

文章编号: 1004-7220(2022)04-0699-07

基于新型磁悬浮 Taylor-Couette 血液剪切平台 研究 VWF 损伤规律

陆 斌, 张柳笛*, 梅 旭, 尹成科, 蒋秋波, 邝娜娜, 吴 鹏*
(苏州大学 机电工程学院, 人工器官研究所, 江苏 苏州 215021)

摘要:目的 基于新型磁悬浮 Taylor-Couette 血液剪切装置研究血管性血友病因子(von Willebrand Factor, VWF)的损伤规律。方法 设计磁悬浮 Taylor-Couette 血液剪切装置,并搭建血液剪切平台;使用猪血在稳定层流状态下进行 1 h 循环测试;通过免疫蛋白印迹法和酶联免疫反应分析样品,评估血液 VWF 损伤。结果 随着暴露时间或剪切应力的增加,与初始样品相比,有大量高分子量 VWF 多聚体降解为低分子量 VWF,减少率最高可达 56.9%。当剪切应力从 18 Pa 增加到 55 Pa 时,VWF 活性与 VWF 抗原比值从 45.7%降低到 32.8%。结论 VWF 损伤主要表现为高分子量 VWF 减少和 VWF 活性降低,VWF 总含量并未产生明显变化。该新型磁悬浮 Taylor-Couette 血液剪切装置能够定量控制相关参数(暴露时间和剪切应力),用于体外血液损伤研究,从而为体外膜肺氧合器和血泵的设计与优化提供参考。

关键词: 血液剪切装置; 循环回路; 血管性血友病因子; 暴露时间; 剪切应力

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.04.019

VWF Damage Based on Novel Maglev Taylor-Couette Blood-Shearing Circulation Platform

LU Bin, ZHANG Liudi*, MEI Xu, YIN Chengke, JIANG Qiubo, HUAN Nana, WU Peng*
(Laboratory of Artificial Organ Technology, School of Mechanical and Electrical Engineering, Soochow University, Suzhou 215021, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To study von Willebrand factor (VWF) damage based on a novel Maglev Taylor-Couette blood-shearing device. **Methods** The magnetic levitation (maglev) Taylor-Couette blood-shearing device was designed, and the blood-shearing platform was built. Fresh porcine blood was tested in circulation loop for 1 hour at laminar flow state. VWF damage was assessed by analyzing sample through Western blot and enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** With the increase of exposure time and shear stress, a large number of high molecular weight VWF multimers were degraded into low molecular weight VWF. The maximum rate of degradation was 56.9%. When the shear stress increased from 18 Pa to 55 Pa, the ratio of VWF-Rco to VWF-Ag decreased from 45.7% to 32.8%. **Conclusions** Compared with initial sample, the VWF damage was mainly manifested by the decrease of high molecular weight VWF and the decrease of VWF activity, and VWF-Ag did not change significantly. The novel maglev Taylor-Couette blood-shearing device can quantitatively control the

收稿日期:2021-09-29; 修回日期:2021-11-05

基金项目:国家自然科学基金项目(12072216,31700817),江苏省自然科学基金项目(BK20170352),国家自然科学基金中德科学中心合作与交流项目(M-0231)

通信作者:张柳笛,讲师,E-mail:liudi@suda.edu.cn;吴鹏,副教授,E-mail:pwu@suda.edu.cn

* 为共同通信作者

flow parameters (exposure time and shear stress), and be used for blood damage research *in vitro*, thus providing references for the design and optimization of extracorporeal membrane oxygenation and blood pump.

Key words: blood-shearing device; circulation loop; von Willebrand factor (VWF); exposure time; shear stress

心肺衰竭已经成为重症监护室的焦点问题之一,机械循环支持装置是治疗心肺衰竭的有效方法^[1-3]。左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)作为晚期心衰患者重要的治疗手段之一,在临床上的应用逐年增加^[4]。在感染新冠病毒的患者中,急性呼吸窘迫综合征的重症患者需要体外膜肺氧合器(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的支持^[5]。然而,患者在使用ECMO或LVAD后可能会导致获得性血管性血友病综合征,造成严重的消化道内出血^[6]。研究表明,在ECMO或LVAD内部的非生理性剪切应力和长暴露时间导致的高分子量(high molecular weight, HMW)血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)降解是AVWS的主要诱因^[7]。VWF是一种由内皮细胞和巨核细胞合成分泌的大型多聚糖蛋白,在血管损伤部位或高剪切力区域对于血小板的黏附、聚集止血非常重要^[8]。但是,目前关于VWF损伤的完整机制尚不清楚,缺乏评价标准,故亟须搭建可靠的实验平台进行研究。

与体内实验相比,体外实验可以作为一种简便有效的方式来探索血液损伤机制^[9-10]。研究者们设计了不同种类的血液剪切装置来探究血液成分的损伤问题,如锥板型血液剪切装置、涡旋振荡器血液剪切装置和Taylor-Couette血液剪切装置等^[11-16]。与其他装置相比,Taylor-Couette血液剪切装置产生的剪切应力分布均匀,可控范围广,可以满足不同剪切应力水平下血液损伤规律的研究需求。传统的机械密封式Taylor-Couette血液剪切装置在其转子的机械结构处会对血液造成不可避免的额外损伤。近年来,美国马里兰大学的研究者基于雅培公司CentriMag离心式血泵设计改装了磁悬浮Taylor-Couette血液剪切装置^[17]。与以往的机械密封结构相比,磁悬浮结构不存在密封结构导致的额外损伤问题,具有实验误差小、操作便捷等优势。目前研究多基于血液单次流过剪切装置时瞬时暴露的损伤规律,而血泵的真实工作状态是血液瞬时且循环地暴露在高剪切应力下。因此,本研究设计以新型

磁悬浮Taylor-Couette血液剪切装置为基础的体外血液循环剪切实验平台,对VWF损伤规律进行定量研究,为ECMO、LVAD等产品的设计与优化提供参考。

1 材料和方法

1.1 实验设备

1.1.1 血液剪切装置 采用的磁悬浮Taylor-Couette装置如图1(a)所示。此血液剪切装置基于本课题组发展的磁悬浮离心式血泵^[18]改造而成,且具有进出口平行的特征。以往研究中,磁悬浮Taylor-Couette血液剪切装置的进出口普遍采用上进侧出的形式,容易导致部分血液从入口流入后未受到充分剪切直接流向出口的问题,从而造成一定的实验误差。因此,本研究采用侧进侧出的形式,且入口与出口在不同高度,使流道内血液会在经过充分剪切后流出。装置中磁悬浮转子和外壳间形成的环形间隙为0.3 mm,高度为5.5 mm[见图1(b)]。可以通过调节磁悬浮转子转速(500~1 500 r/min)定量控制剪切应力,其大小与转子转速呈正相关关系。当血液流经狭窄的间隙时,旋转的转子会驱使血液流动。黏性流体在两个相对旋转圆柱体之间的间隙内螺旋流动的状态称为螺旋泊肃叶流或者泰勒-库特-泊肃叶流(Taylor-Couette-Poiseuille flow, TCPF),其流动状态取决于泰勒数与雷诺数:

$$Re = \frac{\rho \bar{v} L}{\mu} = \frac{\rho \omega R l}{\mu} \quad (1)$$

$$Ta = \left(\frac{\rho \omega}{\mu} \right)^2 R l^3 \quad (2)$$

式中:Re为雷诺数;Ta为泰勒数; ρ 为血液密度; \bar{v} 为流场的特征速度; L 为流场的特征长度; ω 为转子的旋转速度; R 为剪切部分转子的半径; l 为狭窄剪切间隙的宽度; μ 为血液的动力黏度。

根据式(1)、(2)计算,在最大转速条件下 $Re = 427 < 2\ 300$, $Ta = 1\ 697 < 1\ 708$ 。因此,在所有实验条件下,窄间隙区域内的流动是稳定的层流状态。剪

切应力和暴露时间表达式为:

$$\tau = \mu \frac{\omega R}{l} \quad (3)$$

$$t = \frac{L_g A}{Q} \quad (4)$$

式中: τ 为剪切应力; t 为暴露时间; L_g 为窄间隙长度; A 为窄间隙横截面积; Q 为流量。

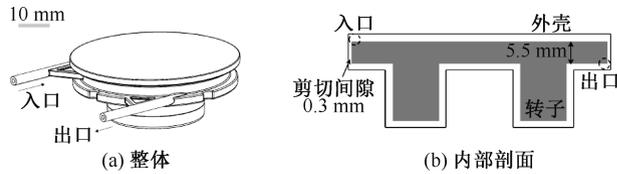


图1 磁悬浮 Taylor-Couette 血液剪切装置

Fig. 1 Magnetic levitation Taylor-Couette blood-shearing device (a) Overall sketch, (b) Inner section

采用计算流体动力学 (computational fluid dynamics, CFD) 方法对改造的磁悬浮 Taylor-Couette 装置进行相关血流参数计算。本文使用 Fluent Meshing (ANSYS 公司, 美国) 对磁悬浮 Taylor-Couette 血液剪切装置流场进行网格划分, 生成四面体网格, 网格数为 832×10^4 。对狭窄剪切间隙内的网格进行局部加密, 保证间隙内至少 10 层网格且无量纲壁面距离 y_+ 保持在 2 之内。采用 Fluent 进行 CFD 模拟时, 将血液视为不可压缩牛顿流体, 动力黏度为 $3.5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, 密度为 $1\,056 \text{ kg/m}^3$ 。根据最大转速 ($1\,500 \text{ r/min}$) 时的 $Re = 427$, $Ta = 1\,697$, 故确定采用层流模型求解。以质量流量入口和压力出口为边界条件。动量方程采用二阶迎风空间离散格式, 求解方法为 SIMPLE 算法, 收敛标准设置为计算残差低于 1×10^{-5} 。以 $1\,500 \text{ r/min}$ 工况为例, 由内部剪切应力仿真结果可知, 狭窄间隙内血液流动状态稳定, 其产生的剪切应力略大于 50 Pa , 符合式 (3) 计算的结果 ($\tau = 55 \text{ Pa}$)。此外, 还可以观察到除狭窄间隙以外的区域剪切应力水平普遍较低 (见图 2)。

1.1.2 体外血液剪切回路 实验平台为该装置与血袋相连组成的体外血液剪切回路 (见图 3)。实验前, 使用生理盐水润洗回路, 然后注入总体积为 $(150 \pm 10) \text{ mL}$ 新鲜猪血, 并将回路中气泡排净, 使用超声流量计 (T410, Transonic Systems 公司, 美国) 实时监测回路流量。实验中, 通过调节阻力阀控制在不同转子转速下回路中流量 [$Q = (0.30 \pm 0.01) \text{ L/min}$]。

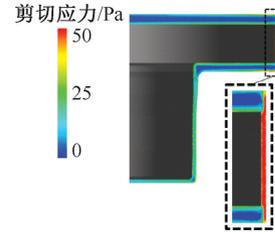


图2 1 500 r/min 工况下装置内部剪切应力分布
Fig. 2 Shear stress distributions inside the device at rotor speed of 1 500 r/min

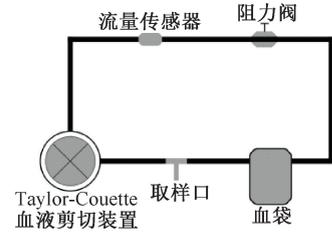


图3 体外血液剪切回路示意图

Fig. 3 Schematic diagram of *in vitro* blood-shearing loop

1.2 实验操作

1.2.1 实验血液与样品采集 本实验所用猪血来自健康的太湖白猪, 重量为 $45 \sim 55 \text{ kg}$ 。采血前供体猪需禁食 12 h , 采血时通过动脉穿刺技术, 将猪血采集到血袋中。血袋中 0.4% 肝素钠抗凝剂与血液以 $1:20$ 比例并充分混匀, 保证活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 大于 300 s 。采集的血液在实验之前需要先用 $74 \mu\text{m}$ 滤网过滤, 去除血液中的微粒与血栓等杂质。全部实验用血均取自苏州大学实验动物中心, 取血过程由专业人员操作, 已通过苏州大学动物实验伦理审查。为了研究剪切应力和暴露时间对 VWF 损伤的影响, 将血液在 3 组剪切应力 ($18, 37, 55 \text{ Pa}$) 下分别在剪切回路中循环, 并于 $0, 10, 20, 30, 40, 50$ 和 60 min 时刻在出口处取样, 详细实验参数组合如表 1 所示。将取出的样品在 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 以 $1\,500 g$ 离心 10 min , 取上层血浆冷冻保存以备后续实验使用。

表1 体外血液剪切实验参数

Tab. 1 Blood-shearing parameters of this study

实验组	转子转速/($\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$)	剪切应力/Pa
a	5 00	18
b	1 000	37
c	1 500	55

1.2.2 VWF 多聚体分子量分析 将收集的上层血浆解冻后进行免疫印迹实验。整个过程包括电泳、转印、免疫反应和显色4个步骤^[19]。然后通过 Image J 软件处理胶片上的 VWF 条带图像,选取 HMW-VWF 段和 LMW-VWF 段,获取每个样品对应的灰度值。高分子量部分 HMW-VWF 的损失率和低分子量部分 LMW-VWF 的增加率分别表示为:

$$\text{HMW-VWF 损失率} = \frac{H_{\text{sample}} - H_{\text{control}}}{H_{\text{control}}} \quad (5)$$

$$\text{LMW-VWF 增加率} = \frac{L_{\text{sample}} - L_{\text{control}}}{L_{\text{control}}} \quad (6)$$

式中: H_{sample} 、 H_{control} 分别为实验样品、初始样品中高分子量部分对应的条带灰度值; L_{sample} 、 L_{control} 分别为实验样品、初始样品中低分子量部分对应的条带灰度值。

1.2.3 VWF 抗原以及活性分析 本文将 VWF 抗原含量(VWF antigen, VWF-Ag)和 VWF 瑞斯托霉素辅因子活性(VWF ristocetin cofactor activity, VWF-Rco)作为定量分析血浆中 VWF 水平的指标。其中, VWF-Ag 用于测定血浆中 VWF 蛋白的总体水平, VWF-Rco 用于测定血浆在瑞斯托霉素内凝聚血小板的能力即表征 VWF 的活性,两者均由酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测量,分别采用 VWF-Ag ELISA 检测试剂盒和 VWF-Rco ELISA 检测试剂盒(上海远慕生物科技有限公司)。ELISA 测试流程包括如下4个步骤:孵育样品、添加辣根过氧化物酶、添加显色底物以及添加终止液。完成4个步骤后,使用酶标仪以450 nm 波长读取各个样品的吸光度^[20]。根据标准液浓度和吸光度,用 ELISAcac 软件计算标准曲线,然后根据标准曲线分别计算待测样本中的 VWF-Ag 和 VWF-Rco。

1.3 数据分析

通过对不同转子转速的重复测试,获得3组有效的测量值。使用数据分析软件 Origin 计算平均值和标准偏差。使用 t 检验进行统计分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VWF 分子量分析

VWF 多聚体分子量分析需要计算各个时段样品的 VWF 条带灰度值,以 1 500 r/min 为例,免疫印迹法获得的各个时刻 VWF 条带如图 4 所示,虚线

框选中的部分分别表示 HMW-VWF 和 LMW-VWF。可以很明显观察到, HMW 区域条带灰度值随着暴露时间的增加而减少, LMW 区域条带灰度值情况则与之相反。

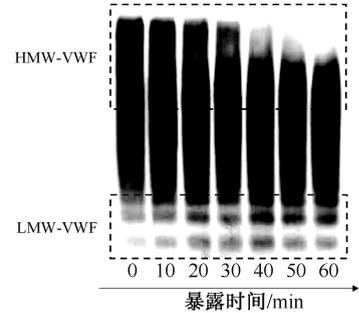


图4 1 500 r/min 工况下 VWF 多聚体图像

Fig. 4 Image of VWF multimers at rotor speed of 1 500 r/min

通过各个时刻样品值与初始样品值比较,得到 HMW-VWF 的损失率和 LMW-VWF 的增加率,根据式(5)和(6)进行计算。结果表明,在3种转速下,随着回路中血液样品暴露时间的增加, HMW-VWF 的损失率呈不断增大的趋势,且在 10~20 min 时间段内增长最快。但是 LMW-VWF 的增加率则呈现先增加后减少的状态,其增加率在 40 min 时达到最大值。此外,随着转子转速增加, HMW-VWF 的损失率在各个时刻都呈显著增大趋势 ($P < 0.05$), LMW-VWF 的增加率在转速 500、1 000 r/min 下无明显差异 ($P > 0.05$)。在转速增大到 1 500 r/min 时,各时刻 LMW-VWF 增加率均出现显著增大的状况 ($P < 0.05$),见图 5。

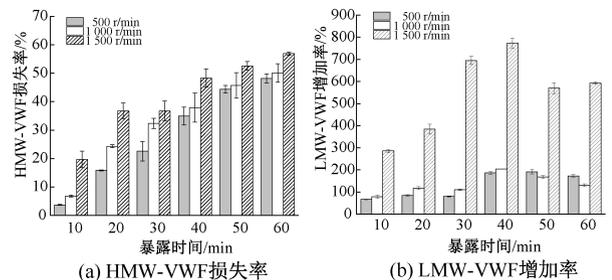


图5 不同剪切应力和暴露时间下 VWF 分子量结果

Fig. 5 Results of VWF multimers at different iterative exposure time under different shear stress

(a) Loss of HMW-VWF multimers, (b) Increase of LMW-VWF multimers

2.2 VWF 抗原含量及活性分析

为研究剪切应力对 VWF 活性的影响,分别比

较血液在不同剪切应力下所有暴露时间的平均 VWF-Ag、VWF-Rco 浓度以及 VWF-Rco : VWF-Ag 比值。结果表明,随着转速即剪切应力的增加, VWF-Ag 浓度变化趋势不明显,最大差异率仅为 6.1%;随着剪切应力的增加, VWF-Rco 浓度呈下降趋势,且数值差异显著,最大差异率为 17.8%。随着剪切应力的增加, VWF-Rco : VWF-Ag 的比值呈显著下降趋势, VWF 活性随剪切应力增加而降低(见图 6)。VWF 损伤具体表现为 VWF 活性的降低,而不是 VWF 总含量的减少。

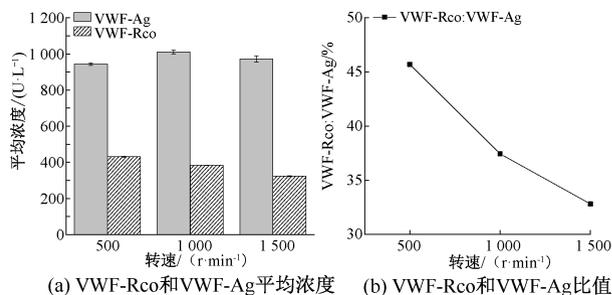


图 6 VWF 抗原与活性含量结果

Fig. 6 Results of the concentration of VWF-Ag and VWF-Rco

- (a) Average concentration of VWF-Rco and VWF-Ag,
(b) Ratio of VWF-Rco to VWF-Ag

3 讨论

本文针对 LVAD 和 ECMO 中血液循环暴露于非生理性剪切应力环境下的问题,设计并搭建磁悬浮 Taylor-Couette 血液剪切实验平台,探讨 VWF 损伤与两个血流参数(剪切应力和暴露时间)之间的关系。本文研制的新型磁悬浮 Taylor-Couette 血液剪切装置能够通过改变转子转速,定量地控制间隙中产生的剪切应力,且与以往的机械式 Taylor-Couette 血液剪切装置相比,不会因密封结构和机械轴承等因素造成额外的血液损伤^[21]。以往研究中普遍以单次暴露的形式探究红细胞和血小板损伤^[18],本文将剪切装置搭建循环回路实验平台,使血液循环暴露于剪切应力之下,探究 VWF 损伤规律,能够更好地模拟血液流经血泵时的真实工作状态。一般正常人体内生理性剪切应力在 10 Pa 以内^[22]。根据公式,该装置提供的剪切应力可以通过控制转子转速在 0~55 Pa 范围内调整,并且通过 CFD 仿真验证了其稳定性和定量性,表明新型磁悬

浮 Taylor-Couette 血液剪切实验平台能够用于定量研究高剪切应力下的血液损伤。

实验结果表明,血液在高于人体内生理性剪切应力的环境下会产生 VWF 损伤,且损伤程度会随着暴露时间的增加而累积。VWF 损伤在分子量方面表现为 HMW-VWF 的减少以及 LMW-VWF 的增加,而不是 VWF 总量的减少,证实了 VWF 在高剪切应力下的损伤表现为 HMW-VWF 多聚体降解生成 LMW-VWF。HMW-VWF 的减少率与暴露时间、剪切应力均呈正相关关系。随着暴露时间或剪切应力的增加, LMW-VWF 的增加率呈先增后减的变化趋势,因为 VWF 是由一串蛋白质链组成的团状结构,但是血液中 VWF 链段的构型转变机理尚不明确,目前只能大致推测 LMW-VWF 变化趋势与蛋白质链段的伸展和断裂机理有一定关系,具体原因有待进一步研究。VWF 损伤在成分含量方面表现为 VWF-Rco : VWF-Ag 比值的降低。由于 HMW-VWF 的损失率与 VWF-Rco : VWF-Ag 在不同剪切应力的环境下变化趋势一致,即随着 HMW-VWF 损失率的增加, VWF 的活性降低,并且已知在凝血时大部分 LMW-VWF 无法参与工作,主要是 HMW-VWF 参与,可以推测 VWF-Rco : VWF-Ag 比值降低与 HMW-VWF 损失率的增加有关。本文通过比较不同的剪切应力下的 VWF 损伤发现,基于此实验平台,诱导 VWF 严重损伤的剪切应力范围为 37~55 Pa,暴露时间在 10~20 min 时间段造成 VWF 损伤的增长率最快。

本研究也存在一定的局限性:① 虽然血液在装置中除间隙外其他区域的额外损伤较小,但仍会造成一定的血液损伤;② 为了更精确地评估血液损伤,有必要进一步改进优化装置结构,减小装置本身造成的血液损伤;③ 使用全血进行 VWF 损伤研究可能会受到血小板等其他血液成分的影响,未来将考虑分别使用贫血小板血浆、血小板悬浮液和红细胞悬浮液进行实验,进一步探究各个血液成分的损伤规律。

4 结论

磁悬浮 Taylor-Couette 血液剪切装置可以定量设置血流参数,是目前体外模拟剪切血液最有效的装置。本文设计了一种新型磁悬浮 Taylor-Couette

血液循环剪切实验平台,用于研究血流相关参数(剪切应力和暴露时间)对VWF损伤的影响规律。结果表明:①VWF的损伤具体表现为HMW-VWF的减少和LMW-VWF的增加,而不是VWF-Ag的减少。②VWF-Ag:VWF-Rco比值减小(即VWF活性的降低)与HMW-VWF的降解有关。③在本研究中造成严重VWF损伤的剪切应力介于37~55 Pa之间,损伤程度会随着暴露时间的增加而累积,且在10~20 min时间段增长最快。本文研究结果可以为VWF损伤评价标准的建立提供重要参考,同时也能为LVAD和ECMO等相关医疗器械的设计与改进提供指导。

参考文献:

- [1] 武彩虹. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J]. 健康之路, 2018, 17(1): 207.
- [2] 刘丽娟, 索文超. 急性呼吸窘迫综合征患者下呼吸道内气流运动特性[J]. 医用生物力学, 2019, 34(5): 460-467.
LIU LJ, SUO WC. Characteristics of airflow in lower respiratory tract of ARDS patients [J]. J Med Biomech, 2019, 34(5): 460-467.
- [3] 贾明, 邵涓涓, 陈英, 等. 机械循环辅助装置治疗围手术期急性心肺功能衰竭[J]. 心肺血管病杂志, 2008, 27(6): 340-343.
- [4] SEFEROVIĆ PM, VARDAS P, JANKOWSKA EA, *et al.* The heart failure association atlas: Heart failure epidemiology and management statistics 2019 [J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(6): 906-914.
- [5] HAYAKAWA M, TAKANO K, KAYASHIMA M, *et al.* Management of a COVID-19 patient during ECMO: Paying attention to acquired von Willebrand syndrome [J]. J Atheroscler Thromb, 2021, 28(4): 396-401.
- [6] LEEBEEK FWG, MUSLEM R. Bleeding in critical care associated with left ventricular assist devices: Pathophysiology, symptoms, and management [J]. Hematology, 2019(1): 88-96.
- [7] BARTOLI CR. Pathologic von Willebrand factor degradation is a major contributor to left ventricular assist device-associated bleeding: Pathophysiology and evolving clinical management [J]. Ann Cardiothorac Surg, 2021, 10(3): 389-392.
- [8] FRASER KH, TASKIN ME, GRIFFITH BP, *et al.* The use of computational fluid dynamics in the development of ventricular assist devices [J]. Med Eng Phys, 2011, 33(3): 263-280.
- [9] MAJUMDAR S, PATIL CN, LADNER-THREADGILL T, *et al.* Platelet activation and erythrocyte lysis during brief exposure of blood to pathophysiological shear stress *in vitro* [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2017, 67(2): 159-172.
- [10] ENGELS GE, BLOK SLJ, VAN OEVEREN W. *In vitro* blood flow model with physiological wall shear stress for hemocompatibility testing-An example of coronary stent testing [J]. Biointerphases, 2016, 11(3): 031004.
- [11] NOBILI M, SHERIFF J, MORBIDUCCI U, *et al.* Platelet activation due to hemodynamic shear stresses: Damage accumulation model and comparison to *in vitro* measurements [J]. ASAIO J, 2008, 54(1): 64-72.
- [12] JHUN CS, CHRISTOPHER S, XU LC, *et al.* Stress and exposure time on von Willebrand factor degradation [J]. Artif Organs, 2019, 43(2): 199-206.
- [13] ZHANG T, TASKIN ME, FANG HB, *et al.* Study of flow-induced hemolysis using novel Couette-type blood-shearing devices [J]. Artif Organs, 2011, 35(12): 1180-1186.
- [14] FIETE B, TZAHIRY M, THOMAS SR, *et al.* Hemolysis in a laminar flow-through Couette shearing device: An experimental study [J]. Artif Organs, 2014, 38(9): 761-765.
- [15] MEI X, ZHONG M, GE WN, *et al.* Mathematical models for shear-induced blood damage based on vortex platform [J]. Int J Artif Organs, 2021, DOI: 10.1177/03913988211003587.
- [16] 陈汐, 尹成科, 吴鹏, 等. 血液机械损伤体外模拟剪切装置研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2016, 35(3): 348-356.
- [17] CHEN Z, MONDAL NK, DING J, *et al.* Paradoxical effect of nonphysiological shear stress on platelets and von Willebrand factor [J]. Artif Organs, 2016, 40(7): 659-668.
- [18] WU P, HUO J, DAI W, *et al.* On the optimization of a centrifugal maglev blood pump through design variations [J]. Front Physiol, 2021, DOI: 10.3389/fphys.2021.699891.
- [19] CHRISTINA E, JUDITH M, TRISTAN H, *et al.* Establishing a method for *in vitro* investigation of mechanical parameters causing acquired von Willebrand syndrome in ventricular assist devices [J]. Artif Organs, 2013, 37(9): 833-839.

- [20] 钟敏,葛婉宁,张柳笛,等. BPX-80 离心式血泵中剪切力引发血管性血友病因子机械损伤的评价[J]. 医用生物力学, 2021, 36(4): 646-651.
ZHANG M, GE WN, ZHANG LD, *et al.* Evaluation on mechanical damage of vWF induced by shear stress in BPX-80 centrifugal blood pump [J]. J Med Biomech, 2021, 36(4): 646-651.
- [21] KLAUS S, PAUL R, REUL H, *et al.* Investigation of flow and material induced hemolysis with a Couette type high shear system [J]. Materialwiss Werkst, 2001, 32(12): 922-925.
- [22] MORSI Y, MENG MK, UMEZU M. Relative blood damage index of the jellyfish valve and the Bjork-Shiley tilting-disk valve [J]. J Artif Organ, 1999, 2(2): 163-169.

· 致读者 ·

论文写作中的注意事项

论文的写作前言主要概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据等。有些研究还应说明该研究开始的具体时间。前言必须开门见、简要、清楚,切忌套话、空话、牵涉面过宽、详述历史过程或复习文献过多等。不要涉及本研究中的数据或结论。不要与摘要雷同。未经检索,前言中不可写“国内外未曾报道”等字样,也不可自我评价达到“xx 水平”或“填补 xx 空白”等。前言通常不需要标题。论著文稿的前言一般不超过 250 字;比较短的论文可以只用小段文字起前言作用。

方法主要介绍研究对象(人或实验动物,包括对照组)的选择及其基本情况,以及研究所采用的方法及观察指标。常用标题有“材料与方法”、“对象与方法”、“资料与方法”等。

临床研究需交代病例和对照者的来源、选择标准及研究对象的年龄、性别和其他重要特征等,并注明参与研究者是否知情同意。临床随机对照组研究应交代干预方法(随机方法)和所采用的盲法。实验研究需注明动物的名称、种系、等级、数量、来源、性别、年龄、体质量、饲养条件和健康状况等。

个人创造的方法应详细说明“方法”的细节,以备他人重复。改进的方法应详述改进之外,并以引用文献的方式给出原方法的出处。原封不动地使用他人方法,应以引用文献的方式给出方法的出处,无须展开描述。

药品、试剂应使用化学名,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位和生产时间。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围。无须描述其工作原理。

统计学处理项应说明统计分析方法及其选择依据。

结果的叙述应客观真实、简洁明了、重点突出、层次分明、合乎逻辑,不应与讨论内容混淆。若文稿设有图表,则正文不需重述其全数据,只需摘述其主要发现或数据。若使用文字描述,内容冗长、繁琐、不易读懂,则应改用图或表来表达数据,以收到一目了然的效果。应认真核对正文和图表的数据,达到准确、统一。统计学分析应交代统计方法、统计值,仅有 P 值不能体现重要的定量信息。

讨论应着重讨论研究中的新发现及从中得出的结论、包括发现的意义及其限度,以及对进一步研究的启示。若不能导出结论,可以进行必要的讨论,提出建议、设想、改进的意见或待解决的问题。应将研究结果与其他有关的研究相联系,并将本研究的结论与目的相关联。不必重述已在前言和结果部分详述过的数据或资料。不要过多罗列文献。避免作不成熟的主观推断。讨论中一般不应设置图或表。

本刊编辑部