

连续型血泵溶血性能评价方法分析

张金丽¹,程云章¹,郑淇文²

1.上海理工大学医疗器械与食品学院,上海 200093; 2.丰凯医疗器械(上海)有限公司,上海 201138

【摘要】溶血性能是影响血泵可靠性的主要因素之一。对溶血性能的有效评价,为血泵的设计和改进行提供有力依据。本文对血泵研究和开发中进行溶血评价的方法进行综述,包括溶血估算和溶血实验。文章首先阐述了溶血估算,包括数值估算模型和基于计算流体力学技术的溶血分析;然后介绍有模型样机之后的溶血实验,包括体外循环模拟实验以及动物实验。其次对比分析两种方法的优劣与局限性,并得出相关结论:溶血估算适用于血泵研发前期,溶血实验适用于中后期已有模型样机后的溶血评价;溶血估算为溶血实验奠定了基础,溶血实验验证了溶血估算的结果;溶血实验研究与数值估算相互联系、相互促进,但不能完全替代;针对不同的研究者和研究机构,应根据自身条件选择合适的评价方法。最后讨论血泵溶血评估领域存在的问题以及发展趋势。

【关键词】连续型血泵;溶血;计算流体力学;溶血实验

【中图分类号】R318.6

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)09-1087-07

Analysis of hemolytic performance of continuous blood pump

ZHANG Jinli¹, CHENG Yunzhang¹, ZHENG Qiwen²

1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

2. ForQaly Medical (Shanghai) Company Limited, Shanghai 201138, China

Abstract: Hemolytic performance is one of the main factors affecting the reliability of blood pump. Effective evaluation of hemolytic performance provides a strong basis for the design and improvement of blood pump. Herein, the commonly used methods for hemolysis evaluation in the research and development of blood pump were summarized, including hemolysis estimation and hemolysis experiment. Firstly, the hemolysis estimation was described, including the theoretical numerical estimation model and the hemolysis analysis based on the computational fluid dynamics technique. After the model prototype was developed, the hemolysis experiments were introduced, including cardiopulmonary bypass simulation and animal experiment. Secondly, the advantages and limitations of the two methods were compared, and the comparison results showed that hemolysis estimation was preferred in the pre-development of blood pump, while hemolysis experiment was suitable for hemolytic evaluation with model prototype in the middle and later stages. The hemolysis estimation laid the foundation for hemolysis experiment which verified the results of hemolysis estimation. The hemolysis experiment and numerical estimation were mutual connection and mutual promotion, but they could not be completely replaced. Different researchers and research institutes should choose the appropriate evaluation method according to their own conditions. Finally, the problems and the development trends in the evaluation of blood pump hemolysis were discussed.

Keywords: continuous blood pump; hemolysis; computational fluid dynamics; hemolysis experiment

前言

心脏病是目前危害人类生命的重大疾病之一,

每年约有 1/5 的心脏病病例最终发展为心力衰竭^[1]。心脏移植是唯一能根治心力衰竭的方法,但是由于供体短缺,绝大部分患者在等待移植的过程中死亡。近年来,因心室辅助装置(Ventricular Assist Device, VAD)可以为心脏功能衰竭患者提供短暂的心室辅助,为患者争取充分的时间以等待合适的供体而得到迅速发展^[2]。血泵作为 VAD 的核心部件,在近半个世纪的研究过程中,其材质、结构、制作工艺、功能和使用寿命均有显著改进。根据输出血液

【收稿日期】2018-04-11

【基金项目】微创励志创新基金(YS30809135)

【作者简介】张金丽,硕士,主要研究方向:数值模拟, E-mail: jlzhang@forqaly.com

【通信作者】程云章,教授,博士生导师,主要从事血流动力学及其临床应用、精准医疗科学与工程、医疗器械大数据应用等, E-mail: cyz2008@usst.edu.cn

流动形式的不同可将血泵分为搏动型与连续型两种,前者的工作原理是以仿生设计为主,模仿人体自然心脏工作原理,通过收缩和舒张功能完成泵血。但因其存在体积大、寿命短、效率低、不方便移植等多种问题,搏动泵的发展受到制约^[3-4]。相比之下连续型血泵因具有体积小、结构紧凑、控制简单、功耗低、成本低、并发症几率小等优势,成为目前国际上心脏辅助装置研究的主流^[5]。

尽管血泵的研究取得了长足的发展,但实验和临床应用表明,所有的血泵都存在不同程度的溶血现象^[6]。国际标准中对溶血的定义是“hemolysis—damage to erythrocytes resulting in the liberation of hemoglobin into the plasma”,即红细胞破裂导致血红蛋白释放到血浆中^[7]。正常红细胞在体内存活时间为110~120 d,当受到疾病或外部因素(表1)影响时^[8-9],红细胞的死亡速度加快,导致红细胞数量无法满足身体需要,当红细胞的生产速度无法填补死亡速度时,即表现为血溶性贫血。

表1 可能导致溶血的因素分析

Tab.1 Analysis of factors that may cause hemolysis

Factors that cause hemolysis	Mechanism
Autoimmune reaction	Anti-own red blood cell antibodies and red blood cell surface antigen binding
Blood transfusion	Blood recipients enter incompatible erythrocytes or donor plasma in the presence of alloantibodies
Infection	Congenital virus infection and hemolytic bacterial infection
Drug factor	Drugs into the body, the immune response
Poisoning	Chemical poisoning leads to increased destruction of red blood cells, more than bone marrow compensation
Mechanical injury	Blood flow caused by red blood cell shear force increased shear

血液流经血泵过流结构时所受剪切力导致的机械溶血是血泵溶血的主要原因,目前国内外学者普遍认为红细胞的破坏程度与红细胞在流动过程中所受到剪切应力的大小和作用时间的长短有关:剪切应力越大,作用时间越长,则溶血现象越严重^[5, 10]。如果血泵在人体运转时,血液中的红细胞破坏程度超过人体自身红细胞更新速度,就会严重影响红细胞携带氧气和释放二氧化碳的能力,从而造成器官和组织供氧量不足,严重时甚至危及生命^[11]。

一直以来,溶血的形成是血泵临床应用中遇到的

重大难题。因此,评价溶血性能,特别是定量评价,对血泵的设计具有重要意义^[5]。文章首先分析了进行血泵溶血性能评价的两种方法,即溶血估算和溶血实验。溶血估算的分析分为两部分,一部分是其依赖的数值估算模型,包括溶血估算模型、剪切力模型以及溶血计算方法;另一部分是基于计算流体力学(Computational Fluid Dynamics, CFD)技术的溶血评估,包括CFD分析原理、相关软件以及分析流程等。溶血实验的阐述包括体外循环模拟实验和动物实验。体外循环实验的介绍主要集中于实验用血液、实验循环系统、结果评价3方面;动物实验的介绍包括实验用动物、监测参数以及实验结果分析。接着对比分析溶血估算与溶血实验的优势与局限性,针对不同研究者或研究机构给出了合适的溶血评价方法建议;文章最后讨论该领域目前所面临的挑战以及发展趋势。

1 溶血估算

在血泵开发的前期一般采用溶血估算进行溶血评价。溶血估算是指在没有血泵实体模型的情况下,通过使用计算机仿真软件获得流场参数,再结合溶血估算模型计算溶血值。溶血估算一方面可以节省时间、节约成本,同时可以反映血泵的不同参数变化对溶血性能的影响,便于血泵的优化与设计^[12-13]。通过溶血估算优化血泵结构的流程如图1所示。首先根据应用场景设计符合要求(包括:水力性能、体积大小、边界参数等)的血泵;然后使用计算机仿真软件进行流场仿真,并结合估算模型计算溶血值,再与血泵溶血标准进行对比,符合标准,即可考虑进行体外实验;若不符合标准,应分析流程中的不规则流动,优化血泵。重复上述操作,直到溶血值满足标准为止。

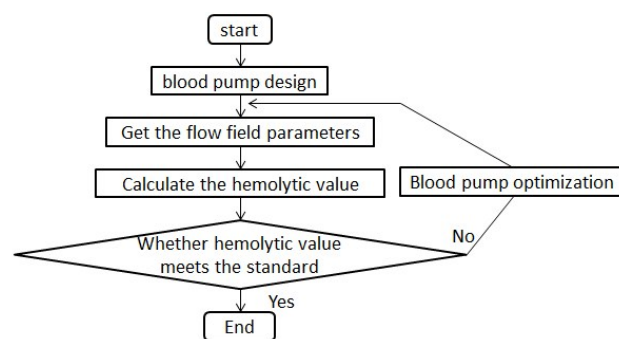


图1 血泵优化流程图

Fig.1 Flow chart of blood pump optimization

1.1 溶血的数值估算模型

1990年 Giesiepe 等^[14]通过体外循环模拟实验首次得到了红细胞的破坏程度跟红细胞在流动中所受

到剪切应力的大小和曝光时间关系的经验公式:

$$D = (\Delta Hb)/(Hb) = C\tau^\alpha t^\beta \quad (1)$$

式中, D 为溶血值, ΔHb 为增加的血浆游离血红蛋白浓度, Hb 为血红蛋白浓度, $(\Delta Hb)/(Hb)$ 反映了红细胞在流动过程中的破坏程度; t 为平均每个红细胞暴露在剪切力下的时间, τ 为平均每个红细胞受到的切应力; C 、 α 、 β 均是通过大量实验获得的经验常数: $C = 3.620 \times 10^{-7}$ 、 $\alpha = 2.416$ 、 $\beta = 0.785$ [15]。

在溶血估算公式(1)中剪切应力共含有6个分量,且每个分量包括两个力:粘性切应力和湍流切应力[16],剪切应力公式如下:

$$\tau_{ij} = \mu \left[(\partial u_i / \partial x_j) + (\partial u_j / \partial x_i) \right] + u_\tau \left[(\partial u_i / \partial u_j + \partial u_j / \partial x_i) \right] - (2/3) \rho k \delta_{ij} \quad (2)$$

式中, u_τ 为湍流粘度, ρ 为流体密度, k 为湍流强度, δ_{ij} 为 Kronecher 数。因由公式(2)计算的剪切应力工作量大、计算繁琐、实现困难,有国外学者提出剪切应力的标量计算关系式,把三维湍流的剪切应力转换为一个代表剪切应力大小的标量上[17]:

$$\tau = \left[\frac{1}{6} \sum (\tau_{ii} - \tau_{jj})^2 + \sum \tau_{ij}^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (3)$$

血泵溶血值定义为所有通过血泵的血细胞溶血程度的平均值。根据切应力标量公式(3)和流场参数求解每一个细胞在流动中关于应力与时间的函数,再应用溶血估算公式(1)即可得到该细胞的溶血值。根据此方法获得所有细胞的溶血值,再求平均值即可得到血泵的溶血估算值。

目前常用的溶血计算方法是基于拉格朗日粒子迹线追踪方法,其原理如下:假设单个红细胞在进入血泵入口时均未受到任何破坏,即溶血值为0[18-20]。设红细胞进入血泵后在每个微小间隔 Δt_i 时间内溶血值为 $d_{f,i}$,根据公式(1)有

$$d_{f,i} = 3.62 \times 10^{-7} \times \tau_i^{2.416} \times \Delta t_i^{0.785} \quad (4)$$

而单个红细胞处于不同位置或时间溶血值 $D_{f,i}$ 为:

$$D_{f,i} = D_{f,i-1} + (1 - D_{f,i-1}) d_{f,i} \quad (5)$$

溶血值为:

$$D = \frac{1}{N} \sum_{f=1}^N D_f \quad (6)$$

式中, i 代表单个红细胞在其轨迹线上的位置, N 代表同一时刻进入血泵的血细胞迹线数, f 代表迹线序号。

1.2 使用CFD进行溶血估算

进行溶血估算的前提是获得流场信息,包括切应力、时间、速度、位移等。目前,针对血泵开发前期,最

好的参数获取方式是使用计算机进行CFD数值仿真[21]。

CFD是建立在全 Navier-Stokes 方程(简称N-S方程)近似解基础上的计算技术,是一种有计算机模拟流体流动、传热及相关传递现象的系统分析方法和工具。CFD的基本思想是:把原来在时间域和空间域上连续的物理量场,用一系列离散点上的变量值的集合来代替,并通过一定的原则和方式建立起反映这些离散点上场变量之间关系的代数方程组,然后通过求解代数方程组获得场变量的近似解[22-23]。

随着计算机技术的发展,CFD技术被广泛应用于血泵的研发和设计中,主要是对血泵内流场的仿真和力学特性的预测。目前比较成熟的CFD软件有:Fluent、CFX、Phoenix、Star-CD等。其中,Fluent是国内应用最广、功能最全面的软件[24]。所有的商用CFD软件均包括3个基本环节:前处理、求解和后处理,与之对应的程序模块常简称为前处理器、求解器、后处理器[25]。一般在CFD计算中前处理占用时间最长、工作量最大,且前处理工作完成的好坏程度直接决定后期仿真结果的质量。前处理的基本内容包括:模型三维重建、网格划分、边界条件设置等。使用CFD软件进行求解计算的步骤为:①用简单函数表示未知流动变量;②将函数带入流动控制方程,并进行离散化;③求解代数方程。其中数值计算方法有:有限差分法、有限元法、有限体积法等,最常用、有效的是有限体积法。后处理是指分析仿真结果,其相关变量包括速度、压力、剪切应力等,图像的表现形式有等值线图、矢量图、动画等[20,26]。

2 溶血实验

2.1 溶血指数

1960年,Allen首次提出了血泵溶血指数的概念,其含义是血泵每泵出100 L血液,红细胞因破裂而所释放的游离血红蛋白的数量。随后几十年间,溶血指数不断得到修改与完善(表2),越来越具有科学性和可行性[27]。

传统溶血指数表示每泵出100 mL血液所释放的游离血红蛋白克数[27];创伤指数表示脉动血泵搏动100下所释放的血红蛋白量[28];标准溶血指数表示血泵在泵出100 L压积标准化血液后所产生的游离血红蛋白克数,是相关检测机构常用的计算方法;标准毫克溶血指数是在标准溶血指数的基础上使用毫克单位表示溶血,适合企业与研究机构进行血泵研究开发计算;修正溶血指数适用于进行不同科研小组溶血指数间的相互比较[29]。

表2 溶血计算公式分析
Tab.2 Analysis of hemolysis calculation formula

Classification	Calculation formula
Traditional index of hemolysis	$IH = \Delta_{freeHb} \times V \times \frac{100}{Q \times T}$
Trauma index	$TI = (100 - Hc) \frac{C \times V \times SH}{n \times t \times SH}$
Normalized index of hemolysis	$NIH = \Delta_{freeHb} \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{100}{Q \times T}$
Normalized milligrams index of hemolysis	$mgNIH = \Delta_{FREEHB} \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{100}{Q \times T}$
Modified index of hemolysis	$MIH = \Delta_{freeHb} \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{10^6}{Q \times T \times Ht}$

$\Delta_{freeHb}(\text{g/L})$, $\Delta_{FREEHB}(\text{mg/L})$: Increase in plasma free hemoglobin concentration during the sampling interval;
 $V(\text{L})$: System size; $Q(\text{L/min})$: Blood flow rate; $Ht(\%)$: Erythrocyte pressure; $T(\text{min})$: Kind of time interval; SH : The amount of free hemoglobin in a blood sample that has suffered the same trauma as a blood pump experiment

2.2 体外循环模拟实验

当设计的血泵有模型样机时,常用体外模拟循环系统来直接测量血泵的状态参数。检测用的血液建议选用人、牛或猪的血^[30]。一般在泵的开发阶段使用动物血液进行实验,临床前评估测试使用人类血液进行重复实验。提供血液的志愿者(人)、牛或猪,需要有正常的体温,没有明显的生理疾病,包括腹泻、流鼻涕等,以及一个可接受的血液学分布范围。为避免血液中的高脂肪而引起的额外溶血,提供血液的志愿者需禁食一段时间。另外,取血后无法及时进行实验的血液,应冷藏保存,且保存时间不宜过长。作为质量控制措施,血液中游离血红蛋白超过一定值的血液不应该用于本试验。在测试之前和测试期间血液需保持适当的可接受的生理血液参数范围(例如pH、碱过量、葡萄糖浓度)^[31]。

溶血实验循环系统由管道、贮血器(带一个取样口)、阻尼阀、压力计、流量计和血泵组成(图2)。流量计的探头放置于血泵的出口端,检测回路流量;压力计置于血泵出入口处,检测血泵的出入口压力。实验时,将加热至实验设定温度的血液从采样口注入贮血袋,调节血泵转速和阻尼阀,使泵的输出为预先进行血泵设计时的要求^[32-33]。测试环路运行几分钟后,通过采样口从测试环路消除气泡之后,将第一次血液样本作为前置控制。之后每间隔一定时间取一次样,建议每次取两个血液样本,丢弃第一个(因为它可能含有取样口停滞的血液),用第二次采样血液进行血浆游离血红蛋白的测量^[34]。游离血浆血红蛋白由临床上接受的测定方法确定。评估再循环系统中血泵引起的分裂程度的测量指标推荐使用改良的溶血指数。为确认实验的可重复性,应进行多次同样的测试,指定的指标应该是测试中最高的^[35]。

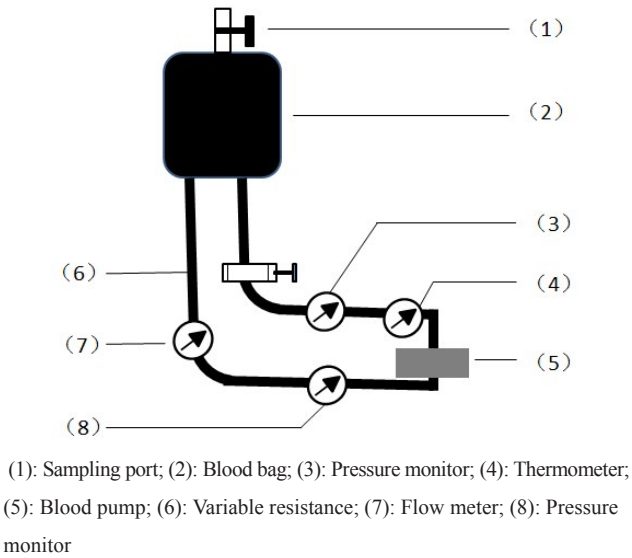


图2 溶血实验循环管道模拟图
Fig.2 Diagram of hemolysis test loop

2.3 动物实验

当体外实验结果与仿真结果相符合,且溶血性能在可接受范围内时进行动物实验。进行血泵溶血性能评价的实验动物一般选择大型哺乳动物,如猪、羊等^[36]。其中心血管实验一般用猪,因为猪是目前国内最易获得、用途最广的动物模型,并且猪的心脏解剖结构和心血管分布与人类十分相似。实验动物需要可控的健康状况,并且动实验应分别在健康动物以及可主动诱发期望疾病的动物身上分别进行。

对于实验动物的主要检测指标包括细胞学常规、生化全项、部分凝血参数以及终器官病理学等,同时需要全程监测与血泵运转相关的血压、流量指标。动物存活期间每天定时观测实验动物的常规生理指标,如心率、呼吸频率、体温、进食及排便等情况,并通过这些指标判断动物健康状态^[37]。通常实验结果中细胞学常

规、生化全项、部分凝血参数等指标用均数±标准差表示,再结合对各主要脏器的组织学病例切片检查,可判断血泵对于实验动物血液、生理及主要器官功能的影响。具体的溶血指标是根据术前和术后不同时间段进行的游离血红蛋白、血细胞和血液生化指标检测结果,结合溶血公式,计算得到^[38]。

3 对比分析

CFD技术主要适用于血泵设计阶段的泵内流场分析。通过对网格化后的三维模型进行CFD仿真,可以在不加工实体的情况下,获取内部流场的全部信息,包括切应力、速度、压力等。设计者通过对流场信息的分析进行血泵优化,在设计阶段就可以减少不良的流动状态,如湍流、回流、滞流及流动分离等混乱流动现象^[39]。并由此减少红细胞所受的剪切力,降低溶血的发生几率,为实体流体力学的测试提供完整而有效的信息。CFD仿真研究在很大程度上减少了开发成本、缩短了研制周期,此外还实现了泵内流场可视化,提升了血泵优化效率^[40]。但估算过程中只考虑血泵内的流动特性对溶血的影响,而忽略了外部环境、血液特性以及血泵材料等可能导致溶血因素的影响;此外,所有的仿真都需要实验进行验证。

当设计的血泵有模型样机时,就较容易用实验的方法得出其溶血性能。溶血实验一般用于检测研究对象改变前后的溶血指标,根据实验结果的对比分析,不断进行血泵优化。其优点是结果可靠可信,从整体上反映了该血泵的溶血性能。但在实际体外血泵的溶血性能评价实验中,血泵溶血受到很多因素的影响,例如:渗透压、化学特性、血泵材料、红细胞压积等,所以不能较好地反映血泵结构参数和设计特征对溶血的影响^[41]。另外,实验使用的血液由

于用量较大(相当于一个人的全部血量),所以实际情况中都选用动物血液进行实验,与最终血泵应用场景有一定的差距。就动物实验而言,其优势是血泵应用场景是真实的血液循环系统,能有效反映血泵真实溶血性能。另外对主动诱发期望疾病的动物进行实验,能有效评价血泵在疾病所导致的不同病理环境下的运行性能,同时还能有效揭示血泵应用中可能存在的并发症等;但动物实验的局限性在于成本高,实验繁琐,实验周期较长^[42-43]。

综合分析,溶血实验研究与数值估算各有优缺点,见表3^[44-45]。且CFD估算和溶血实验一般不单独使用,研究人员多先用CFD进行分析,再利用实验进行验证。在实际情况下,限于客观问题的存在,以及研究的目的不同,研究者在血泵设计开发以及性能测试的方法选择与流程是不一样的,见表4。学校主要以学术研究为主,前期的CFD数值模拟对于有相关知识基础的老师和学生不是难点,但实验平台只是部分高校才有条件搭建,但研究所一般都具备相应的技术人才和实验环境,所以他们主要是进行CFD数值模拟下的溶血估算和体外实验进行溶血评价;企业进行血泵开发时,考虑到效率及成本问题,一般是先进行数值模拟,然后通过体外水力性能实验验证仿真结果,以水力性能试验结果间接评价溶血指数,当溶血性能达标后直接进入动物实验。医院涉及到血泵溶血评价时,其目的是进行不同血泵间的对比分析,此情况下已有血泵样机,且溶血指标一般都是在可接受范围内,另外医院具有实验的环境和条件,所以基本上采用的是体外溶血实验和动物实验进行溶血评价^[46]。任何产品进入动物实验前都需要经过相关机构检测通过,主要是进行体外水力性能实验与体外溶血实验。

表3 溶血评价方法对比分析
Tab.3 Comparative analysis of methods for hemolysis evaluation

Evaluation method	Advantages	Limitations
Hemolysis estimation	Intuitive; low cost; short time	Evaluation is not comprehensive; Need to verify
In vitro experiment	The experimental results are highly reliable	Can't effectively reflect the structure of blood pump hemolysis
Animal experiment	Can evaluate the operating performance and reveal complications	High cost; cumbersome experiment; longer experimental period

4 总结与展望

心力衰竭是各种心脏病患者最主要的死亡原因。近年来,因患病人数多、心脏供体少,终末期心力衰竭的治疗日益成为临床心血管医师所面临的巨

大挑战。所以能辅助心脏泵血,并能长期使用的VAD成为一种能替代心脏移植十分有效的方法。文章主要分析了近年来在连续型血泵研发中进行溶血评价的方法,希望为潜心研究连续型血泵的人们带来方便并指明方向。就目前来说,连续型血泵在临

表4 研究者溶血评价方法选择对比

Tab.4 Comparison of methods for hemolysis evaluation for different researchers

Researcher	Purpose	Method and process
University & research institute	Design, research	CFD simulation, <i>in vitro</i> hydraulic performance test, <i>in vitro</i> hemolysis test
Enterprise	Design and development	CFD simulation, <i>in vitro</i> hydraulic performance experiment, animal experiment
Hospital	Comparison of existing products	<i>In vitro</i> hemolysis experiment, animal experiment
Testing facility	Finished the design of the product testing	<i>In vitro</i> hydraulic performance experiment, <i>in vitro</i> hemolysis experiment

床应用中依然存在很多问题,例如术后出血、栓塞、感染、肾功能衰竭等并发症的发生率较高,严重影响了患者的治疗效果。因此,无论是溶血性能、体积大小、使用寿命以及稳定性都有待进一步提高。相信随着人们对血泵越发深入的研究,辅助效果更佳的血泵必将广泛地应用于重症心力衰竭患者的临床治疗。

【参考文献】

- [1] BRAUNWALD E. The war against heart failure: the Lancet lecture [J]. Lancet, 2015, 385(9970): 812-824.
- [2] HALLAS C, BANNER N R, WRAY J. A qualitative study of the psychological experience of patients during and after mechanical cardiac support[J]. J Cardiovasc Nurs, 2009, 24(1): 31-39.
- [3] 曹云, 潘钢, 臧旺福, 等. 搏动式血泵驱动源的运动参数计算及精确实时补偿控制[J]. 中国医疗器械杂志, 2011, 35(2): 97-99.
CAO Y, PAN G, ZANG W F, et al. Calculation of parameters and accurate control with real-time compensator in drive system of pulsatile blood pump[J]. Chinese Journal of Medical Instrumentation, 2011, 35(2): 97-99.
- [4] 宋玮晴. 轴流式血泵的研究[J]. 科技创新与应用, 2015(21): 57.
SONG W J. Development of axial flow blood pump[J]. Technology Innovation and Application, 2015(21): 57.
- [5] TAMAGAWA M, MINAKAWA S. Predictions of index of hemolysis in shear blood flow[J]. JSME Int J, 2004, 46(2): 604-613.
- [6] FRASER K H, TASKIN M E, ZHANG T, et al. Comparison of shear stress, residence time and lagrangian estimates of hemolysis in different ventricular assist devices [C]//26th Southern Biomedical Engineering Conference SBEC 2010, College Park, Maryland, USA. Springer Berlin Heidelberg, 2010: 548-551.
- [7] 江修娥. 532 nm 弱激光照射兔红细胞溶血效应研究[D]. 南京: 南京理工大学, 2009.
JIANG X E. Study on hemolytic effect of 532 nm weak laser irradiation on rabbit [D]. Nanjing: Nanjing University of Science and Technology, 2009.
- [8] 周冰晶. 心衰脉动过程中两级轴流血泵内部血液损伤的数值模拟研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2016.
ZHOU B J. Numerical study on blood damage of two-stage axial blood pump pulsating during heart failure [D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2016.
- [9] 云忠. 血液机械损伤机理及高速螺旋血泵结构优化研究[D]. 长沙: 中南大学, 2007.
YUN Z. Mechanisms of blood mechanical damage and structural optimization of high speed spiral blood pump [D]. Changsha: Central South University, 2007.
- [10] 田步升, 李国荣, 崔爱玲, 等. 负压对机械转流管道中血流溶血过程的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2000, 22(3): 24-28.
TIAN B S, LI G R, CUI A L, et al. Effect of negative pressure on hemolysis of blood flow in mechanical bypass[J]. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2000, 22(3): 24-28.
- [11] 陈松松. 基于溶血估算的离心血泵设计[D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
CHEN S S. Centrifugal blood pump design based on hemolysis estimation [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2011.
- [12] SONNTAG S J, KAUFMANN T A, BÜSEN M R, et al. Simulation of a pulsatile total artificial heart: development of a partitioned fluid structure interaction model[J]. J Fluid Struct, 2013, 38(3): 187-204.
- [13] YANO T, SEKINE K, MITOH A, et al. An estimation method of hemolysis within an axial flow blood pump by computational fluid dynamics analysis[J]. Artif Organs, 2003, 27(10): 920-925.
- [14] GIERSEPIEN M, WURZINGER L J, OPITZ R, et al. Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses-*in vitro* comparison of 25 aortic valves[J]. Int J Artif Organs, 1990, 13(5): 300-306.
- [15] GRIGIONI M, MORBIDUCCI U, D'AVENIO G, et al. A novel formulation for blood trauma prediction by a modified power-law mathematical model[J]. Biomech Model Mechanobiol, 2005, 4(4): 249-260.
- [16] LU P C, LAI H C, LIU J S. A reevaluation and discussion on the threshold limit for hemolysis in a turbulent shear flow[J]. J Biomech, 2001, 34(10): 1361-1364.
- [17] ARORA D, BEHR M, PASQUALI M. A tensor-based measure for estimating blood damage[J]. Artif Organs, 2004, 28(11): 1002-1015.
- [18] GOUBERGRITS L, AFFELD K, KERTZSCHER U. Innovative developments of the heart valves designed for use in ventricular assist devices[J]. Expert Rev Med Devices, 2005, 2(1): 61-71.
- [19] APEL J, PAUL R, KLAUS S, et al. Assessment of hemolysis related quantities in a microaxial blood pump by computational fluid dynamics [J]. Artif Organs, 2001, 25(5): 341-347.
- [20] 李卫东. 离心式人工心脏泵血流动力学特性分析与优化研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2016.
LI W D. Analysis and optimization of hemodynamic characteristics of centrifugal artificial heart pump [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2016.
- [21] 钱道光. 基于CFD的轴流式血泵内流动特性分析[D]. 武汉: 武汉科技大学, 2009.
QIAN D G. Analysis of flow characteristics in axial blood pump based on CFD [D]. Wuhan: Wuhan University of Science and Technology, 2009.
- [22] FRASER K H, TASKIN M E, GRIFFITH B P, et al. The use of

- computational fluid dynamics in the development of ventricular assist devices[J]. Med Eng Phys, 2011, 33(3): 263-280.
- [23] KAWAHITO K, BENKOWSKI R, OHTSUBO S, et al. Improved flow straighteners reduce thrombus in the NASA/DeBakey axial flow ventricular assist device[J]. Artif Organs, 1997, 21(4): 339-343.
- [24] LI H, CHAN W K. Inverse design and CFD investigation of blood pump impeller[J]. Crit Rev Biomed Eng, 2000, 28(1-2): 75-80.
- [25] DE WACHTER D, VERDONCK P. Numerical calculation of hemolysis levels in peripheral hemodialysis cannulas [J]. Artif Organs, 2002, 26(7): 576-582.
- [26] SHIM E B, YEO J Y, KO H J, et al. Numerical analysis of the three-dimensional blood flow in the korean artificial heart[J]. Artif Organs, 2003, 27(1): 49-60.
- [27] 云忠, 向闯, 石芬. 血泵溶血的研究进展[J]. 生物医学工程研究, 2011, 30(3): 194-198.
- YUN Z, XIANG C, SHI F. Development of research on hemolysis of blood pump[J]. Journal of Biomedical Engineering Research, 2011, 30(3): 194-198.
- [28] 轩艳姝, 常宇, 宋森. 轴流式血泵溶血数学模型的探究[J]. 北京生物医学工程, 2011, 30(2): 127-131.
- XUAN Y J, CHANG Y, SONG M. Exploration on hemolytic mathematic model of axial flow blood pump [J]. Beijing Biomedical Engineering, 2011, 30(2): 127-131.
- [29] SCHENKEL A, DEVILLE M O, SAWLEY M L, et al. Flow simulation and hemolysis modeling for a blood centrifuge device[J]. Comput Fluids, 2013, 86(7): 185-198.
- [30] SPURLOCK D J, KOCH K, MAZUR D E, et al. Preliminary *in vivo* testing of a novel pump for short-term extracorporeal life support[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(1): 141-146.
- [31] ZHANG T, WEI X, BIANCHI G, et al. A novel wearable pump-lung device: *in vitro* and acute *in vivo* study[J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(1): 101-105.
- [32] TEMAN N R, DEMOS D S, BRYNER B S, et al. *In vivo* testing of a novel blood pump for short-term extracorporeal life support[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98(1): 97-102.
- [33] 蔺嫦燕, 李冰一. II型轴流血泵的溶血试验研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2000, 19(4): 464-467.
- LIAN C E, LI B Y. *In vitro* and *in vivo* hemolysis test about the model II axial flow blood pump [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2000, 19(4): 464-467.
- [34] 吴广辉, 蔺嫦燕, 徐创业, 等. 磁悬浮植入式心室辅助装置体外水力学及溶血实验[J]. 中国医疗设备, 2017, 32(1): 14-17.
- WU G H, LIAN C E, XU C Y, et al. Hydraulics and *in vitro* hemolysis test of implantable magnetic suspending ventricular assist device[J]. China Medical Devices, 2017, 32(1): 14-17.
- [35] CHAN C H, PIEPER I L, HAMBLY R, et al. The centrimag centrifugal blood pump as a benchmark for *in vitro* testing of hemocompatibility in implantable ventricular assist devices[J]. Artif Organs, 2015, 39(2): 93-101.
- [36] GU K, CHANG Y, GAO B, et al. Development of ventricular assist devices in China: present status, opportunities and challenges [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 46(2): 179-185.
- [37] PATEL S M, THROCKMORTON A L, UNTAROIU A, et al. The status of failure and reliability testing of artificial blood pumps[J]. ASAIO J, 2005, 51(4): 440-451.
- [38] 张岩, 胡盛寿, 周建业, 等. FW型轴流泵的体外溶血与动物实验研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2009, 16(2): 114-117.
- ZHANG Y, HU S S, ZHOU J Y, et al. *In vitro* hemolysis and animal experimental study of FW axial flow pump [J]. Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2009, 16(2): 114-117.
- [39] KIDO K, HOSHI H, WATANABE N, et al. Computational fluid dynamics analysis of the pediatric tiny centrifugal blood pump (TinyPump)[J]. Artif Organs 2006, 30(5): 392-399.
- [40] 朱来来, 张锡文. 流线型轴流血泵内部流场与溶血分析[J]. 应用力学学报, 2009, 26(4): 647-650.
- ZHU L L, ZHANG X W. Analysis of flow field and hemolysis in streamlined axial blood pump [J]. Chinese Journal of Applied Mechanics, 2009, 26(4): 647-650.
- [41] MOAZAMI N, FUKAMACHI K, KOBAYASHI M, et al. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: a translation from pump mechanics to clinical practice[J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(1): 1-11.
- [42] WU G H, LIN C Y, CHEN C, et al. Hemolysis test and fit study of an implantable ventricular assist device[J]. Journal of Capital Medical University, 2011, 32(6): 806-810.
- [43] MIZUGUCHI K, KITAMURA S, DAMM G, et al. *In vitro* hemolysis test method for developing an axial flow ventricular assist device[M]// Heart Replacement. Springer Japan, 1996: 237-243.
- [44] THROCKMORTON A L, UNTAROIU A, ALLAIRE P E, et al. Computational analysis of an axial flow pediatric ventricular assist device[J]. Artificial Organs, 2004, 28(10): 881-891.
- [45] 邱伯雍, 王永霞. 慢性心力衰竭流行病学及防治研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(6): 619-621.
- QIU B Y, WANG Y X. Current epidemiologic and prevention and therapy of chronic heart failure [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2017, 31(6): 619-621.
- [46] WU Y, ZHU L F, LUO Y. Development and current clinical application of ventricular assist devices in China[J]. J Zhejiang Univ Sci B, (Biomedicine & Biotechnology), 2017, 18(11): 934-945.

(编辑:薛泽玲)