

·实验研究 Experimental research·

动态流变学评价血栓的力学特性

杨磊, 王洪瑞, 王中阳, 刚芹果, 王光磊, 李艳

【摘要】目的 探讨真实血栓的力学特性, 为介入取栓器械的选择提供生物力学初步依据。**方法** 采用动态流变学法评价手术取栓后离体 1 h 血栓的流变学特性, 剪切速率、频率扫描法检测血栓流变学参数, 温度扫描法检测血栓稳定性。**结果** 血栓稳态流变学实验表明, 血栓呈剪切变稀的假塑性流体特征, 具有一定的弹性和黏度; 同时获得血栓流变特征曲线以及拟合曲线, 对是否为钙化血栓作出初步判断。**结论** 为介入取栓器械选择提供了生物力学初步判断依据, 为血栓物理建模提供了生物力学特性参数, 具有一定的参考价值。

【关键词】 血栓; 动态流变学; 力学特性; 动态模量

中图分类号: R473; R619.3 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2018)-10-0945-04

Evaluation of mechanical properties of thrombus with dynamic rheology YANG Lei, WANG Hongrui, WANG Zhongyang, GANG Qingguo, WANG Guanglei, LI Yan. College of Electronic and Information Engineering, Hebei University, Baoding, Hebei Province 071000, China

Corresponding author: LI Yan, E-mail: ally_ly_3@hotmail.com

【Abstract】Objective To discuss the mechanical properties of true thrombus so as to provide a preliminary biomechanical basis for the selection of interventional thrombectomy devices. **Methods** One hour after the thrombus was collected from the body the rheological characteristics of the thrombus in vitro were evaluated by dynamic rheological method. The thrombus rheological parameters were measured by shear rate and frequency scanning method, and the thrombus stability was determined by temperature scanning method. **Results** Steady state rheology experiment showed that the thrombus carried the characteristics of pseudoplastic fluids with shear thinning and had certain elasticity and viscosity; the characteristic curve of thrombus rheology and fitting curve were simultaneously obtained, and a preliminary judgment as to whether it was a calcified thrombus or not was made. **Conclusion** This study provides preliminary judgment basis of biomechanics for the selection of interventional thrombectomy devices, and also provides the characteristic parameters of biomechanics for physical modeling of thrombus. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 945-948)

【Key words】 thrombus; dynamic rheology; mechanical property; dynamic modulus

介入机械取栓成为临床治疗心血管疾病的主要选择及研究热点^[1]。介入手术过程中通常根据二维影像和临床判断选择介入导丝(Pilot 系列、Cross IT 系列、Conquest 系列)和导管^[2], 忽略了血栓生物力学特性(黏度、动态模量)。然而, 介入取栓过程中血栓离析和重新凝结会导致患者突然死亡, 这与其

生物力学特性, 尤其是流变学性质有着紧密联系^[3]。近年许多学者对血栓进行研究, 但仅基于血栓模型或动物血栓, 缺乏对人体不同成因血栓实验数据和血栓生物力学特性研究^[4-6]。一般通过弹性试验、拉伸试验评价比较血栓模型机械力学性能(回复度数、最大拉伸长度), 测试方法较为简单, 相较于动态分析仪缺乏客观性^[7-10]。虽然已有血栓生物力学属性相关研究, 但缺乏对其流变学性质研究, 缺乏对不同血栓性质实验对比分析。血栓生物力学性质研究有助于辅助临床医师选择合适介入器材, 提高介入手术成功率, 为治疗心血管疾病病理研究提供更为科学、准确的血栓生物力学模型数据。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.10.009

基金项目: 国家自然科学基金(61473112)、河北省自然科学基金重点项目(F2017201222)、河北省自然科学基金(F2015201196)、河北省教育厅科学技术研究计划项目(QN2015135、QN2014166)

作者单位: 071000 河北保定 河北大学电子信息工程学院

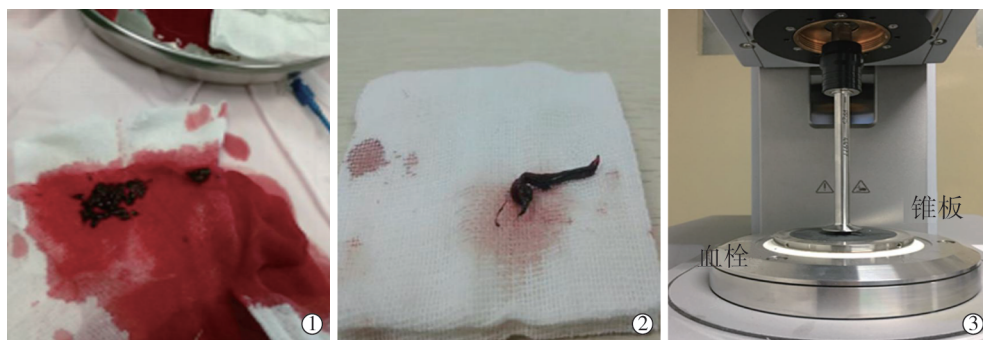
通信作者: 李艳 E-mail: ally_ly_3@hotmail.com

1 材料与方法

1.1 实验器材与方法

2017 年 6 月至 12 月,与河北大学附属医院介入血管外科医师合作,获取 4 例手术取栓后离体 1 h 真实血栓样本。患者 1,男 60 岁,顺利开通左颈动脉、椎动脉伴腹主动脉闭塞,血栓不太完整(图 1①),临床分析无非血栓性;患者 2,男 57 岁,开通基底动脉远端闭塞血管,血栓较为完整(图 1②),临床分析

无非血栓性;患者 3,男 65 岁,开通左颈内动脉起始部闭塞和远端栓塞,血栓较为完整,临床分析无非血栓性;患者 4,男 63 岁,开通右大脑中动脉闭塞血管,血栓较为完整,临床分析无非血栓性。患者 1、2、3 为钙化血栓,患者 4 为非钙化血栓。实验仪器和试剂包括 MCR301 型旋转流变仪(图 1③,奥地利 Anton Paar 公司)、无水乙醇(国药集团化学试剂公司)、4%甲醛(浙江金华同和生物技术公司)。



①不太完整血栓样本;②比较完整血栓样本;③旋转流变仪

图 1 流变仪与血栓样本

以 MCR301 型旋转流变仪为平台设计对血栓的流变学实验,采用稳态和动态流变学计算血栓的生物力学参数。实验标本为新鲜的钙化血栓和非钙化血栓,恒温箱中保存软组织活性。实验前取出 4% 甲醛浸泡的血栓标本,置于检测板上,采用 CP25 锥板进行检测;通过 RheoCompass 软件设置实验环境参数(温度、剪切速率、应力等),实验获得流变学曲线。

1.2 血栓稳态流变性测定

实验目的:检测血栓黏度随剪切速率的变化,反映血栓流变特性。实验条件:温度 37℃ 条件下,对血栓进行速率扫描。实验方法:剪切速率变化范围自 1 s^{-1} 至 100 s^{-1} ,再自 100 s^{-1} 至 1 s^{-1} ;测得血栓黏度 η 随剪切速率的变化,考察血栓非牛顿力学性质。

1.3 血栓动态流变性测定

实验目的:检测血栓动态模量随频率的变化,反映血栓在不同频率下动态模量特性。实验条件:温度 37℃ 下,先固定角频率为 10 rad/s 进行应变扫描,确定血栓线性黏弹区;取线性黏弹区 1% 作为应变值。实验方法:对血栓进行频率扫描,扫描频率范围为 $1 \sim 100 \text{ Hz}$;测得血栓存储模量 G' 、损耗模量 G'' 和动态黏度 η 随频率 ω 的变化,考察血栓在不同频段的物理属性。

实验目的二:检测血栓在恒定温度 37℃ 下储能模量和损耗模量随时间的变化,反映血栓动态模量稳定性。实验条件:固定剪切速率,设置恒定温度

37℃。实验方法:进行动态模量扫描,温度不变,每间歇 30 s 进行一次扫描;测得血栓弹性 G' 模量随时间 T 的变化,考察血栓随时间变化的稳定性。

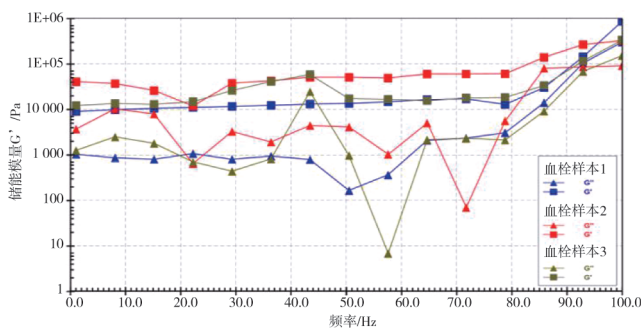
2 结果

2.1 不同频率下动态模量特性

血栓动态模量随频率变化的实验测试图,表征了钙化血栓和非钙化血栓在不同频率下动态模量特性(图 2)。从检测结果可分析出,钙化斑块在低频和高频段储能模量 G' 与损耗模量 G'' 差值较小,在中频段储能模量 G' 变化较小,损耗模量 G'' 出现较大波动, G' 与 G'' 差值变化较大,在个别频段储能模量和损耗模量出现逼近或远离趋势;频率变化过程中储能模量 G' 和损耗模量 G'' 虽均有变化,损耗模量变化较大,但储能模量 $G' > \text{损耗模量 } G''$,血栓一直表征固态性质,且状态稳定。非钙化斑块离体 2 h 后检测显示,低频段储能模量 G' 和损耗模量 G'' 有明显差距且 $G' > G''$,血栓呈固态性质;中频段储能模量 G' 和损耗模量 G'' 均有较大波动,出现 $G' = G''$, G' 与 G'' 相交,血栓凝胶化,有多个流动点,状态变化剧烈;但高频段储能模量 G' 大于损耗模量 G'' ,且差值较大,血栓呈现稳定固态性质。

2.2 动态模量稳定性

血栓在恒定温度 37℃ 下储能模量和损耗模量随时间变化曲线,表现了钙化血栓和非钙化血栓动



①钙化血栓;②非钙化血栓

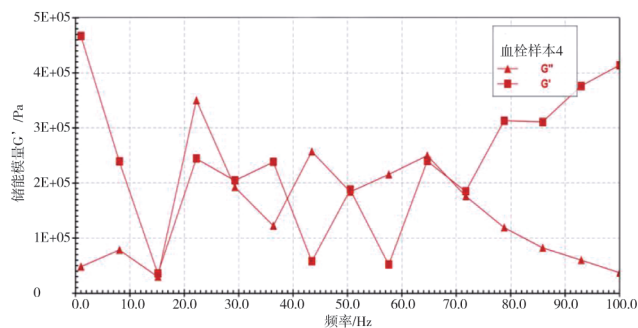
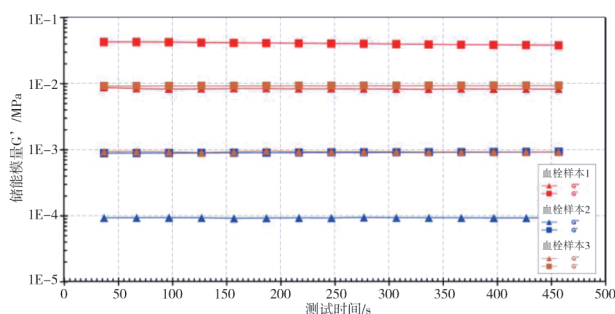


图2 动态模量-频率变化曲线图

态模量稳定性不同(图3):随着时间变化,钙化血栓储能模量 G' 标准差分别为 1616.300、12.964、51.525, 损耗模量 G'' 标准差分别为 122.650、0.579、11.214,

变化较小,有较好稳定性;非钙化血栓储能模量 G' 和损耗模量 G'' 标准差分别为 46 402.000、11 634.000, 变化较大,且有下降趋势。



①钙化血栓;②非钙化血栓

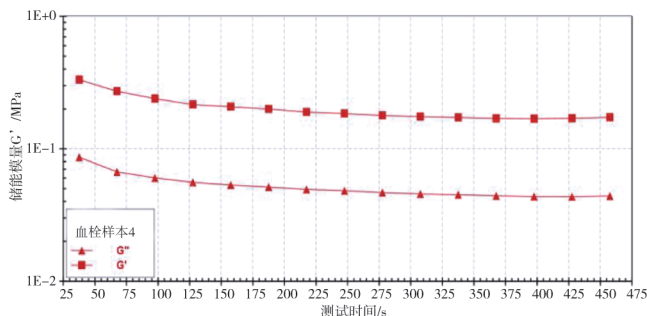
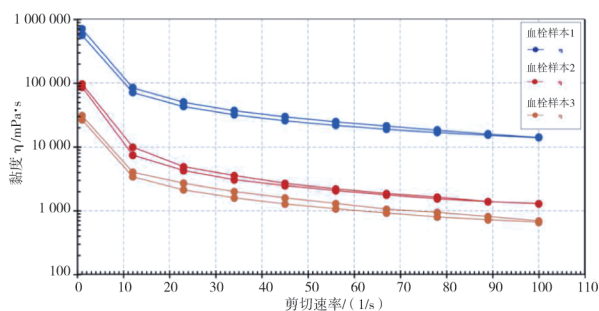


图3 温度-弹性模型曲线图

2.3 血栓流变曲线

血栓黏度随剪切速率变化曲线图,表现了血栓流变特性(图4)。血栓稳态和动态流变性检测结果表明,血栓黏度随剪切速率增大而减小,为假塑性流体典型特征,钙化和非钙化血栓黏度变化在剪切

速率 $0 \sim 10 \text{ s}^{-1}$ 过程中最剧烈,在剪切速率下降过程中钙化血栓黏度与血栓在剪切速率上升时黏度变化较小,表现出较好的恢复性,而非钙化血栓黏度在剪切速率上升和下降时有一些变化。剪切速率变化状态下,钙化血栓黏度变化差值小于非钙化血栓。



①钙化血栓;②非钙化血栓

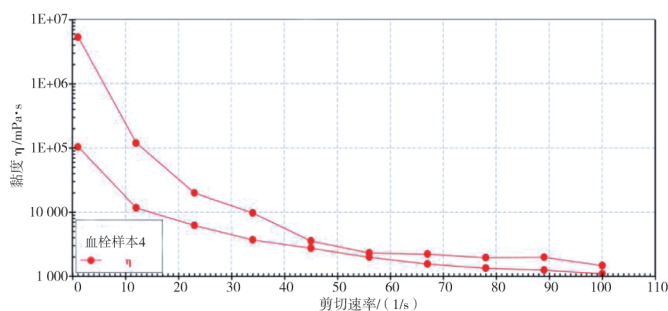


图4 剪切速率-黏度变化曲线图

3 讨论

目前,对血栓动态流变性研究很少。Rausch 等^[8]报道构建一早期微循环静脉血栓模型,但应用单轴拉伸试验获取血栓弹性极限、伸长率等拉伸属性。Di Martino 等^[9]对真实腔内血栓进行拉伸试验,

获得血栓弹性模量,并结合主动脉壁本构方程探讨了血栓对主动脉壁压力的影响。Tong 等^[10]对腹主动脉瘤腔内血栓进行双轴拉伸试验,获得血栓应力-应变关系。拉伸测试及弹性测试是人工操作,相对简单,相比动态旋转流变仪检测可能缺乏客观

性,后者更具客观性、准确性。

为了定量研究血栓流变特性,本研究将血栓黏度随剪切速率变化的实验数据输入 Matlab 拟合工具 CFtool,并分析曲线拟合结果,构建出临床真实血栓样本血栓剪切速率-黏度模型。基于本研究实验数据,患者 1、2 血栓样本初始动态模量相差较小,曲线起始位置相似,且黏度随剪切速率增加而变化趋势类似;患者 3 样本初始动态模量与患者 1、2 样本相差较多,但参数 b 与患者 1、2 样本相差较小,故曲线变化收敛趋势与患者 1、2 样本相似,表征钙化血栓黏度随剪切速率变化灵敏度存在一致性;但患者 4 非钙化血栓参数 b 与钙化血栓样本相差较多,剪切速率为 $0 \sim 20 \text{ s}^{-1}$ 。非钙化血栓黏度变化较小,随着剪切速率升高,非钙化血栓黏度变化较大,而钙化血栓变化曲线趋于平稳,钙化血栓与非钙化血栓存在明显差异。基于本研究基础,如果设计开发出一种新型传感器,能够准确地检测患者血栓黏度随剪切速率变化的灵敏度,即血栓参数 b ,模拟确定血栓黏度随剪切速率变化趋势,可以辅助临床医师判断血栓类型,从而采用不同的治疗方案。

总之,本研究应用旋转流变仪,以动态流变学方法完成真实血栓流变学参数检测。首先对血栓动态模量稳定性进行分析,钙化血栓和非钙化血栓在恒定温度 37°C ,动态模量稳定性有较明显差异。钙化血栓在不同时间点动态模量变化较小,非钙化血栓动态模量变化较大,钙化血栓和非钙化血栓一直表征固态性质。钙化血栓有稳定的固态属性,非钙化血栓在低频、高频具有较好的固态属性,在中频段状态变化剧烈。同时,获得血栓流变特征曲线和拟合曲线,能够初步判断是否为钙化血栓,为介入取栓器械选择提供了生物力学初步判断依据,为血栓物理建模提供了生物力学特性参数,具有一定的

参考价值。

[参 考 文 献]

- [1] 张琳,朱晓萍,刘贤亮,等.急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓流程优化的研究进展[J].中国护理管理,2017,17:265-270.
- [2] 王浩宇.介入手术中导管导丝的运动模拟方法研究[D].深圳:中国科学院深圳先进技术研究院,2014.
- [3] 王海龙,杜振宗.慢性肺动脉血栓栓塞动物模型的建立[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15:9360-9364.
- [4] 潘伟民,叶红华.冠状动脉血栓形成动物模型的建立[J].临床心血管病杂志,2000,16:318-320.
- [5] 司徒永立,陈耀哲,陈驹,等.一种简便直观的实验动物血栓动态观察方法研究[J].广东医学院学报,2015,33:405-409.
- [6] Slaboch CL, Alber MS, Rosen ED, et al. Mechano-rheological properties of the murine thrombus determined via nanoindentation and finite element modeling[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2012, 10: 75-86.
- [7] 罗中华.急性缺血性脑卒中介入取栓器血栓模型的机械特性比较[J].介入放射学杂志,2013,22:317-321.
- [8] Rausch MK, Humphrey JD. A microstructurally inspired damage model for early venous thrombus[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2015, 55: 12-20.
- [9] Di Martino E, Mantero S, Inzoli F, et al. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm in the presence of endoluminal thrombus: experimental characterisation and structural static computational analysis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1998, 15: 290-299.
- [10] Tong J, Cohnert T, Regitnig P, et al. Effects of age on the elastic properties of the intraluminal thrombus and the thrombus-covered wall in abdominal aortic aneurysms: biaxial extension behaviour and material modelling[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011, 42: 207-219.

(收稿日期:2017-12-21)

(本文编辑:边 伟)