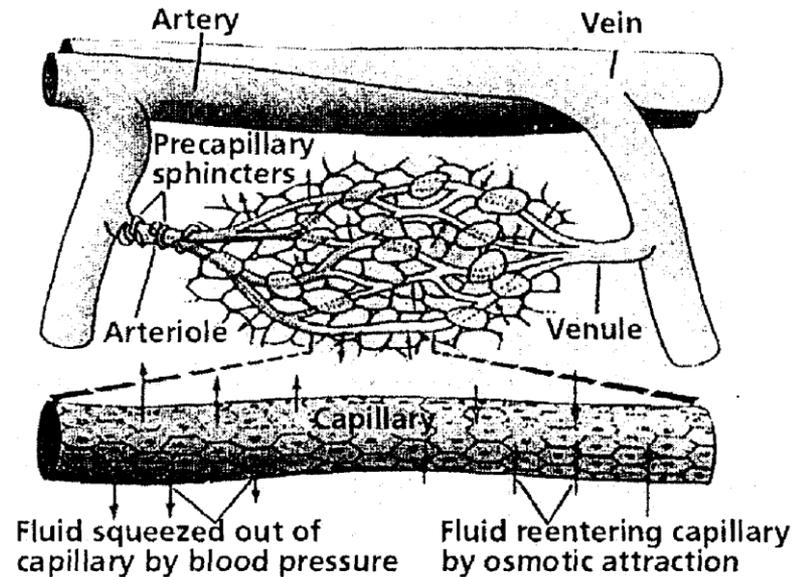
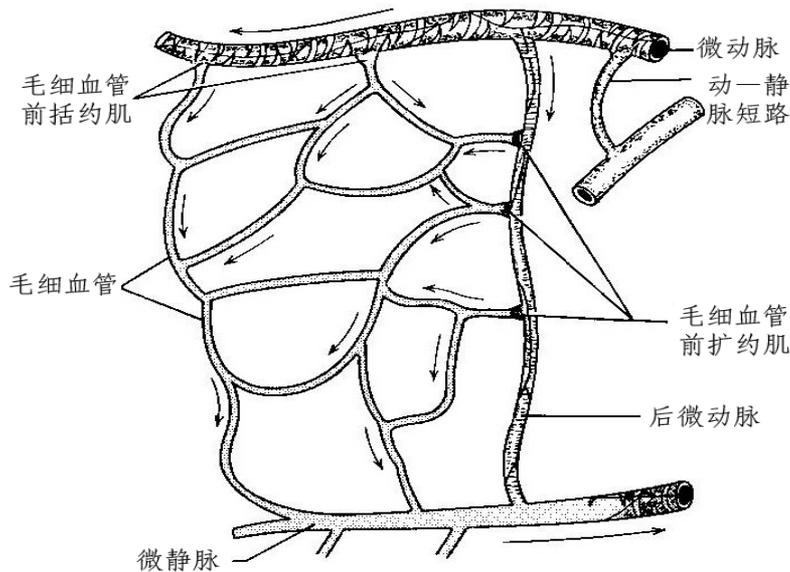


第四讲 生物流体力学 微循环

典型的微循环由微动脉、后微动脉、毛细血管前括约肌、真毛细血管、直捷通路和动-静脉短路及微静脉构成（如下图）。

整个循环系统是供给机体组织氧、营养必需物质及其相应量血液的传送装置。承担血液与组织液之间氧、营养必需物质和代谢产物的交换，能量、信息传输，承担血液流通、分配、组织灌注，以及一系列反馈调节、内环境稳定机制。



促進血管新生療法

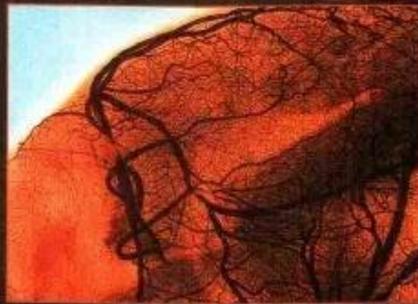
神経変性疾患

血流が増えれば、脳での神経のダメージを最小限に抑えられる



心臓発作*

新しい冠動脈はダメージを受けた心臓の修復をする



足の血行障害*

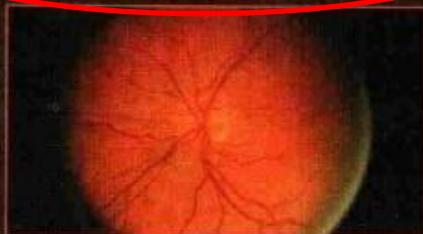
血管新生が起きれば、血栓をバイパスする形で新たな血液循環が可能になる



阻害血管新生

網膜の疾患*

血管新生阻害剤が目の異常な血管を取り除く助けになる



乳ガンなどのガン*

ガンへの血液供給を絶てば、ガンを根絶できる

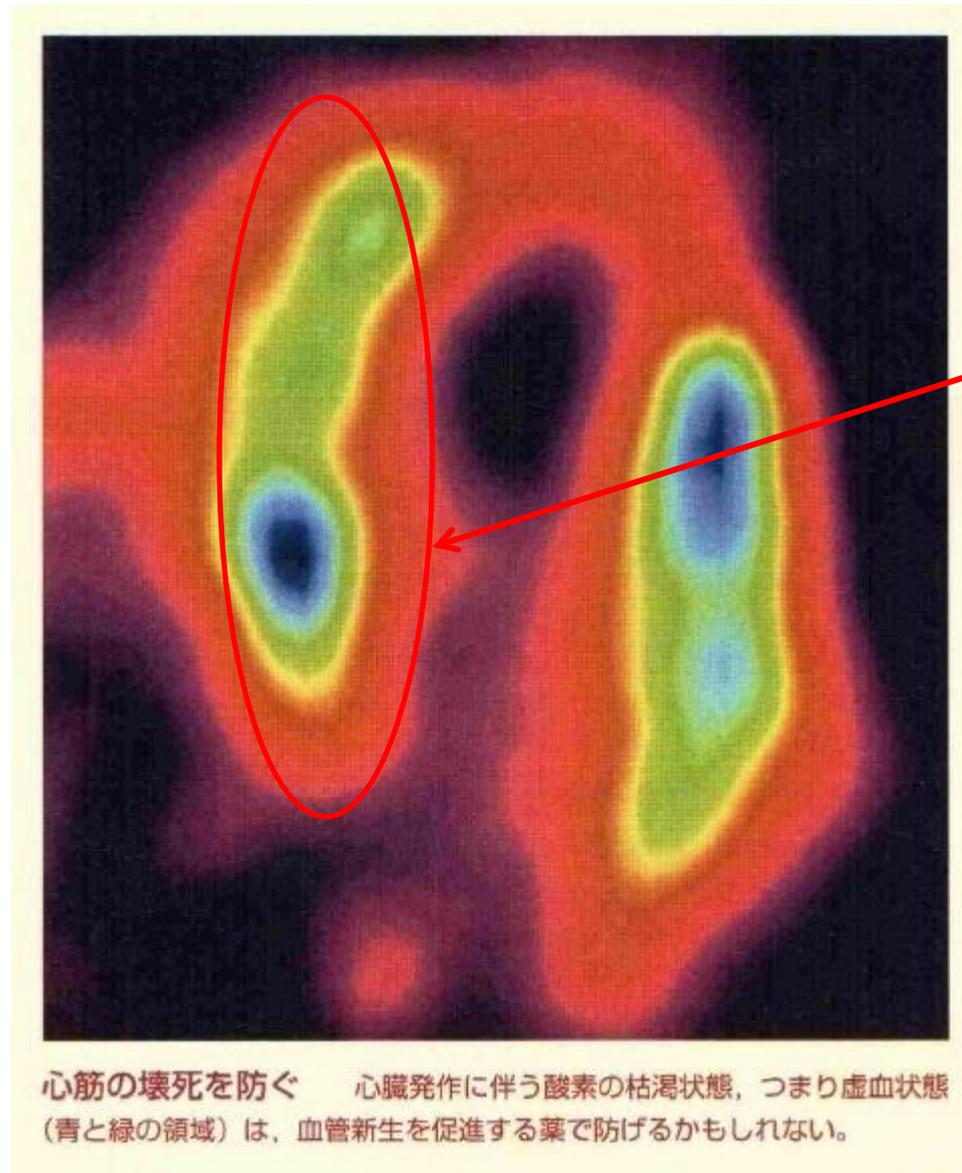


動脈硬化

血管を詰まらせるプラークは血液供給が増えると成長する



心肌坏死时氧的分布状态



乏氧区

肿瘤组织和正常组织血管的结构

三分叉血管
环路血管

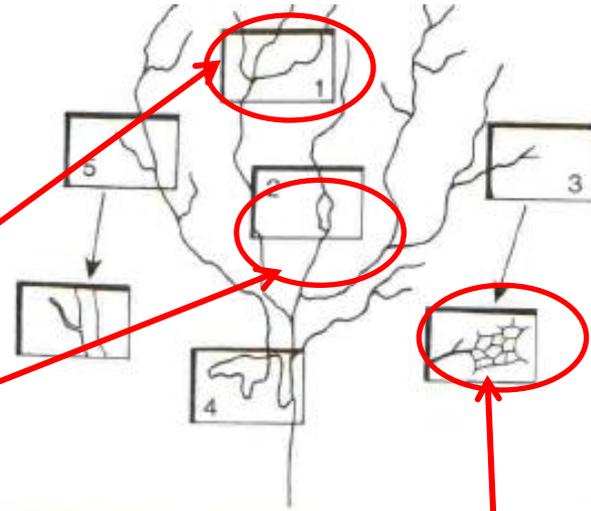
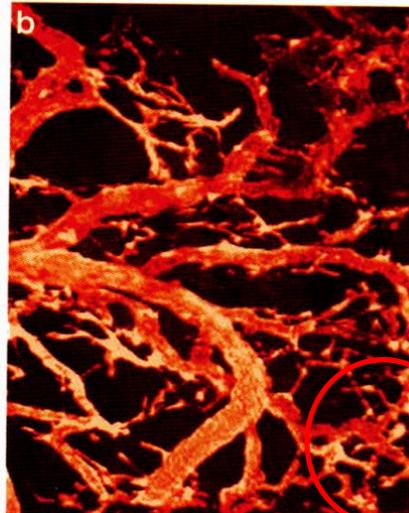
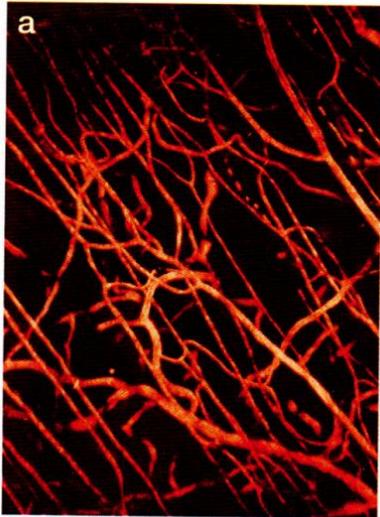


Fig. 4. Schematic diagram depicting several characteristic features of the tumor microvascular network topology, including trifurcations (1), self loops (2), the characteristic polygonal structure of the capillary meshworks (3), venous convolutions in proximity to the feeding/draining vessels (4), and small (20–40- μm diameter) vessels branching off of large (200 μm) vessels (5).



网状血管

4.2 微循环的结构尺寸及特征：

●指动脉和静脉的直径小于 $180\mu\text{m}$ 的血管。包括：

细动脉 arteriole $10\mu\text{m} < d < 180\mu\text{m}$

毛细血管 capillary $3\mu\text{m} < d < 10\mu\text{m}$

细静脉 venule 类似于细动脉的尺寸

●动脉系统中的脉动性已经消失（no pulsatility）

血管尺寸约是红细胞直径的20倍，不能把血液当作均质流体（homogeneous fluid）

●由于将探头深入到血管后，就会影响其流动，所以缺少关于微循环的实验数据。对微循环的了解是从微循环或离体实验中得到。

●因为红细胞有弹性，易聚集，并有相互作用，它对流动的影响很大。

狭窄血管内的流变学特征

●Fahraeus-Lindquist effect: dependence of apparent viscosity on tube diameter→当管径变小时，表观粘度会降低。

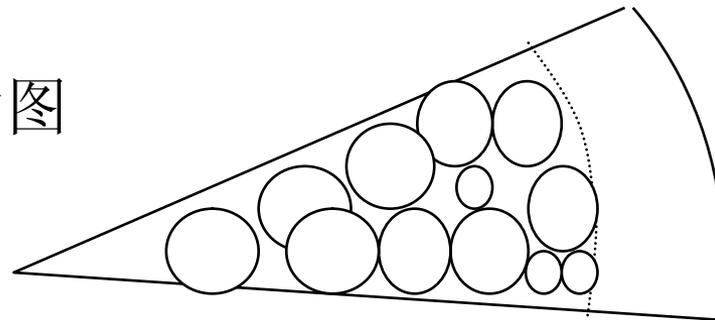
原因解释之一：plasma skimming

□狭窄管内有两层流体：1.plasma-cell-free layer-无细胞层，粘性较低。2. Cell layer

□血管越窄，靠近管壁的cell-free layer的比例比较大，从而整个表观粘度降低。

对于红血球压积在40-50%的血液，它的cell-free层的厚度在 $1\mu\text{m}$ 和 $3-5\mu\text{m}$ 之间。

Plasma skimming示意图

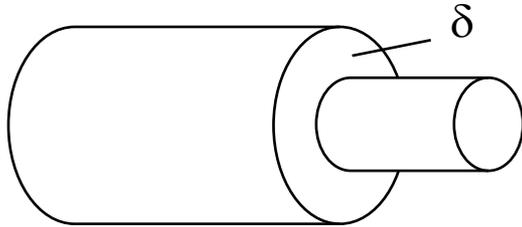


解释二：Finite summation correction

管内流体由剪切层和非剪切层组成，剪切层厚度为 δ 。考虑红细胞的大小，微血管内流量和压力梯度关系可表示为，

$$Q = G_p \left[1 + \frac{2\delta}{R} + \frac{\delta^2}{R^2} \right] \frac{dP}{dx}$$

R减小， δ 不变， δ/R 增加，表观粘度就会降低(apparent viscosity)



Sharan, M. and Popel A. S., Atwo-phase model for flow of blood in narrow tubes with increased effective viscosity near the wall, Biorheology Vol. 38 (2001), pp.415-428

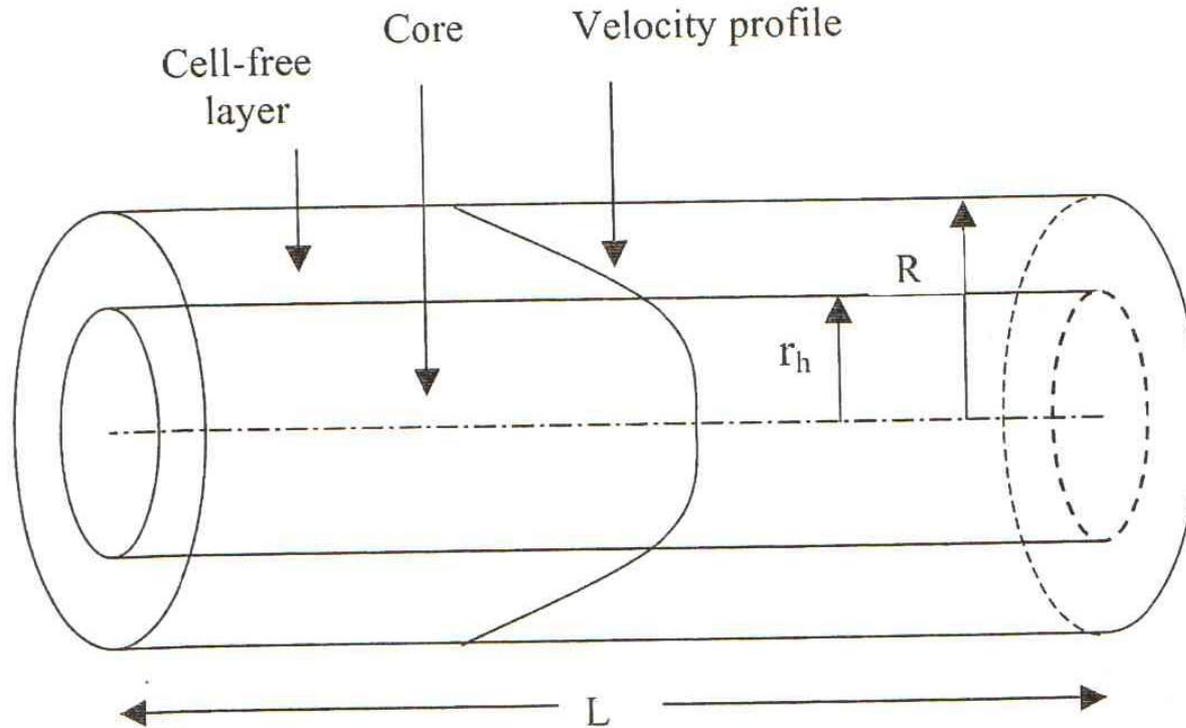


Fig. 1. Schematic diagram of the model.

狭窄管内的两流体模型：中心层--粘度较高由红细胞浓度决定，周围层：粘度较低的流体。

控制方程和边界条件

狭窄管内的流体假定为：不可压，定常，完全发展的粘性流体

动量方程

中心区域 (4.1)

$$-\frac{\partial P}{\partial z} + \frac{\mu_c}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial u_c}{\partial r} \right) = 0 \quad 0 \leq r < r_h$$

对于无红细胞的血浆区域动量方程可写为

$$(4.2) \quad -\frac{\partial P}{\partial z} + \frac{\mu_0}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial u_0}{\partial r} \right) = 0 \quad r_h \leq r < R$$

u_c, u_0 : 中心层和血浆层的速度

μ_c, μ_0 : 中心层和血浆层的粘度

边界条件

在中心处:

$$(4.3) \quad \frac{\partial u_c}{\partial r} = 0$$

在壁面处, 是无滑移条件 (No slip condition)

$$u_0 = 0 \quad \text{at} \quad r = R \quad (4.4)$$

速度和剪切力在血浆和中心处连续

$$u_c \Big|_{r=r_h} = u_0 \Big|_{r=r_h} \quad (4.5)$$

$$\mu_c \frac{\partial u_c}{\partial r} \Big|_{r=r_h} = \mu_0 \frac{\partial u_0}{\partial r} \Big|_{r=r_h} \quad (4.6)$$

引入下列参数

$$\xi = \frac{r}{R} \quad \lambda = \frac{r_h}{R} \quad P = \frac{\Delta P}{L} \quad (4.7)$$

那么,管内各部分流体的速度分布是

$$u_c(\xi) = \frac{PR^2}{4\mu_0} \left[1 - \lambda^2 + \frac{\mu_0}{\mu_c} (\lambda^2 - \xi^2) \right] \quad (4.8)$$

$$u_0(\xi) = \frac{PR^2}{4\mu_0} [1 - \xi^2] \quad (4.9)$$

整理4.8可写成

$$u_c = u_{\max} (1 - B\xi^2) \quad (4.10)$$

$$u_{\max} = \frac{PR^2}{4\mu_0} \left[1 - \lambda^2 \left(1 - \frac{\mu_0}{\mu_c} \right) \right] \quad (4.11)$$

→ 速度曲线钝化率

$$B = \frac{\mu_0 / \mu_c}{1 - \lambda^2 \left(1 - \frac{\mu_0}{\mu_c} \right)}$$

管内血流的体积流量

$$Q = \frac{\pi PR^4}{8\mu_0} \left[\frac{\mu_0}{\mu_c} \lambda^4 + 1 - \lambda^4 \right] \quad (4.12)$$

$$Q = \frac{\pi PR^4}{8\mu_{app}} \quad (4.13)$$

则表观粘度可写为

$$\mu_{app} = \mu_0 \left[\frac{\mu_0}{\mu_c} \lambda^4 + 1 - \lambda^4 \right]^{-1} \quad (4.14)$$

管内红血球压积率 (tube hematocrit) 的表达式

$$H_T = \lambda^2 H_c \quad (4.15)$$

$$H_T = \frac{V_c}{V} = \frac{\int_0^\lambda H_c 2\pi R^2 \xi d\xi}{\pi R^2}$$

H_c : core hematocrit

管内血液流量

$$Q = 2\pi R^2 \int_0^\lambda u_c(\xi) \xi d\xi + 2\pi R^2 \int_\lambda^1 u_0(\xi) \xi d\xi \quad (4.16)$$

$$H_c = \frac{V_c}{V_{r_h}} = \frac{V_c}{\pi r_h^2 L}$$

$$QH_D = 2\pi R^2 \int_0^1 \xi u(\xi) h(\xi) d\xi \quad (4.17)$$

$$H_D = \frac{Q_{rbc}}{Q} = \frac{u_c V_c / L}{u_{mean} \pi R^2}$$

单位时间通过血管的细胞总量定义为

$$h(\xi) = \begin{cases} H_c & 0 \leq \xi \leq \lambda \\ 0 & \lambda < \xi \leq 1 \end{cases} \quad (4.18)$$

$$\frac{H_T}{H_D} = \frac{u_{mean}}{u_c}$$

对4.16和4.17积分, 消去Q, 则得到

$$\frac{H_c}{H_D} = \frac{\mu_0 / \mu_c \lambda^4 + (1 - \lambda^4)}{\mu_0 / \mu_c \lambda^4 + (1 - \lambda^4) - (1 - \lambda^2)^2} \quad (4.19)$$

H_D : discharge hematocrit

●研究目的：考察表观粘度与管径和红血球压积率间的关系，所以要知道中心层厚度 λ ，中心层红细胞浓度 H_c ，

●管径和 H_D 是自变量，表观粘度和 H_T 实验数据给出，由15，19式可以得到中心层厚度 λ ，中心层红细胞压积率 H_c 随 H_D 和管径的变化

●由14获得外围区域的粘度 μ_0

$$\frac{H_T}{H_D} = H_D + (1 - H_D)(1 + 1.7e^{-0.35D} - 0.6e^{-0.01D}) \quad (4.21)$$

$$\frac{\mu_c(H_c)}{\mu_{pl}} = 1 + 2.2 \frac{(1 - H_c)^{-0.8} - 1}{(1 - 0.45)^{-0.8} - 1} \quad (4.22)$$

μ_{pl} plasma的粘度

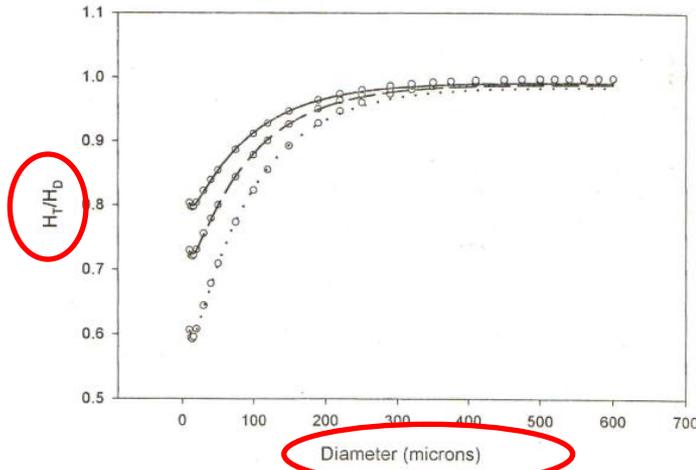


Fig. 2. Ratio H_T/H_D as a function of tube diameter and discharge hematocrit. —, $H_D = 60\%$; --, $H_D = 45\%$; ···, $H_D = 20\%$. The curves are obtained from the modified function (Eq. (24)). Symbols \circ indicate the values obtained from Eq. (19) proposed by Pries et al. [16].

管内红血球容积率与入口容积率的比随管径的减小而减小

Farhreis effect

$\frac{H_T}{H_D}$ 逐渐从1开始减小

$$\mu_0 \rightarrow \mu_c \quad B = \frac{\mu_0 / \mu_c}{1 - \lambda^2 (1 - \mu_0 / \mu_c)} \rightarrow 1$$

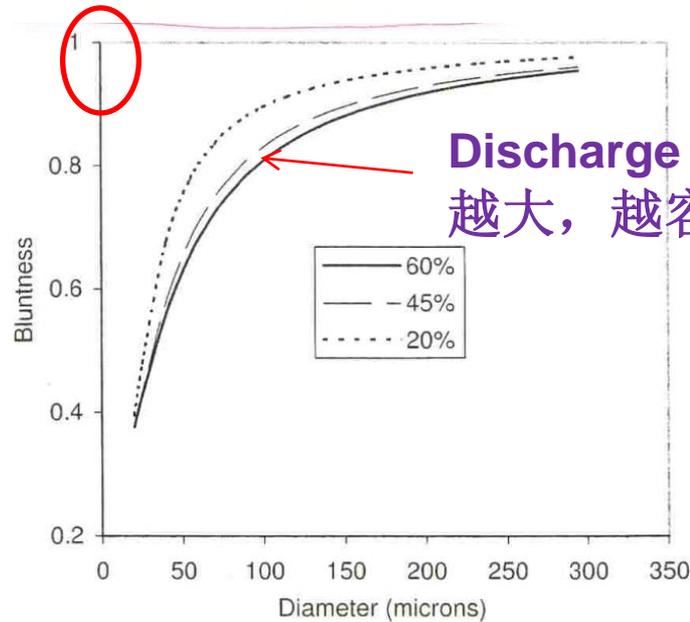


Fig. 7. Variation of bluntness parameter (B) with diameter (D) in microns and discharge hematocrit (H_D). —, $H_D = 60\%$; --, $H_D = 45\%$; ···, $H_D = 20\%$.

无细胞层厚度随管
径变化规律

无量纲无细胞层厚度

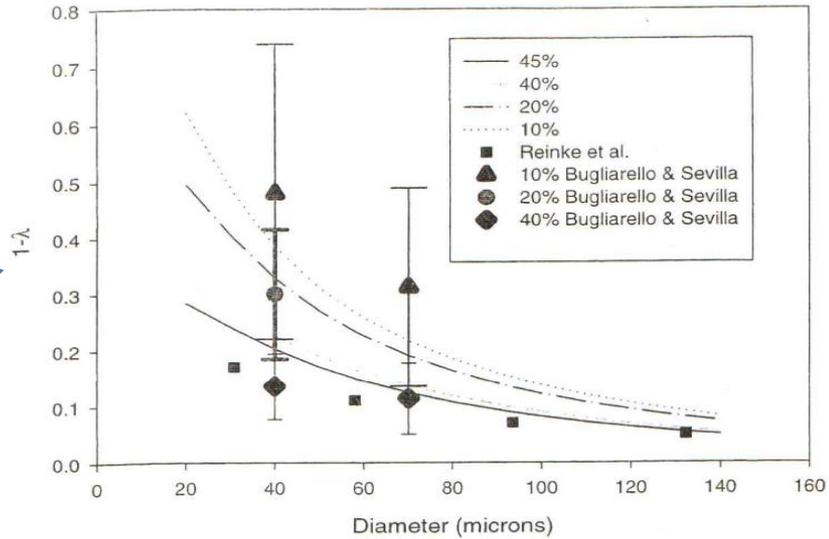


Fig. 3. Dimensionless thickness of the cell-free layer as a function of tube diameter and discharge hematocrit. Curves represent model results. Experimental points are taken from the studies of Bugliarello and Sevilla [3] and Reinke et al. [21]. Error bars correspond to standard deviation calculated from Bugliarello and Sevilla [3].

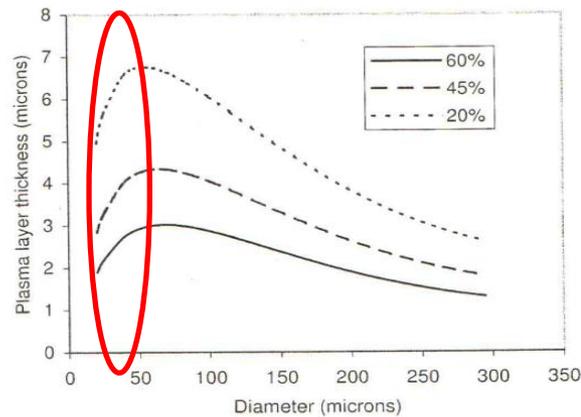


Fig. 4. Variation of plasma layer thickness in microns with diameter (D) in microns and discharge hematocrit (H_D). —, $H_D = 60\%$; --, $H_D = 45\%$; ···, $H_D = 20\%$.

结果:

- 无量纲的Cell-free layer λ 随着管径的增加或 H_D 的增加会减小
- 当管径从20增至70 μm 时, Cell-free layer的厚度会增加, 之后就会减小。
- 随着管径增加或容积率下降, 速度曲线更接近抛物线。

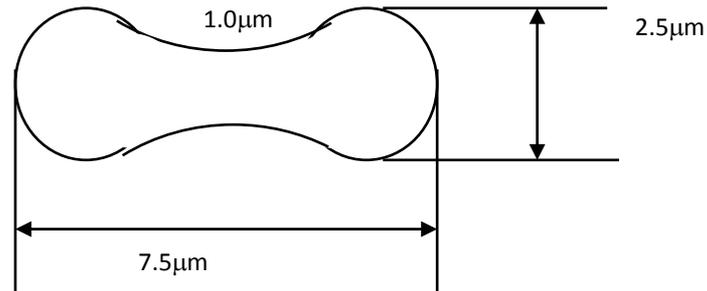
结论:

这一两流体模型可以分析20-300 μm 管径内的流动, 10-20 μm 之间的血流流动还有待进一步分析。

4.5 血流在毛细血管内的运动

毛细血管及血流流动特性

1. 毛细血管的管径在 $3-10\mu\text{m}$
2. 红细胞可以轻松通过 $3\mu\text{m}$ 的毛细血管,将自己沿着自身轴线折叠起来.(Crepe Suzette).
3. 在 $5-7\mu\text{m}$ 时,红细胞又以典型的降落伞形结构出现.



➤最简单的红细胞在毛细血管内运动模型: 如图 Fig3.23, 红细胞被理想化成一个刚性圆盘, 在刚性管内运动, 血浆包围在周围. 此时的流动为Stokes流动或蠕动流动(Creeping flow). 雷诺数约为 10^{-3} .

➤红细胞在中间尺寸(5-7微米)毛细血管内的运动近年来受到很大关注, 例如:
用Boundary-integral method, Lattice-Boltzman method, particle method分析红细胞变形。研究最少的是Crepe Suzette运动。

➤实验和理论一致的地方: 由于红细胞的存在, 流动阻力很大程度依赖于毛细管径。流阻要比没有红细胞的同样管径的纯流体流动大5-10倍。在红细胞间的流动呈bolus flow (圆块状)

最简单的红细胞运动模型

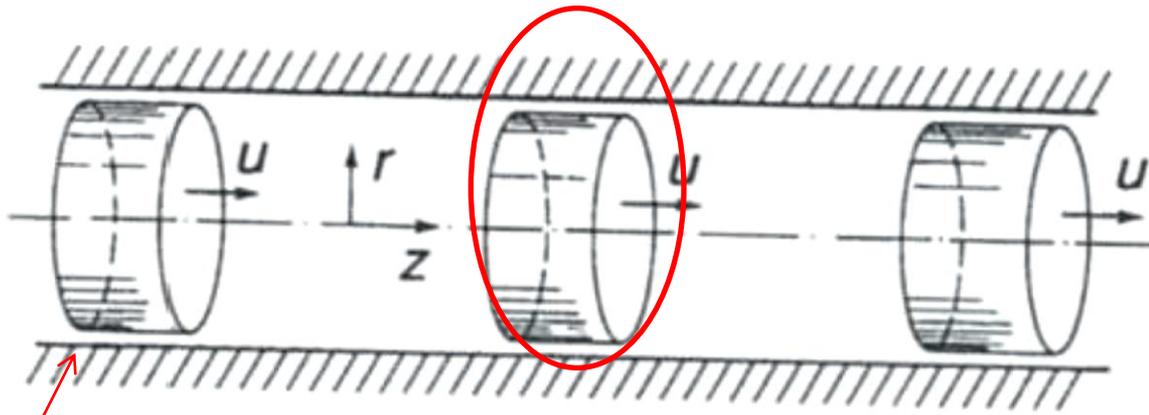


Fig. 3.23 Rigid disks in a tube as a model of red cell flow in a capillary.

固液两相流动

红细胞间的血浆流动

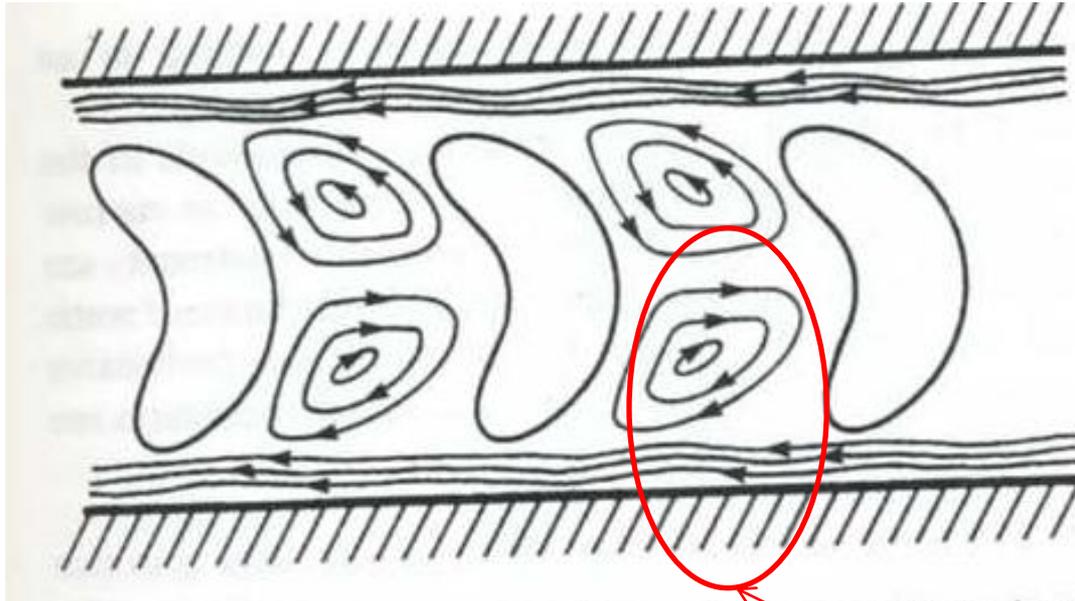


Fig. 3.24 Bolus flow; streamlines shown are those in a frame moving with the red cells.

红细胞间的涡能够改变红细胞的运动

Particle method for computer simulation of red blood cell motion in blood flow

Ken-ichi Tsubota*, Shigeo Wada, Takami Yamaguchi

Department of Bioengineering and Robotics, Graduate School of Engineering,
Tohoku University, 6-6-01 Aoba, Sendai 980-8579, Japan

- 弹簧网络结构
- 基于最小能量原理描述RBC的变形
- 由N个膜结构的粒子组成，通过弹簧相连

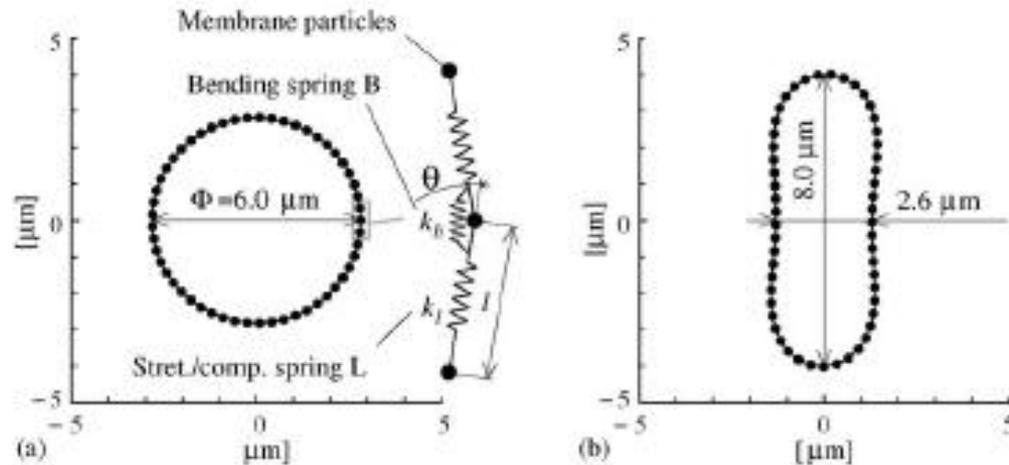


Fig. 1 – Spring network model of red blood cell (RBC) based on minimum energy principle. (a) Initial circular RBC with springs for compression/stretch and bending, and (b) RBC shape in energy minimum state at RBC volume reduction of 70%.

红细胞弹簧模型

红细胞膜拉伸或压缩的弹性势能

弯曲的弹性势能

相邻两弹簧直接的夹角，特征角度，

$$E_l = \frac{K_l}{2} \sum_i^N \left(\frac{l_i - l_0}{l_0} \right)^2 \quad E_b = \frac{1}{2} K_b \sum_i^N \tan^2 \left(\frac{\theta_i - \theta_{0i}}{2} \right)$$

$$E_s = \frac{1}{2} K_s \left(\frac{s - s_0}{s_0} \right)^2$$

Tsubota, 2006, CUMPT
METH PROG BIO

N 模型总单元数
 K_l K_b K_s 常系数

特征长度
弹簧单元的长度

红细胞的面积
特征面积

红细胞之间相互作用的能量

不同红细胞上两个节点之间的距离

$$\Phi = D_e \left[e^{2\beta(r_0 - r)} - 2e^{\beta(r_0 - r)} \right]$$

Liu, 2004, Int. J. Numer. Meth. Fluids

表示作用力为0的距离值

$$E = E_l + E_b + E_s + \Phi$$
$$f_x = -\frac{\partial E}{\partial x}, f_y = -\frac{\partial E}{\partial y}$$

表面能量

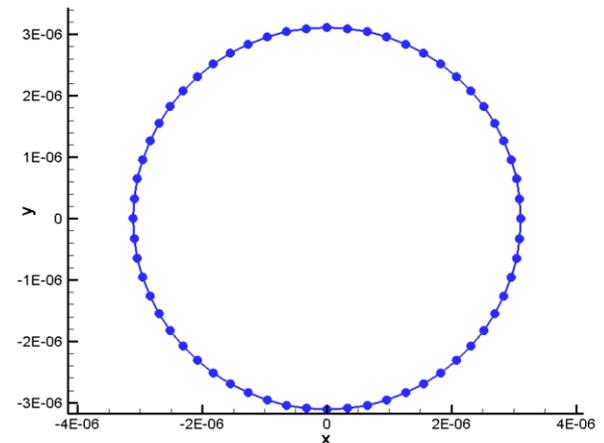
衰减因子

Shen, ZY, Chin. Phys. Lett. 2012, Vol.29, 024703

对于给定的RBC面积，使总能量E最小



不受外力时红细胞的初始形态：处于最小能量状态的双凹面形



C....*

subroutine mk1pls(ie,b,c,area,amat)

implicit none

C

integer ista,iend,iout,ifout,maxite

real*8 delT,Re,Reiv,cgcri,Pr,Gr

C

integer ie

integer i,j

real*8 b,c,area,amat

C

common /contrl/ delT,Re,Reiv,ista,iend,iout,ifout,cgcri,maxite

common /contrl2/ Pr,Gr

dimension amat(3,3,NoElem)

dimension b(3),c(3)

do i=1,3

do j=1,3

amat(j,i,ie) = (b(i)* b(j) + c(i)*c(j)) * area

end do

end do

return

end

●有限元分析

求压力离散方程中的
系数

如何在程序中实现

$$A_{\alpha\beta} = \Delta \begin{bmatrix} b_1^2 & b_1 b_2 & b_1 b_3 \\ b_2 b_1 & b_2^2 & b_2 b_3 \\ b_3 b_1 & b_3 b_2 & b_3^2 \end{bmatrix} + \Delta \begin{bmatrix} c_1^2 & c_1 c_2 & c_1 c_3 \\ c_2 c_1 & c_2^2 & c_2 c_3 \\ c_3 c_1 & c_3 c_2 & c_3^2 \end{bmatrix}$$