

文章编号: 1004-7220(2023)01-0129-06

左心室辅助装置与主动脉吻合角度对主动脉瓣膜影响的血流动力学研究

孙宇锋, 亢一舟, 穆振霞, 黄素琴, 高斌
(北京工业大学 环境与生命学院, 北京 100124)

摘要:目的 探究左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)与主动脉吻合角度对主动脉瓣膜的血流动力学影响。方法 分别构建 LVAD 与主动脉吻合角度为 45°、60°、90°的 3 个主动脉模型和主动脉瓣膜模型,搭建体外搏动台用于体外实验。运用粒子图像测速(particle image velocimetry, PIV)系统,选取心动周期中的 3 个时刻(T_1 收缩峰值期, T_2 瓣膜快速闭合时期和 T_3 舒张峰值期)探究主动脉瓣膜处血流动力学状态。结果 采用速度矢量、涡量、黏性剪切力指标评价 LVAD 吻合角度对主动脉瓣膜血流动力学的影响。瓣膜快速闭合时期,吻合角度增大时,瓣膜近壁面流速、平均涡量和最大黏性剪切力均增大。结论 吻合角度较低时,血流对主动脉瓣膜的冲击速度较小,瓣膜受到较小的剪切力,使瓣膜处于较好的血流动力学环境。研究结果为临床手术中吻合角度的选择提供参考。

关键词: 左心室辅助装置; 吻合角度; 主动脉瓣膜; 粒子图像测速; 血流动力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.01.019

Effects of Left Ventricular Assist and Aortic Graft Angle on Aortic Valve: A Hemodynamic Study

SUN Yufeng, KANG Yizhou, MU Zhenxia, HUANG Suqin, GAO Bin

(Faculty of Environment and Life, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of left ventricular assist device (LVAD) and aortic graft angle on hemodynamics of aortic valve. **Methods** Three models of aorta and aortic valve with 45°, 60° and 90° anastomosis angles between LVAD and aorta were constructed, and an *in vitro* pulsating table was built for *in vitro* experiments. Using particle image velocimetry (PIV) system, three moments in the cardiac cycle (T_1 systolic peak, T_2 rapid closure, T_3 diastolic peak), were selected to study the hemodynamic state of aortic valve. **Results** Velocity vector, vorticity and viscous shear stress were used to evaluate the effect of LVAD anastomosis angle on hemodynamics of aortic valve. During the period of rapid valve closure, with the increase of graft angle, the blood flow velocity near the valve wall, the average vorticity and the maximum viscous shear stress all increased. **Conclusions** When the graft angle is lower, the impact velocity of blood on the valve is smaller, and the shear force on the valve decreases, so that the valve is in a better hemodynamic environment. This study provides references for the selection of anastomotic angles in clinical operations.

Key words: left ventricular assist device (LVAD); graft angle; aortic valve; particle image velocimetry (PIV); hemodynamics

收稿日期: 2021-12-31; 修回日期: 2022-02-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(61931013, 11832003, 81701644), 科技部重点研发计划项目(2017YFC0111104), 日新人才项目(015000514118002), 山西省重点研发计划项目(201803D421005), 武汉市重点研发项目(WX18A01), 青年拔尖人才培养计划(CIT&TCD201904025)

通信作者: 高斌, 副教授, E-mail: gaobin@bjut.edu.cn

心力衰竭是各种心血管疾病的终末期阶段^[1]。由于心脏供体短缺,且个性化匹配有限制,故左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)成为最佳的治疗方式。但是随着LVAD的广泛应用,主动脉瓣膜疾病引起研究者重视。在植入LVAD的1年内,25%~30%患者出现主动脉瓣反流症状^[2-3]。主动脉反流会加重心室负担,加重心衰程度^[4]。因此,保证主动脉瓣膜的正常功能至关重要。

血流动力学会对主动脉瓣膜产生影响。内皮细胞通过释放调节性因子和抗血栓素应对主动脉内血流动力学变化^[5-6]。Farrar等^[7]研究发现,瓣膜内皮细胞对于维持正常的瓣膜功能至关重要,主动脉瓣膜处异常血流动力学变化会引起主动脉瓣膜发炎。

LVAD对主动脉血流动力学影响被广泛研究。Gao等^[8]研究LVAD工作模式对主动脉瓣膜的影响,发现恒速模式要优于恒流模式,能为主动脉瓣膜提供良好的血流动力学环境。Sayer等^[9]研究LVAD转速对主动脉瓣膜反流程度的影响,发现转速越高反流程度越严重。George等^[10]研究表明,LVAD辅助下产生的过高压力会损害主动脉瓣膜功能。

LVAD与主动脉吻合角度对主动脉瓣膜的影响也非常重要。Kei等^[11]采用超声评估主动脉瓣反流程度与LVAD吻合角度的关系,发现吻合角度越大,主动脉瓣反流越严重。Aliseda等^[12]研究LVAD与主动脉吻合角度对主动脉根部血栓形成的影响,结果发现,吻合角度越大,形成血栓越多。Karmonik等^[13]研究表明,LVAD吻合角度与主动脉壁面剪切力和压力相关。May等^[14]研究认为,LVAD吻合管角度对主动脉内黏性剪切力和涡量分布有显著影响。上述研究表明,LVAD与主动脉的吻合角度对主动脉根部血流有影响,但是对主动脉瓣膜的影响并不清楚。

本文通过构建3种吻合角度($\theta=45^\circ、60^\circ、90^\circ$)的主动脉模型与主动脉瓣膜模型,搭建体外循环脉动台,采用粒子图像测速系统(particle image velocimetry, PIV)体外实验的方法研究LVAD吻合角度对主动脉瓣膜处的血流动力学变化,通过速度矢量、涡量以及黏性剪切应力等血流动力学参数评估不同吻合角度对主动脉瓣膜的影响。

1 方法

1.1 实验模型创建

参考文献[15-16],本文设置主动脉直径

23 mm;主动脉窦管交接处直径为26 mm;主动脉窦直径为40 mm;主动脉窦高度为16 mm;瓣叶高度为15 mm;自由边与水平线的夹角 $\beta=37^\circ$;相邻瓣叶连接处高度 $H_c=7.7$ mm。使用SolidWorks 2018软件构建主动脉瓣膜和主动脉的轮廓曲线,根据轮廓线进行曲面放样,得到主动脉和主动脉瓣膜的几何模型[见图1(a)、(b)]。在主动脉模型中加入吻合管,吻合管直径 $D_2=10$ mm,其位置选择手术常用位置,主动脉窦上方 $H_1=20$ mm处^[8]。吻合角度 θ 是主动脉轴线与吻合管轴线之间的角度,本文对3种吻合角度($\theta=45^\circ、60^\circ、90^\circ$)进行研究[见图1(c)]。

主动脉模型选择可溶于有机溶剂的材料,利用3D打印技术打印出主动脉模型[见图1(d)],再使用聚二甲基硅氧烷灌注主动脉模型,最后使用无水乙醇对模型进行溶解制作透明硅胶模型[见图1(e)]。该材料弹性模量为530 kPa,人体主动脉弹性模量范围为250~1 700 kPa,与人体主动脉生物力学特性相近,适合制作主动脉这类弹性模型。主动脉瓣膜模型采用3D打印技术打印出软硬一体的模型[见图1(f)]。主动脉瓣膜部分使用Aguils软材料,支撑部分使用白色树脂硬材料打印。将打印好的主动脉瓣膜根据GB 12279-2008/ISO 5840:1996(人工心脏瓣膜标准)进行流体力学实验,观察瓣膜可以在200 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)压强下进行打开和关闭运动^[17]。

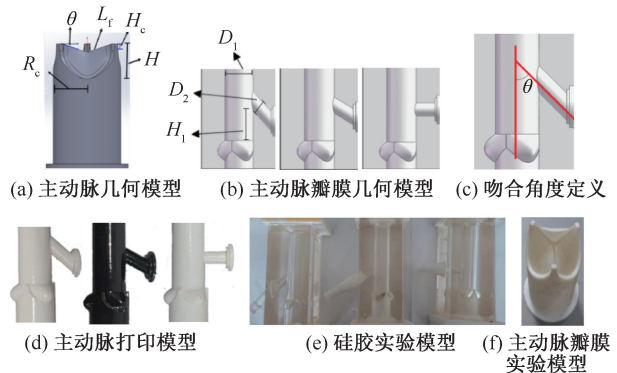


图1 实验模型

Fig. 1 Experimental model (a) Geometric model of aorta, (b) Geometric model of aortic valve, (c) Definition of outflow graft angle, (d) Aortic print model, (e) Silica gel experimental model, (f) Experimental model of aortic valve

1.2 实验设备搭建

PIV 系统包括双脉冲激光器、同步控制器、图像采集板、高速数字相机和计算机等。双脉冲 LearnTech 激光器能量为 200 mJ, 波长为 532 nm, 高速相机采用 TSICCD 相机, 同步控制器型号 Synchronizer Model 610036, 具备外触发和内触发两种触发方式。外触发方式采用的是 TTL 上升沿信号, 幅值为 5 V。激光器发射的激光照射到模型上, 使模型流体中的荧光粒子发光, CCD 相机捕获两帧粒子图像, 经过 Insight 4 G 软件进行处理, 获得所需要的流场。

体外循环脉动系统是由伺服电机、蓄水池、顺应腔、压力传感器和流量传感器等组成[见图 2(a)]。压力传感器为 PCM300-D, 量程为 0~200 mmHg, 流量传感器为 Transonic 超声流量计, 体外脉动系统通

过伺服电机驱动的活塞来改变蓄水池的体积, 模拟心脏左心室工作状态。图 3(a) 表示左心室容积在 1 个周内的变化, 并将其转化为电机的工作参数, I 期代表电机转动压缩蓄水池体积, 模拟收缩期过程; II 期代表电机反转增大蓄水池体积, 模拟舒张期过程。将主动脉模型接在蓄水池的出口处, 血流经过主动脉瓣膜到达顺应腔, 经过顺应腔连接单通阀流回蓄水池, 形成 1 个循环回路。图 3(b) 所示为流量传感器测得主动脉入口处的流量曲线, 图 3(c) 所示为压力传感器测得主动脉处的压力曲线。

由图 2(b) 实验系统可知, 主动脉入口的边界条件由体外循环脉动系统产生。吻合管入口边界条件由 LVAD 产生, 流量为 3 L/min。工作流体采用丙三醇和纯水, 体积比为 1:2, 用来模拟血液, 密度 $\rho = 1\ 050\ \text{kg/m}^3$, 黏度 $\mu = 3.5\ \text{mPa}\cdot\text{s}$ 。

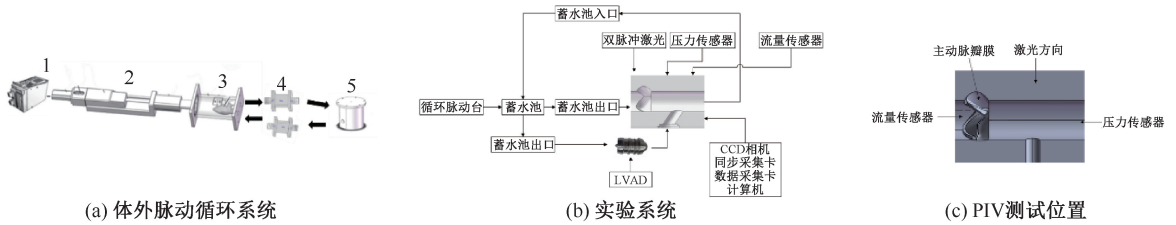


图 2 实验流程图

Fig. 2 Flow chart of the experiment (a) *In vitro* pulsating circulatory system, (b) Experimental system, (c) Test location of PIV

注: 1-伺服电机控制器, 2-电机, 3-蓄水池, 4-硅胶主动脉, 5-顺应腔。

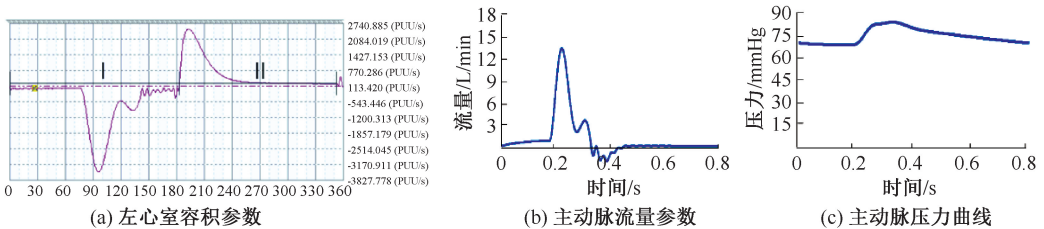


图 3 边界条件

Fig. 3 Boundary condition (a) Left ventricular volume parameters, (b) Aortic flow parameters, (c) Aortic pressure curve

荧光粒子选用分析纯聚乙烯醇缩丁醛直径为 $50\ \mu\text{m}$, 用于 PIV 流体实验中捕获粒子, 以获取主动脉瓣膜处流场情况。PIV 同步器采用外触发方式, 以便采集相同周期时刻的流场数据。同步外触发信号来源于伺服电机控制器, 通过对伺服电机的参数进行设定, 使伺服电机控制器可以在搏动的初始时期传出一路脉冲信号。实验采集 3 个时刻的流场数据, 分别为 $T_1 = 220\ \text{ms}$ 收缩峰值期、 $T_2 = 380\ \text{ms}$

瓣膜快速关闭时期、 $T_3 = 500\ \text{ms}$ 舒张峰值期。PIV 实验时, 测试位置如图 2(c) 所示。

1.3 血流评价参数

分析流场内的速度矢量 (velocity, Vel)、涡量 (ω_z) 和黏性剪切力 (viscous shear force, VSS) 参数评价 LVAD 吻合角度对主动脉瓣膜的血流动力学影响。Vel、 ω_z 和 VSS 方程如下:

$$\text{Vel} = \sqrt{u^2 + v^2} \quad (1)$$

$$\omega_z = - \left(\frac{du}{dy} - \frac{dv}{dx} \right) \quad (2)$$

$$VSS = \mu \left(\frac{du}{dy} + \frac{dv}{dx} \right) \quad (3)$$

式中： u 为 PIV 测量结果中 x 方向上的瞬时速度； v 为 PIV 测量结果中 y 方向上的瞬时速度； μ 为流体的黏度系数。

2 结果

本文通过分析速度矢量、涡量和黏性剪切力参数,评价 LVAD 吻合角度对主动脉瓣膜的血流动力学影响。选择心动周期中 3 个特定的时间点 ($T_1 = 220$ ms 收缩峰值期、 $T_2 = 380$ ms 瓣膜快速关闭时期、 $T_3 = 500$ ms 舒张峰值期) 评价血流动力学状态。

2.1 主动脉内速度矢量分布

图 4 所示为主动脉速度矢量分布。 T_1 时刻,主动脉瓣膜出口血液流速最大,主动脉内血流与吻合

管内的血流交汇扰乱了正常流场。吻合管流出的血流在冲击主动脉壁后,一部分向前流动,一部分在 A 区形成 1 个涡旋,并有部分逆行血流沿着主动脉壁向主动脉瓣膜处流去,该结果与 Callington 等^[13]的研究相符合。主动脉内的异常血流是诱发主动脉瓣膜疾病的重要因素^[18]。 $\theta = 45^\circ、60^\circ、90^\circ$ 时,逆行血流速度范围分别为 $0.1 \sim 0.3、0.2 \sim 0.5、0.1 \sim 0.7$ m/s。 T_2 时刻,主动脉瓣膜处于快速关闭的过程中,B 区可以看到逆向血流向主动脉根部流去,并且流入主动脉窦,并冲击主动脉瓣膜。 $\theta = 45^\circ、60^\circ、90^\circ$ 时,血流速度分别为 $0.09、0.11、0.21$ m/s。 T_3 时刻,主动脉瓣膜已经完全关闭,主动脉内血流来源于 LVAD 吻合管,血流冲击主动脉壁后在主动脉内形成漩涡,并影响主动脉瓣膜附近的血流流动,B 区可以看到少数血流进入主动脉窦内。 $\theta = 45^\circ、60^\circ、90^\circ$ 时,冲击瓣叶的最大血流速度分别为 $0.05、0.06、0.10$ m/s。

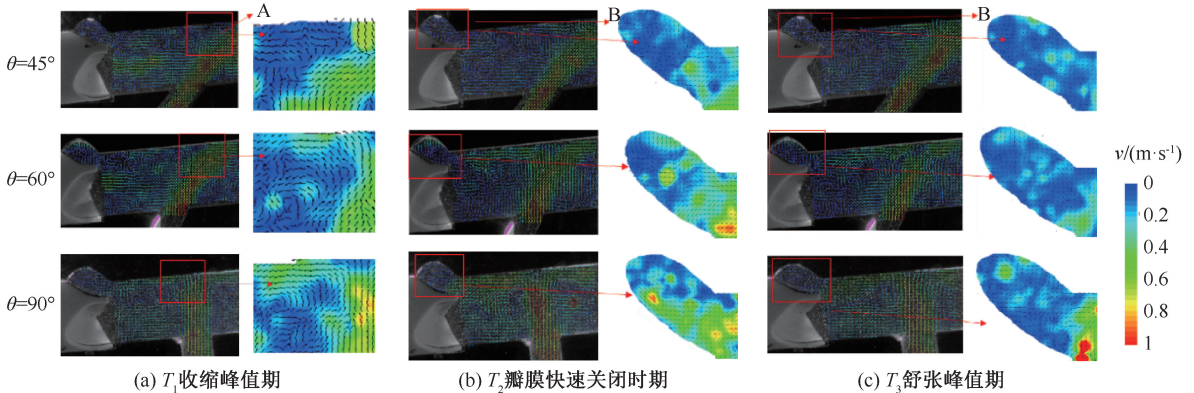


图 4 主动脉速度矢量图

Fig. 4 Diagram of aortic velocity vector (a) T_1 systolic peak, (b) T_2 rapid closure, (c) T_3 diastolic peak

2.2 主动脉窦内涡量分布

图 5 所示为主动脉窦内涡量分布,其中红色区域代表顺时针正涡量,蓝色部分代表逆时针负涡量。涡量会对主动脉瓣膜有异常剪切应力作用,会导致主动脉瓣膜疾病^[19]。提取 $T_1、T_2$ 和 T_3 3 个时期主动脉窦的涡量正平均值。结果表明,当 $\theta = 45^\circ、60^\circ、90^\circ$ 时, T_1 时期涡量正平均值分别为 $34.2、40.2、48.7$ s^{-1} , T_2 时期涡量正平均值分别为 $34.8、60.7、82.4$ s^{-1} , T_3 时期涡量正平均值分别为 $33.7、30.5、35.7$ s^{-1} 。同一角度下, T_2 时期涡量最大。

2.3 主动脉窦黏性剪切力分布

图 6 所示为主动脉瓣窦内的黏性剪切力分布。在 T_2 时期,剪切值远远高于其他时期。 $\theta = 45^\circ、60^\circ、90^\circ$ 时, T_2 时期主动脉窦内最大剪切力分别为 $0.37、0.55、0.90$ Pa。

3 讨论

本文使用 PIV 体外实验方法,在搏动状态下研究 LVAD 吻合角度对主动脉瓣膜的血流动力学影响。结果表明, LVAD 吻合角度改变主动脉瓣膜处的血流动力学环境。当 LVAD 吻合角度较低时,能

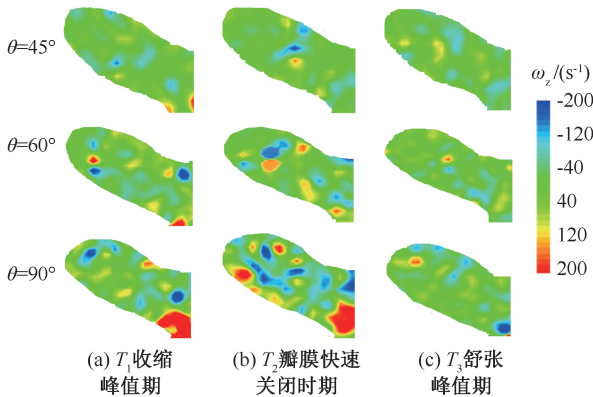


图5 主动脉窦涡量分布

Fig. 5 Distributions of vorticity in aortic sinus (a) T_1 systolic peak, (b) T_2 rapid closure, (c) T_3 diastolic peak

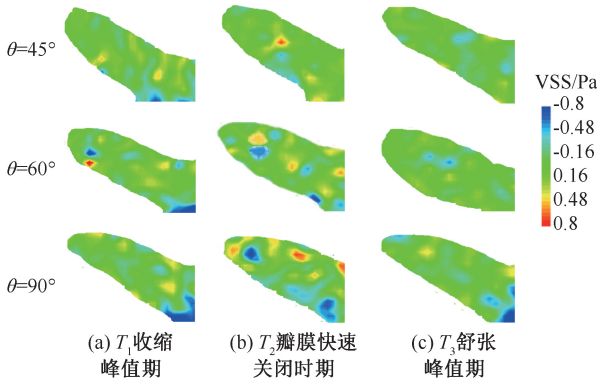


图6 主动脉瓣膜黏性剪切力分布

Fig. 6 Distributions of aortic valve viscous shear stress (a) T_1 systolic peak, (b) T_2 rapid closure, (c) T_3 diastolic peak

为主动脉瓣膜提供良好的血流动力学环境^[20]。

Mahler 等^[21]研究发现,异常血流动力学能促进瓣膜内皮细胞会向间叶细胞转化,这是主动脉瓣膜病变的原因。Weinberg 等^[22]研究表明,血流动力学在瓣叶表面施加的剪切应力会导致瓣叶组织变形,会影响瓣膜的内皮细胞和间质细胞功能,引发主动脉瓣膜瓣膜钙化。本文发现,吻合管中的血流冲击主动脉壁后形成的逆向血流会流向主动脉瓣膜,使主动脉根血流紊乱(见图4)。吻合管射出的血液,在冲击主动脉壁后进行分流,当角度越大时,逆向血流量越多,对主动脉瓣膜作用力越大^[19]。Andrew 等^[23]研究也表明,吻合角度越大,会增加主动脉根部压力。在舒张末期当吻合角度为 90° 时,瓣膜表面的速度最大;随着吻合角度的减小,瓣膜表面血

流速度减低。

涡量代表速度场的旋度,表示流体的旋转情况,高涡量区域表示高剪切区域^[23-24]。异常剪切力作用于主动脉瓣膜表面是造成主动脉瓣膜病变的重要原因之一^[7]。Weston 等^[25]研究发现,当主动脉瓣膜受到剪切力作用时,会降低 α 平滑肌细胞的表达。Butcher 等^[26]研究发现,瓣膜内皮细胞对不同的应力表达有特异性。本文结果表明,在同一时期,吻合角度为 90° 时,涡量平均值最大。当吻合角度为 60° 和 45° 时,涡量平均值随之降低。当吻合角度比较大时,主动脉瓣膜会处于高剪切区域。同时,主动脉瓣膜又受主动脉窦内剪切力方向的影响。从主动脉瓣膜附近涡量的分布情况可见,吻合角度为 90° 时涡量分布最复杂(见图5)。Lee 等^[27]研究发现,瓣膜表面剪切力的方向会影响内皮细胞的排列、伸长和 α 平滑肌动蛋白的表达,正负剪切力决定主动脉瓣膜内皮细胞向不同的方向分化。Deb 等^[28]研究发现,主动脉瓣膜受到不同方向的剪切力时,会改变内皮细胞的形态。当角度较小时,会使主动脉瓣膜处于较好的血流动力学环境。

黏性剪切力代表流体的剪切作用,是血细胞承受的真实剪切力,与瓣膜血栓相关^[29-30]。当主动脉窦内异常的血流作用于主动脉瓣膜,会引发主动脉瓣膜病变。Hatoum 等^[20]研究表明,主动脉瓣膜钙化常发生在主动脉窦一侧的瓣叶,随着黏性剪切力的升高会促进血栓形成。LVAD 的植入改变了主动脉窦内黏性剪切力。从黏性剪切力的分布情况可以看出 LVAD 吻合角度影响黏性剪切力分布(见图6)。显然,吻合角度为 90° 最为不利,并且随着角度的减小,会降低主动脉瓣膜的病变率。

本文结果能够为临床 LVAD 植入手术时吻合管角度的选取提供有意义的参考,以减少对主动脉瓣膜的影响,降低主动脉瓣膜的发病率。但是本文还存在一定的局限性:① 主动脉内流场是三维的,本文使用 2D PIV 设备对主动脉内二维流场数据进行分析,但是也能反映出主动脉内流场的变化。② 本文还缺少冠脉血流,与真正生理上的血流变化存在一定误差,但是冠脉血流的缺少能简化实验模型,在一定程度上也能降低误差。③ 本文仅针对 LVAD 单一流量进行研究,并未对不同心衰程度下

的辅助进行探究,也未考虑到主动脉瓣膜的运动学特征,这些将是下一步需要研究的问题。

4 结论

本文通过 PIV 实验方法探究 LVAD 与主动脉吻合角度对主动脉瓣膜的血流动力学影响。结果表明,LVAD 与主动脉吻合角度不同时,会对主动脉瓣膜产生不同的血流动力学影响。随着吻合角度减小,血流对主动脉瓣膜冲击明显降低,对主动脉瓣膜影响越小。因此,在进行植入 LVAD 手术时,吻合角度越小对患者越有利。

参考文献:

[1] KIRKLIN JK, NAFTEL DC, KORMOS RL, *et al.* The fourth INTERMACS annual report: 4 000 implants and counting [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(2): 117-126.

[2] COWGER J, PAGANI FD, HAFT JW, *et al.* The development of aortic insufficiency in left ventricular assist device-supported patients [J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(6): 668-674.

[3] COWGER J, RAO V, MASSEY T, *et al.* Comprehensive review and suggested strategies for the detection and management of aortic insufficiency in patients with a continuous-flow left ventricular assist device [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(2): 149-157.

[4] COWGER J. Aortic regurgitation during continuous-flow left ventricular assist device support: An insufficient understanding of an insufficient lesion [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(8): 973-975.

[5] GOMEL MA, LEE R, GRANDE-ALLEN KJ. Comparing the role of mechanical forces in vascular and valvular calcification progression [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 5: 197.

[6] FARRAR EJ, HUNTLEY GD, BUTCHER J. Endothelial-derived oxidative stress drives myofibroblastic activation and calcification of the aortic valve [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123257.

[7] EL-HAMAMSY I, BALACHANDRAN K, YACOUB MH, *et al.* Endothelium-dependent regulation of the mechanical properties of aortic valve cusps [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 1448-1455.

[8] GAO B, ZHANG Q, CHANG Y. Hemodynamic effects of support modes of LVADs on the aortic valve [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2019, 57(12): 2657-2671.

[9] SAYER G, SARSWAT N, KIM GH, *et al.* The hemodynamic effects of aortic insufficiency in patients

supported with continuous-flow left ventricular assist devices [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(7): 545-551.

[10] FARAGALLAH G, SIMAAN MA. An engineering analysis of the aortic valve dynamics in patients with rotary left ventricular assist devices [J]. *J Healthc Eng*, 2013, 4(3): 307-328.

[11] IIZUKA K, NISHINAKA T, ICHIHARA Y, *et al.* Outflow graft anastomosis site design could be correlated to aortic valve regurgitation under left ventricular assist device support [J]. *J Artif Organs*, 2018, 21(2): 150-155.

[12] ALISEDA A, CHIVUKULA VK, MCGAH P, *et al.* LVAD outflow graft angle and thrombosis risk [J]. *ASAIO J*, 2017, 63(1): 14-23.

[13] KARMONIK C, PARTOVI S, LOEBE M, *et al.* Computational fluid dynamics in patients with continuous-flow left ventricular assist device support show hemodynamic alterations in the ascending aorta [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(4): 1326-1333.

[14] MAY-NEWMAN KD, HILLEN BK, SIRONDA CS, *et al.* Effect of LVAD outflow conduit insertion angle on flow through the native aorta [J]. *J Med Eng Technol*, 2004, 28(3): 105-109.

[15] HAJ-ALI R, MAROM G, BEN ZEKRY S, *et al.* A general three-dimensional parametric geometry of the native aortic valve and root for biomechanical modeling [J]. *J Biomech*, 2012, 45(14): 2392-2397.

[16] DE KERCHOVE L, MOMENI M, APHRAM G, *et al.* Free margin length and coaptation surface area in normal tricuspid aortic valve: An anatomical study [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(5): 1040-1048.

[17] GB 12279-2008/ISO 5480:1996, 心血管植入物 人工心脏瓣膜[S].

[18] RABEN JS, MORLACCHI S, BURZOTTA F, *et al.* Local blood flow patterns in stented coronary bifurcations: An experimental and numerical study [J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2015, 13(2): 116-126.

[19] WANG TS, HERNANDEZ AF, FELKER GM, *et al.* Valvular heart disease in patients supported with left ventricular assist devices [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(1): 215-222.

[20] HATOUM H, MOORE BL, MAUREIRA P, *et al.* Aortic sinus flow stasis likely in valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(1): 32-43.

[21] MAHLER GJ, FRENDEL CM, CAO Q, *et al.* Effects of shear stress pattern and magnitude on mesenchymal transformation and invasion of aortic valve endothelial cells [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2014, 111(11): 2326-2337.