

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2017.03.007

医学影像物理

基于冠脉造影图像的无创血流储备分数检测

董放

国家食品药品监督管理总局药品评价中心医疗器械处,北京 100045

【摘要】目的:针对传统冠脉数值模拟的边界条件不能真实反映个体差异性,难以保证其结果的合理性等问题,本研究在阻抗出口边界条件下对患者冠脉造影图像进行血流储备分数(FFR)的无创检测,并验证该方法的可行性及合理性。**方法:**对患者冠脉造影图像进行三维重建,建立简化冠脉狭窄模型,并对网格划分方法及边界条件的设置进行验证。随后利用该方法对重建模型进行网格划分,并将其导入OpenFOAM中设置边界条件进行模拟计算,与临床有创FFR值进行对比。**结果:**当网格数量达15万左右时,网格数量达到合格,不会对模拟精度造成影响。阻抗出口边界条件下,简化模型的两支血管的流量比基本接近于1:1,阻抗出口边界条件更符合人体血管的自动调节特性。对患者冠脉重建模型进行数值模拟,得到FFR值为0.80,临床有创FFR值为0.79,具有较好的一致性。**结论:**利用该方法对狭窄冠脉进行数值模拟,其实验结果与临床结果基本吻合,基于冠脉造影图像的无创FFR检测方法合理、可行、有效,可为医生临床诊断提供参考。

【关键词】冠脉造影;冠脉狭窄;阻抗边界条件;血流储备分数;无创检测

【中图分类号】R331.3;TP317.4

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)03-0251-05

Noninvasive fraction flow reserve detection based on coronary angiography image

DONG Fang

China Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation, Beijing 100045, China

Abstract: Objective The boundary condition of traditional coronary numerical simulation can't reflect individual differences, which makes it difficult to guarantee the rationality of results. In the study, the noninvasive detection of fractional flow reserve (FFR) is performed on patient's coronary angiography images under the resistance outflow boundary condition. The feasibility and rationality of the proposed method are verified. **Methods** Three-dimensional reconstruction of coronary angiography images was performed, and a simplified coronary stenosis model was established to validate the gridding method and the setting of boundary conditions. Subsequently, the reconstructed model was gridded using this method, and the results were imported into OpenFOAM to set the boundary condition for the simulated calculation. The simulated results were compared with the clinical invasive FFR. **Results** When the number of grids was about 150 000, the number of grids reached the qualified level, without affecting the simulation accuracy. The flow ratio of the two vessels in the simplified model under resistance outflow boundary condition was nearly 1:1. The boundary condition was better consistent with the autoregulation characteristics of human blood vessels. The FFR value of the simulated calculation in reconstructed model was 0.80, with a good consistency with the clinical invasive FFR value, 0.79. **Conclusion** The experimental results are in good agreement with the clinical results. The noninvasive FFR detection based on coronary angiography image is reasonable, feasible and effective, providing a reference for the clinical diagnosis.

Keywords: coronary angiography; coronary stenosis; resistance outflow boundary condition; fractional flow reserve; noninvasive detection

前言

随着多排螺旋CT技术的迅速发展,冠状动脉造

影(Coronary Computed Tomography Angiography, CCTA)现已成为临床上无创评价性诊断冠心病的重要手段。然而由于心肌缺血和冠脉狭窄之间关系复杂,仅根据视觉来判断CCTA图像中冠脉狭窄的严重程度存在局限。因此,冠脉缺血程度的诊断同时需

【收稿日期】2016-12-07

【作者简介】董放,男,硕士,研究方向:数值仿真、医疗器械不良事件监管,E-mail: hchh.good@163.com

要冠状动脉解剖学以及血流动力学方面信息。临床上,血流储备分数(Fractional Flow Reserve, FFR)是诊断心肌细胞功能性缺血的“金标准”^[1]。该方法通过在药物负荷下,冠脉达到最大扩张时,将压力导丝通过股动脉深入到冠状动脉,测量狭窄近心端与远端的压力值,利用远端与近心端的压力比作为 FFR 值。通常情况下正常血管 FFR=1.00,临床上认为,FFR<0.75 时,几乎伴有心肌缺血;FFR>0.80 时,几乎不伴有心肌缺血^[2]。然而,由于 FFR 的有创性及压力导丝昂贵且不可重复利用,导致大规模的临床应用开展困难。

运用计算流体力学(Computational Fluid Dynamics, CFD)探究心血管疾病的发病机理已经得到广泛认同。该方法以静息状态下的 CCTA 影像数据为基础,模拟冠状动脉最大充血状态,然后根据传统方法重建冠状动脉树与心室结构的三维模型,并以此来计算冠状动脉血流和压力情况^[3]。由多个国家组成的科研团队 DEFACTO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography)考察了 225 名病情稳定的可疑冠心病患者,经过 CT、CCTA 侵入性 FFR 和后续的无创 FFR 分析,结果表明,相比于传统方法 64% 的准确率,无创 FFR 有 73% 的准确率^[4]。DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia Causing Stenoses Obtained via Non-invasive Fractional Flow Reserve)调查了 4 家医院的 103 名病例也得出一致结论。通过 CCTA 无创计算获得的 FFR 不需要额外影像检查或药物,与造影时测定的 FFR 相关性良好^[5]。

无创 FFR 概念由国外学者提出,我国对其研究起步较晚,各大高校、医院均有少量研究报道,但很少提及具体的实施细节^[6-8]。本研究采用上海市第六人民医院的病人 CT 数据及有创 FFR 诊断结果,对其临床 CT 图像进行三维重建,运用 CFD 方法模拟冠状动脉流场分布,计算 FFR 值,并将实验结果与临床侵入性 FFR 作对比,以验证本文方法的有效性、可行性。

1 实验模型和方法

1.1 冠脉模型的三维重建

本研究假设血管壁为刚性无滑移壁面,忽略血管壁厚度,将实际三维重建的外轮廓作为血管内壁。运用常用的医学图像处理工具 Mimics 对原始 CCTA 数据进行三维重建。首先选择一个种子点,确定冠脉的阈值范围;然后对选中的阈值范围进行区域增长,并对其进行三维重建,进而获得所有选定阈

值范围内的组织;最后运用空间垂直分割功能将除主动脉和冠状动脉之外的其它非感兴趣部位移除,并对重建后的模型进行平滑处理以提高模型精度。冠脉重建结果如图 1 所示。

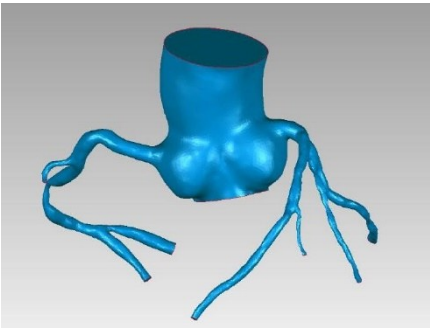


图 1 冠脉重建模型
Fig.1 Coronary reconstruction model

1.2 冠脉模型的网格划分

网格是 CFD 模型的几何表达式,也是进行模拟和分析的载体,在 CFD 数值仿真中占据着最重要的位置,网格质量、数量均对模拟结果产生不同程度的影响。针对冠脉这种空间结构复杂且不规则的模型,本文利用 OpenFOAM 中的网格处理模块 Snappy-HexMesh 进行网格的生成。该方法可以对空间结构复杂的 STL 格式模型进行全自动的网格划分和并行计算从而实现网格快速划分。其具体步骤为:(1)生成高质量的 ASC II 格式的 STL 几何模型,并检查该几何模型的尺寸大小;(2)根据几何模型的尺寸,设置能完全覆盖该模型的背景网格的大小及数量,若背景网格过小不能完全覆盖则会生成失败;(3)编写 SnappyHexMeshDict 文件,设置好各参数,并运行 SnappyHexMesh 命令;(4)运行 checkMesh 命令进行网格质量检查,如果网格质量符合要求,则可采用该网格进行下一步计算,否则应该重新调整网格控制参数,直至划分出符合要求的网格。

建立简化狭窄冠状动脉模型,模型的基本尺寸为管径 3.50 mm,中间存在一个狭窄部位,最狭窄部位管径 1.75 mm。实验选用 SnappyHexMesh 建立网格,设置总网格数为 310 043;边界条件设定为固定的速度入口,入口速度为 0.35 m/s;出口为固定压力出口,出口压力为 0 Pa。数值仿真结果如图 2 所示。

在一定网格数量范围内,模拟精度和网格数量之间成正比关系;若超出该范围,网格数目继续增多,但是精度几乎没有增加。计算时间和网格数量呈正相关,网格数量越多,计算时间成比例增加。因

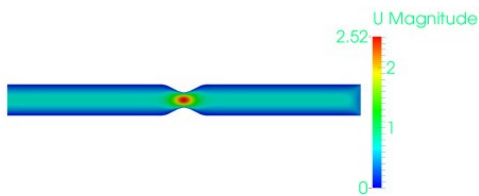


图2 经SnappyHexMesh划分网格后数值模拟结果
Fig.2 Numerical simulation results after the gridding of SnappyHexMesh

此,为了保证计算的精度,同时缩短数值仿真的时间,网格数量应控制在一定的范围内。为了排除网格数量对数值模拟精度的影响,本研究应用同一模型进行网格无关性检验。将模型划分为数量各不相等的网格数,并分别对其设定相同的边界条件进行模拟仿真,仿真结果如表1所示。

表1 各数量级网格数值模拟结果

Item	Number of grids				
	59 274	99 414	143 352	209 940	253 290
$V_{\max}/\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	2.39	2.46	2.49	2.50	2.51
P_{\max}/Pa	206.1	297.3	207.2	208.3	208.5

实验数据表明,网格数量基本保持5万左右的一个数量级增长。对于本研究模型,当网格数量达到15万左右时,网格数量的继续增加不会对精度产生显著的影响,此时认为网格数量对模拟结果不会产生影响,即网格数量满足要求。根据以上实验步骤及参数条件,对患者冠脉模型进行网格划分,实验结果如图3所示。

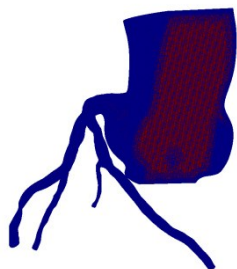


图3 冠脉重建模型的网格划分结果
Fig.3 Gridding result of coronary reconstruction model

1.3 边界条件设定

冠脉的血液流动极其复杂,其速度、压力随着人体的不同状态发生变化。在传统数值模拟中,第一类边界条件(定值边界条件)^[9]被广泛采用,但对于存在狭窄的冠脉,其狭窄远端的速度、压力均未知,若只凭经验设定一个值,则难以保证其结果的合理性,会导致该边界条件不能真实反映个体差异性。本文参考 Taylor 等^[10-11]提出的阻抗出口边界条件对实验的边界条件进行设定。假定血液为不可压缩牛顿流体,血液流动控制方程为:

$$\frac{\partial u_i}{\partial x_i} = 0$$

（1）

$$\rho \frac{\partial u_i u_j}{\partial x_j} = -\frac{\partial P}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$$

（2）

其中, i 和 j 表示空间轴向分量; u 为血液流动速度; ρ 为血液密度,大小为 $1\,050\text{ kg/m}^3$; 粘度 $\mu=0.003\,5\text{ g/cm}\cdot\text{s}$ 。血液在血管中为层流流动,最大充血状态下血管管径扩张,外周对血管阻力减小,血流速度加快,因此,在最大充血状态下设置边界条件。由于病人通常是在处于静息状态时进行 CCTA,所以在出口处,本研究采用改进后的阻抗边界条件。其基本原理与欧姆定律类似,即沿血管方向的平均压力 P 和流量 Q 满足关系 $Q=P/R$, R 为外周血管对血流的阻力。在正常血液流动中,由泊肃叶定率:

$$Q = \frac{\pi \cdot r^4}{8\eta \cdot L} \cdot \Delta P$$

（3）

其中, ΔP 为血管两端压力差, η 为血液粘度, r 为血管半径。由上式可知,流量 Q 正比于半径 r 的4次方,则阻力 R 与半径 r 的4次方成反比,即越细的血管对血流的阻力越大。该阻抗出口边界条件已经逐渐获得认可,本研究在原边界条件的基础上进行了改进:

$$P_i = P_0 + R_i \cdot Q_i$$

（4）

其中, P_0 为参考压力,大小为 30 mmHg 。由于在毛细血管动脉端压力仍有 30 mmHg ,可认为这 30 mmHg 的压力不是由冠脉狭窄引起。而其余的 $R \cdot Q$ 部分则取决于狭窄程度,当冠脉完全狭窄时, $R \cdot Q$ 趋近于无穷小。将此边界条件作为简化模型的边界条件,以有限体积法为基础,采用开源 CFD 软件 OpenFOAM 在联想 S30 工作站进行求解计算,收敛标准为 10^{-5} 。

为验证本文边界条件与传统定值边界条件的区别,本文采用相同的模型,分别设定阻抗边界条件和定值边界条件进行对比模拟实验,比较结果的差异。此模型的狭窄程度为70%,分别采用阻抗出口边界条件和定值出口边界条件对此模型进行模拟,其

中入口边界条件均采用流量入口边界条件,入口流量为4.5 mL/s,定值出口边界中设置出口压力为恒定的80 mmHg。

实验结果表明,定值出口边界条件下,两个分支中的流量比约为2:1,然而在阻抗出口边界条件下,两支血管的流量比基本接近1:1。根据文献[12],在这个狭窄程度下,阻抗出口边界条件更符合人体血管的自动调节特性,该边界条件可用于后续实验中FFR值的计算。

2 实验过程和结果

实验充分考虑冠脉模型的实际情况,利用前文验证的网格划分方法对重建后的冠脉模型进行网格划分,然后结合CFD与前文验证的边界阻抗条件,并对划分网格后的冠脉模型进行数值模拟。最后对比模拟结果和有创测得FFR值,验证实验方法的可行性和有效性。

2.1 狭窄程度与FFR值的关系

血液压力的大小与速度联系紧密,是FFR数值模拟中最受关注的因素。为了探究速度与压力、狭窄程度与FFR值之间的关系,本文将速度和压力解耦后,再用PISO算法求解速度压力场^[13]。同时建立了狭窄程度介于50%~90%的分支狭窄模型,采用阻抗出口边界条件进行数值模拟,分别得到简化冠脉狭窄模型在不同狭窄程度下的压力场分布结果和狭窄程度与FFR值关系图,如表2、图4所示。

表2 不同狭窄程度下压力分布
Tab.2 Pressure distribution with different stenosis rates

Area stenosis rate/%	P_{max}/Pa	P_{min}/Pa	$\Delta P/Pa$	FFR
50	95	84.7	10.3	0.86
60	95	82.3	12.7	0.81
70	95	77.6	17.4	0.70
80	95	64.2	30.8	0.53
90	95	33.9	61.1	0.19

FFR: Fractional flow reserve

实验结果表明,对于压力场,在狭窄程度为50%~70%时,压力下降并非特别显著;当狭窄程度大于80%时,狭窄两端压力差急剧增大;当狭窄程度大于90%时,狭窄后端的压力值已经接近于毛细血管端的压力。当狭窄程度为50%~60%时,FFR值下降缓慢,受狭窄程度影响相对较弱;当狭窄程度为60%~70%时,FFR值为0.75~0.80,下降较为明显,处于临床上较有

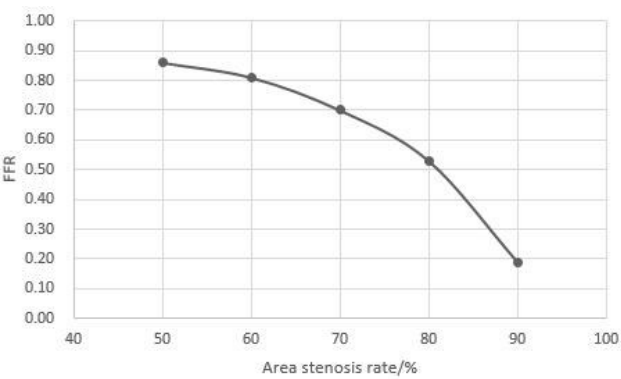


图4 狭窄程度与FFR关系图
Fig.4 Relationship between stenosis rate and FFR

争议的FFR值区间^[14-15];当狭窄程度大于70%时,FFR值急剧下降,冠脉狭窄的位置、长度以及形状均可能对压力场的计算造成影响,从而影响FFR值的测量。

2.2 狭窄冠脉数值模拟

心脏周期分为等容收缩期、快速射血期、慢速射血期和等容舒张期。血液在冠脉中随着心脏的收缩和舒张一直在做周期性的非定常流动^[16]。因此,本研究以脉动速度为边界条件,对狭窄冠脉进行数值模拟,以探究冠脉内流场的变化情况。根据压力分布结果对狭窄冠脉的FFR值进行模拟,得到冠脉FFR分布值如图5所示。

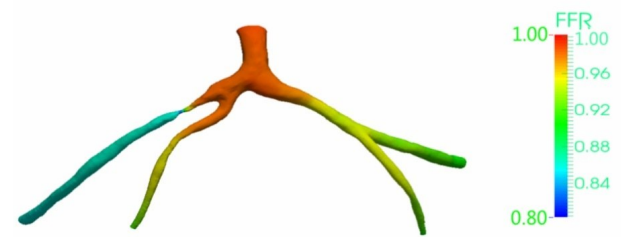


图5 冠脉FFR分布
Fig.5 Distribution of coronary FFR

本实验模拟冠脉的最大充血状态,用脉动边界条件实时计算在非定常流动下,冠脉流场的速度及壁面切应力分布,得到FFR值为0.80,而临床有创测得此狭窄处的FFR值为0.79,由数值模拟计算出的FFR值跟临床有创测得的FFR值具有较好的一致性。本文的模型和方法能有效且较准确地模拟狭窄冠脉的FFR值。

3 分析与讨论

本文先利用SnappyHexMesh对简化冠脉模型进行网格划分、网格质量检查以及网格无关性测试,随后在阻抗出口边界条件下,对简化模型进行数值仿

真,验证网格划分方法的可行性以及阻抗边界条件的合理性。然后,选取不可压缩下的非定常流PISO算法求解流动方程,设定适合人体血液流动的阻抗边界条件,以开源软件OpenFOAM为平台进行冠脉流场的仿真模拟,获取冠脉的压力分布。本文较为详尽地展示出实验实施细节,揭示了冠脉狭窄程度与FFR之间的关系,且符合临床规律。与传统无创FFR检测方法相比较,本文的网格划分方法准确、高效,在保证仿真精度的前提下,缩短了仿真时间。阻抗出口边界条件更加符合人体血管的自动调节特性,真实反映了冠脉的个体差异性,极大地保证了实验结果的合理性。通过该实验模型,得到患者狭窄冠脉的FFR值为0.80,临床有创测得该狭窄处的FFR值为0.79,数值模拟的结果基本接近临床诊断结果。本文实验方法具有一定的可行性、合理性、有效性,其数值模拟结果可为诊断提供部分临床参考。下阶段研究工作中,将进一步对网格划分的精度进行优化,同时考察模型对冠脉病变差异性的适应能力,辅助医生对冠脉疾病的临床诊断。

【参考文献】

- [1] MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [2] 王建安. 血流储备分数与冠状动脉功能评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 13-36.
WANG J A. Blood flow reserve fraction and coronary artery function[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 13-36.
- [3] 陆怡菡, 曾蒙苏. FFRCT: 无创冠脉血流储备分数检测方式[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2014, 20(2): 200-204.
LU Y H, ZENG M S. FFRCT: a novel noninvasive method for computation of FFR from coronary artery [J]. *Chinese Journal of Medical Computed Imaging*, 2014, 20(2): 200-204.
- [4] WANG R, RENKER M, SCHOEPP U, et al. Diagnostic value of quantitative stenosis predictors with coronary CT angiography compared to invasive fractional flow reserve [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(8): 1509-1515.
- [5] MELIKIAN N, DE BONDT P, TONINO P, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(3): 307-314.
- [6] QI X, LÜ H, ZHOU F, et al. A novel noninvasive method for measuring fractional flow reserve through three-dimensional modeling [J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(3): 581-583.
- [7] QI X, FAN G, LI Z, et al. Noninvasive assessment of renal fractional flow reserve: are we there yet? [J]. *Chin Med J*, 2014, 127(5): 992-994.
- [8] KOO B K, ERGLIS A, DOH J H, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(19): 1989-1997.
- [9] VIGNON-CLEMENTEL I E, FIGUEROA C A, JANSEN K E, et al. Outflow boundary conditions for 3D simulations of non-periodic blood flow and pressure fields in deformable arteries [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Eng*, 2010, 13(5): 625-640.
- [10] TAYLOR C A, FONTE T A, MIN J K. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(22): 2233-2241.
- [11] TAYLOR C A, FIGUEROA C A. Patient-specific modeling of cardiovascular mechanics [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2008, 11(1): 109.
- [12] 白帆, 刘有军, 谢进生, 等. 血流动力学的医学应用与发展 [J]. *医用生物力学*, 2013, 28(6): 677-683.
BAI F, LIU Y J, XIE J S, et al. Recent development and application of hemodynamics [J]. *Journal of Medical Biomechanics*, 2013, 28(6): 677-683.
- [13] SHAN X W, YUAN X F, CHEN H D. Kinetic theory representation of hydrodynamics: a way beyond the Navier-Stokes equation [J]. *J Fluid Mech*, 2006, 550: 413-441.
- [14] 王中群, 袁伟, 杨永宗, 等. 动脉粥样硬化病变位点特异性研究新进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(4): 436-437.
WANG Z Q, YUAN W, YANG Y Z, et al. Recent advances in the study of specificity of atherosclerotic lesions [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2013, 15(4): 436-437.
- [15] NAIR P K, MARROQUIN O C, MULUKUTLA S R, et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(10): 1085-1092.
- [16] RAZAVI A, SHIRANI E, SADEGHI M. Numerical simulation of blood pulsatile flow in a stenosed carotid artery using different rheological models [J]. *J Biomech*, 2011, 44(11): 2021-2030.

(编辑: 谭斯允)