

文章编号:1004-7220(2023)03-0615-06

·综述·

用于颈动脉风险评估的生物力学参数研究综述

杨宇恒, 任淑琪, 陈增胜, 樊瑜波, 孙安强*, 邓小燕*

(北京航空航天大学 生物与医学工程学院; 生物力学与力生物学教育部重点实验室; 北京市生物医学工程高精尖创新中心, 北京 100083)

摘要: 颈动脉由于其特殊的几何构型以及复杂的流动特性, 具有较高的动脉粥样硬化发生风险, 各类生物力学参数是对颈动脉进行患病风险评估的有力工具。振荡的低剪切应力环境促进斑块形成这一观点已被广泛接受, 以此为基础, 越来越多的力学指标被提出, 例如时均壁面剪切力、剪切振荡系数和相对滞留时间等。本文对剪切力及其时空变化、湍流、血小板运输及活化和血管壁应力集中等生物力学参数进行介绍, 并分析颈动脉风险评估相关生物力学参数研究的发展趋势, 可为更全面、快速的颈动脉风险评估提供理论基础。

关键词: 颈动脉; 动脉粥样硬化; 计算模拟

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.03.028

Biomechanical Parameters for Carotid Risk Assessment: A Review

YANG Yuheng, REN Shuqi, CHEN Zengsheng, FAN Yubo, SUN Anqiang*, DENG Xiaoyan*

(Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering; Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education; School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China)

Abstract: Carotid is in a high risk of atherosclerosis due to its special geometric features and complex flow characteristics. Various biomechanical parameters are practical tools for carotid risk assessment. It has been widely accepted that oscillatory low shear environment promotes plaque formation. Based on this, more and more biomechanical indexes have been proposed, such as time-average wall shear stress, oscillatory shear index, relative residence time and so on. In this paper, multiple biomechanical parameters were introduced from the perspectives of shear stress and its temporal and spatial variation, turbulence, platelet transport and activation, stress concentration in vascular wall, etc. The development trend of biomechanical parameters related to carotid artery risk assessment was also analyzed, so as to provide the theoretical basis for more comprehensive and rapid carotid risk assessment.

Key words: carotid; atherosclerosis; computational simulation

颈动脉是动脉粥样硬化的易发区域, 从生物力学角度分析, 这是由于它具有管径扩大、弯曲、分叉等几何特征, 血流动力学环境复杂^[1]。借助计算机仿真等技术, 提取生物力学参数指标, 可以确定颈

动脉几何构型与局部动脉粥样硬化的联系, 讨论其生物力学机制, 为临床中颈动脉狭窄以及缺血性脑卒中的预防和诊疗提供依据。本文旨在对用于颈动脉风险评估的生物力学参数进行综述。

收稿日期: 2022-04-25; 修回日期: 2022-06-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(11872096, 12172033, 32071311)

通信作者: 孙安强, 副教授, E-mail: saq@buaa.edu.cn; 邓小燕, 教授, E-mail: dengxy1953@buaa.edu.cn

*为共同通信作者

1 颈动脉风险评估的生物力学基础

1.1 低剪切力学说

血流冲刷对血管内皮细胞施加的剪切应力,是影响动脉粥样硬化形成的最重要的力学因素之一。Caro 等^[2]提出低剪切力学说,认为动脉粥样硬化与剪切依赖的物质传输现象有关,低剪区域边界层较厚,导致管壁中合成的胆固醇堆积在近壁面处,减小了从管壁中到边界层的浓度梯度,阻碍物质向外传输,使得胆固醇沉积在管壁内,诱发动脉粥样硬化。

1.2 振荡剪切学说

Ku 等^[3]参照人体颈动脉结构,在体外构建分叉玻璃管模型,讨论血流脉动性对局部流场的影响。研究发现,尽管脉动周期中每一时刻的流动现象与相近雷诺数下的稳态流动类似,脉动流中持续变化的流动结构依然可能对血管壁生理环境有着重要影响,例如收缩期末期可能出现的湍流扰动、大小与能量层级不断变化的涡结构、大小与方向发生变化的壁面剪切力等,并由此发展提出振荡剪切学说。

1.3 湍流学说

人体血管尤其是发生狭窄的区段中存在湍流现象,关于湍流对动脉粥样硬化的影响,历史上曾出现多种假设,例如湍流中心过高的脉动附加切应力损伤红细胞,促进血小板聚集,或脉动切应力的高频振荡损伤内皮,使得管壁通透性增大。Davies 等^[4]通过实验发现,层流环境下,0.8~1.5 Pa 剪切应力作用 24 h 后,内皮细胞沿流动方向排列而未进入细胞周期;而在湍流条件下,相当于 0.15 Pa 或 1.4 Pa 湍流剪切应力作用 3 h,均导致大量内皮 DNA 合成,并可观察到细胞收缩或脱落。上述结果提示在动脉和粥样硬化损伤易发区域,湍流特征可能是内皮细胞更新的主要力学因素。

2 基于生物力学的颈动脉风险评估指标

2.1 壁面剪切应力

壁面剪切应力(wall shear stress, WSS)是所有基于近壁速度梯度的生物力学指标的基础,考虑到人体血液循环的脉动性,将 WSS 按心动周期 T 进行平均,即得时均壁面剪切力(time-averaged wall shear stress, TAWSS),其定义式为:

$$\text{TAWSS} = \frac{1}{T} \int_0^T |WSS| dt \quad (1)$$

TAWSS 在颈动脉风险评估中占有重要地位。Tricot 等^[5]研究通过动脉内膜切除术取得的人体颈动脉粥样硬化斑块,发现细胞凋亡主要出现在血流下游区域,该区域以低速低剪切应力为主要特点,说明局部低剪切应力与细胞凋亡有关,可能是导致斑块糜烂和血栓形成的重要因素。此后的颈动脉疾病生物力学研究,尤其是在对仿真结果的描述上,几乎无法绕开关于低 TAWSS 区域的讨论。

2.2 剪切应力随时间的变化

剪切振荡系数(oscillatory shear index, OSI)是描述血管内壁所受剪切应力方向随时间变化的参数,其定义式为:

$$\text{OSI} = 0.5 \left[1 - \frac{\left| \frac{1}{T} \int_0^T WSS dt \right|}{\frac{1}{T} \int_0^T |WSS| dt} \right] \quad (2)$$

Ku 等^[6]首先提出 OSI 定义式。该研究团队测量颈动脉模型壁面多个部位在心动周期中的最大 WSS、TAWSS 和 OSI,并与人体血管对应部位壁面厚度相对照,发现以上力学指标均与管壁增厚情况强相关,颈动脉分叉处低 TAWSS 和高 OSI 水平可能是局部动脉粥样硬化斑块形成与发展的关键因素。

虽然 OSI 可以描述流动方向的改变,但它对剪切应力大小并不敏感。Himburg 等^[7]考虑与壁面之间存在 1 段微小距离 y 的粒子在 1 个心动周期中运动的距离 $\delta(y)$,最终推算出 1 个与距离 y 无关的物理量,其量纲与时间相同,可以通过 TAWSS 和 OSI 计算得到,该物理量被定义为相对滞留时间(relative residence time, RRT),其定义式为:

$$\text{RRT} = \frac{1}{(1 - 2 \times \text{OSI}) \times \text{TAWSS}} \quad (3)$$

当 OSI 很小时,其对 RRT 的作用很小,而当 OSI 接近其最大值 0.5 时,它将在极大程度上影响 RRT 值,故而在 OSI 较大处,RRT 可以成为定量描述剪切环境的有力工具。Lee 等^[8]通过对 50 例正常颈动脉进行仿真,计算各类生物力学指标,统计其值超过预定阈值的区域面积,并两两配对进行回归分析。该研究认为,众多力学指标作为颈动脉风险因子存在赘余,并推荐将 RRT 作为唯一指标用以描述

振荡的低剪切应力环境。

类似地, Di Achille 等^[9]为了使用单一指标定位兼具高 OSI 和低 TAWSS 值的壁面区域, 定义内皮细胞活化势 (endothelial cell activation potential, ECAP), 其定义式为:

$$ECAP = \frac{OSI}{TAWSS} \quad (4)$$

该研究认为, ECAP 表征了管壁血栓的易发程度。在颈动脉分叉处, 分叉近端的 ECAP 比颈动脉窦内要高, 说明该处扰流程度大, 内皮细胞容易诱导血小板黏附而形成血栓。

瞬时剪切梯度 (wall shear stress temporal gradient, WSSTG) 由 Ojha 等^[10]在动脉旁路移植的生物力学研究中提出。WSSTG 为 WSS 相对于时间的变化率, 绝对值较大的负 WSSTG 值表示壁面剪切应力急剧减小, 可能导致内皮细胞的变形和损伤, 促进内膜增厚。该指标在颈动脉风险评估中也可应用, 尤其在考虑非周期性血流影响时占有重要地位^[11]。

Himburg 等^[12-13]提出以波的形式理解周期变化的血流环境, 对 WSS 随时间的变化进行傅里叶变换, 在频域内进行分析, 并通过体外实验发现, 主频率 (dominant harmonic, DH) 高于正常心率的剪切力波动具有极高的动脉粥样硬化风险。Gelfand 等^[14]定义谐波指数 (harmonic index, HI), 用以区分剪切力波动中静态与动态分量的贡献程度; 仿真结果显示, HI 与 OSI 呈强正相关性, 可以用作颈动脉粥样硬化风险评估。但 De Wilde 等^[15]通过对小鼠颈动脉粥样硬化模型的生物力学研究发现, DH 和 HI 两项谐波指标与巨噬细胞浸润情况的相关性不及 TAWSS 等传统指标, 故指出在相关研究中要慎重考虑力学指标的选择。

2.3 剪切应力的空间分布

相邻细胞所受力学环境的差异, 对于局部组织的生理功能也有一定影响。Lei 等^[16]验证局部管壁增厚与 OSI 的相关性时发现, 两者呈弱相关, 这与 Ku 等^[6]的结果相悖。为了解决这一矛盾, 局部剪切应力梯度 (wall shear stress gradient, WSSG) 被提出。Lei 等^[16]参照兔腹腔干分支处血管进行建模和仿真计算, 发现经无量纲化处理的 WSSG > 0 的区域与粥样硬化损伤易发区域吻合良好, 优于 OSI 等其他指标。该研究认为, 在高 WSSG 环境下, 内皮细

胞间撕拽力增大, 细胞更新频繁, 细胞间距增大, 促进了低密度脂蛋白等物质向管壁内传输。Fu 等^[17]重建 7 例发生斑块糜烂的颈动脉模型, 计算糜烂处及其上下游局部的收缩期 WSS 和 WSSG, 认为高 WSS 和 WSSG 可能增大了斑块损伤及破裂风险。

为了描述壁面剪切应力方向的空间分布, 有学者定义剪切应力角梯度 (wall shear stress angle gradient, WSSAG), 认为单向流动条件下, 细胞被拉长并沿流动方向排列; 而发生变形的细胞往往出现在流动分离和再附着区域附近, 例如圆形和多边形细胞, 它们与血管壁面通透性提高有关^[18-19]。Hyun 等^[20]使用理想模型仿真, 探究颈外动脉不同区段发生阻塞时局部血流环境的变化。计算结果显示, 颈总动脉和颈内动脉处平均 WSSAG 以及 OSI 与颈外动脉流量呈线性关系, 当完全移除颈外动脉使得颈动脉窦无明显膨大后, 两项指标明显减小, 表明颈外动脉的阻塞会对颈总动脉和颈内动脉狭窄风险产生影响。

2.4 湍流指标

严重狭窄的颈动脉中可能存在高涡量区域, 并于狭窄下游出现明显的涡旋脱落现象, 在仿真研究中需要使用湍流模型, 湍流环境可能造成管壁震颤并诱发内膜增生, 过高的湍流剪应力对血液的破坏是显著的, 可以导致溶血和血小板激活, 促进血栓形成^[21]。Bae 等^[22]在颈动脉蹼的生物力学研究中首先使用湍流强度 (turbulence intensity, TI) 对仿真结果进行表征, 认为 TI 与颈动脉蹼的严重程度密切相关, 该指标很好地解释了缺血性脑卒中更容易出现在高狭窄率、小夹角的颈动脉蹼患者体内的原因。

2.5 颗粒物指标

血液流场不仅影响血管内皮细胞的生理功能, 还会直接对血细胞施加力学影响, 例如血小板可以被力学刺激激活, 诱导血栓的形成^[23-24]。Hyun 等^[25]提出壁面颗粒密度 (wall particle density, WPD), 用以定量描述单核细胞等物质在血管壁面的沉积情况; 该研究基于大量观察研究和医学报告, 认为在切除内膜的颈动脉分叉处, WPD 是对动脉疾病风险评估的很好补充。Shadden 等^[26]定义活化势 (activation potential, AP) 用以定量描述血小板所受剪切作用随时间的累积, 该研究指出人体血管

狭窄部位可能出现足以激活血小板的高剪环境,他们认为狭窄上游区域促进了血小板活化而下游区域促进了血小板聚集,最终导致血栓的形成。Di Achille 等^[9]使用具有相同定义的血小板活化势(platelet activation potential, PLAP),用以追踪血小板颗粒在接触壁面前所受到的剪切作用。该研究将 PLAP 和 ECAP 相乘,定义血栓形成势(thrombus formation potential, TFP),以定量描述活化血小板与易诱导血小板黏附的内皮细胞相结合的程度。该研究认为,正常颈动脉同时具有高 ECAP 和高 PLAP 区域,但两块区域重合较少,导致 TFP 整体较小,故而不易形成血栓。

2.6 其他力学指标

血管壁在人体内处于复杂应力状态下,除血流冲刷造成的剪切力外,还会受到血压以及血压造成的延展力作用。Thubrikar 等^[27]从高压及管壁中的应力集中现象出发,在详细研究了人体全身多处血管的构型、受力情况以及患病风险后,认为血管的分叉和结合部位存在明显的应力集中现象,管径扩张、血管弯曲以及壁厚的明显减小也会导致较高的管壁应力,高的血管内压会促进内皮损伤和低密度脂蛋白的渗透,周期性牵张与延展则会促进平滑肌细胞增生。据此,该研究提出从剪切应力外的其他应力入手,对血管进行风险评估。Li 等^[28]研究发现,在颈动脉窦、颈外动脉起始处和狭窄下游等区域,动压和总压梯度明显减小而静压较高,这些指标与斑块形成风险呈强相关性。

动脉粥样硬化病变过程伴随着血管弹性降低,但在体血管的弹性系数难以直接获得。管壁弹性减小时,脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)增大,可以通过测量 PWV 进行动脉风险评估。在后续研究及临床实践中, PWV 已被证实与动脉粥样硬化早期形成、发展以及急性心脑血管事件的发生密切相关,并因其测量过程无创、便捷等优势得到广泛应用^[29]。另外,血管顺应性也可用于评估血管弹性。血管顺应性被定义为单位血压变化下血管容积的改变,是反映血管随心脏收缩舒张而扩张或回缩能力的直接量度^[30]。基于风箱模型对血管进行电路比拟,利用血流量和血压波形求得电容参数(见图1)。该参数值越大,表明血管顺应性越强,血管弹性良好。

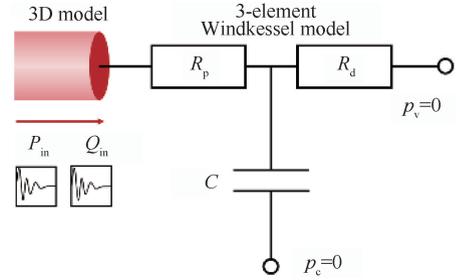


图1 基于风箱模型求解电容参数^[31]
Fig.1 Tuning of compliance parameters based on windkessel model^[31]

3 颈动脉风险评估的几何构型指标

上述生物力学参数与颈动脉患病风险之间已被证明具有较高的相关性,但计算这些指标往往需要依赖计算机建模与仿真,时间成本大且对工程学知识储备要求高,距离临床实用还有相当远的距离。如果颈动脉特殊的几何特征可以直接用于风险评估,它们将具有极大的应用前景。除已经作为诊断“金标准”的狭窄率外,现有研究认为,颈动脉分叉角、颈总动脉扩张比、颈动脉窦宽度、颈总动脉近端曲率、颈内外动脉弯曲程度等都是可能的风险因子(见图2),但它们与患病风险的相关程度存在争议^[32]。

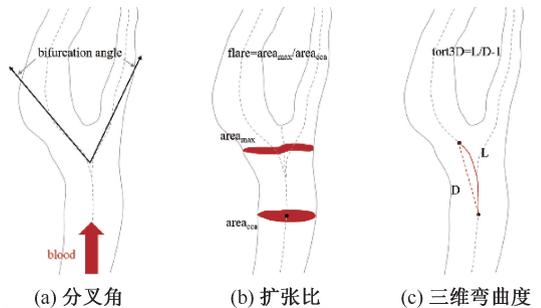


图2 几种颈动脉几何参数示例^[33]
Fig.2 Examples of several carotid geometry parameters^[33]
(a) Bifurcation angle, (b) Flare, (c) 3D tortuosity

Lee 等^[34]使用核磁共振影像数据重建患者颈动脉模型,测量几何参数并进行仿真,获得血管内壁暴露在低 TAWSS 和高 OSI 作用下的相对面积,通过多元线性回归发现,上述力学指标与颈内动脉近端面积比以及分叉弯曲度强相关,而与分叉角、非平面度或远端面积比的相关性不明显。Bijari

等^[35]研究了 467 例未发生狭窄的颈动脉,其中部分血管存在管壁增厚,发现具有低扩张比和高近端弯曲度的颈动脉患病风险低,这些几何参数是早期壁面增厚的独立风险因子。Saho 等^[36]使用 Y 型分叉圆管作为颈动脉理想模型进行仿真,根据真实血管中斑块易形成的部位,观察并分析模型中所对应的局部区域,其壁面剪切力与分叉角呈负相关,分叉角较大的颈动脉更容易患病。Jiang 等^[33]对 501 例颈动脉的几何构型和斑块易损程度进行统计学分析,发现带有不稳定斑块的颈动脉具有较小的分叉角、扩张比以及二维弯曲度,其中只有扩张比这一因素具有统计学差异。Strecker 等^[37]使用 4D-flow 核磁共振技术直接测量颈动脉几何及流体力学参数,跟踪这些患者在 12 个月后的管壁增厚情况。结果显示,在未出现狭窄的颈内动脉中,较大的扩张比和低 TAWSS 是粥样硬化发展的独立风险因子,而较高的弯曲度则对血管起到保护作用,无论它是否已经发生狭窄。

4 总结与展望

自 20 世纪 60 年代起,生物力学因素对动脉粥样硬化的影响受到越来越广泛的关注,振荡变化的低剪环境促进斑块形成这一观点被广泛接受。随着之后应用于生物医学工程研究的计算机仿真技术越来越成熟,提出生理意义明确且使用方便的力学指标成为一项重要课题。研究者从壁面剪切力、颗粒物运输、管壁内应力等多方面考虑,提出了 TAWSS、OSI、RRT 等大量力学指标。直到今天,这些经典的力学指标仍然是颈动脉风险评估中不可忽视的一环,并随着科研实践不断演化出新的参数。

通过观察这一演化过程可以发现,现有生物力学参数针对内皮所受剪切应力的描述较多,对管壁内的复杂应力情况讨论偏少,对动脉粥样硬化早期形成的评估较多,对斑块后续发展及破裂的研究偏少。新的参数倾向于引入更高阶的物理量,并综合考虑多个生理过程,例如由计算 TAWSS 到计算其变化率,由 ECAP 和 PLAP 结合得到 TFP。根据旧指标进行代数运算得到的新指标的生理意义往往难以得到充分验证。未来用于颈动脉风险评估的生物力学参数,应当对内膜受损、脂质沉积、管壁增

厚、血栓形成以及最终斑块破裂等多个生理过程,进行复合的或分阶段的完整评估。

另外,现有颈动脉生物力学风险评估大多依赖计算机仿真给出所需结果,而传统仿真手段费时费力,对工程学知识储备要求较高,很难满足临床上对于快速诊断的要求。解决方案主要有如下几个方面:①借助 4D-flow 核磁共振技术直接测量血液流速,计算 WSS 等重要指标;②将机器学习等人工智能技术融入仿真中,实现快速建模与快速计算;③通过大量细致的仿真工作确定颈动脉构型对局部粥样硬化的影响,利用医学影像数据测量血管几何参数,直接给出风险评估。

参考文献:

- [1] 周鑫栋,梁夫友. 低密度脂蛋白在颈动脉中运输与沉积的数值模拟及其影响因素 [J]. 医用生物力学, 2020, 35(5): 553-561.
ZHOU XD, LIANG FY. Numerical study on low-density lipoprotein transport and deposition in carotid arteries and the associated factors [J]. J Med Biomech, 2020, 35(5): 553-561.
- [2] CARO CG, FITZ-GERALD JM, SCHROTER RC. Atheroma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis [J]. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1971, 177(1046): 109-159.
- [3] KU DN, GIDDEN DP. Pulsatile flow in a model carotid bifurcation [J]. Arteriosclerosis, 1983, 3(1): 31-39.
- [4] DAVIES PF, REMUZZI A, GORDON EJ, et al. Turbulent fluid shear stress induced vascular endothelial cell turnover *in vitro* [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986, 83(7): 2114-2117.
- [5] TRICOT O, MALLAT Z, HEYMES C, et al. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques [J]. Circulation, 2000, 101(21): 2450-2453.
- [6] KU DN, GIDDENS DP, ZARINS CK, et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation: positive correlation between plaque location and low and oscillating shear stress [J]. Arteriosclerosis, 1985, 5(3): 293-302.
- [7] HIMBURG HA, GRZYBOWSKI DM, HAZEL AL, et al. Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286(5): H1916-H1922.
- [8] LEE SW, ANTIGA L, STEINMAN DA. Correlations among indicators of disturbed flow at the normal carotid bifurcation [J]. J Biomech Eng, 2009, 131(6): 061013.
- [9] DI ACHILLE P, TELLIDES G, FIGUEROA CA, et al. A

- haemodynamic predictor of intraluminal thrombus formation in abdominal aortic aneurysms [J]. *Proc R Soc Lond A Math Phys Sci*, 2014, 470(2172): 1-22.
- [10] OJHA M. Wall shear stress temporal gradient and anastomotic intimal hyperplasia [J]. *Circ Res*, 1994, 74(6): 1227-1231.
- [11] ZHOU XD, YIN LK, XU LJ, *et al*. Non-periodicity of blood flow and its influence on wall shear stress in the carotid artery bifurcation: An *in vivo* measurement-based computational study [J]. *J Biomech*, 2020, 101: 109617.
- [12] HIMBURG HA, FRIEDMAN MH. Correspondence of low mean shear and high harmonic content in the porcine iliac arteries [J]. *J Biomech Eng*, 2006, 128(6): 852-856.
- [13] HIMBURG HA, DOWD SE, FRIEDMAN MH. Frequency-dependent response of the vascular endothelium to pulsatile shear stress [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1): H645-H653.
- [14] GELFAND BD, EPSTEIN FH, BLACKMAN BR. Spatial and spectral heterogeneity of time-varying shear stress profiles in the carotid bifurcation by phase-contrast MRI [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 24(6): 1386-1392.
- [15] DE WILDE D, TRACHET B, DE MEYER GR, *et al*. Shear stress metrics and their relation to atherosclerosis: An *in vivo* follow-up study in atherosclerotic mice [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(8): 2327-2338.
- [16] LEI M, KLEINSTREUER C, TRUSKEY GA. Numerical investigation and prediction of atherogenic sites in branching arteries [J]. *J Biomech Eng*, 1995, 117(3): 350-357.
- [17] FU YL, QIAO AK, JIN L. The influence of hemodynamics on the ulceration plaques of carotid artery stenosis [J]. *J Mech Med Biol*, 2015, 15(1): 1550008.
- [18] LONGEST PW, KLEINSTREUER C. Computational haemodynamics analysis and comparison study of arteriovenous grafts [J]. *J Med Eng Technol*, 2000, 24(3): 102-110.
- [19] KLEINSTREUER C, HYUN S, BUCHANAN JR, *et al*. Hemodynamic parameters and early intimal thickening in branching blood vessels [J]. *Crit Rev Biomed Eng*, 2001, 29(1): 1-64.
- [20] HYUN S, KLEINSTREUER C, ARCHIE JP. Computational analysis of effects of external carotid artery flow and occlusion on adverse carotid bifurcation hemodynamics [J]. *J Vasc Surg*, 2003, 37(6): 1248-1254.
- [21] STROUD JS, BERGER SA, SALONER D. Numerical analysis of flow through a severely stenotic carotid artery bifurcation [J]. *J Biomech Eng*, 2002, 124(1): 9-20.
- [22] BAE T, KO JH, CHUNG J. Turbulence intensity as an indicator for ischemic stroke in the carotid web [J]. *World Neurosurg*, 2021, 154: E443-E457.
- [23] 曹洪帅, 蒯嫦燕. 计算模拟血栓形成研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2022, 37(1): 192-196.
- CAO HS, LIN CY. Research progress in computational simulation of thrombosis [J]. *J Med Biomech*, 2022, 37(1): 192-196.
- [24] GHOSHAL K, BHATTACHARYYA M. Overview of platelet physiology: Its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis [J]. *Sci World J*, 2014: 781857.
- [25] HYUN S, KLEINSTREUER C, ARCHIE JP. Computational particle-hemodynamics analysis and geometric reconstruction after carotid endarterectomy [J]. *Comput Biol Med*, 2001, 31(5): 365-384.
- [26] SHADDEN SC, HENDABADI S. Potential fluid mechanic pathways of platelet activation [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2013, 12(3): 467-474.
- [27] THUBRIKAR MJ, ROBICSEK F. Pressure-induced arterial wall stress and atherosclerosis [J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(6): 1594-1603.
- [28] LI CH, GAO BL, WANG JW, *et al*. Hemodynamic factors affecting carotid sinus atherosclerotic stenosis [J]. *World Neurosurg*, 2019, 121: E262-E276.
- [29] 李悦, 夏俊, 张敏, 等. 脉搏波传导速度评价动脉粥样硬化性疾病的应用进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(3): 271-276.
- [30] TANAKA H, DINENNO FA, MONAHAN KD, *et al*. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance [J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1270-1275.
- [31] JONASOVA A, VIMMR J. Noninvasive assessment of carotid artery stenoses by the principle of multiscale modelling of non-Newtonian blood flow in patient-specific models [J]. *Appl Math Comput*, 2018, 319: 598-616.
- [32] SPANOS K, PETROCHEILOU G, KARATHANOS C, *et al*. Carotid bifurcation geometry and atherosclerosis [J]. *Angiology*, 2017, 68(9): 757-764.
- [33] JIANG PR, CHEN ZS, HIPPE DS, *et al*. Association between carotid bifurcation geometry and atherosclerotic plaque vulnerability: A Chinese atherosclerosis risk evaluation study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5): 1383-1391.
- [34] LEE SW, ANTIGA L, SPENCE JD, *et al*. Geometry of the carotid bifurcation predicts its exposure to disturbed flow [J]. *Stroke*, 2008, 39(8): 2341-2347.
- [35] BIJARI PB, WASSERMAN BA, STEINMAN DA. Carotid bifurcation geometry is an independent predictor of early wall thickening at the carotid bulb [J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 473-478.
- [36] SAHO T, ONISHI H. Evaluation of the impact of carotid artery bifurcation angle on hemodynamics by use of computational fluid dynamics: A simulation and volunteer study [J]. *Radiol Phys Technol*, 2016, 9(2): 277-285.
- [37] STRECKER C, KRAFFT AJ, KAUFHOLD L, *et al*. Carotid geometry and wall shear stress independently predict increased wall thickness – A longitudinal 3D MRI study in high-risk patients [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 723860.