# 循环骤停中脑组织热壅塞现象的数值模拟*

姬 妍 刘 静**

中国科学院理化技术研究所低温中心，北京 100080

**摘要** 对因循环骤停而引发的脑热损伤病人实施头部重点降温是最有效的脑复苏措施之一．从 Pennes 方程出发，建立了脑组织球体传热模型，并参照有关实验数据提出了相应的脑代谢产热模型，利用 Green 函数法得到了循环骤停后局部脑组织发生温度上升而引起的热壅塞的结果．对脑代谢率、有效换热系数、环境温度等参数的影响研究表明体外冷却可以减缓脑组织热壅塞，但效果并不显著，从而提出了改进现有亚低温脑保护措施的可能性．最后通过定量分析，对脑热损伤进行了级别评估．

**关键词** 循环骤停 生物传热 脑组织 热壅塞 热损伤 低温脑复苏

在人体中，脑是维持生命机能最重要的器官之一．一旦循环骤停，会造成脑血氧供应不足，从而引起脑细胞死亡和持续的神经损害．20 世纪 80 年代中期以来，国内外大量实验[1-3]发现，在心肺复苏过程中给予脑亚低温治疗，能显著减轻复苏动物脑组织神经元病理形态的损害程度，明显改善和促进脑功能恢复．心脏骤停之后，血液灌注率迅速降为零，但新陈代谢并没有立即停止，而是继续产热，从而造成热量积聚，引起脑组织温度上升，这时便发生热壅塞现象．利用有限元方法，Olsen 等[4]研究了低温和循环抑制对大脑温度分布特性的影响，但其数值解不能很好地揭示脑组织热壅塞的规律．本文采用球体模型来模拟心脏停跳后的脑组织传热过程，并提出新的脑代谢产热模型，由此导出该问题的解析解，分析了瞬态脑组织的温度变化以及热壅塞对脑组织的损伤影响．同时，也为脑死亡时间的法医鉴定提供一种有参考价值的热学测定方法．

## 1 理论模型与求解方法

Penne 生物传热方程[5]对生物组织的适用性已被大量实验和理论分析所证明，同样也适用于脑组织．因此，本文以其为基础，讨论心脏停跳后脑组织中的热壅塞现象，该方程的一般形式为

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k(\nabla T) + \omega_b c_b (T_a - T) + Q_m(t), \tag{1}$$

2000-11-30 收稿，2001-02-21 收修改稿

* 中国科学院“百人计划”及国家自然科学基金资助项目（批准号：59606013）

** 联系人，E-mail：jliu@cl.cryo.ac.cn

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

其中，$\rho, c, k$ 分别为脑组织的密度、比热及热导率；$c_b$ 为血液比热；$\omega_b$ 为脑组织血液灌注率；$T_a$，$T$ 分别为脑动脉血温度及脑组织温度；$Q_m$ 为脑代谢产热率．心脏停跳后，血液循环停止，即血液灌注率 $\omega_b$ 迅速降为零，而脑代谢产热率 $Q_m$ 继续起作用，直至一段时间后终止．为方便起见，假定 $\rho$，$c, k, c_b$ 为常数，而 $T_a$ 通常被假设为体核温度（≃37℃），并将脑组织近似看作均一的球体．于是，由(1)式可得循环停止后一维脑组织模型的热状态方程

$$\frac{1}{r}\frac{\partial^2(rT)}{\partial r^2}+\frac{Q_m(t)}{k}=\frac{1}{\alpha}\frac{\partial T}{\partial t}. \tag{2}$$

通常，脑组织外部为流体（空气或水），则脑模型表面相应的边界条件为

$$-k\cdot\left.\frac{\partial T}{\partial r}\right|_{r=R_0}=h_f(T-T_f),\ r=R_0. \tag{2a}$$

考虑到球体模型的对称性，则脑模型中心（定义为脑核）处满足

$$\frac{\partial T}{\partial r}=0,\ r=0, \tag{2b}$$

初始条件表示为

$$T(r,0)=F(r),\ t=0, \tag{2c}$$

其中，$r$ 代表脑模型中各组织部位至脑核的径向距离；$R_0$ 为脑模型表面到脑核的距离；$\alpha=k/\rho c$ 是脑组织的热扩散率；$h_f$ 是脑模型表面和周围环境之间的有效换热系数；$T_f$ 是周围流体的温度；$F(r)$ 是初始时刻（人体未发生循环骤停时）的脑组织温度分布，由下述方程确定．

未发生循环骤停时，脑组织内的温度场满足 $\frac{\partial T}{\partial t}=0$，由(1)式得

$$\frac{k}{r}\frac{\partial^2(rT)}{\partial r^2}+Q_m(0)+\omega_b c_b(T_a-T)=0, \tag{3}$$

这里，方程(3)仍满足以上边界条件(2a)，(2b)，只是 $T_f=T_{f0}$，$h_f=h_{f0}$．循环骤停前的稳态状态下，脑代谢率和血液灌注率可以认为是常数[4]，从而得到初始时刻的温度场

$$T(r,0)=F(r)=\frac{1}{r}\left[(C_1\exp(\sqrt{D}r)+C_2\exp(-\sqrt{D}r)\right]+T_a+\frac{Q_m(0)}{kD}, \tag{4}$$

其中，

$$C_2=-C_1=\frac{-\left[H_0T_{f0}R_0-\left(T_a+\frac{Q_m(0)}{kD}\right)H_0R_0\right]}{2\sqrt{D}\cdot\cosh(\sqrt{D}R_0)+2\cdot(H_0-1/R_0)\cdot\sin(\sqrt{D}R_0)}, \tag{5}$$

而 $H_0=h_{f0}/k$，$D=\omega_b c_b/k$．

若求得问题(2～2c)的 Green 函数，则可容易地得出循环骤停后的脑组织瞬态温度场．通过引入辅助方程，可求得该 Green 函数的表达式（过程略）

$$G(r,t;\xi,\tau)=\frac{1}{r\xi N(\beta_m)}\sum_{m=1}^{\infty}\exp[-\alpha\beta_m^2(t-\tau)]\cdot\sin(\beta_m r)\sin(\beta_m\xi), \tag{6}$$

本征值 $\beta_m$ 为下述超越方程的正根

$$R_0\beta_m\mathrm{ctg}(\beta_m R_0)=1-HR_0,\ (m=0,1,2,\cdots), \tag{7}$$

而 $\frac{1}{N(\beta_m)}=\frac{(2\beta_m^2+I^2)}{R_0(\beta_m^2+I^2)+I}$，$I=H-\frac{1}{R_0}$，$H=h_f/k$．

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

从而，循环骤停后的脑组织瞬态温度场可求得

$$T(r,\ t)=\frac{\alpha}{k}\int_0^t \mathrm{d}\tau\int_0^{R_0}\xi^2\cdot G(r,\ t;\ \xi,\ \tau)\cdot Q_{\mathrm{m}}(t)\cdot \mathrm{d}\xi+\int_0^{R_0}\xi^2\cdot G(r,\ t;\ \xi,\ \tau)\Big|_{\tau=0}\cdot F(\xi)\cdot \mathrm{d}\xi+\frac{\alpha}{k}\int_0^t \xi^2\cdot G(r,\ t,\ \xi,\ \tau)\Big|_{r=R_0}\cdot HT_{\mathrm{f}}\cdot \mathrm{d}\tau. \tag{8}$$

## 2　结果与讨论

### 2.1　热力参数选择

脑组织的热力参数可从文献[6]获得，其中密度、比热和热导率在脑组织不同部位非常接近，可以认为是常数．在正常情况下，脑组织的血液灌注率要比人体其他部位高出十几倍，这主要是因耗氧及补偿较高的脑代谢率所导致．但目前代谢产热的数据相当缺乏，只能以血液灌注率的大小进行估算．脑组织的有关典型数据取自文献[6]：$Q_m(t=0)=33800\ \mathrm{W/m^3}$（稳态），$\omega_{\mathrm{b}}=10\ \mathrm{kg/m^3\cdot s}$，$c\approx c_{\mathrm{b}}=4000\ \mathrm{J/kg\cdot ℃}$，$T_{\mathrm{a}}=37℃$，$\rho=\rho_{\mathrm{b}}=1000\ \mathrm{kg/m^3}$，$k=0.5\ \mathrm{W/m\cdot ℃}$，脑表面至脑核距离 $R_0=0.1\ \mathrm{m}$.

### 2.2　正常情况下的脑组织温度分布

人体处于稳态时（正常情况下），脑组织的代谢产热相对恒定，周围环境温度为 $T_{f0}=20℃$，有效换热系数为 $h_{f0}=10\ \mathrm{W/(m^2\cdot ℃)}$．心脏停跳之前（如图 1），脑组织的温度在 $r<0.082\ \mathrm{m}$ 的范围内分布相对均匀，脑核附近区域的温度大约为 37.84℃，和实际测量的温度 37.50℃基本吻合；$r\geqslant 0.082\ \mathrm{m}$时，温度由于受到外界对流换热和辐射换热的影响而略低，接近脑表面的温度．这种温度的一致分布主要要由高代谢产热和大血液灌注率带走热量保持平衡来维持的．

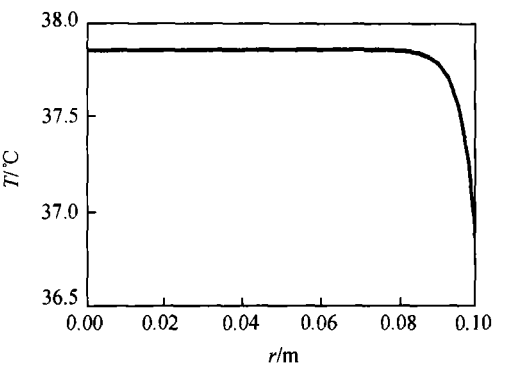


图 1　心脏停跳前脑组织中的稳态温度分布

### 2.3　代谢率参数对热臃塞的影响

脑组织温度的上升主要由 3 个因素决定：(1)脑代谢产热；(2)脑血流速度和(3)动脉血温度．循环骤停时，代谢产热会随着脑耗氧量、脑组织温度等的变化而变化，即使在几乎耗尽碳水化合物储备时，脑组织也继续利用另一些能够代替葡萄糖的化合物为代谢提供能量，由于脑代谢产热规律的复杂性加之人体的差异性，使其很难测定和估算．Wissler[7]考虑了血液和组织中主要有关化学成分的质量平衡，从而估算出代谢产热．Xu 等[8]依据脑代谢率和脑血流量的比例关系估算代谢产热，并在基础态上根据氧耗量和呼吸商来估算代谢率．事实上，心脏停跳后，血液灌注率很快降为零，脑代谢产热将是导致脑组织温度上升最直接的因素，而以上的方法却相当复杂，都未能从热力学动态角度定量刻划脑代谢率．因此，本文针对循环骤停情况，提出一种简单而有效的脑代谢产热模型，能较好地与实际情况相符．

正常状态下（即心脏未停跳），代谢产热率 $Q_{\mathrm{m}}(0)=33800\ \mathrm{W/m^3}$，而心脏停跳后，由文献[4,9]提供的循环骤停后脑代谢率的瞬变数据，我们引入新的代谢率模型

$$Q_{\mathrm{m}}(t)=\exp\left(-\frac{1}{A}t\right)Q_{\mathrm{m}}(0), \tag{9}$$

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

式中，$Q_m(t)$为心脏停跳后脑组织的代谢产热率，是关于时间的函数；$A$ 定义为代谢衰减系数，和多个生理参数及物理参数有关，而且，不同性别、年龄的人体，也有所差异.

将(9)式代入(8)式中积分，结果如下

$$\begin{aligned} T(r,\ t) = {} & Q_m(0)\cdot\frac{\alpha}{k}\sum_{m=1}^{\infty}\frac{\gamma_m\sin(\beta_m r)}{(\alpha\beta_m^2-1/A)N(\beta_m)r} \\ & \cdot\left[\exp\left(-\frac{1}{A}\right)t-\exp(-\alpha\beta_m^2 t)\right]+ \\ & \sum_{m=1}^{\infty}\frac{\sin(\beta_m r)}{N(\beta_m)r}\exp(-\alpha\beta_m^2 t)\int_0^R\xi\cdot F(\xi)\sin(\beta_m\xi)\mathrm{d}\xi+ \\ & \frac{h_f T_f R_0}{k}\sum_{m=1}^{\infty}\frac{\sin(\beta_m r)\sin(\beta_m R_0)}{N(\beta_m)r\beta_m^2}[1-\exp(-\alpha\beta_m^2 t)], \end{aligned} \tag{10}$$

其中，$\gamma_m=\dfrac{\sin(\beta_m R_0)}{\beta_m^2}-\dfrac{R_0\cos(\beta_m R_0)}{\beta_m}$.

当人体处于20℃，有效换热系数为10 W/(m²·℃)的自然对流空气中，心脏停跳后，脑组织温度在不同代谢衰减系数下，会有不同程度的上升. 图2(a)表明，当 $t=600$s 时，$A$ 分别取240，480和960 s⁻¹时，脑组织“危险部位”(温度最高区域)的温度分别已达到39.64，40.65和41.46℃；显然，衰减系数取值越大，脑组织中热量积聚就越严重，“危险部位”的温升也就越大，即发生脑热瘫塞的可能性也越大. 所以，$A$ 值是衡量脑代谢产热对温度影响的特征量，由实际观测结果取定. 实际上，脑代谢速度也会随温度上升而增加，直到43℃[9]，如果温度过高，而且持续时间长，则代谢率的降低即不可逆转，对于这一点以后再做讨论. 图2(b)表明，在“危险部位”的高温会持续较长时间，如 $A=240$ s⁻¹，$r=0.001$ m，39.4℃大约持续3079s，而靠近脑表面区域的温度下降比较快，这主要是由脑表面和空气之间的换热引起的. 实际的脑组织是非均匀的，不同的组织结构代谢产热也不同. 例如，稳态时，与代谢最旺盛的组织(33800 W/m³)比较，脑表皮的代谢率仅1000 W/m³，脂肪是180 W/m³，而颅骨则为零，但这些部位对揭示脑组织的热瘫塞规律影响不大. 因此，图2反映的是一种平均意义上的结果.

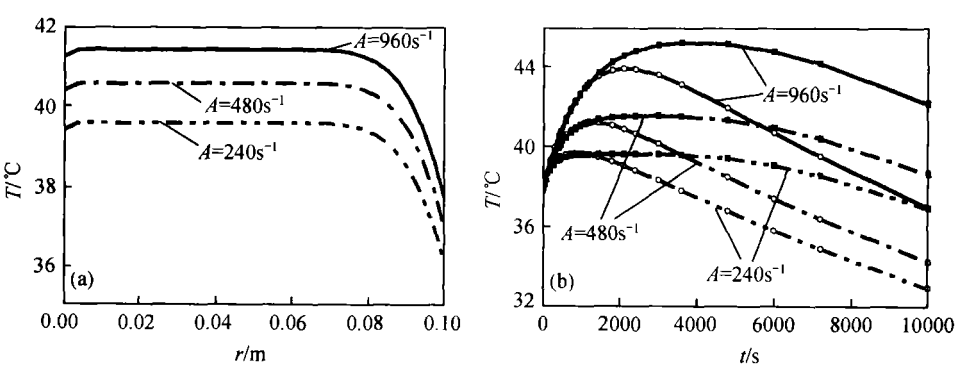


图2 不同衰减系数下的脑组织温度分布

(a)不同部位；(b)不同时间. ■为 $r=0.001$ m，○为 $r=0.067$ m

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

### 2.4 体表采取冷却措施对热臃塞的影响

在临床抢救不及时的情况下，循环骤停后，人体仍处于 $h_f = 10\ W/(m^2 \cdot ℃)$，$T_f = 20℃$ 的自然对流的空气中，图 3 给出了相应于 $A = 480\ s^{-1}$ 的脑组织温度变化．$t = 0.1$ s 时，整个脑组织的温度分布和正常情况下的温度分布非常接近，有很小的温升．随着时间的延续，靠近脑核的区域温度上升，在持续较长时间的高温（≥40℃）后，才缓慢下降．值得注意的是，离脑核距离越近，高温持续的状况越严重，因此，抢救病人成败的关键就在于如何尽快降低脑核区域附近的温度．限于篇幅，以下仅讨论采取体表冷却措施对脑热臃塞的影响．

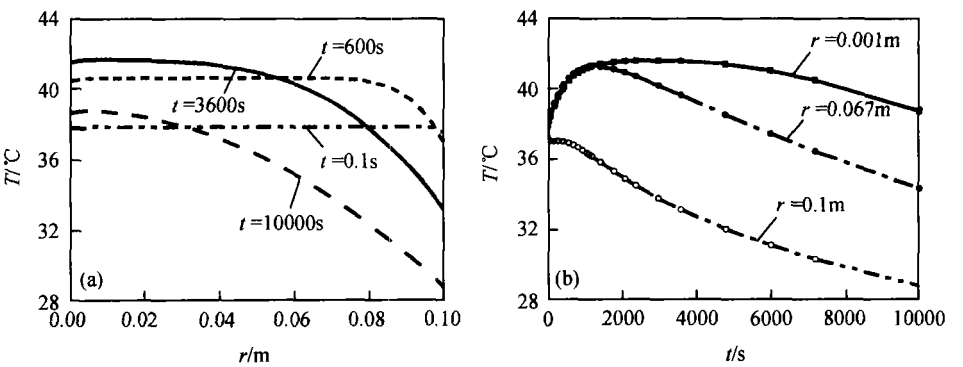


图 3　心脏停跳后脑组织温度分布

(a)不同部位；(b)不同时间

心脏骤停时，一般都采用降温保护，以减轻脑损伤．这里考虑一种最理想情况即人体发生循环骤停后，脑组织立即得到降温处理．而且采用和实际接近的头部重点降温措施——头部置于冰槽内降温和强制对流冷却．图 4 为 $A = 480\ s^{-1}$，心脏骤停后，不同冷却措施对热臃塞的影响．心脏骤停瞬间，整个脑组织的温度和置于自然对流空气时的温度相当，大体仍是 37.84℃左右．采取 $h_f = 20\ W/(m^2 \cdot ℃)$，$T_f = 0$ ℃的冷却措施后，脑核附近区域温度略有降低，而采用 $h_f = 200\ W/(m^2 \cdot ℃)$ 更强的冷却措施后，温度下降幅度仍然较小．例如，在 $r \leqslant 0.052$ m，$t \leqslant 600$ s的范围内，两者降温温差不超过 0.4℃．随着停跳时间的延续，温度变化的梯度越来越大，靠近脑核的区域温度仍呈先上升再下降的趋势，而靠近脑表面区域的温度下降比较快，直至接近周围流体的温度．所以，$h_f$ 越大，脑组织温度下降的速率也越大，这从图 4(a)，(b)的曲线斜率可以看出，但在心脏停跳初期（0 ~ 10 min），脑核区域的温度即使在采取体表强制对流冷却后仍不易下降，达到相当危险的程度（>40℃），这提出了复苏过程中行使内部降温的必要性，比如通过呼吸道、口腔进行内部冷却．这一理论分析的结果已经得到了一些临床实验的支持[10]．另外，本文对不同冷却介质温度的影响研究也得出了同样的结论．

### 2.5 脑热损伤的定量评定

在心脏停跳后，局部脑组织温度开始升高，如果不立即采取冷却措施和心肺复苏术，就足以达到导致大脑组织发生热损伤的温度．Henriques[11]提出了基于物理化学过程的烧伤评估模型，认为活组织损伤是一个与温度相关的速率过程，过程发生的可能性取决于所考虑的组织中储存能量的大小，发生的条件是体内所含能量高于其临界值（称为活化能）．他定义的损伤速

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

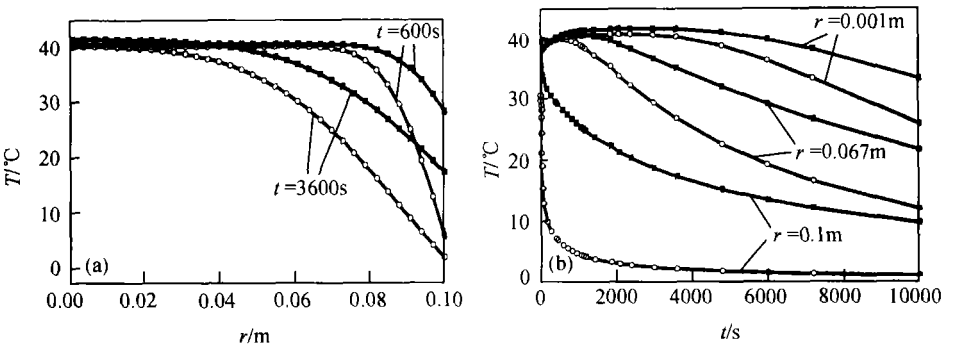


图4 心脏停跳后,冷却措施对脑组织温度的影响

(a)不同部位,(b)不同时间,■为 $h_f=20\ W/(m^2\cdot℃)$, $T_f=0℃$;○为 $h_f=200\ W/(m^2\cdot℃)$, $T_f=0℃$

率 $\Omega$ 由 Arrhenius 定律表示

$$\Omega=\int_0^t P\cdot\exp\left(-\frac{\Delta E}{RT^*}\right)dt, \tag{11}$$

式中,$P$ 为经验常数;$\Delta E$, $R$ 分别为损伤过程的活化能和气体常数; $T^*$ 是绝对温度,对于不同的损伤程度,$T^*$ 采用不同的组织部位温度值;总损伤函数可通过损伤速率在时间内的积分得到.

目前,关于脑热损伤的评定还没有成熟理论,这里采用类似于分析皮肤烧伤的方法[11],但脑细胞较其他组织细胞更脆弱,更容易发生热损伤. 这里认为,温度高于42℃,就可能引起脑细胞损伤. 依据文献[11]的数据,取 $P=2.86\times10^{69}s^{-1}$, $\Delta E/R=55000$ K. 表1给出了心脏停跳后,"危险部位"(最快达到42℃的部位)发生热损伤的时间. 显然,心脏停跳瞬间,$A$ 值越大,"危险部位"发生热损伤的时间也越短,程度也越严重.

表1 心脏停跳后的热损伤预计时间

| 衰减系数 $A/s^{-1}$ | 一度烧伤预计时间/s | 二度烧伤预计时间/s |
|---|---|---|
| 480 | ≤4562 | 无烧伤 |
| 960 | ≤2342 | ≤3143 |
| 1200 | ≤2031 | ≤ 2768 |

本文提出的代谢产热模型,是关于时间的函数,考虑到了最关键的物理参数,但实际上,脑代谢率和更多的物理及生理因素有关,比如:温度、氧浓度等,所以基于测量结果进一步完善脑代谢率模型仍是必要的. 也应指出,热因素只是造成脑损伤的重要因素之一,兼顾其他生化措施寻求理想脑复苏术需进一步努力. 以上结果表明,靠近脑核区域的温度下降相当缓慢,可长达数小时才与外界环境温度平衡,这一点为法医鉴定脑死亡时间提供了一种可行的热学测定方法,即可以利用脑核温度变化的这种迟缓性,来"记忆"死亡时间. 对于发高烧的病人而言,持续高温容易造成脑热损伤,因此,本文对研究脑热病变也有一定借鉴意义.

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

## 参　考　文　献


1 Xue D, et al. Immediate or delayed mild hypothermia prevents focal cerebral infraction . Brain Research , 1992, 587: 66

2 Zeiner A, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. Stroke, 2000, 31: 86

3 孙兴国. 低温脑复苏. 王存诚等主编, 生物医学中的热物理探索. 北京:科学出版社, 1994. 105 ~ 112

4 Olsen R W, et al. Influence of hypothermia and circulatory arrest on cerebral temperature distributions. ASME Journal of Biomechanical Engineering, 1985, 107: 354

5 刘　静,等. 生物传热学. 北京: 科学出版社, 1997. 106 ~ 107

6 Davies C R, et al. Sensitivity analysis of one - dimensional heat transfer in tissue with temperature-dependent perfusion. ASME Journal of Biomechanical Engineering, 1997, 119: 77

7 Wissler E M. Mathematical simulation of human thermal behavior using wholebody model. In: Heat Transfer in Medicine & Biology, Shitzer A, et al. eds. New York: Plenum Press, 1985. 325 ~ 373

8 Xu X J, et al. A mathematical model for human brain cooling during coldwater near-drowning. Journal of Applied Physiology, 1999, 86: 265

9 齐兹耶 B K. 脑的能量代谢. 北京:科学出版社,1983. 162 ~ 184, 402 ~ 419

10 Mariak Z, et al. Direct cooling of the human brain by heat loss from the upper respiratory tract. Journal of Applied Physiology, 1999, 87: 1609

11 Liu J, et al. New thermal wave aspects on burn evaluation of skin subjected to instantaneous heating. IEEE Transactoins on Biomedical Engineering, 1999, 46: 420


?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net