

非线性气道分级呼吸力学模型及健康成人自主呼吸模拟



刘天亚¹, 乔惠婷¹, 李德玉¹, 樊瑜波^{1,2}

1. 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 生物医学工程高精尖创新中心 (北京 100086)

2. 国家康复辅具研究中心 北京市老年功能障碍康复辅助技术重点实验室 (北京 100176)

【摘要】 现有的单腔室呼吸力学集中参数模型采用一个线性或非线性气阻元件描述整个气管-支气管树对气流的阻碍作用, 忽略了各级气道具备不同的力学特性这一事实。因此, 基于气管-支气管树的解剖结构及各级气道的力学特性, 本文将人体呼吸道分为上气道、陷闭气道、小气道三部分, 建立了多腔室、非线性气道分级的呼吸力学集中参数模型。该模型以呼吸肌为自主呼吸动力, 模拟了健康成人的自主潮气呼吸过程。结果显示, 本文所构建的自主呼吸模型的计算结果与人体呼吸生理过程较为吻合, 并与已有文献的研究结果相似, 提示本模型可用于呼吸系统病理生理研究。

【关键词】 呼吸系统; 呼吸力学; 自主呼吸; 气道分级模型

Simulation of spontaneous breathing for healthy adults using a nonlinear airway-segmented model of respiratory mechanics

LIU Tianya¹, QIAO Huiting¹, LI Deyu¹, FAN Yubo^{1,2}

1. Beijing Advanced Innovation Centre for Biomedical Engineering, Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, P.R.China

2. Beijing Key Laboratory of Rehabilitation Engineering for Elderly, National Research Center for Rehabilitation Technical Aids, Beijing 100176, P.R.China

Corresponding author: FAN Yubo, Email: yubofan@buaa.edu.cn

【Abstract】 One-compartment lumped-parameter models of respiratory mechanics, representing the airflow resistance of the tracheobronchial tree with a linear or nonlinear resistor, are not able to describe the mechanical property of airways in different generations. Therefore, based on the anatomic structure of tracheobronchial tree and the mechanical property of airways in each generation, this study classified the human airways into three segments: the upper airway segment, the collapsible airway segment, and the small airway segment. Finally, a nonlinear, multi-compartment lumped-parameter model of respiratory mechanics with three airway segments was established. With the respiratory muscle effort as driving pressure, the model was used to simulate the tidal breathing of healthy adults. The results were consistent with the physiological data and the previously published results, suggesting that this model could be used for pathophysiological research of respiratory system.

【Key words】 respiratory system; respiratory mechanics; spontaneous breathing; airway-segmented model

引言

肺作为人体的呼吸器官, 其与外界进行气体交换的过程称为肺通气。参与肺通气的结构有呼吸

道、肺、胸廓和呼吸肌等。呼吸道是气体进出肺的通道, 包括鼻腔、咽、喉、气管及支气管树。支气管树是一个自上而下气道直径逐渐减小的树状结构。Weibel^[1]将气管-支气管树简化为一个气道口

DOI: 10.7507/1001-5515.201806007

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (11421202); 国家重点研发计划资助项目 (2016YFC1304305); 科技支撑计划项目 (2015BAI02B00)

通信作者: 樊瑜波, yubofan@buaa.edu.cn

径逐级降低的 23 级树状结构。不同层级中的气流呈现不同的流动特性,大口径气道内气流存在湍流成分,小口径气道内气流近似于层流^[2]。因此,在呼吸过程中,气道对气流的阻碍作用(简称:气阻)随气道层级而不同,难以用一个函数关系反映各级气道不同的力学特性。此外,呼吸系统疾病会导致呼吸道各部分气阻及弹性特性发生不同的变化,这种变化难以通过一阶单腔室集中参数模型进行细致的描述^[3-7]。

对此,一些研究者建立了解剖结构更加细化的呼吸系统力学模型。Polak 等^[8]在 Weibel^[1]提出的 24 级气管-支气管树模型的基础上建立了呼吸系统的非线性集中参数模型。该模型能够获得每级气道的力学特性,但大量的数值计算限制了该模型的应用。Golden 等^[9]首次根据呼吸道的解剖结构建立了三级气道呼吸力学模型。该模型将气管-支气管树分为上气道、陷闭气道和小气道三部分,结合陷闭气道的弹性特性,探讨了喘气时陷闭气道的压缩对气流的影响。Avanzolini 等^[10]采用此类模型分析了机械通气时各部分气道尤其是陷闭气道对呼吸系统气阻和弹性的影响。上述研究的结果表明,气道弹性对呼吸系统的力学特性有重要的影响,特别是对广泛存在于慢性阻塞性肺疾病和哮喘患者中的呼气流受限有重要作用^[11]。因此,在呼吸力学研究尤其是肺功能研究中,要充分考虑到气道的非线性弹性特性。

另一方面,由于胸膜腔内压的变化与食道压相似,且胸膜腔内压的直接测量是一种有创的测量方式,因此研究中经常采用食道压作为模型的输入信号模拟自主呼吸^[12-13]。但是,在某些情况下,食道压难以进行准确测量。考虑到呼吸肌的收缩和舒张是肺通气的原动力,且呼吸肌的作用可通过提取肌电信号等方式无创测量^[14],因此可以采用呼吸肌作为模型的输入信号。Athanasiaides 等^[15]采用三级气道模型,以呼吸肌为自主呼吸动力,研究了不同呼吸模式下呼吸系统各部分对呼吸功的影响。为了便于分析呼吸频率对呼吸功的影响,他们将呼吸肌作用力描述为正弦波,但实际上,这种假设与人体呼吸生理并不符合。

基于以上已有研究,本文在三级气道呼吸力学模型的基础上,综合考虑了上气道、陷闭气道、小气道、肺泡、肺组织及胸廓的力学特性,以呼吸肌为自主呼吸动力,建立了非线性气道分级的呼吸力学集中参数模型,并模拟了健康成人的自主潮气呼吸过程。与常用的一阶单腔室模型相比,该模型能

够获得较为详细的呼吸力学信息,从而可以更加准确地模拟不同类型的呼吸系统疾病,为呼吸系统病理生理研究提供理论支持。

1 模型的建立

呼吸是一个由呼吸肌、呼吸道、肺和胸廓等结构共同参与的运动过程。吸气时,呼吸肌收缩引起胸廓扩张,使得外界气体经由呼吸道进入左右两肺的肺泡中;呼气时,呼吸肌舒张,胸廓和肺在其弹性回缩力的作用下收缩,左右两肺肺泡内的气体经由呼吸道排出体外。对于健康肺来讲,左右两肺肺泡内的气体可假设为均匀分布。因此,本文构建了如图 1 所示的呼吸系统模型。该模型以呼吸肌为自主呼吸动力,将所有肺泡假设为一个通气均匀的肺泡腔。肺泡腔被胸膜腔所包围,经由力学特性不同的三级气道与外界大气相通。

1.1 呼吸道的非线性模型

根据呼吸道的解剖结构及其力学特性,本模型将呼吸道分为三级:上气道、陷闭气道和小气道。上气道指的是那些含有软骨、在呼吸过程中不易变形的大口径气道。这些气道被集总为一个气阻随气流流量(Q)变化的气阻元件。气阻(R_u)的表达式如式(1)所示^[9-11]:

$$R_u = K_1 + K_2 \times |Q| \quad (1)$$

其中, K_1 和 K_2 是常数,与气道的几何尺寸、气体粘度、气体密度有关^[16]。本文依据健康男性的生理数据,分别为 K_1 和 K_2 取值 $0.34 \text{ cm H}_2\text{O} \cdot \text{S/L}$ 、 $0.46 \text{ cm H}_2\text{O} \cdot \text{S}^2/\text{L}^2$ ^[15]。

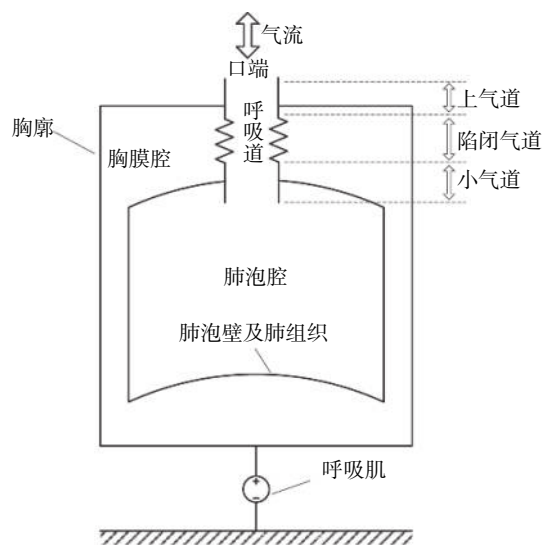


图 1 呼吸系统示意图

Fig.1 Schematic representation of the respiratory system

陷闭气道是上气道以下的部分小口径气道。这部分气道不含软骨。它们的直径随着跨壁压的变化而扩张收缩,但长度变化不明显。因此,这些气道可被假设为一个体积(V_c)随其跨壁压(P_c)变化的定长弹性圆柱管道。这部分气道的弹性如式(2)所示^[10-11]:

$$P_c = b - \frac{1}{a} \ln \left(\frac{V_{c\max}}{V_c} - 0.999 \right) \quad (2)$$

其中, a 、 b 是常数。依据气道的 P_c-V_c 曲线拟合得到 $a = 0.35 \text{ cm H}_2\text{O}^{-1}$ 、 $b = 2 \text{ cm H}_2\text{O}$ ^[11]。陷闭气道的气阻(R_c)如式(3)所示^[9-11]:

$$R_c = K_3 \left(\frac{V_{c\max}}{V_c} \right)^2 \quad (3)$$

其中, K_3 是常数,代表 V_c 达到最大值($V_{c\max}$)时陷闭气道的气阻。 K_3 和 $V_{c\max}$ 分别取值为 $0.21 \text{ cm H}_2\text{O} \cdot \text{S/L}$ 、 0.15 L ^[15]。

肺内其余小口径气道统称为小气道。小气道的气阻(R_s)随肺内气体体积(V_A)呈现指数变化^[13, 15],如式(4)所示:

$$R_s = B_s + A_s \times \exp \left(\frac{K_s(V_A - RV)}{VC} \right) \quad (4)$$

其中, K_s 、 B_s 、 A_s 、 VC 和 RV 均是常数, VC 代表肺活量, RV 代表肺内残气量。根据文献^[12]给出的 R_s 随 V_A 的变化曲线,采用公式(4)拟合得到 $A_s = 10 \text{ cm H}_2\text{O} \cdot \text{S/L}$ 、 $B_s = 0.2 \text{ cm H}_2\text{O} \cdot \text{S/L}$ 、 $K_s = -10$ 。依据健康男性的生理数据,分别为 VC 、 RV 取值 3.95 L 、 1.24 L ^[13]。

1.2 肺组织的粘弹性模型

肺组织具有非线性粘弹性的力学特性。在周期载荷作用下,肺组织加载和卸载的应力-应变曲线不重合,即存在迟滞现象。因此,本文在肺组织静态弹性模型的基础上加入开尔文(Kelvin)模型,用来模拟肺组织的迟滞现象。

对于健康肺,肺组织的静态弹性回缩力(P_{el})随着 V_A 呈现指数变化,如式(5)所示^[15]:

$$P_{el} = A_{el} \times \exp(K_{el} \times V_A) + B_{el} \quad (5)$$

其中, A_{el} 、 B_{el} 和 K_{el} 均为常数。依据健康男性的生理数据, A_{el} 、 B_{el} 和 K_{el} 分别取值 $0.2 \text{ cm H}_2\text{O}$ 、 $-0.5 \text{ cm H}_2\text{O}$ 和 1 L^{-1} ^[15]。

开尔文模型由并联的弹性元件(C_{ve})和气阻元件(R_{ve})组成。 C_{ve} 和 R_{ve} 分别取值 $0.5 \text{ L/cm H}_2\text{O}$ 、 $1 \text{ cm H}_2\text{O} \cdot \text{S/L}$ ^[15]。开尔文模型和静态弹性模型共同描述呼吸过程中肺的动态弹性回缩力(P_{dyn})的变化。

1.3 胸廓的弹性模型

自主呼吸时,胸廓在呼吸肌作用下周期性地扩张和收缩。对于健康人,胸廓体积(V_{cw})随胸廓跨壁压(P_{cw})的变化趋势近似于线性。因此,本文假设胸廓为线弹性体,即令胸廓的顺应性(C_{cw})为常数,并为其取值 $0.2 \text{ L/cm H}_2\text{O}$ ^[17]。根据式(6)所示的顺应性定义公式求解 P_{cw} ,得到式(7):

$$C_{cw} = \frac{\Delta V_{cw}}{\Delta P_{cw}} \quad (6)$$

$$P_{cw}(t) = P_{cw}(t_0) + \frac{V_{cw}(t) - V_{cw}(t_0)}{C_{cw}} \quad (7)$$

其中, $P_{cw}(t_0)$ 和 $V_{cw}(t_0)$ 分别为吸气初始时刻(t_0)胸廓的跨壁压和体积。已知胸膜腔内压(P_{pl})等于 P_{cw} 与 P_{mus} 之和,且 $P_{mus}(t_0) = 0$,那么,可得 $P_{cw}(t_0) = P_{pl}(t_0)$ 。依据健康成人的生理数据,本文设 $P_{pl}(t_0) = -5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ^[18]。此外,根据解剖结构可知, V_{cw} 等于整个呼吸系统内的气体体积,即 $V_{cw}(t) = V_A(t) + V_c(t)$ 。由于 V_c 的最大值为 0.15 L ,相比于 V_A 很小,本文假设 $V_{cw}(t) = V_A(t)$ 。已知 $V_A(t_0)$ 等于肺的功能余气量(functional residual capacity, FRC)(以符号 FRC 表示),那么,可得 $V_{cw}(t_0) = FRC$ 。根据健康成人的生理数据, FRC 取值为 2.42 L ^[13]。

1.4 呼吸肌的模型

呼吸肌是那些参与呼吸运动的肌肉,包含膈肌、肋间肌以及其他肌肉群。本文采用如式(8)所示公式描述所有呼吸肌的作用力(P_{mus})^[19]:

$$P_{mus} = \begin{cases} K_{mus} [1 - \cos(a_1 \times t)] & 0 \leq t \leq t_{in} \\ K_{mus} [1 + \cos(a_2 \times t - b_2)] & t_{in} < t \leq t_1 \\ 0 & t_1 < t \leq T \end{cases} \quad (8)$$

其中, a_1 、 a_2 、 b_2 和 K_{mus} 是常数; t_{in} 是一个呼吸周期内的吸气时长, t_1 是一个呼吸周期内呼吸肌作用力降为零所需的时间, T 是呼吸周期,为定值。采用数字化工具开源软件 Plot Digitizer (<http://plotdigitizer.sourceforge.net>) 提取文献^[19]给出的 $P_{mus}-t$ 曲线的数据,应用公式(8)对提取的数据进行最小二乘拟合,得到 $a_1 = 1.82 \text{ s}^{-1}$ 、 $a_2 = 3.77 \text{ s}^{-1}$ 、 $b_2 = 6.85$ 、 $t_{in} = 1.90 \text{ s}$ 、 $t_1 = 2.63 \text{ s}$ 、 $K_{mus} = 2.66 \text{ cm H}_2\text{O}$ 、 $T = 5 \text{ s}$ ($R^2 > 0.98$)。

综上所述,本文在前人研究结果的基础上,得到了非线性气道分级呼吸力学模型各部分的数学表达式。相应的等效电路模型如图2所示。图中 Q 、 Q_c 和 Q_A 分别为上气道、陷闭气道和小气道内的气流流量。当流量为正值时,表示吸气;流量为负

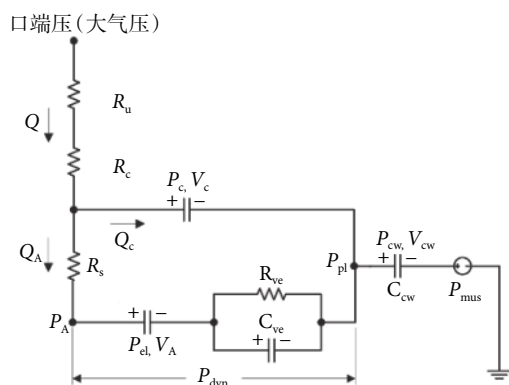


图2 呼吸系统的等效电路模型

Fig.2 Electrically equivalent model of the respiratory system

值时,表示呼气。对 Q 、 Q_c 和 Q_A 分别进行时域积分,便依次得到 V_{cw} 、 V_c 和 V_A 。

2 模型的计算与验证

本模型以 P_{mus} 为输入信号,模拟健康成人的自主呼吸过程。采用模拟软件 JSim (华盛顿大学,美国)进行数值计算,选取变步长隐式龙格-库塔(Runge-Kutta)算法求解非线性常微分方程组。采用商业数学软件矩阵实验室(matrix laboratory, MATLAB) (MathWorks Inc, 美国)分析计算结果。

为了进行模型验证,本文首先将计算结果与文献[18]给出的临床数据进行定性比较分析。随后,采用 Plot Digitizer 软件提取文献[19]中 P_{pl} 、肺内压(P_A)和 V_A 的数据,应用三次样条法插值,将插值后的结果与本文的计算结果进行比较。

3 结果

本文模拟了健康成人的自主呼吸过程,结果如图3所示。吸气相,呼吸肌肉收缩,肌肉作用力增加,胸廓在肌肉牵拉作用下向外扩张,胸膜腔内压降低,肺内压随之降低;外界气体在外界-肺压力梯度的作用下克服三级气道的气流阻力和弹性阻力进入肺泡,肺内气体体积增加;在外界-肺压力梯度达到吸气相最大值时,吸气气流流量最大。呼气相,呼吸肌舒张,肌肉作用力降低,胸廓和肺在其弹性回缩力作用下逐渐恢复至吸气开始时刻的状态,胸膜腔内压和肺内压升高;气体在肺-外界压力梯度作用下从肺内呼出,肺内气体体积逐渐减少;在肺-外界压力梯度达到呼气相最大值时,呼气气流流量最大。本模型的模拟结果与文献[18]中临床数据的变化趋势相似,符合人体呼吸生理过程。

为了进一步验证模型,本文将计算结果与文献[19]的结果进行了比较。在相同的呼吸肌肌力作用下,本文计算得到的肺内压、肺体积改变量与文献[19]的结果略有差异,计算得到的胸膜腔内压的绝对值比文献[19]的结果约小 4.21 cm H₂O,但均在生理范围内。

从陷闭气道的 P_c-V_c 曲线可以看出,在本文所模拟的呼吸范围内,陷闭气道近似于线弹性体。由于 P_c 大于零,所以在整个呼吸周期内陷闭气道没有出现气道压缩现象。由于气道的弹性扩张,陷闭气道对 Q_A 有一定程度的分流。另外,由于本模型考虑了肺组织的粘弹性,肺的动态压强-容积曲线的吸气支和呼气支不重合,表现出迟滞现象。

4 讨论

本文在三级气道呼吸力学模型基础上建立了以呼吸肌为自主呼吸动力的呼吸力学模型,并依据健康成人生理标准选取模型参数,模拟了健康成人的自主呼吸。模拟结果符合人体呼吸生理过程。

文献[19]依据临床数据提出了呼吸肌作用力函数。因此,本模型采用其给出的呼吸肌的函数形式及数据。本文计算得到的胸膜腔内压、肺内压和肺容积与文献[18-19]中健康情况下的结果相近,且它们随时间的变化趋势与文献[18-19]中的临床数据相似。此外,本文计算得到的上气道气流流量随时间的变化趋势也与文献[18]给出的临床数据相似。基于以上结果,通过与已发表文献的数据进行比较,本模型的有效性得到了验证。

区别于传统的一阶单腔室呼吸力学模型,本模型不再将整个呼吸道的粘性阻力集总为一个气阻元件,而是根据呼吸道的解剖结构及其力学特性,将整个气管-支气管树自上而下分为三级(分别是上气道、陷闭气道和小气道),分别考虑每一级气道的粘性阻力。从图3可以看出,三级气道的气阻表现出不同的特性。注意到它们的气阻均在吸气结束即将转为呼气时达到最小值。本文课题组认为有两个可能的原因:①此时,气流速率接近于零;②在吸气结束时刻,气道因肺组织的牵拉扩张至最大程度。

此外,本模型还对气道的弹性特性进行了模拟。研究发现,气道弹性在呼气流受限的发生机制上有重要作用[11,20]。呼气流受限是呼气时气道被轴向压缩致使呼气流不随着呼气用力的增加而增加的现象,是慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等疾病的主要特征[21]。因此,在以呼气流受限为主要

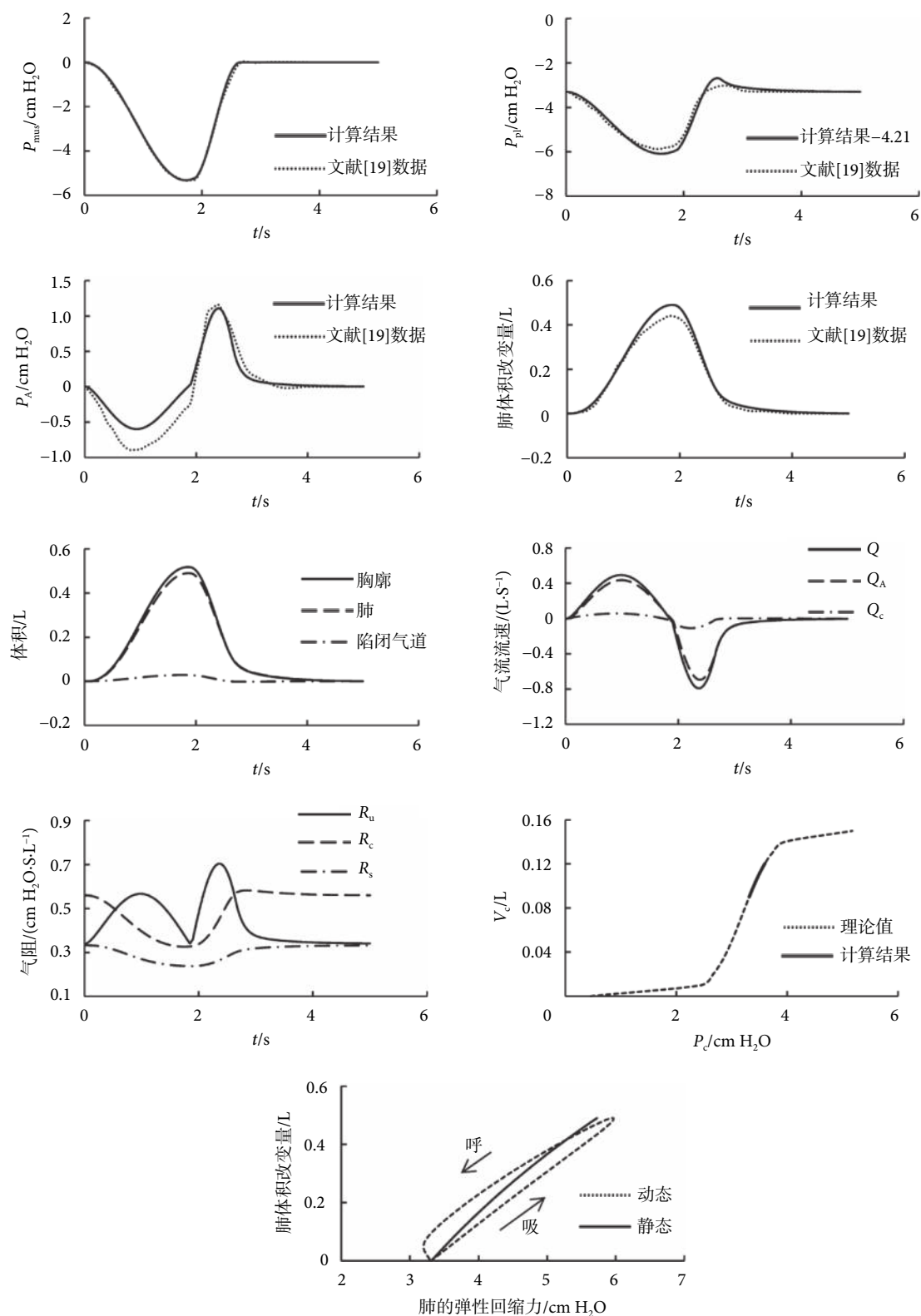


图3 健康成人自主呼吸模拟结果

Fig.3 Simulation results of healthy adults during spontaneous breathing

特征的呼吸系统疾病的研究中,气道弹性是关键要素。然而,临床上通常采用的呼吸力学模型忽略了气道弹性,无法模拟呼气流受限。由于本模型加入了气道的弹性,今后或可应用于慢性阻塞性肺疾病

和支气管哮喘等存在呼气流受限现象的各类疾病的研究。

在自主呼吸模型中,食道压常被用来代替胸膜腔内压作为输入信号来模拟自主呼吸。但是,受到

重力、胸廓变形、腹腔扩张等因素的影响,胸膜腔内压在胸腔内的分布并不均匀,而且这种不均匀分布在呼吸系统疾病患者中更为明显^[22-23]。因此,采用食道压近似胸膜腔内压的方式会带来较大的误差。此外,在部分情况下无法测量食道压。所以,考虑到呼吸肌的收缩和舒张是肺通气的原动力,而胸膜腔内压的改变是呼吸肌运动的结果,本模型采用呼吸运动的原动力(呼吸肌作用力 P_{mus})作为模型的输入,以期在某些不能测量食道压的情况下,通过呼吸肌的运动来反映自主呼吸动力。

本研究所建立的非线性气道分级呼吸力学模型虽然较好地模拟了健康成人的自主呼吸行为,但其也存在一定的局限性,需要在后续应用中予以关注。首先,由于健康肺的胸膜腔内压在空间上的分布可近似为均匀分布^[24],本文所建模型没有反映胸膜腔内压在空间上的分布差异,但对于不同的病理情况该假设可能不成立。其次,除了胸廓的顺应性、小气道的气阻和陷闭气道的弹性来自于实验数据的平均值外,其他参数主要取自文献^[13]和^[15]中的同一个健康志愿者。这是因为当前并没有三级气道模型参数的统计数据。考虑到该志愿者的肺功能测试结果最接近人群统计数据^[17],且相关参数值代表的呼吸过程包含了潮气呼吸,本课题组认为应用该志愿者的数据建立的模型应该能够代表大部分健康成人。最后,本模型虽然根据已有的文献进行了验证,但仍缺针对具体受试者的试验验证,在实际应用本模型之前,有必要针对不同性别、不同年龄、不同病理情况的受试者,对模型的适用范围作进一步研究。

综上所述,本模型可近似模拟人体自主呼吸过程,同时还可以提供呼吸系统内部更详细的呼吸力学信息,而这些数据采用现有的实验手段难以测量得到,因而本模型可以为呼吸系统病理生理研究提供更多的理论支持。该呼吸力学模型若与气体交换模型^[25]、血液循环系统模型^[26]结合,建立机械通气下的人体呼吸-循环生理模型,将可用于评价机械通气模式的通气效果以及撤机方案的评估。此外,借助于参数估计算法构建呼吸系统疾病患者的个性化模型,将有助于医生制定个性化治疗方案^[27]。

参考文献

- Weibel E R. Morphometry of the human lung. German: Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 1963: 110-135.
- Ren Shuai, Cai Maolin, Shi Yan, *et al.* Influence of bronchial diameter change on the airflow dynamics based on a pressure-controlled ventilation system. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 2018, 34(3): e2929.
- Crooke P S, Hotchkiss J R, Marini J J. Linear and nonlinear mathematical models for noninvasive ventilation. *Math Comput Model*, 2002, 35(11/12): 1297-1313.
- 易韦韦, 张玓, 王跃科, 等. 基于呼吸机的人工呼吸系统力学建模与仿真. *系统仿真学报*, 2009, 21(15): 4892-4895.
- 张立藩, 张荣. 呼吸力学系统的模型与辨识. *航天医学与医学工程*, 1990, 3(1): 58-65.
- 丰继华, 李文娟, 陈建华, 等. 集总参数呼吸机模型仿真研究. *系统仿真学报*, 2006, 18(10): 2959-2962.
- Huo B, Fu R R. Recent advances in theoretical models of respiratory mechanics. *Acta Mech Sin*, 2012, 28(1): 1-7.
- Polak A G, Mroczka J. Nonlinear model for mechanical ventilation of human lungs. *Comput Biol Med*, 2006, 36(1): 41-58.
- Golden J F, Clark J W Jr, Stevens P M. Mathematical modeling of pulmonary airway dynamics. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1973, 20(6): 397-404.
- Avanzolini G, Barbini P, Bernardi F, *et al.* Role of the mechanical properties of tracheobronchial airways in determining the respiratory resistance time course. *Ann Biomed Eng*, 2001, 29(7): 575-586.
- Barbini P, Cevenini G, Avanzolini G. Nonlinear mechanisms determining expiratory flow limitation in mechanical ventilation: a model-based interpretation. *Ann Biomed Eng*, 2003, 31(8): 908-916.
- Olender M F, Clark J W Jr, Stevens P M. Analog computer simulation of maximum expiratory flow limitation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1976, 23(6): 445-452.
- Liu C H, Niranjana S C, Clark J W Jr, *et al.* Airway mechanics, gas exchange, and blood flow in a nonlinear model of the normal human lung. *J Appl Physiol*, 1998, 84(4): 1447-1469.
- Maarsingh E J W, van Eykern L A, Sprickelman A B, *et al.* Respiratory muscle activity measured with a noninvasive EMG technique: technical aspects and reproducibility. *J Appl Physiol*, 2000, 88(6): 1955-1961.
- Athanasopoulos A, Ghorbel F, Clark J W Jr, *et al.* Energy analysis of a nonlinear model of the normal human lung. *Journal of Biological Systems*, 2000, 8(2): 115-139.
- Mead J. Mechanical properties of lungs. *Physiol Rev*, 1961, 41(2): 281-330.
- 范少光, 汤浩, 潘伟丰. 人体生理学, 译. 第2版. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 164.
- Kulish V. Human respiration: anatomy and physiology, mathematical modeling, numerical simulation and application. UK: WIT Press. 2006: 97.
- Jodan R W, Horgan J D, Lange R L. Simulation of respiratory mechanics. *Biophys J*, 1966, 6(6): 773-785.
- Hamid Q, Shannon J, Martin J. Physiologic basis of respiratory disease. Canada: BC Decker Inc, 2005: 55-60.
- 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版). 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(2): 67-80.
- Pelosi P, Goldner M, McKibben A, *et al.* Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, 164(1): 122-130.

(下转第115页; Continued on Page 115)



- [Image Anal](#), 2015, 19(1): 46-57.
- 9 Fraz M M, Remagnino P, Hoppe A, *et al.* Blood vessel segmentation methodologies in retinal images--A survey. [Comput Methods Programs Biomed](#), 2012, 108(1): 407-433.
 - 10 Karthika D, Marimuthu A. Retinal image analysis using contourlet transform and multistructure elements morphology by reconstruction// 2014 World Congress on Computing and Communication Technologies. Trichirappalli, India: IEEE, 2014, 9(8): 54-59.
 - 11 Ricci E, Perfetti R. Retinal blood vessel segmentation using line operators and support vector classification. [IEEE Trans Med Imaging](#), 2007, 26(10): 1357-1365.
 - 12 Marin D, Aquino A, Gegundez-Arias M E, *et al.* A new supervised method for blood vessel segmentation in retinal images by using gray-level and moment invariants-based features. [IEEE Trans Med Imaging](#), 2011, 30(1): 146-158.
 - 13 Wang Shuangling, Yin Yilong, Cao Guibao, *et al.* Hierarchical retinal blood vessel segmentation based on feature and ensemble learning. [Neurocomputing](#), 2015, 149(B): 708-717.
 - 14 Liskowski P, Krawiec K. Segmenting retinal blood vessels with deep neural networks. [IEEE Trans Med Imaging](#), 2016, 35(11): 2369-2380.
 - 15 Fu Huazhu, Xu Yanwu, Wong D W K, *et al.* Retinal vessel segmentation via deep learning network and fully-connected conditional random fields// 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). Prague, Czech Republic: IEEE, 2016: 698-701.
 - 16 Khalaf A F, Yassine I A, Fahmy A S. Convolutional neural networks for deep feature learning in retinal vessel segmentation// 2016 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP). Phoenix, AZ, USA: IEEE, 2016: 385-388.
 - 17 Staal J, Abràmoff M D, Niemeijer M, *et al.* Ridge-based vessel segmentation in color images of the retina. [IEEE Trans Med Imaging](#), 2004, 23(4): 501-509.
 - 18 Ngo L, Han J H. Multi-level deep neural network for efficient segmentation of blood vessels in fundus images. [Electron Lett](#), 2017, 53(16): 1096-1098.
 - 19 Shelhamer E, Long J, Darrell T. Fully convolutional networks for semantic segmentation. [IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell](#), 2017, 39(4): 640-651.
 - 20 Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional networks for biomedical image segmentation// The 18th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI). Munich, Germany: MICCAI, 2015: 234-241.
 - 21 Chollet F. Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions. arXiv preprint arXiv, 2016: 1610.02357.
 - 22 Hu J, Shen L, Sun G. Squeeze-and-Excitation Networks. arXiv preprint arXiv, 2017: 1709.01507.
 - 23 Hoover A, Kouznetsova V, Goldbaum M. Locating blood vessels in retinal images by piece-wise threshold probing of a matched filter response. [IEEE Trans Med Imaging](#), 1998, 19(3): 931-935.
 - 24 Niemeijer M, Abràmoff M D, Ginneken B V. Publicly available retinal image data and the use of competitions to standardize algorithm performance comparison// IFMBE Proceedings. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009, 25/11: 175-178.
 - 25 Soares J V, Leandro J J, Cesar Júnior R M, *et al.* Retinal vessel segmentation using the 2-D Gabor wavelet and supervised classification. [IEEE Trans Med Imaging](#), 2006, 25(9): 1214-1222.
 - 26 Cheng Erkang, Du Liang, Wu Yi, *et al.* Discriminative vessel segmentation in retinal images by fusing context-aware hybrid features. [Mach Vis Appl](#), 2014, 25(7): 1779-1792.
 - 27 Orlando J I, Blaschko M. Learning fully-connected CRFs for blood vessel segmentation in retinal images// International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Cham: Springer, 2014: 634-641.
- 收稿日期: 2018-01-19 修回日期: 2018-03-29
本文编辑: 李蓓兰



(上接第106页; *Continued from Page 106*)

- 23 Pecchiari M, Loring S H, D'Angelo E. Esophageal pressure as an estimate of average pleural pressure with lung or chest distortion in rats. [Respir Physiol Neurobiol](#), 2013, 186(2): 229-235.
 - 24 Hoppin F G Jr, Green I D, Mead J. Distribution of pleural surface pressure in dogs. [J Appl Physiol](#), 1969, 27(6): 863-873.
 - 25 霍波, 付瑞荣, 梁晨, 等. 建立基于个体生理监护信息的呼吸力学模型. [医用生物力学](#), 2012, 27(4): 409-415.
 - 26 Tsai N C, Lee R M. Interaction between cardiovascular system and respiration. [Appl Math Model](#), 2011, 35(11): 5460-5469.
 - 27 Chase J G, Preiser J C, Dickson J L, *et al.* Next-generation, personalised, model-based critical care medicine: a state-of-the art review of in silico virtual patient models, methods, and cohorts, and how to validation them. [BioMed Eng Online](#), 2018, 17: 24.
- 收稿日期: 2018-06-05 修回日期: 2018-10-16
本文编辑: 陈咏竹