者斑块的力学性能研究和实验^[85-86],发现neo-Hookean超弹性模型能够较好地拟合测量数据,但是结果显示不同斑块的力学性能有较大的差异,而周期载荷试验显示出斑块组分材料的粘弹性和应力松弛特性。

2.4 斑块内微环境耦合模型

斑块的形成是多个生理过程作用的结果,包括脂蛋白沉积、炎症细胞募集、泡沫细胞形成、凋亡和坏死、平滑肌细胞增殖和基质合成、钙化、血管生成、动脉重塑、纤维帽破裂、血栓形成等。这些过程之间存在复杂的相互作用,并且每个过程在单个斑块形成过程中的重要性不一,导致斑块不可预测的发展和斑块形态异质性^[1]。

本课题组建立了首个耦合斑块发展和血管新生及微循环的动态斑块发展演化模型^[87]。斑块内部组分的动态变化和相互作用,利用扩散-反应偏微分建组来描述。通过计算和分析斑块微血管网络的血流动力学参数,建立二维九点的新生血管模型,量化密集的微血管网、新生血管的血管高渗透性和IPH对炎症反应的影响^[87]。

在斑块发展演化模型的基础上,本课题组设计了一个综合考虑脂质沉积、免疫细胞募集、新生血管的多物理量耦合的数学模型。优化后的模型能够模拟真实的生理环境下,从动脉管腔内膜受损到

形成易损斑块的病理进程^[88],并可定量地描述动脉管腔的内膜增厚、脂质和炎症因子的分布及其对易损斑块的影响,实验得出的数据与患者的MRI影像数据和组织学数据在定性上一致。

通过一系列的实验和分析证实,斑块微环境内LDL和单核细胞的浓度与脂质核心和炎症反应密切相关,同时新生血管极大的影响着ox-LDL和巨噬细胞沉积。本课题组的模型进一步指明,在AS治疗中降低血脂和抑制新生血管的重要意义,并为斑块发展程度的评估和预测提供理论依据^[88]。

3 总结与展望

AS的形成和发展过程与斑块内组成成分及其力学特性、物质的动态变化、局部血流动力学等因素密切相关,是一种涉及多个生理过程的动脉退行性病变。心血管系统的作用就是驱动、控制和维持血液输送到身体的各个部位,在使用药物治疗、介入治疗等手段时,不仅改变了局部的力学环境和组成成分,对整个心血管系统的血流动力学环境都有影响^[89],因此建立多尺度的斑块模型对AS的研究与治疗至关重要。

研究者们基于医学影像,建立了更为真实的人体斑块的生物力学模型;通过微分方程模拟AS易损斑块生长过程中内部微环境各物质的动态变化;将力学试验与数值模拟技术结合,仿真人体真实的血流动力学环境,模拟多种复杂流动对斑块稳定性的影响。建立生物力学模型来探索易损斑块的发展机制和评估方法,不仅能够阐明AS斑块微环境各因素的相互作用机制,帮助人们认识斑块发展病理机制和规律,同时对心血管新药的研发和易损斑块的临床诊断与治疗方案的设计优化也有重要意义。

现有的模型大都集中于AS易损斑块的某一过程或某些物质,忽略或简化了一些生理现象,如内膜的增厚导致斑块的应力应变情况变化、斑块微环境中同一物质不同表型之间的转变等,因此提出目前易损斑块模型尚待研究的方向,有待在今后的模型中进一步探究:

(1)研究斑块微环境内不同表型的巨噬细胞对斑块发展的影响。M1表型的巨噬细胞往往促进斑块的炎症反应,而M2表型的巨噬细胞则能促进RCT,有助于稳定斑块;且一般认为M1表型巨噬细胞集中在坏死核心周围,M2表型的巨噬细胞则多出现在斑块肩部。但是,对于不同表型的巨噬细胞之间的转换和斑块内其他物质的相互作用以及

对斑块易损性的影响, 尚未有统一的结论。

(2) 随着医疗卫生信息化的进程, 可以收集到大量临床随访的数据和高分辨率的影像资料, 可以尝试建立斑块发展的个体化预测模型。然后, 基于医疗健康大数据库和患者本人的个性化的生理指标, 设计个体化的 AS 斑块模型来预测该患者病程的发展。

(3) 在现有斑块模型基础上, 改变特定变量的参数来模拟药物治疗, 可以作为心血管药物研发的依据和治疗效果的评估指标。例如, 通过抑制胆固醇的合成速率来模拟具有降脂作用的他汀类药物的疗效, 降低单核细胞向巨噬细胞的转化率从而体现靶向巨噬细胞药物的作用。

利益冲突声明: 本文全体作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- Bentzon J F, Otsuka F, Virmani R, *et al.* Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1852-1866.
- 严金川. 脆性斑块的基础与临床. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- Stary H. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation*, 1995, 15(9): 1512-1531.
- Friedman M, van den Bovenkamp G J. The pathogenesis of a coronary thrombus. *Am J Pathol*, 1966, 48(1): 19-44.
- Davies M J, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*, 1984, 310(18): 1137-1140.
- Falk E, Shah P K, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*, 1995, 92(3): 657-671.
- Finn A V, Nakano M, Narula J, *et al.* Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7): 1282-1292.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, 2003, 108(14): 1664-1672.
- Saba L, Anzidei M, Marincola B C, *et al.* Imaging of the carotid artery vulnerable plaque. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37(3): 572-585.
- Ibragimov A, Mcneal C J, Ritter L R, *et al.* A mathematical model of atherogenesis as an inflammatory response. *Math Med Biol*, 2005, 22(4): 305-333.
- Burke A P, Farb A, Malcom G T, *et al.* Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*, 1997, 336(18): 1276-1282.
- Zhao X Q, Kerwin W S. Utilizing imaging tools in lipidology: examining the potential of MRI for monitoring cholesterol therapy. *Clin Lipidol*, 2012, 7(3): 329-343.
- Rusanov S E. The affection of the disturbance of the hydrodynamics of blood in case of stress on pathological increase of level of low density lipoproteins in blood. *Med Hypotheses*, 2017, 106: 61-70.
- Sluimer J C, Kolodgie F D, Bijnens A P, *et al.* Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17): 1517-1527.
- Sueishi K, Yonemitsu Y, Nakagawa K, *et al.* Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humans as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 811: 311-322; 322-324.
- Moreno P R, Purushothaman K R, Sirol M, *et al.* Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation*, 2006, 113(18): 2245-2252.
- de Vries M R, Quax P H. Plaque angiogenesis and its relation to inflammation and atherosclerotic plaque destabilization. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(5): 499-506.
- Xu J, Lu X, Shi G P. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 11574-11608.
- van der Veken B, Guido R M, Wim M. Intraplaque neovascularization as a novel therapeutic target in advanced atherosclerosis. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(10): 1247-1257.
- Plank M J, Wall D J, David T. The role of endothelial calcium and nitric oxide in the localisation of atherosclerosis. *Math Biosci*, 2007, 207(1): 26-39.
- Cilla M, Peña E, Martínez M A. Mathematical modelling of atheroma plaque formation and development in coronary arteries. *J R Soc Interface*, 2014, 11(90): 20130866.
- Bulelzai M, Dubbeldam J, Meijer H. Bifurcation analysis of a model for atherosclerotic plaque evolution. *Physica D*, 2014, 278-279: 31-43.
- Ougrinovskaia A, Thompson R S, Myerscough M R. An ODE model of early stages of atherosclerosis: mechanisms of the inflammatory response. *Bull Math Biol*, 2010, 72(6): 1534-1561.
- Cohen A, Myerscough M R, Thompson R S. Athero-protective effects of high density lipoproteins (HDL): an ODE model of the early stages of atherosclerosis. *Bull Math Biol*, 2014, 76(5): 1117-1142.
- Bulelzai M, Dubbeldam J L. Long time evolution of atherosclerotic plaques. *J Theor Biol*, 2012, 297: 1-10.
- Chung S, Vafai K. Low-density lipoprotein transport within a multi-layered arterial wall--effect of the atherosclerotic plaque/stenosis. *J Biomech*, 2013, 46(3): 574-585.
- Siogkas P, Sakellarios A, Exarchos T P, *et al.* Multiscale-patient-specific artery and atherogenesis models. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2011, 58(12): 3464-3468.
- Khatib N E, Génieys S, Volpert V. Atherosclerosis initiation modeled as an inflammatory process. *Math Model Nat Phenom*, 2007, 2(2): 126-141.
- Zohdi T I, Holzapfel G A, Berger S A. A phenomenological model for atherosclerotic plaque growth and rupture. *J Theor Biol*, 2004, 227(3): 437-443.
- Vincent C, Gabriel H J, Nicolas M, *et al.* Mathematical and numerical modeling of early atherosclerotic lesions. *Esaim Proceedings*, 2010, 30: 1-14.
- Hao W, Friedman A. The LDL-HDL profile determines the risk of atherosclerosis: a mathematical model. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90497.

- 32 Friedman A, Hao W. A mathematical model of atherosclerosis with reverse cholesterol transport and associated risk factors. *Bull Math Biol*, 2015, 77(5): 758-781.
- 33 Direnzo D, Owens G K, Leeper N J. "attack of the clones": commonalities between cancer and atherosclerosis. *Circ Res*, 2017, 120(4): 624-626.
- 34 Meijers W C, de Boer R A. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5): 844-853.
- 35 Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, *et al.* Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*, 2017, 12: 18-34.
- 36 李玉林, 高绪兰, 于洪藻, 等. 肿瘤微血管及其对血管活性物质的反应性--组织血流测定和病理形态学研究. *中华肿瘤杂志*, 1994(1): 3-6.
- 37 Araujo R P, Mcelwain D L. A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling. *Bull Math Biol*, 2004, 66(5): 1039-1091.
- 38 Anderson A, Chaplain M. A mathematical model for capillary network formation in the absence of endothelial cell proliferation. *Appl Math Lett*, 1998, 11(3): 109-114.
- 39 Orme M E, Chaplain M A. A mathematical model of the first steps of tumour-related angiogenesis: capillary sprout formation and secondary branching. *IMA J Math Appl Med Biol*, 1996, 13(2): 73-98.
- 40 Orme M E, Chaplain M A. Two-dimensional models of tumour angiogenesis and anti-angiogenesis strategies. *IMA J Math Appl Med Biol*, 1997, 14(3): 189-205.
- 41 Gevertz J L, Torquato S. Modeling the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth. *J Theor Biol*, 2006, 243(4): 517-531.
- 42 Markus M, Böhm D, Schmick M. Simulation of vessel morphogenesis using cellular automata. *Math Biosci*, 1999, 156(1/2): 191-206.
- 43 Bartha K, Rieger H. Vascular network remodeling via vessel cooption, regression and growth in tumors. *J Theor Biol*, 2006, 241(4): 903-918.
- 44 Bauer A L, Jackson T L, JIANG Y. A cell-based model exhibiting branching and anastomosis during tumor-induced angiogenesis. *Biophys J*, 2007, 92(9): 3105-3121.
- 45 Addison-Smith B, Mcelwain D L, Maini P K. A simple mechanistic model of sprout spacing in tumour-associated angiogenesis. *J Theor Biol*, 2008, 250(1): 1-15.
- 46 Anderson A, Chaplain M. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bull Math Biol*, 1998, 60(5): 857-899.
- 47 Alarcón T, Byrne H M, Maini P K. A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment. *J Theor Biol*, 2003, 225(2): 257-274.
- 48 Owen M R, Alarcón T, Maini P K, *et al.* Angiogenesis and vascular remodelling in normal and cancerous tissues. *J Math Biol*, 2009, 58(4/5): 689-721.
- 49 Perfahl H, Byrne H M, Chen T, *et al.* Multiscale modelling of vascular tumour growth in 3D: the roles of domain size and boundary conditions. *PLoS One*, 2011, 6(4): e14790.
- 50 Huang X, Yang C, Zheng J, *et al.* Higher critical plaque wall stress in patients who died of coronary artery disease compared with those who died of other causes: a 3D FSI study based on *ex vivo* MRI of coronary plaques. *J Biomech*, 2014, 47(2): 432-437.
- 51 Tang D, Teng Z, Canton G, *et al.* Sites of rupture in human atherosclerotic carotid plaques are associated with high structural stresses: an *in vivo* MRI-based 3D fluid-structure interaction study. *Stroke*, 2009, 40(10): 3258-3263.
- 52 Canton G, Hippe D S, SUN J, *et al.* Characterization of distensibility, plaque burden, and composition of the atherosclerotic carotid artery using magnetic resonance imaging. *Med Phys*, 2012, 39(10): 6247-6253.
- 53 Yang C, Tang D, Atluri S. Patient-Specific carotid plaque progression simulation using 3D meshless generalized finite difference models with fluid-structure interactions based on serial *in vivo* MRI data. *Comput Model Eng Sci*, 2011, 72(1): 53-77.
- 54 Li Z Y, Taviani V, Tang T, *et al.* The hemodynamic effects of in-tandem carotid artery stenosis: implications for carotid endarterectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010, 19(2): 138-145.
- 55 Li Z Y, Tan F P, Soloperto G, *et al.* Flow pattern analysis in a highly stenotic patient-specific carotid bifurcation model using a turbulence model. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2015, 18(10): 1099-1107.
- 56 Tang Dalin, Li Z Y, Gijssen F, *et al.* Cardiovascular diseases and vulnerable plaques: data, modeling, predictions and clinical applications. *Biomed Eng Online*, 2015, 14(Suppl 1): S1.
- 57 Toussaint J F, Southern J F, Kantor H L, *et al.* Behavior of atherosclerotic plaque components after *in vitro* angioplasty and atherectomy studied by high field MR imaging. *Magn Reson Imaging*, 1998, 16(2): 175-183.
- 58 Gasser T C, Holzapfel G A. Modeling plaque fissuring and dissection during balloon angioplasty intervention. *Ann Biomed Eng*, 2007, 35(5): 711-723.
- 59 苏海军, 张梅, 张运. 动脉粥样硬化斑块失稳破裂的力学模型. *中国科学 G 辑*, 2004, 34(2): 192-202.
- 60 马宁. 动脉粥样硬化早期斑块破裂的力学失稳模型研究. 济南: 山东大学, 2014.
- 61 Li X, Liu X, Zhang P, *et al.* Numerical simulation of haemodynamics and low-density lipoprotein transport in the rabbit aorta and their correlation with atherosclerotic plaque thickness. *J R Soc Interface*, 2017, 14(129): 20170140.
- 62 Wang S, Tokgoz A, Huang Y, *et al.* Bayesian inference-based estimation of normal aortic, aneurysmal and atherosclerotic tissue mechanical properties: from material testing, modeling and histology. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66(8): 2269-2278.
- 63 Costopoulos C, Maehara A, Huang Y, *et al.* Heterogeneity of plaque structural stress is increased in plaques leading to MACE. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(5): 1206-1218.
- 64 Costopoulos C, Timmins L H, HUANG Y, *et al.* Impact of combined plaque structural stress and wall shear stress on coronary plaque progression, regression, and changes in composition. *Eur Heart J*, 2019, 40(18): 1411-1422.
- 65 Trivedi R A, U-King-Im J M, Graves M J, *et al.* Multi-sequence *in vivo* MRI can quantify fibrous cap and lipid core components in human carotid atherosclerotic plaques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, 28(2): 207-213.
- 66 U-King-Im J M, Trivedi R A, Cross J, *et al.* Conventional digital subtraction X-ray angiography versus magnetic resonance angiography in the evaluation of carotid disease: patient satisfaction and preferences. *Clin Radiol*, 2004, 59(4): 358-363.
- 67 U-King-Im J M, Trivedi R A, Graves M J, *et al.* Contrast-enhanced MR angiography for carotid disease: diagnostic and potential

- clinical impact. *Neurology*, 2004, 62(8): 1282-1290.
- 68 U-King-Im J M, Trivedi R A, Sala E, *et al.* Evaluation of carotid stenosis with axial high-resolution black-blood MR imaging. *Eur Radiol*, 2004, 14(7): 1154-1161.
- 69 U-King-Im J M, Trivedi R A, Cross J, *et al.* Measuring carotid stenosis on contrast-enhanced magnetic resonance angiography: diagnostic performance and reproducibility of 3 different methods. *Stroke*, 2004, 35(9): 2083-2088.
- 70 Li Zhiyong, Howarth S, Trivedi R A, *et al.* Stress analysis of carotid plaque rupture based on *in vivo* high resolution MRI. *J Biomech*, 2006, 39(14): 2611-2622.
- 71 Li Z Y, Howarth S P, Tang T, *et al.* Structural analysis and magnetic resonance imaging predict plaque vulnerability: a study comparing symptomatic and asymptomatic individuals. *J Vasc Surg*, 2007, 45(4): 768-775.
- 72 Pei X, Wu B, Tang T Y, *et al.* Fatigue crack growth under pulsatile pressure and plaque rupture. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(7): 738-740.
- 73 Pei X, Wu B, Li Z Y. Fatigue crack propagation analysis of plaque rupture. *J Biomech Eng*, 2013, 135(10): 101003-101009.
- 74 Paritala P K, Yarlagadda P K, Wang Jiaqiu, *et al.* Numerical investigation of atherosclerotic plaque rupture using optical coherence tomography imaging and XFEM. *Eng Fract Mech*, 2018, 204: 531-541.
- 75 Lendon C L, Briggs A D, Born G R, *et al.* Mechanical testing of connective tissue in the search for determinants of atherosclerotic plaque cap rupture. *Biochem Soc Trans*, 1988, 16(6): 1032-1033.
- 76 Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*, 1983, 50(2): 127-134.
- 77 Vanderwal A C, Becker A E, Vanderloos C M, *et al.* Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*, 1994, 89(1): 36-44.
- 78 王洪建. 基于 IVUS 冠状动脉斑块增长数据的二维/三维生物力学模型分析. 南京: 东南大学, 2015.
- 79 Wang J, Paritala P K, Mendieta J B, *et al.* Optical coherence tomography-based patient-specific coronary artery Reconstruction and fluid-structure interaction simulation. *Biomech Model Mechanobiol*, 2020, 19(1): 7-20.
- 80 Mendieta J B, Fontanarosa D, Wang J, *et al.* The importance of blood rheology in patient-specific computational fluid dynamics simulation of stenotic carotid arteries. *Biomech Model Mechanobiol*, 2020, 19(5): 1477-1490.
- 81 Li Z Y, Howarth S S, Tang T, *et al.* How critical is fibrous cap thickness to carotid plaque stability?. *Stroke*, 2006, 37(5): 1195-1199.
- 82 Li Z Y, Howarth S, Tang T, *et al.* Does Calcium deposition play a role in the stability of atheroma? Location May be the key. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(5): 452-459.
- 83 Li Z Y, Howarth S, U-King-Im J, *et al.* Atheroma: is calcium important or not? a modelling study of stress within the atheromatous fibrous cap in relation to position and size of calcium deposits. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2005, 3: 2236-2239.
- 84 Tang T Y, Howarth S P, LI Z y, *et al.* Correlation of carotid atheromatous plaque inflammation with biomechanical stress: utility of USPIO enhanced MR imaging and finite element analysis. *Atherosclerosis*, 2008, 196(2): 879-887.
- 85 Barrett S, Sutcliffe M, Howarth S, *et al.* Experimental measurement of the mechanical properties of carotid atherothrombotic plaque fibrous cap. *J Biomech*, 2009, 42(11): 1650-1655.
- 86 Paritala P K, Yarlagadda P, Kansky R, *et al.* Stress-Relaxation and cyclic behavior of human carotid plaque tissue. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 60.
- 87 Guo M Y, Cai Y, Yao X K, *et al.* Mathematical modeling of atherosclerotic plaque destabilization: role of neovascularization and intraplaque hemorrhage. *J Theor Biol*, 2018, 450: 53-65.
- 88 Guo M, Cai Y, He C L, *et al.* Coupled modeling of lipid deposition, inflammatory response and intraplaque angiogenesis in atherosclerotic plaque. *Ann Biomed Eng*, 2019, 47(2): 439-452.
- 89 王贵学. 切应力变化与动脉粥样硬化斑块的形成和破裂. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(8): 625-628.

收稿日期: 2020-08-15 修回日期: 2020-10-21

本文编辑: 陈咏竹