

文章编号: 1004-7220(2022)04-0644-06

雾化治疗中气溶胶在深层肺泡输运特性的数值模拟

唐浦¹, Aranyak CHAKRAVARTY², Neelesh A. PATANKAR², 匡波¹

(1. 上海交通大学 机械与动力工程学院, 上海 200240; 2. 美国西北大学 机械工程学院, 伊利诺伊州 60208)

摘要: **目的** 基于计算流体力学的方法, 模拟计算单个肺泡中的气体与气溶胶颗粒输运情况, 研究深层肺泡内气体流动和气溶胶颗粒输运特性。 **方法** 采用一端有周期性扩张/收缩半球形壁的长直导管作为单一肺泡及肺泡管的简化近似, 建立二维数学模拟模型。考虑呼吸气体在半球边界上的扩散, 采用欧拉-欧拉方法对肺泡管中气体以及气溶胶颗粒的输运方程进行求解。 **结果** 整个呼吸过程中, 管道中空气的成分比率以稳定的周期方式随时间变化。气溶胶在管道输运主要依赖于颗粒的扩散系数, 平流输运只有微小的影响。气溶胶颗粒尺寸减小时, 气溶胶的扩散速度与深度均有提高, 粒径小于 4 μm 时该现象尤为明显, 且呼吸频率和幅度的增大可以显著提升颗粒的输运能力。 **结论** 雾化治疗中, 粒径较小的气溶胶颗粒可以增强药物扩散速度。深呼吸有助于提升颗粒的输运效果, 治疗中应鼓励患者深呼吸。

关键词: 雾化疗法; 深层肺泡模型; 气溶胶输运; 欧拉-欧拉方法; 数值模拟; 动网格

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.04.011

Numerical Simulation of Aerosol Transport in Deep Alveolus During Atomization Therapy

TANG Pu¹, Aranyak CHAKRAVARTY², Neelesh A. PATANKAR², KUANG Bo¹

(1. School of Mechanical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China;
2. Department of Mechanical Engineering, Northwestern University, Illinois 60208, USA)

Abstract: **Objective** Based on computational fluid dynamics (CFD) method, the air and aerosol transport in a single alveolus were simulated to study the characteristics of airflow and aerosol transport in deep alveolus. **Methods** A long straight duct with a hemispherical wall at one end which had periodic expansion/contraction were regarded as simplified approximation of a single alveolus. Based on this, a two-dimensional (2D) mathematical model was established. The Euler-Euler method was used to solve the transport equations of airflow and aerosol particles in the alveolus considering air diffusion along the hemisphere boundary. **Results** The composition ratio of the air in the duct changed in a stable periodic way during the whole breathing process. The aerosol transport in the duct mainly depended on the particle diffusion coefficient. The advection transport had only a small effect on it. The diffusion velocity and depth of aerosol increased when the particle size decreased, especially when the particle size was smaller than 4 μm . The increase of respiratory frequency and amplitude could significantly improved the transport capacity of aerosol particles. **Conclusions** In atomization treatment, aerosol particles with smaller particle size have better transportation and curative efficacy. Deep breathing should be encouraged to improve particle transport.

Key words: atomization therapy; simplified model; aerosol transport; Euler-Euler method; numerical simulation; dynamic meshing

收稿日期: 2021-04-23; 修回日期: 2021-07-19

通信作者: 唐浦, 硕士研究生, E-mail: tangpux@qq.com

雾化吸入疗法利用雾化的装置将药物分散成微小的颗粒,使其悬浮于气体中,以气溶胶形式吸入肺泡内进而进入血液。该疗法的有效性取决于吸入的气溶胶是否被充分输运到肺泡区,在那里它们可被上皮组织吸收并转移到血流。因此,了解肺泡区域的流体动力学和相关的颗粒输运具有重要意义。

肺泡周期性扩张/收缩产生周期性的压差控制气溶胶被吸入/呼出^[1]。而吸入的气溶胶没有完全被呼出,沉积在肺系统的不同区域或通过肺泡进入血液。研究表明,气溶胶颗粒在肺系统中的运动由非正常对流、重力沉降和颗粒扩散运动共同控制^[2]。这些机制对颗粒运动的影响程度取决于流体的流速、气道的尺寸、颗粒的大小和形状以及气道的对称性^[3-4]。广泛的呼吸系统几何模型已被用于研究,从基本的通道^[5]和分叉管道^[6]到基于CT成像的复杂分叉网络^[7-9],再到解剖重建的肺系统几何结构^[10],然而这些模型忽略了肺泡区的精细结构,推测原因是肺泡的微小尺寸在实验研究方面是一个障碍(成年人的肺泡直径为200 ~ 300 μm ,长度为500 μm)。各种成像技术也无法精确获肺泡区复杂的结构信息。但是,Sznitman等^[11]研究表明,周期性扩张/收缩对肺泡区域的流动模式有实质性影响。Darquenne等^[12]观察到周期性扩张/收缩极大增强了肺泡区域的气溶胶沉积。然而,这些研究都没有考虑肺泡区域气体交换的影响,尽管它可能影响气体与气溶胶运动。此外,上述研究没有考虑气溶胶被肺泡壁吸收并输运到血流中的情况。因此,有必要对深层肺泡区气体及颗粒的输运过程与机制开展进一步了解。

本文对单个肺泡及其相连的分支管进行二维建模,通过计算流体动力学(computational fluid dynamics, CFD)模拟气体及气溶胶的输运过程,分析单个肺泡管中的气溶胶输运特征,并讨论影响输运效率的因素。

1 模型与方法

1.1 模型描述

考虑单一肺泡,将其简化为一端有半球形壁面的直管。半球代表肺泡,而导管连接肺泡与支气管

[见图1(a)]。图1(b)所示为肺泡末端的简化二维管道数学模型(长度 $L = 570 \mu\text{m}$)。气管一端连接着半球状的肺泡(半径 $R = 120 \mu\text{m}$),与肺的末端尺寸相当^[13]。假定气管在常温常压下充满理想状态的空气,且空气由3种不同的气体绝热等压混合组成:氧气(O_2)、二氧化碳(CO_2)和氮气(N_2)。

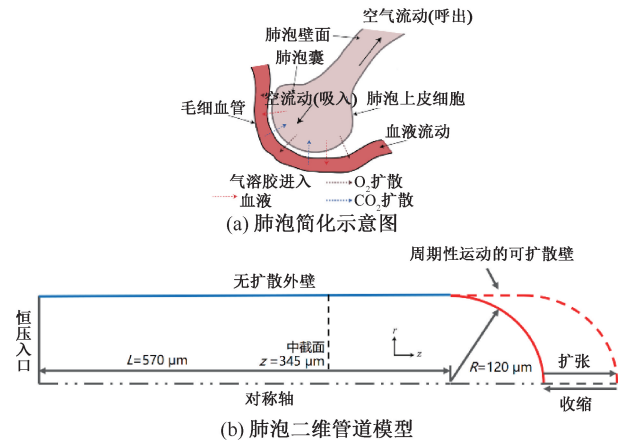


图1 肺泡简化模型

Fig. 1 Simplified model of alveolus (a) Schematic diagram of a single alveolus, (b) 2D model of the alveolus

在管道末端的半球形管壁沿轴向做周期为4 s的振动,同时伴有肺泡壁面的延伸与收缩,以模拟呼吸过程。假设在半球壁面, O_2 仅在扩张阶段从肺泡中扩散出去,而 CO_2 仅在收缩阶段扩散进入肺泡中,且气溶胶颗粒只向肺泡外扩散。管道其他部分壁面为刚性且不发生扩散。在整个肺泡壁面,气体交换和气溶胶扩散到壁外的速率恒定和均匀。在轴线上施加对称条件,无滑移边界条件。同时,整个过程在等温条件下进行,不考虑重力。分支管入口为恒压边界,允许空气在分支管内压力作用下进出管道。在扩张阶段,由空气组成的气体的气溶胶浓度和质量分数在分支管入口保持恒定,而在收缩阶段则考虑气体及气溶胶扩散出左侧边界的情况。

半球形端管壁的振荡运动通过假设人类肺泡的理想正弦运动来模拟。肺泡壁瞬时局部位置的确定如下^[11,14]:

$$z(t) = z_0 \left[1 + \frac{\beta}{2} + \frac{\beta}{2} \sin\left(\omega t - \frac{\pi}{2}\right) \right] \quad (1)$$

式中: z_0 为 $t = 0$ 时半球形端管壁的位置; β 为膨胀因子, $\beta = 0.053$; ω 为角频率,呼吸频率 $f = 0.25$ 时, $\omega = 2\pi f$ 。

采用欧拉-欧拉方法建立流体与颗粒输运模型,即将流体(即空气)和颗粒作为不同的两相。进一步,认为流体相是由组成空气的不同气体在理想状态下绝热等压的混合物。

1.2 气体运动控制方程

描述管内空气运动的质量和动量方程为:

$$\frac{\partial(\rho_m)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_m V_m) = 0 \quad (2)$$

$$\frac{\partial(\rho_m V_m)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_m V_m V_m) = -\nabla p + \nabla \cdot (\mu_m \nabla V_m) \quad (3)$$

式中: ρ_m 、 V_m 和 μ_m 分别为 O_2 、 CO_2 和 N_2 气体混合物的密度、体积以及动力黏度; t 为时间; p 为压强。

$$\rho_m = \frac{1}{\sum_i \frac{Y_i}{\rho_i}}$$

$$\mu_m = \sum_i Y_i \mu_i$$

其中, i 表示与混合物中第 i 种气体。 Y_i 表示第 i 种气体的质量分数, $\sum_i Y_i = 1$ 。

混合气体在肺泡壁上的扩散交换过程用如下方程表示:

$$\frac{\partial(\rho_m Y_i)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_m V_m Y_i) = \nabla \cdot (\rho_m D_i \nabla Y_i) \quad (4)$$

式中: D_i 为第 i 种气体在半球壁面上的扩散系数。该方程只对进行扩散交换的气体(O_2 和 CO_2) 进行求解, N_2 质量分数由约束 $\sum_i Y_i = 1$ 确定。

1.3 气溶胶颗粒运动控制方程

本文假设,气溶胶颗粒为小尺寸(直径 $1 \sim 10 \mu m$),且在质点相和流体相间存在单向耦合;只有流体运动才能影响质点运动,反之则不行。则单分散气溶胶种群的输运方程如下:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (c v_p) = 0 \quad (5)$$

式中: c 为气溶胶颗粒的浓度; v_p 为气溶胶颗粒的速度。 v_p 计算公式如下^[6]:

$$v_p = v_m - \tau_p v_m \cdot \nabla v_m + v_s + O(\tau_p^2) - D_B \nabla \ln c \quad (6)$$

式中: τ_p 为颗粒的松弛时间; D_B 为斯托克斯-爱因斯坦扩散系数。可以看出,颗粒速度可以分解为对

流部分(独立于 c)和扩散部分(依赖于 c),分别用式(6)中的前5项和最后1项表示。忽略沉降速度 v_s (不考虑重力)与 $O(\tau_p^2)$,可得:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot [c(v_m - \tau_p v_m \cdot \nabla v_m)] = \nabla \cdot (D_B \nabla c) \quad (7)$$

τ_p 和 D_B 定义如下:

$$\tau_p = \frac{\rho_p d_p^2}{18 \mu_m \chi} C_c \quad (8)$$

$$D_B = \frac{k_B T}{3 \pi \mu_m d_p} C_c \quad (9)$$

式中: ρ_p 为气溶胶颗粒的密度; d_p 为气溶胶颗粒直径; χ 为颗粒形状因子(本文考虑球形颗粒时 $\chi = 1$); k_B 为玻尔兹曼常数; T 为气体温度; C_c 为坎宁安滑移修正因子,在计算小颗粒阻力($d_p = 1 \mu m$)时考虑了非连续体的影响,表示为:

$$C_c = 1 + \frac{2\lambda}{d_p} \left[1.257 + 0.4 \exp\left(\frac{-0.55d_p}{\lambda}\right) \right]$$

式中: λ 为空气的平均自由程, $\lambda = 0.07 \mu m$ 。

1.4 边界和初值条件

作为初始条件,考虑整个管道充满了静止的空气($V_m = 0, Y_{O_2} = 0.24, Y_{CO_2} = 0.004$),整个分支管道中的气溶胶浓度为0($c(z, 0) = 0$)。气溶胶颗粒注入时间为20 s。

扩张(吸气)阶段边界条件:

管道入口 $p = 0; c = 0.001 (t < 20 \text{ s}), c = 0 (t > 20 \text{ s}); Y_{O_2} = 0.24, Y_{CO_2} = 0.004$ 。

运动边界 $\frac{\partial c}{\partial n} = -W_a, \frac{\partial Y_{O_2}}{\partial n} = -W_{in}, \frac{\partial Y_{CO_2}}{\partial n} = 0$ 。

其他边界 $\frac{\partial c}{\partial n} = \frac{\partial Y_{O_2}}{\partial n} = \frac{\partial Y_{CO_2}}{\partial n} = 0$ 。

收缩(呼气)阶段边界条件:

管道入口 $p = 0, \frac{\partial c}{\partial n} = \frac{\partial Y_{O_2}}{\partial n} = \frac{\partial Y_{CO_2}}{\partial n} = 0$ 。

运动边界 $\frac{\partial c}{\partial n} = -W_a, \frac{\partial Y_{O_2}}{\partial n} = 0, \frac{\partial Y_{CO_2}}{\partial n} = W_{ex}$ 。

其他边界 $\frac{\partial c}{\partial n} = \frac{\partial Y_{O_2}}{\partial n} = \frac{\partial c}{\partial n} = 0$ 。

其中: n 为方向向量,肺泡壁面上 O_2 和 CO_2 的扩散

通量($W_{in} = -65 \text{ m}^{-1}, W_{ex} = 70 \text{ m}^{-1}$) 根据人体肺泡内实际的气体交换率来确定^[15-16]。现有文献中并没有给出气溶胶通量 W_a 的确切数据, 本文预计它非常小, 假定 $W_a = 10 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-1}$ 。

2 结果

利用 ANSYS FLUENT 对该模型求解。采用动网格实现振动壁面的描述。本文讨论管道周期扩张/收缩对管道内气流的影响; 进一步地计算并讨论管道中气溶胶输送过程; 对于气体与气溶胶的流动与交换, 分析颗粒物不同的粒径大小影响。计算中, 空气采用在 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 时 1.013 kPa 大气压下的物性, 气溶胶颗粒密度为 1000 kg/m^3 。

2.1 气体流动与交换的过程

气体交换导致管道内空气组分随时间变化。由 Fluent 计算给出分支管中截面处各相气体的平均质量分数绘出分支管中截面处 ($z=345 \text{ }\mu\text{m}$) O_2 和 CO_2 平均质量分数随时间的振荡变化过程。如图 2 所示, 由于向半球(肺泡)壁外扩散, O_2 质量分数随着时间的增加开始降低。与之相反, CO_2 质量分数开始随时间增加。在这些变化中观察到的振荡是每个周期内的呼吸作用都会带来气体质量分数的变化。在一定时间后, 这两个量达到周期波动的准稳态。

2.2 气溶胶在管中的运动

图 3 为中截面气溶胶浓度随时间的变化曲线。其浓度变化的时间历程实际上是一条随呼吸周期不断波动变化的过程。膨胀阶段借助于空气运动的惯性效应, 使气溶胶颗粒随空气一起被吸入管道。气溶胶浓度在膨胀阶段增加。然而, 在呼气期

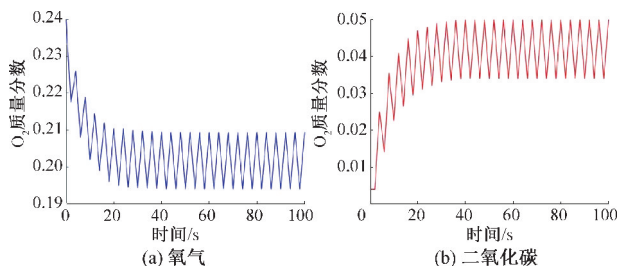


图 2 肺泡管中截面处空气各成分平均质量分数随时间变化

Fig. 2 Variation of average mass fraction of air components in middle section of the alveolus with time (a) O_2 , (b) CO_2

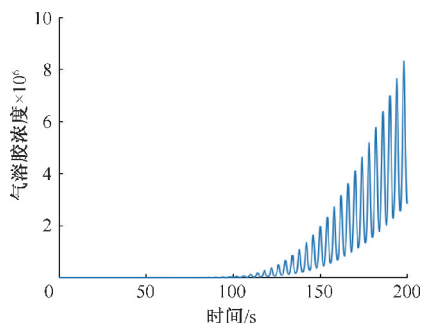


图 3 肺泡管中截面处气溶胶浓度变化曲线

Fig. 3 Aerosol concentration in middle section of the alveolus

间空气流动方向的逆转, 导致气溶胶颗粒被推向与扩散运动相反的方向, 气溶胶浓度下降。在 1 个特定周期开始与结束时, 气溶胶浓度值并不重合, 表明在 1 个周期内气溶胶有正向的净输运。

2.3 气溶胶颗粒尺寸对输运过程的影响

在固定的呼吸频率 ($f = 0.25 \text{ Hz}$) 以及注入时间 (20 s) 条件下, 图 4 给出了粒径在 $d_p = 1 \sim 10 \text{ }\mu\text{m}$ 范围内气溶胶颗粒在分支管内各截面处的颗粒浓度。同一粒径颗粒在界面处的浓度变化存在时间

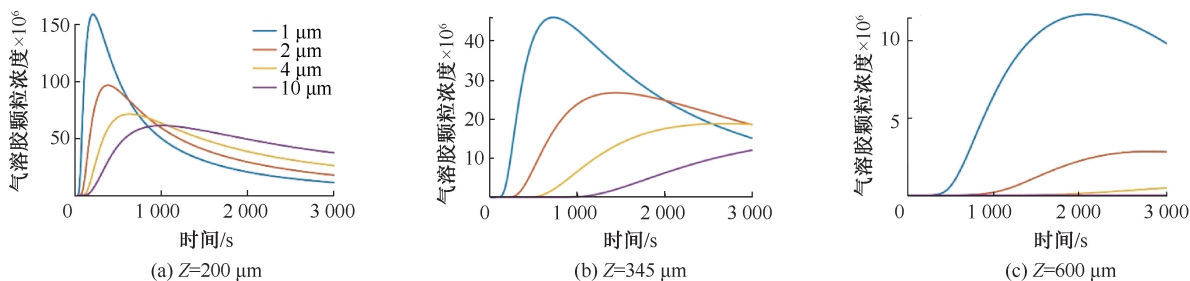


图 4 肺泡管内不同截面处不同粒径气溶胶浓度变化

Fig. 4 Aerosol concentrations of at different middle sections of the alveolus different particle sizes (a) $Z=200 \text{ }\mu\text{m}$, (b) $Z=345 \text{ }\mu\text{m}$, (c) $Z=600 \text{ }\mu\text{m}$

延迟,表明气溶胶正向管道的末端区域逐步输运。同时,从分支管入口到肺泡壁面的气溶胶平均浓度逐渐减小,表明沿管道长度建立了1个浓度梯度。在不同截面处,粒径较小的气溶胶颗粒浓度更快地达到峰值,并且峰值更高,同时具有更大浓度的增长与下降梯度。

图5对比了不同粒径的气溶胶颗粒在2 000、3 000 s时处于近肺泡壁面处的浓度。粒径大小与扩散能力呈非线性关系,粒径小于4 μm 时,肺泡壁面处的气溶胶浓度明显提升,扩散能力随粒径减小有显著增强;而粒径大于4 μm 时,肺泡壁面处的气溶胶浓度变化较弱。

2.4 呼吸状态对输运过程的影响

在固定的粒径1 μm 以及注入时间(20 s)条件下,正常呼吸(周期4 s,幅度100%)、深呼吸(周期6 s,振幅120%)、浅呼吸(周期2 s,幅度80%)3种情

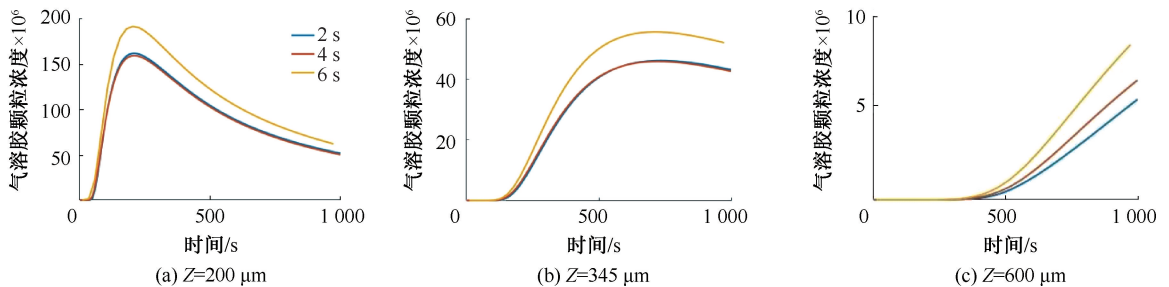


图6 肺泡管内不同截面处,不同呼吸频率下的气溶胶浓度变化

Fig. 6 Aerosol concentration at different respiratory rates at different middle sections of the alveolus (a) $Z=200 \mu\text{m}$, (b) $Z=345 \mu\text{m}$, (c) $Z=600 \mu\text{m}$

3 讨论与结论

本文首先讨论呼吸过程中肺泡管内的气体流动与交换的过程。分支管内的空气流动由半球壁有节奏的振荡控制。肺泡管内总容积经历周期性变化,在膨胀阶段体积增大,在收缩阶段体积减小。肺泡管体积变化在管道内外形成了1个压力差。膨胀阶段的负梯度允许空气流入肺泡管,而在收缩阶段由于正梯度,气流方向发生逆转,周期的呼吸过程在肺泡管中产生周期性进出的波动气流。同时,气体交换导致肺泡管内空气组分随时间变化,达到周期波动的准稳态。因此,除在初始瞬变期间外,管道中空气组分以稳定的周期随时间波动变化。该周期变化也会影响肺泡管中空气密度、黏度

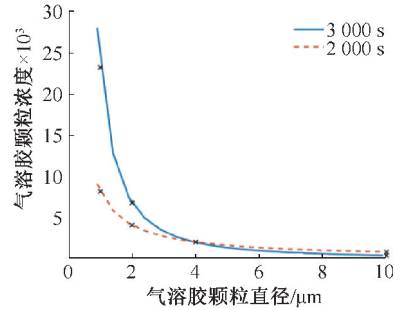


图5 近肺泡管末端壁面处($Z=600 \mu\text{m}$)不同直径气溶胶颗粒浓度

Fig. 5 Concentration of aerosol particles with different diameters near the alveolar wall

况下颗粒在分支管内输运情况如图6所示。对比不同呼吸状态发现,气溶胶在各处浓度到达峰值的时间并没有明显的提前或延后,气溶胶在肺泡管内浓度随着呼吸频率和幅度的增大而增大,浓度峰值提高。

等表现出类似的波动特性。由于气溶胶颗粒会随着肺泡管内气流运动而平流输运,所以管通过肺泡壁进行的气体交换,也会对管内气溶胶颗粒的输运带来相应的影响。

本文对气溶胶在肺泡管内的输运机制进行分析。进入分支管的气溶胶颗粒的输运是由于呼吸作用造成空气流动带来的平流输运以及气溶胶颗粒浓度差引起的扩散输运机制耦合形成。如果只受空气平流输运影响,气溶胶的颗粒预期在1个流动循环中不会产生任何净输运。然而,由于浓度梯度的存在,导致气溶胶颗粒也同时进行扩散输运。因此,在整个输运过程中,气溶胶在肺泡分支管内输运主要依赖于颗粒扩散运动,而气流的平流输运只有微小的影响。惯性输运机制和扩散输运机制

的综合效应决定了气溶胶颗粒在管道中周期波动地向内运动,净效果是颗粒最终向肺泡壁面输运并扩散进入血液。

本文对气溶胶颗粒尺寸对其在肺泡管中输运过程的影响也进行探讨。扩散过程中气溶胶颗粒沿肺泡管建立了浓度梯度。本文结果表明,气溶胶颗粒尺寸对其扩散率和颗粒弛豫时间产生影响。颗粒尺寸减小,气溶胶颗粒在管中扩散速度加快、深度变深,气溶胶颗粒的扩散能力增强。不同粒径的气溶胶颗粒扩散速度情况结果表明,粒径尺寸与扩散能力呈非线性关系,气溶胶颗粒的扩散能力随着粒径的减小而增强。并且当粒径小于 $4\ \mu\text{m}$ 时,扩散能力随粒径减小有显著增强;而粒径大于 $4\ \mu\text{m}$ 时,扩散能力随粒径变化较弱。而由于粒径较小气溶胶颗粒具有较大的浓度增降梯度,较大粒径的气溶胶颗粒扩散相对较慢,但是浓度变化相对平缓且稳定。因此,为了增强雾化吸入治疗的药物扩散速度与发挥药效的药物浓度,应尽可能减小药物颗粒尺寸。若希望平稳持续的低浓度药物供给,应适当增大粒径的尺寸以减缓浓度峰值及耗散时间。

本文简要讨论慢速深呼吸、正常呼吸以及快速浅呼吸 3 种不同呼吸情况下气溶胶颗粒在肺泡管内的输运情况。结果表明,呼吸频率和幅度的增大可以显著提升颗粒的输运能力,即深呼吸情况下气溶胶颗粒具有更好的扩散速度。雾化治疗中应鼓励患者深呼吸,以提高药物吸收效果。

本文采用 CFD 模拟研究气体与气溶胶颗粒在肺泡管中的输运特性,但仍存在一些不足之处。例如:肺泡模型建立、网格划分以及肺泡呼吸过程中的形态变化情况很大程度上决定了实验结果的准确。实际情况下的分支管并非只有末端的肺泡。分支管的侧壁上也会有肺泡的存在,可能会造成实验结果的差异。在后续研究中,应考虑建立更复杂的三维模型,考虑分支管侧壁肺泡,同时优化球形肺泡的膨胀与收缩过程,进一步完善实验结论。

参考文献:

- [1] PRADHAN K, GUHA A. Fluid dynamics of oscillatory flow in three-dimensional branching networks [J]. *Phys Fluids*, 2019, 31(6): 3601-3610.
- [2] SZNITMAN J. Respiratory microflows in the pulmonary acinus [J]. *J Biomech*, 2013, 46(2): 284-298.
- [3] HOFMANN W. Modelling inhaled particle deposition in the human lung—A review [J]. *J Aerosol Sci*, 2011, 42(2): 683-724.
- [4] MORTIMER L NIOBUENWU D, FAIRWEATHER M. Near-wall dynamics of inertial particles in dilute turbulent channel flows [J]. *Phys Fluids*, 2019, 31(6): 3302-3309.
- [5] OLGACO U, MURADOGLU M. Computational modeling of unsteady surfactant-laden liquid plug propagation in neonatal airways [J]. *Phys Fluids*, 2013, 25(7): 141-156.
- [6] PILOU M, ANTONOPOULOS V, MAKRIS E, *et al.* A fully Eulerian approach to particle inertial deposition in a physiologically realistic bifurcation [J]. *Appl Math Model*, 2013, 37(8): 5591-5605.
- [7] GUHA A, PRADHAN K, HALDER P. Finding order in complexity: A study of the fluid dynamics in a three-dimensional branching network [J]. *Phys Fluids*, 2016, 28(12): 3602-3608.
- [8] 党航宇, 胥义. 基于 CT 图像三维重建支气管内气体流动特性 [J]. *医用生物力学*, 2019, 34(5): 453-459.
- [8] DANG H, XU Y. The airflow characteristics in a 3D airway model based on CT images [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(5): 453-459.
- [9] 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.
- [9] LIU LJ, SUO WC. Characteristics of airflow in lower respiratory tract of ards patients [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(5): 460-467.
- [10] KOULLAPIS PG, HOFEMEIER P, SZNITMAN J, *et al.* An efficient computational fluid-particle dynamics method to predict deposition in a simplified approximation of the deep lung [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 113: 132-144.
- [11] SZNITMAN J, HEIMSCH F, HEIMSCH T, *et al.* Three-dimensional convective alveolar flow induced by rhythmic breathing motion of the pulmonary acinus [J]. *J Biomech Eng*, 2007, 129(5): 658-665.
- [12] DARQUENNE C, HARRINGTON L, PRISK K. Alveolar duct expansion greatly enhances aerosol deposition: A three-dimensional computational fluid dynamics study [J]. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2009, 367(1896): 2333-2346.
- [13] WEIBEL E, COURNANDA, RICHARD D. *Morphometry of the Human Lung* [M]. Berlin: Springer, 1963: 105-110.
- [14] Hofemeier P, SZNITMAN J. Revisiting pulmonary acinar particle transport: Convection, sedimentation, diffusion and their interplay [J]. *J Appl Physiol*, 2015, 118(11): 1375-1385.
- [15] TREACHER DF, LEACH RM. Oxygen transport-1. Basic principles [J]. *Brit Med J*, 1998, 317(7168): 1302-1306.
- [16] ARTHURS GJ. Carbon dioxide transport [J]. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, 2005, 5(6): 207-210.