

基于血流动力学的肝病与心脏功能关联机制的 实验研究*

白逃萍, 薛杰忠, 张季阳, 蒋文涛,
李忠友, 李亚兰, 魏 涵

(四川大学 力学科学与工程系, 生物力学工程重点实验室, 成都 610065)

摘要: 非酒精性脂肪肝在全球范围内正日益发展成为流行的慢性肝病, 尽管已有研究关注肝损伤与心脏功能障碍之间的关系, 但其具体的影响机制仍未被充分阐明, 血流动力学变化与心功能障碍联系紧密, 可能是其中的关键影响因素. 以心血管系统的构造及生理功能为依据, 搭建了体外模拟循环系统, 并模拟各血流动力学参数. 进行分组实验, 设定了健康、中度以及重度肝损伤这三种状态, 每组均获取实时的压力与流量数据. 结果表明, 随着肝损伤程度不断增加, 升主动脉以及肝动脉的压力有所升高, 在重度肝损伤的情况下, 升主动脉压力与肝动脉压力峰值分别提升了 25.7% 和 19.3%, 谷值分别提升了 49.7% 和 26.7%, 同时平均门静脉压力也出现了大幅上升. 肝损伤状态下, 血流会重新分配到动脉系统的其他分支, 管径较大的血管流量提升较大, 头臂动脉、右侧髂总动脉和右肾动脉的血流量分别提高约 15%、12% 和 28%. 肝动脉与门静脉的流量同步下降, 肝动脉流量对于总入肝流量的比例基本保持在 20%. 讨论说明, 肝损伤所产生的血流动力学环境变化为引发肝硬化心脏病等心功能障碍提供了相应依据, 并且与传统代谢异常理论存在一定的互补关系. 研究结果为理解肝脏损伤引发心功能变化提供了血流动力学证据, 有一定的临床指导意义.

关键词: 肝损伤; 心功能障碍; 血流动力学; 体外模拟循环系统

中图分类号: R318.01; O357 **文献标志码:** A **DOI:** 10.21656/1000-0887.460191

Experimental Study on the Association Mechanism Between Liver Disease and Cardiac Function Based on Hemodynamics

BAI Taoping, XUE Jiezhong, ZHANG Jiyang, JIANG Wentao,
LI Zhongyou, LI Yalan, WEI Han

(Department of Mechanics Science and Engineering, Sichuan University,
Sichuan Provincial Key Laboratory of Biomechanical Engineering, Chengdu 610065, P.R. China)

Abstract: The non-alcoholic fatty liver disease is increasingly becoming a prevalent chronic liver condition

* 收稿日期: 2025-10-23; 修订日期: 2026-05-18

基金项目: 国家自然科学基金(12472311); 四川省自然科学基金(2022D2X001)

作者简介: 白逃萍(1990—), 女, 副教授, 博士(E-mail: taoping_bai@163.com);

李亚兰(1973—), 女, 副教授, 博士(通信作者. E-mail: lylzx18@163.com);

魏涵(2003—), 男, 硕士(通信作者. E-mail: 3263719971@qq.com).

引用格式: 白逃萍, 薛杰忠, 张季阳, 蒋文涛, 李忠友, 李亚兰, 魏涵. 基于血流动力学的肝病与心脏功能关联机制的实验研究[J]. 应用数学和力学, 2026, 47(6): 787-798.

worldwide. Although previous studies have focused on the relationship between liver injury and cardiac dysfunction, the specific underlying mechanisms remain inadequately elucidated. Hemodynamic changes, which are closely linked to cardiac dysfunction, may be a key influencing factor. Based on the structure and physiological functions of the cardiovascular system, an in vitro simulated circulatory system was constructed to replicate various hemodynamic parameters. Grouped experiments were conducted, to simulating 3 states: healthy, moderate and severe liver injuries, with real-time pressure and flow data collected for each group. The results show that, as the liver injury degree increases, the pressure in the ascending aorta and hepatic artery will rise. In the case of severe liver injury, the peak pressures in the ascending aorta and hepatic artery will increase by 25.7% and 19.3%, respectively, while the trough pressures will increase by 49.7% and 26.7%, respectively. Additionally, the average portal vein pressure significantly increases. Under liver injury conditions, the blood flow will be redistributed to other branches of the arterial system, with larger-diameter vessels experiencing greater flow increases. The blood flow in the brachiocephalic artery, the right common iliac artery, and the right renal artery will increase by approximately 15%, 12%, and 28%, respectively. Meanwhile, the flow in the hepatic artery and portal vein will decrease simultaneously, with the proportion of the hepatic artery flow to the total liver inflow remaining essentially at 20%. The discussion indicates that, the hemodynamic environmental changes induced by liver injury provide a basis for the development of cardiac dysfunction, such as cirrhotic cardiomyopathy, and complement the traditional theory of metabolic abnormalities to some extent. The findings offer hemodynamic evidences for understanding how liver injury leads to changes in cardiac function and hold certain clinical significance.

Key words: liver injury; cardiac dysfunction; hemodynamics; in vitro simulated circulatory system

0 引 言

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)目前已然变成了一种在世界范围内流行的新兴病症。据估算,全球范围内患有NAFLD的人群比例大概是25%,而在中国这一比例约为30%^[1]。众多流行病学证据显示,NAFLD与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)之间有着较为紧密的关联性^[2]。在NAFLD患者当中,心血管疾病的患病率至少可达到40%^[3]。同时,有相关研究明确指出,在NAFLD患者里面,最为常见的死亡原因并非肝细胞癌或者终末期肝病,而是由NAFLD合并症所诱发的CVD^[4-5]。一项Meta分析还说明^[6],NAFLD患者出现心律失常的风险更高,其中覆盖房颤、QT间期延长、室性早搏或者房性早搏以及心脏传导阻滞等心功能障碍。Moller等^[7]指出,肝硬化致使血流动力学发生紊乱,这种紊乱不仅表现为门静脉高压及其引发的并发症,还涉及范围广泛的心血管系统重构,最终引发了以高动力循环综合征和肝硬化心肌病为特征的心功能障碍。NAFLD患者往往会呈现左心室壁增厚以及心肌细胞肥大的情况^[8]。Cong等^[1]开展了关于NAFLD对左室舒张功能影响的研究,借助超声心动图这种方式,针对非肥胖NAFLD患者组以及非NAFLD患者组也就是对照组的左心室结构与功能展开了对比,此研究把早期充盈波峰值速度(E)和心房收缩波峰值速度(A)的比值用来进行诊断分级,并且还探讨了 E 值和左室舒张功能障碍的情况。结果显示非肥胖NAFLD组的 E/A 较低,左室舒张末期内径也较小,非肥胖型NAFLD或许存在致使左室舒张功能障碍的风险^[9]。

血流动力学方面出现的变化跟心脏功能障碍的产生存在着紧密的关联,血流动力学对心脏的舒张功能以及收缩功能均会产生影响,在血管阻抗出现增加的情况下,脉搏波的反射会提前发生,主动脉收缩压也会随之增大,这种状况会造成心脏负荷的增加^[9-12]。血流动力学发生的变化是导致心脏功能障碍出现的诱发因素,同时也是心脏功能障碍所呈现出的病理结果。虽然当下存在诸多机制,都在试图把NAFLD与CVD等其他肝外疾病的产生以及进程关联起来,但是直到如今,并没有研究证据可说明两者之间存在明确的因果关系^[13]。本研究采用血流阻力升高作为肝损伤的模拟参数,是基于以下认识:NAFLD进展中,肝窦内皮细胞功能障碍、肝星状细胞活化、细胞外基质沉积、微循环结构改变等一系列病理过程,最终均表现为肝脏血管阻力的增加。阻力升高既是这些变化的综合结果,也是导致下游血流动力学紊乱的直接原因。因此,以阻力为控制

变量模拟肝损伤,可有效捕捉从病理变化到血流动力学响应的关键环节.为剖析肝损伤引发的血流动力学变化与心功能障碍之间的内在联系,以此来获取 NAFLD 与 CVD 之间更多的生理学机制.

1 材料和方法

肝脏是人体中最大的实体器官,拥有独特的双重血供系统,由肝动脉以及门静脉共同构建而成.肝动脉源自腹腔干动脉分支,其所占肝脏总血流量比例约为 20%.门静脉收集了来自胃肠道、脾脏等器官的静脉血,在肝脏血流量中占比约 80%,这两者的血液于肝血窦内混合,最后经由肝静脉汇入体循环.

门静脉输送了很大比例的肝脏血流,对肝脏的血流动力学至关重要.当患有酒精性肝硬化、病毒性肝炎等疾病时,门静脉的血流阻力增加,就可能造成窦型门静脉高压.在进行实验模拟时,除了考虑那些动脉血管外,还要加入门静脉血管模型,才能更好地反映不同程度肝脏损伤的影响.

1.1 血流动力学模拟

1.1.1 血管阻力

血管阻力可以作为血流动力学的基本要素之一,定量地将流量和压力联系起来.

通常将压力降 ΔP 与流体流量 Q 之比作为血管阻力,记为 R ,即

$$R = \frac{\Delta P}{Q}. \quad (1)$$

根据 Poiseuille 定律,可以得到在均匀刚性圆管中的定常层流中,流体流量与压力降之间的关系:

$$Q = \frac{\pi D^4 \Delta P}{8\mu L}, \quad (2)$$

式中, D 为细圆管半径, μ 为流体动力黏度, L 为管长.

对于毛细血管和微小动脉中的流动,可以近似看作满足 Poiseuille 定律适用条件.当利用式(2)来计算血液中流动阻力,可以得到

$$R = \frac{8\mu L}{\pi D^4}. \quad (3)$$

在人体血管中,毛细血管和微小动脉的直径较小.因此,对于整个循环系统,毛细血管和微小动脉提供了大部分的总血管阻力,称为动脉系统的外周阻力.

1.1.2 血管顺应性

在人体的整个血液循环系统当中,主动脉以及大动脉因为它们的管壁拥有一定程度的弹性,呈现出了血管顺应性,在维持动脉系统血流的稳定以及调节心脏射血过程当中压力起伏等生理调节方面,发挥着关键的作用.这些血管不仅可缓冲左心室收缩的时候所产生的脉动压力,还可以在心动周期之内储存或者释放一部分血液,让血流在整个循环过程中变得更加平稳且持续.

在左心室收缩的这个阶段,主动脉瓣会开启,一部分血液会直接流入外周动脉系统,而另外一部分血液,因为瞬时流动受到了限制,就被储存在主动脉以及大动脉当中,使得这些血管出现了可逆性的扩张现象.当进入舒张期的时候,主动脉瓣就会关闭,心脏也停止了射血,这个时候动脉壁的弹性会把之前暂时储存的血液继续向前推动到下游血管,以此来保证在心脏舒张的时候外周组织依旧可获得持续不断的血流量.

为了更准确地描述血管顺应性, Frank 模型被引入进来,其把大动脉简化成为一个弹性腔室,弹性腔的顺应性也就是 C 被定义成容积变化和压力变化的比值,具体就是

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}, \quad (4)$$

其中, ΔV 为腔室容积的变化量, ΔP 为相应的压力变化.

1.2 体外实验平台构建

根据心血管系统的主要生理特征参数,设计搭建了体外实验平台如图 1 所示,其主要覆盖脉动仿真系统、血液循环系统以及信号采集系统三个部分.

1.2.1 脉动仿真系统

脉动仿真系统是由蠕动泵、步进电机、硅胶囊以及 Arduino 控制板等多个组件组合而成的,其中蠕动泵与硅胶囊相互连接,以此来模拟左心室在收缩以及舒张阶段所呈现出的功能,硅胶囊内部配备有瓣膜式单向阀,这种单向阀可以有效地防止液体出现回流的情况,模拟出主动脉瓣的生理机制。

系统借助基于 Arduino 控制板所编写的程序,可较为精确地对步进电机的运转实施控制,当硅胶囊受到挤压的时候,液体会经由系统进行流动,在主动脉入口的位置形成与生理条件下相类似的脉动流,其中蠕动泵的流量被设置成 6 L/min ,此项设置是以人体处于静息状态时的正常心输出量当作生理基准^[14-15]。依据心动周期,对步进电机的运行参数给予控制,以此来模拟心脏的跳动节律,将心率设定为每分钟 88 次,并且心脏收缩期与舒张期的时长比例为 24 : 44,在每次心跳的时候,系统输出的血流量大约为 68 mL。

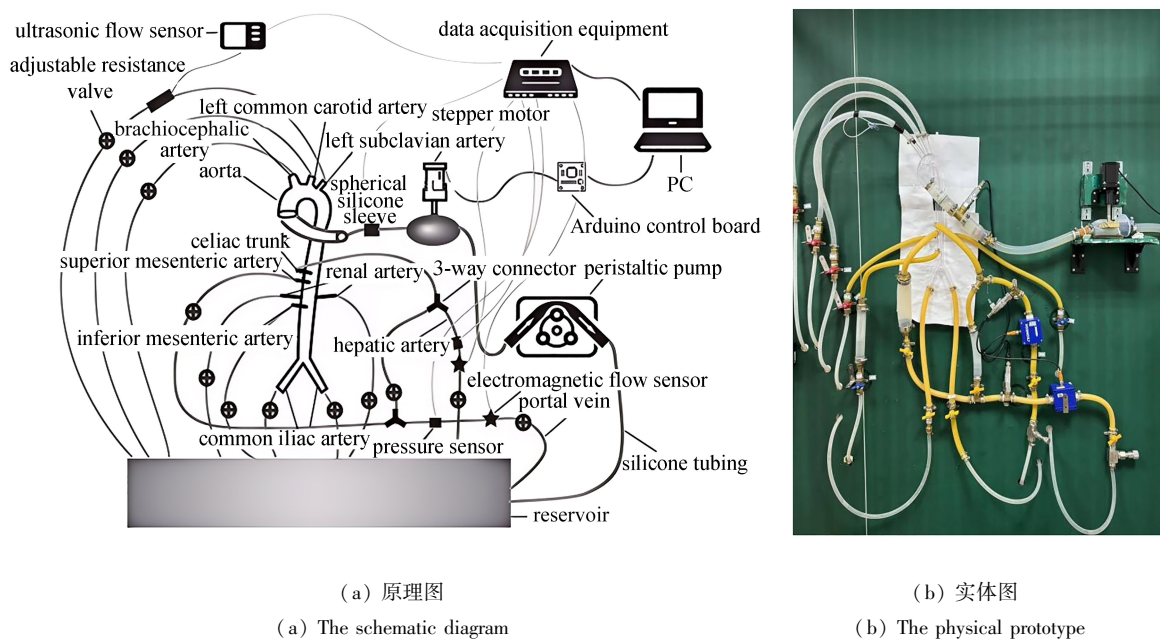


图 1 体外实验平台组成

Fig. 1 The composition of the in vitro experimental platform

1.2.2 循环系统

循环系统的主要组成部分包括主动脉模型、肝脏血管模型、血液(模拟液体)以及血管(硅胶管或橡胶管)。下文对循环系统组成部分展开具体分析。

① 主动脉模型

本研究采用的主动脉模型为理想动脉模型,基于三维立体进行构建,其尺寸数据参照 Xiao 等^[16]的研究。此主动脉模型包含主动脉部分以及多个分支动脉,主动脉部分由升主动脉起始,一直延伸到主动脉与髂动脉的分叉位置,分支动脉有头臂动脉、左颈总动脉、左锁骨下动脉、腹腔干动脉、肠系膜上动脉、肠系膜下动脉、左右肾动脉以及左右髂总动脉等。

② 肝脏血管模型

对肝脏双重血供系统的分析,设计了肝脏血管模型,可以很好地模拟门静脉与肝动脉两条主要供血路径,实现对肝脏正常生理条件下的血流动力学特性真实的反映。在模型构建中,利用三通连接管将腹腔干动脉划分为两支,一支为通向肝脏的肝动脉,另一支则供血于胃肠道与脾脏,从而将流向肝脏的动脉血液从腹腔干动脉中分离出来。

而至于门静脉的通路,是通过将肠系膜上静脉和脾静脉作为门静脉的主要分支,搭建门静脉模型。以这种方式,模拟了从小肠、大肠及脾脏回流的静脉血液经由门静脉进入肝脏,最终注入体静脉腔。

模型中的肝动脉则源于腹腔干动脉,为肝组织提供另一部分血液供应,同样汇入体静脉腔,完成血液循环。

③ 模拟液体

在体外模拟循环系统的实验当中,介质的选择对于实验效果而言有着比较关键的影响,人体循环系统里的生理液体虽是血液,然而血液在流动时,很容易跟实验装置里的玻璃或者金属材料产生接触,使得血细胞破损,面临着相对较高的实验风险。

在体外条件下,血液容易出现凝固的情况,引发管路堵塞,血样没办法重复使用,这也使得实验成本大幅增加,这些因素对其实验应用的可行性以及稳定性造成了严重限制。在实验设计阶段,水被用作替代流体,由于它的物理特性和血液相近,可达成对真实血流状态的近似模拟,成为当前较为常用的模拟介质之一^[17]。

水的流动性表现出色,容易进行操作与控制,可有效地再现血液于血管网络里的流动行为,降低了实验风险,达成对血流动力学过程安全且可重复的可靠模拟。

④ 体静脉腔

在体外模拟循环系统构建过程中,为切实有效模拟静脉系统的容量特性,特意设计了一个专门用于充当体静脉腔的储水箱。体静脉腔是循环管路中液体的储存部件,又有着较大的顺应性,可模拟真实静脉系统在循环稳态维持时所发挥的作用。

1.2.3 信号采集系统

信号采集系统主要是由高精度压力传感器(型号 SCYG314,赛恩诺测控科技有限公司,中国)、电磁流量计(型号 FMG71B, OMEGA Engineering, Inc., USA)、多功能数据采集卡(型号 USB3202N,阿尔泰科技公司,中国)以及计算机终端共同构成,其中高精度压力传感器承担着测量动脉和静脉血管中压力的任务,电磁流量计则专门用于精确测定管道里液体的流量,这两者输出的信号经过电路被传输到信号采集器,采集器会把数据传送到计算机上的采集软件里进行处理。为实现对血流动力学变化的全面监测,于 MCS 里设置了 3 个关键压力测量点,它们分别用于测量主动脉进口压力、肝动脉压力以及肝门静脉压力。电磁流量计布置于肝门静脉与肝动脉血管段当中,可对这些部位的血流量进行独立测量。

1.3 血流量分配

各动脉分支具体的流量分布情况呈现于表 1 之中,对腹腔干动脉通往肝动脉和其余分支(胃肠道、脾脏)的流量实施了合理分配,使得两者的比例达到 1 : 1,根据 Doppler 超声测量,健康成人腹腔干动脉血流量中,肝动脉占比约 40%~50%,脾动脉和胃左动脉等分支占其余部分^[18-19],因此 1 : 1 的比例(肝动脉占 50%)处于生理范围的上限,但仍属合理。借助这种方式保证在健康模拟状态下,肝动脉与门静脉的总入肝流量占比契合人体实际生理特征。

表 1 主要动脉分支的血流量分配比例

Table 1 Blood flow distribution ratios of major arterial branches

vessel name	diameter/mm	flow distribution ratio/%
ascending aorta (inlet)	30.5	100.0
brachiocephalic trunk	12.7	11.8
left common carotid artery	7.2	2.9
left subclavian artery	9.6	6.5
celiac trunk	8.9	15.0
superior mesenteric artery	7.5	13.7
inferior mesenteric artery	4.0	2.1
left renal artery	5.6	13.5
right renal artery	5.6	12.8
left common iliac artery	12.0	11.0
right common iliac artery	12.0	10.7

1.4 阻抗和顺应性的模拟方法

依据血流动力学理论,人体外周血管阻力主要由毛细血管以及小动脉来提供,精准再现其阻抗特性对于实验结果的生理相关性有着关键作用。基于此,在循环系统中设置了多个可调式阻力阀,借助调整阀门的开合程度,模拟正常状态时外周血管阻抗的特征。同时运用高精度调节阀,可灵活调节局部血管段的阻力水平,

模拟肝损伤状态下肝脏部位血管阻抗的变化情况,可调式阻力阀和高精度调节阀一同使用,可达成对全系统阻力梯度的动态控制,让体外平台拥有较强的适应性以及可调节性。

为模拟大动脉顺应性特性,系统选用了有柔性的硅胶管和橡胶管作为动脉血管替代结构,较大口径硅胶管在心脏脉动周期能响应压力变化,发生弹性形变,真实再现动脉壁扩张与回缩过程,可较好模拟真实动脉壁顺应性.此设计在血流过程中起缓冲作用,能减小瞬时压力波动,还可以把搏动流转化为相对平稳的连续流,符合实际动脉系统对血流调节生理特征。

1.5 分组

设定了三组实验条件,它们分别与健康生理状态、中度肝损伤状态以及重度肝损伤状态相对应.阻力设置的临床参考依据为:中度肝损伤对应门静脉压力梯度升至 10~15 mmHg(临床门静脉高压临界值),重度肝损伤对应门静脉压力>20 mmHg(失代偿期门静脉高压特征)^[20].实验中通过预实验标定阀门开度与阻力的关系,确保压力参数与上述临床范围一致.借助在肝动脉和门静脉通路各自布置两个高精度可调节阀,可独立操控两条供血路径的血流阻力,并且达成协同调节,以此模拟肝组织在不同损伤程度情形下的血管阻抗变化。

注 1 mmHg=133.322 Pa.

在第一组实验中,按照人体正常健康的血流动力学参数,去复现有典型特征的动脉压力波形以及流量情况,借此来验证所构建的体外模拟循环系统在再现健康状态时的可行性与准确性,同时可为后续病理状态的模拟提供可靠的参考基线。

第二组和第三组实验借助调控肝动脉和门静脉的血流阻力来分别模拟中度及重度肝组织损伤时的血管生理状态,对不同阻抗条件下的血流动力学响应展开分析,以此探讨肝损伤程度对于心脏功能变化所产生的影响,当阀门调节幅度较小,血流阻力稍有升高时,便可用于再现 NAFLD 中期即中度肝损伤阶段的血流动力学特征.而当调节阀大幅度收窄,阻力明显提升时,则对应模拟 NAFLD 发展至晚期的重度肝损伤状态。

借助体外实验平台,可呈现真实生理状况下人体的血流动力学环境,当周围血管阻抗出现变化时,会动态展示全身血流动力学的响应过程,达成对不同阶段肝损伤给心功能造成影响的评估。

2 结 果

2.1 健康生理状态模拟

模拟健康状态下的升主动脉、肝动脉血压波形图如图 2 所示。

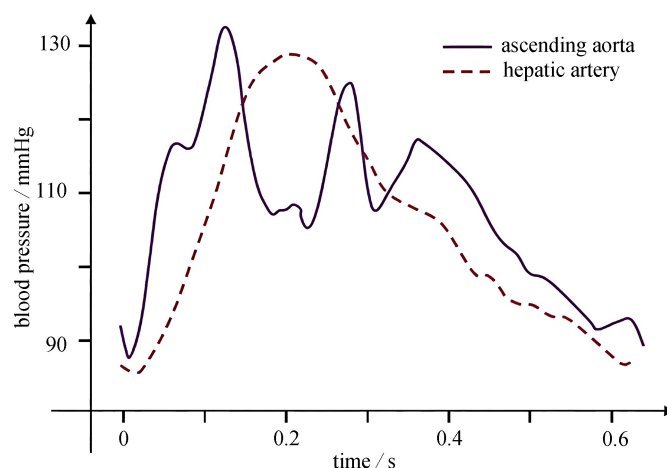


图 2 健康状态下的血压波形图

Fig. 2 Blood pressure waveforms under healthy conditions

由图 2 可知,升主动脉压力在心脏的快速射血期压力迅速上升至波峰,在舒张期压力逐渐下降,在整个心动周期中呈现出较多小波峰.虽然与正常生理波形相比,模拟的血压波形仍存在一定的差异,但与更为简

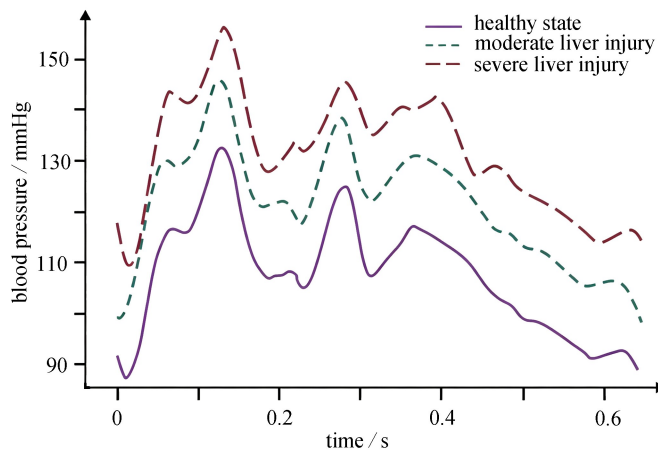
化的正弦血压波形相比,它仍更接近真实的生理波形^[21].与升主动脉相比,肝动脉距离心脏较远,血压波形较为平稳,压力曲线波动规律.主动脉压在 88~134 mmHg 范围内变化,计算得平均主动脉压约为 103 mmHg,收缩压、舒张压均在正常合理范围内(收缩压:90~139 mmHg;舒张压:60~89 mmHg).肝动脉压在 85~128 mmHg 范围内变化,比起主动脉压略有下降,符合人体正常生理状态.同时,测量得到健康状态下的体静脉压约为 8.7 mmHg.由以上数据可知,MCS 能反映动脉系统的周期性搏动特征,生动地模拟血液循环的动态过程,与真实生理系统有很好的相似性.

2.2 肝损伤状态模拟

2.2.1 肝损伤状态下的血压变化

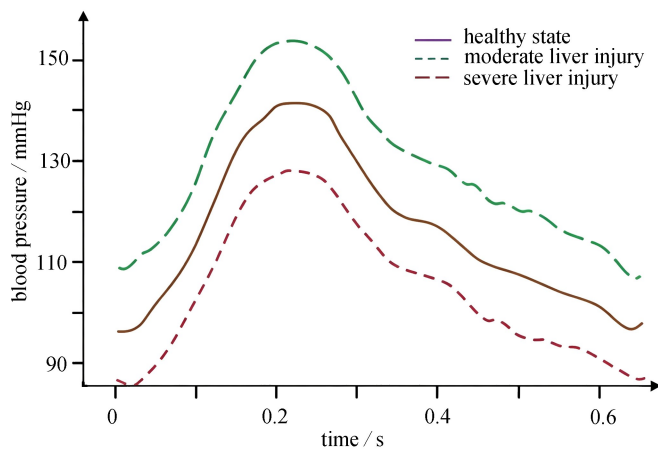
① 肝损伤下的升主动脉压力

图 3 呈现了健康生理状态以及中度、重度肝损伤状态下的升主动脉血压波形,从中可发现,随着肝损伤程度的提升,血压出现了较为突出的升高现象,在中度肝损伤之后,升主动脉的收缩压及舒张压分别是 147 mmHg 和 99 mmHg,相较于之前分别升高了 5.7%和 7.8%,处于 1 级高血压与 2 级高血压之间的临界状况.而在重度肝损伤之后,升主动脉的收缩压及舒张压分别为 152 mmHg 和 110 mmHg,较之前升高了 25.7%和 49.7%,处于 3 级高血压的状态.



(a) 升主动脉

(a) The ascending aorta



(b) 肝动脉

(b) The hepatic artery

图 3 肝损伤状态下的血压波形图

Fig. 3 Blood pressure waveforms under liver injury conditions

中度肝损伤时主动脉压力波形整体和健康生理状态相比差异较小,脉压差稍有提升,重度肝损伤时压力

波形起伏更大,呈现尖锐波形,心脏收缩期血压下降过程更缓慢,收缩压提升明显,健康状态波形更平滑,压力峰值适中,血流动力学特征稳定。

② 肝损伤下的肝动脉压力

肝动脉压力随着时间推移呈现出的变化趋势,不管是处于健康状态时,还是处于肝损伤状态时,肝动脉压力波形均呈现出较为突出的有特征性的动脉搏动,可看到稳定的收缩期波峰以及舒张期波谷。

处于健康状态之时,肝动脉波形相对平稳,其压力峰值大约为 129 mmHg,谷值约为 86 mmHg,呈现出良好的血流动力学状况;当中度肝损伤状态出现时,肝动脉压力整体向上移动,稍微高于健康组,压力峰值接近 141 mmHg,谷值处于 96 mmHg,分别升高了 9.3%和 11.6%,压力波动幅度也稍有上升,曲线相较于健康状态组更为陡峭,整体波动范围大致维持不变;而当处于重度肝损伤状态时,峰值上升至 154 mmHg 左右,谷值同样升高至 109 mmHg 左右,相较于健康状态分别升高了 19.3%和 26.7%,肝动脉压力升高程度比中度肝损伤状态下的更大。

在两种不同的肝损伤状态之下,压力峰值出现了提升的情况,而且这种提升相较于谷值而言更为明显,这一现象反映出在肝脏出现损伤的状况时,肝动脉针对心脏脉动血流所起到的缓冲作用呈现出减弱的态势。

③ 肝损伤下的门静脉压力

随着肝脏血流阻力的变化,平均门静脉压力也发生了较大幅度的改变,健康状态组的压力维持在 5 mmHg 左右的水平,中度肝损伤组的压力呈整体上升态势,平均维持在 36 mmHg 上下,这种压力情况超过临床门静脉高压诊断标准(>10 mmHg),与肝硬化患者门静脉压力范围(20~40 mmHg)相符^[20],处于肝硬化门静脉高压失代偿期^[20],重度肝损伤组的门静脉压力上升幅度更大,超过了 70 mmHg,这反映出更晚期的病理状态,与终末期肝病门静脉压力临床报道一致^[22]。

2.2.2 肝损伤状态下的流量变化

图 4 呈现出动脉系统各主要分支血流再分配的变化趋势,随着肝损伤程度不断加重,肝动脉以及门静脉区域的血流阻力渐渐上升,使得循环系统里血液流向其他主要动脉的比例明显增加。可以看出,像头臂动脉、髂总动脉和肾动脉这类管径较大的血管,其起初的血流量较高,对肝损伤后的阻抗升高反应更为显著,其分布比例会随着损伤程度的加大而增幅明显。

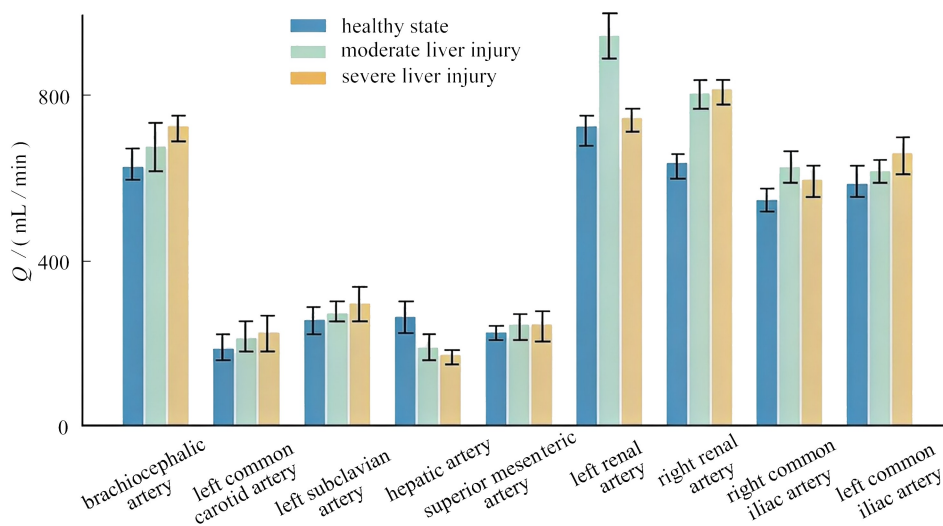


图 4 主要动脉分支血流再分配

Fig. 4 Blood flow redistributions in major arterial branches

特别注意到,在重度肝损伤情形下,头臂动脉、右侧髂总动脉和右肾动脉的血流量分别相较于健康状态提高了大约 15%、12%和 28%。这种血流再分配模式与肝硬化患者内脏血流增加的临床观察一致,后者表现为肠系膜上动脉、脾动脉等内脏血管血流量显著升高^[22]。而左颈总动脉与肠系膜下动脉等直径和健康状态下流量相对较小的分支,其血流量的变化也比较小。

从图 5 中可清晰地看出,总入肝血流量即门静脉流量与肝动脉流量的总和,会随着肝损伤程度的加重而出现明显降低的情况,在健康状态时其数值为 1.29 L/min,到了重度肝损伤状态就降至 0.95 L/min,降低幅度大约为 26%,其中门静脉血流量从健康状态下的 1.03 L/min 下降至重度肝损伤状态的 0.78 L/min,下降幅度达到 34%,而肝动脉血流量则从健康状态的 0.27 L/min 降低至重度肝损伤状态的 0.17 L/min,下降幅度为 24%。

还需注意的是,当同步增加门静脉与肝动脉血管的阻力时,血管阻力对流量也产生了较为相近的抑制作用,流量下降的趋势相似,具体表现为三种状态下肝动脉对于总入肝流量的贡献分别为 20.5%、16.9% 和 18.3%,流量比例基本维持在健康状态下的 20%,门静脉的贡献同样维持在 80%左右。

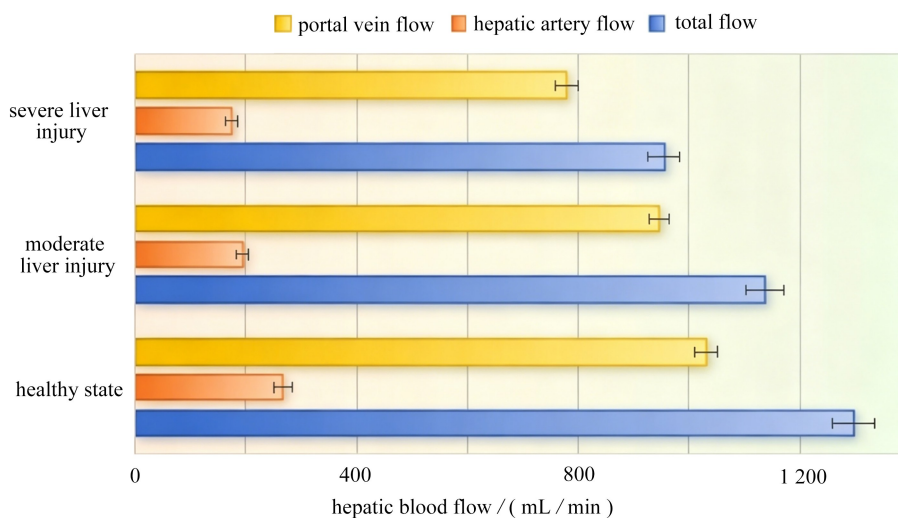


图 5 肝脏血流量变化

Fig. 5 Changes in hepatic blood flow

3 讨 论

本研究借助近似生理状态的体外模拟循环系统,于较短时间之内重建了肝损伤之后的心血管血流动力学变化进程,实验结果说明,随着肝脏血管阻力持续升高,主动脉压出现上升情况,在中度以及重度肝损伤之后呈现出高血压状态。

在这当中,舒张压升高的情况特别明显,肝损伤或许会致使心脏后负荷较大增加,加重心脏泵血的负担,肝动脉以及门静脉的压力也一同升高,使得肝脏静脉回流受到限制,心脏前负荷相对降低,前负荷不足以及后负荷过度共同发挥作用,有可能成为诱发心室重构的核心机制之一,为肝硬化心肌病的发生提供了实验方面的依据^[23]。本研究虽未直接测量心功能参数(如射血分数、舒张功能指标),但通过血流动力学变化间接揭示了心功能受损的机制:①升主动脉压力升高直接反映心脏后负荷增加,这是导致心室肥厚和舒张功能障碍的关键因素^[9];②门静脉压力大幅上升限制肝脏静脉回流,降低心脏前负荷,与肝硬化心肌病中前负荷储备下降的特征一致^[7];③血流向外周动脉再分配提示全身血管阻力重构,长期可导致容量超负荷和心室重构^[23]。已有临床研究证实,在肝硬化患者中,上述血流动力学异常与超声心动图检测的心肌肥厚、舒张功能减退显著相关^[7,23]。

动脉系统各主要分支血流的分配比例同样出现了变化,门静脉跟肝动脉的阻力有所增加,使得血液进入肝脏受到限制,致使血液更多地流向阻力较低的外周动脉分支,像头臂动脉、肾动脉以及髂总动脉,其血流量有十分突出的上升,肝脏损伤对局部血流有影响,同时也会给全身主要动脉血流格局带来连锁反应。内脏区域本身属于人体最大的血液储存库,在静息状态时大概有 50% 的血液储存在这个地方,而在中度、重度肝损伤的生理状况下,内脏区的血流比例升高,有可能引发局部血压异常、内脏充血,还会诱发器官功能紊乱甚至器质性病变,最终增加心血管事件的风险。

血流呈现出重分配的现象以及外周血管出现扩张的情况,二者共同构成了典型的“超动态循环”状态,这种状态主要有以下特征:心输出量有所升高、外周阻力出现下降以及动脉压力处于不稳定状态^[24],在临床领域,超动态循环在肝硬化以及门静脉高压患者中广泛存在,这反映出心脏长期处于容量超负荷与动脉阻力下降所形成的失衡状态,它是机体针对肝血流阻抗升高、动脉低灌注等状况的一种代偿机制。

心脏为了维持有效的灌注压,需要借助增加每搏输出量以及心率来进行被动适应,这种方式虽然可在短时间内维持系统性灌注,然而从长期来看,持续处于高输出状态会让心脏一直承受容量负荷,促使心室扩张、引发心肌重构,并且降低舒张顺应性,最终导致心功能出现障碍,容量负荷的改变也会对 Frank-Starling 机制造成扰乱,使得心肌对于血流波动的代偿能力有所下降。相较于代谢紊乱时出现的脂质沉积以及炎症反应,血流动力学紊乱更可对隐性的心功能储备丧失作出解释。

另外,动脉低灌注状况以及容量感受器活性降低,会促使肾素-血管紧张素-醛固酮系统、抗利尿激素分泌增加,引发钠水潴留,使得血容量升高,加重心脏后负荷;交感神经系统的兴奋以及炎症因子持续处于较高水平,会加剧心肌细胞凋亡与纤维化过程,致使舒张功能受到损害,心室顺应性降低,最终导致心功能失代偿^[25]。

综合考虑各方面因素来看,肝损伤会引发一系列较为复杂的血流动力学重构情况,这对心功能状态产生了一定影响,并且这种损害的程度和肝脏病变的严重程度呈现出正相关的关系,在临床实践当中,应当重视对肝损伤患者血液循环状态的评估工作。

当前存在的众多代谢理论大多将重点集中在非酒精性脂肪性肝病患者体内胰岛素抵抗、脂毒性以及慢性低度炎症对心肌细胞造成损伤等方面,然而却忽略了血流动力学所产生的作用。在本研究中,借助体外 MCS 实验得以揭示,肝损伤会致使动脉血压出现上升,同时心脏的后负荷会有十分突出的增加,前负荷降低,并且血液会出现向外周动脉分支重新分布的现象。这些力学方面的改变可独立于代谢因素之外,直接导致心脏负担加剧,使得心脏处于容量超负荷的状态,并且会借助心肌细胞的机械牵拉以及应激信号来推动心肌重构。

血流动力学出现异常时,会促使肝内炎症因子以及微生物产物向外溢出,使系统性炎症以及肺动脉血管扩张的情况加剧,相反代谢紊乱引发的内皮功能障碍,同样可让动静脉分流以及低灌注状态扩大,二者共同发挥作用,对代谢与血流产生了双重影响,这便从一定程度上解释了在传统风险因子并不十分突出的瘦型群体中,也会出现心功能障碍的现象。

总之,本研究弥补了传统代谢理论存在的不足之处,在非酒精性脂肪性肝病与心功能障碍的多因素病理框架里,血流动力学改变可作为直接的致病机制,并可与代谢紊乱相互协同,放大心脏损伤的程度,为综合干预提供了全新的靶点。

本研究采用阻力升高模拟肝损伤,是一种简化处理,未区分不同病因(酒精性、病毒性、脂肪性肝病)导致的血流动力学差异。临床上,不同病因的肝损伤可能呈现不同的血流动力学特征:酒精性肝病常伴高动力循环状态,病毒性肝炎可能以窦周纤维化为主,而 NAFLD 早期可能以微循环功能障碍为特征^[22]。未来研究应针对不同病因建立特异性阻力模型,或结合临床数据开展病因分层分析,以更精准地揭示肝损伤与心功能障碍的关系。

本研究存在以下局限性:① 介质选择方面,采用水作为血液替代介质(黏度约 1 cP),低于全血黏度(3~4 cP),可能导致模拟的外周阻力低于生理实际,但本研究聚焦于血流分配比例和压力变化的趋势性规律,因此黏度差异对主要结论的影响有限^[17]。未来研究可采用甘油-水混合物等增稠剂调节黏度,以更接近血液的流变特性。② 血管材料方面,选用硅胶管和橡胶管模拟动脉顺应性,虽能再现动脉壁的弹性形变,但缺乏真实血管的生物活性(如内皮细胞调节功能)和精确的黏弹性特征,可能影响对血管舒缩功能、长期适应性变化等的模拟^[20]。③ 阻力调节方面,采用阀门模拟外周血管阻力是一种静态、被动的方法,未能反映真实血管系统中神经反射(如压力感受器)、激素调节(如 RAAS 系统激活)、局部代谢(如腺苷介导的血管舒张)等动态调节机制^[24]。这些主动调节过程在肝损伤慢性进展中可能发挥重要代偿作用,影响血流动力学变化的长期轨迹。因此,本模型更适用于模拟急性阻力变化或慢性进程中的阶段性特征,而对长期适应性变化的预

测能力有限。④长期适应性机制方面,本实验模拟的是急性阻力变化(每组实验稳定后采集数据约 30 分钟),未能反映慢性进程中血管重构(如动脉壁增厚、顺应性下降)、心肌适应性变化(如心室肥厚、舒张功能减退)及其对血流动力学的反作用^[25]。临床肝损伤常历经数年甚至数十年的缓慢进展,其间心脏和血管系统持续适应并发生结构重塑,反过来又影响血流动力学状态。因此,本研究结果应理解为肝损伤启动阶段的血流动力学变化,为后续慢性适应性研究提供基础。

本研究采用体外实验方法,直接测量压力、流量等参数,具有直观、真实反映复杂几何和材料非线性的优势。但数值模拟可作为重要补充:通过建立零维集中参数模型,可系统分析不同阻力参数下的血流分配规律,我们另一项直接的数值结果显示^[26],压力变化趋势与实验结果定性一致,支持本研究结论的稳健性,并与实验结果交叉验证。

4 结 论

本文构建的体外模拟循环系统,成功模拟了肝损伤下的血流动力学改变。实验显示,该系统能再现血压波动与血液循环过程,与真实生理系统高度相似。

在肝损伤状态下,升主动脉与肝动脉的压力峰值和谷值均显著提升,且峰值提升更为明显。重度损伤时,升主动脉波形更为尖锐,心脏收缩期血压下降减缓,收缩压显著升高;平均门静脉压力大幅上升,可能超过门静脉高压临界值。

肝损伤还引起血流量重新分配:头臂动脉、髂总动脉和肾动脉等大管径动脉的血流比例随损伤加重明显上升,而流量较小的分支变化不大。肝脏血管阻力对自身流量产生相近抑制,肝动脉与门静脉流量同步下降,但入肝总流量分配比例基本不变。

实验结果为血流动力学异常引发肝硬化心肌病等心功能障碍提供了血流动力学依据,表明血流动力学异常本身可能是心肌损伤的关键因素之一。血流重分配引发的失衡可导致心肌重构,并与代谢紊乱协同作用,进而引起心功能失代偿,弥补了传统代谢理论的不足。

本研究揭示的血流动力学与心功能变化的关联,为临床术前评估与药物干预提供了理论基础。未来模型可选用更贴近生理特性的血管材料以改善顺应性,引入仿神经调控单元再现动态反馈,模拟长期血管变化,还可结合数值仿真与体外实验,更精确模拟肝损伤对心功能的整体影响过程。

参考文献(References):

- [1] CONG F, ZHU L, DENG L, et al. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease and left ventricular diastolic dysfunction in non-obese adults: a cross-sectional study[J]. *BMC Gastroenterology*, 2023, **23**(1): 90.
- [2] WIJARNPREECHA K, ABY E S, AHMED A, et al. Evaluation and management of extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2021, **27**(2): 221-235.
- [3] DUELL P B, WELTY F K, MILLER M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American heart association[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2022, **42**(6): e168-e185.
- [4] 许耀珑, 赵佳欣, 杨立刚. 非酒精性脂肪性肝病流行现状及危险因素研究进展[J]. 中国全科医学, 2024, **27**(30): 3825-3834. (XU Yaolong, ZHAO Jiaxin, YANG Ligang. Epidemic status and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Chinese General Practice*, 2024, **27**(30): 3825-3834. (in Chinese))
- [5] LUO J, XU L, LI J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2015, **27**(3): 193-199.
- [6] GONG H, LIU X, CHENG F. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiac arrhythmia: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Journal of International Medical Research*, 2021, **49**(9): 3000605211047074.
- [7] MØLLER S, HENRIKSEN J H. Cardiovascular complications of cirrhosis[J]. *Gut*, 2008, **57**: 268-278.
- [8] HALLSWORTH K, HOLLINGSWORTH K G, THOMA C, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Journal of Hepatology*, 2013, **58**(4): 757-762.

- [9] YANO M, KOHNO M, KOBAYASHI S, et al. Influence of timing and magnitude of arterial wave reflection on left ventricular relaxation[J]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2001, **280**(4): H1846-H1852.
- [10] LATHAM R D, WESTERHOF N, SIPKEMA P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures[J]. *Circulation*, 1985, **72**(6): 1257-1269.
- [11] GUROVICH A N, NICHOLS WW, BRAITH R W, et al. Patients with refractory angina have increased aortic wave reflection and wasted left ventricular pressure energy[J]. *Artery Research*, 2014, **8**(1): 9-15.
- [12] QUAIL M A, SHORT R, PANDYA B, et al. Abnormal wave reflections and left ventricular hypertrophy late after coarctation of the aorta repair[J]. *Hypertension*, 2017, **69**(3): 501-509.
- [13] ADAMS L A, ANSTEE Q M, TILG H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases[J]. *Gut*, 2017, **66**(6): 1138-1153.
- [14] MATTHYS K S, ALASTRUEY J, PEIRÓ J, et al. Pulse wave propagation in a model human arterial network: assessment of 1-D numerical simulations against in vitro measurements[J]. *Journal of Biomechanics*, 2007, **40**(15): 3476-3486.
- [15] REZAIENIA M A, PAUL G, AVITAL E J, et al. In-vitro investigation of the hemodynamic responses of the cerebral, coronary and renal circulations with a rotary blood pump installed in the descending aorta[J]. *Medical Engineering & Physics*, 2017, **40**: 2-10.
- [16] XIAO N, ALASTRUEY J, ALBERTO FIGUEROA C. A systematic comparison between 1-D and 3-D hemodynamics in compliant arterial models[J]. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 2014, **30**(2): 204-231.
- [17] CHEN D, LIANG S, LI Z, et al. A mock circulation loop for in vitro hemodynamic evaluation of aorta: application in aortic dissection[J]. *Journal of Endovascular Therapy*, 2022, **29**(1): 132-142.
- [18] ERDOGAN D, BUSCH O R, VAN DELDEN O M, et al. Splenic artery Doppler waveform pattern in patients with cirrhosis and portal hypertension.[J]. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2006, **25**(4): 453-459.
- [19] NAKAMURA M, KIDO M, TANIGAWA N, et al. Ultrasonographic assessment of hepatic artery and portal vein hemodynamics in healthy adults. [J]. *Journal of Medical Ultrasonics*, 2019, **46**(3): 321-328.
- [20] 中国门静脉高压联盟, 中华医学会消化病学分会微创介入协作组. 中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识(2023版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, **103**(48): 3885-3895. (Chinese Portal Hypertension Alliance (CHESS), Minimally Invasive Intervention Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus on clinical application of hepatic venous pressure gradient in China (2023 edition) [J]. *National Medical Journal of China*, 2023, **103**(48): 3885-3895. (in Chinese))
- [21] WANG Y, SHEN P, ZHENG M, et al. Influence of impeller speed patterns on hemodynamic characteristics and hemolysis of the blood pump[J]. *Applied Sciences*, 2019, **9**(21): 4689.
- [22] IWAKIRI Y, TREBICKA J. Pathophysiology and management of portal hypertension[J]. *Clinical Liver Disease*, 2021, **17**(3): 145-150.
- [23] YUMUSAK O, DOULBERIS M. Update on cirrhotic cardiomyopathy: from etiopathogenesis to treatment[J]. *Annals of Gastroenterology*, 2024, **37**: 1-11.
- [24] FEDE G, PRIVITERA G, TOMASELLI T, et al. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis[J]. *Annals of Gastroenterology*, 2014, **27**: 1-10.
- [25] MØLLER S, HENRIKSEN J H. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease[J]. *Heart*, 2002, **87**(1): 9-15.
- [26] ZHANG J, LI Z, FENG L, et al. Hemodynamic impact of acute liver injury on cardiac function: an in silico study via a closed-loop cardiovascular model[J]. *PLoS Computational Biology*, 2026, **22**(2): e1014006.