

文章编号:1004-7220(2016)04-0347-09

哮喘等慢性气道疾病中气道缩窄的生物力学模型研究最新进展

邓林红

(常州大学 生物医学工程与健康科学研究院,常州市呼吸医学工程重点实验室,常州 213164)

摘要: 虽然对于探索哮喘等气道疾病的潜在治疗方法和揭示气道系统中有趣的生物物理现象等意义重大,气道缩窄的生物力学模型研究一直是既吸引人又充满挑战的研究领域。近年来,这方面的研究呈现方兴未艾的形势,新的现象和新的研究思路不断出现。本文简要介绍这方面部分最新的研究进展,重点介绍针对哮喘气道缩窄行为,致力于解释在体气道行为的生物力学模型,尤其是不仅探讨孤立气道力学行为,而且也探讨气道间相互耦合和与周围环境耦合的气道力学模型。这些相互作用涉及气道和缠绕其上的气道平滑肌层,也涉及气道动态相互作用导致的气道-肺实质通气的空间分布形态等新颖的行为和现象。

关键词: 气道缩窄; 哮喘; 力学模型; 生物力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2016.04.347

Recent advances in modeling of airway mechanical behaviors in association with airway constrictions in asthma

DENG Lin-hong (*Changzhou Key Laboratory of Respiratory Medical Engineering, Institute of Biomedical Engineering and Health Sciences, Changzhou University, Changzhou 213164, Jiangsu, China*)

Abstract: Although it is important to explore potential treatment of chronic obstructive airway diseases such as asthma, as well as to discover interesting biophysical phenomena in airway system, the research on biomechanical models of airway narrowing remains a both appealing and challenging field. However, there have been significant advances during recent years, with number of emerging new models and new approaches. This review article briefly introduces some of the most recent work published in the literature. In particular, those work that emphasize on asthmatic airway narrowing behavior, and strive to explain the corresponding *in vivo* airway behaviors. More specifically, models that discuss not only individual airway behaviors, but also interactions due to coupling between airways and their surrounding structures are focused on. This includes interesting phenomena involving the airways and the smooth muscle that surrounds the airways, as well as the emergent spatial ventilation patterns due to dynamic airway interaction.

Key words: Airway narrowing; Asthma; Mechanical model; Biomechanics

呼吸力学主要研究肺与气道的力学行为,特别是对呼吸疾病(如哮喘、慢阻肺等)中导致支气管阻塞的气道缩窄行为的研究。但呼吸力学研究无论在

实验方法上还是在理论模型上都很有挑战性。目前主要采用的实验研究方法包括离体组织实验方法、在体影像观测方法、病人呼吸功能测量方法等。这

收稿日期:2016-08-02; 修回日期:2016-08-20

基金项目:国家自然科学基金项目(11532003)。

通信作者:邓林红,教授,E-mail:dlh@cczu.edu.cn。

些方法虽然能从不同侧面揭示人体的呼吸力学特征,但各自又都存在不同的局限性,从而难以全面认识正常与疾病状态下的气道力学行为。例如,目前使用的在体影像方法在时间或空间上的分辨率都不足以对小气道行为进行精确的解析^[1]。即使通过技术改进,提高影像分辨率,要在实验中精确控制气道所在的内外环境也是十分困难的。相反,在离体条件下的组织力学实验则可以很好地控制实验环境和条件。不过由于离体组织脱离了在肺里复杂的相互联系的解剖结构,很难确定其测量结果能在多大程度上反映在体的情况。而对个体受试者口部呼吸气流的整体测量,即临床上所谓的肺功能检测,可以反映诸多因素对呼吸力学的影响,从很多方面来讲都是最重要的呼吸力学实验方法。不过肺功能检测在小尺度呼吸生理行为的研究上则作用有限。

这些局限性还由于其他一些因素而得到放大。一是肺里面成千上万的气道很可能都是相互依存的,其尺度和相互作用十分可观。因此,像哮喘这样的肺与气道疾病大多都在症状上表现出高度的非均质化,形成许多显著不同的亚型^[2]。另外,实验还观察到了气道平滑肌流态化^[3-5]、集束化的通气缺陷^[6-8]等丰富而又复杂的呼吸力学现象。凡此种种都使得很难将实验获得的数据拼接为完整有机特别是与疾病相关的气道力学行为的认知。

显然,实验方法的局限性为理论模型的研究提供了机遇,以期通过后者将实验获得的数据整合起来,填补呼吸力学中从实验观测到模型预测正常与疾病气道力学行为之间的空白。本文将简要介绍近年来肺与气道力学模型研究的一些最新进展。这些新颖的肺与气道力学模型不仅考虑到气道在不同时空尺度下的行为特征,而且还考虑到呼吸系统中数量庞大(数以千计)的气道间广泛存在的相互作用。通过研究这些相互作用揭示出许多新的现象,进一步深化理解气道的生理病理行为。

1 肺与气道的力学模型

肺和气道的结构非常复杂,要建立一个既能显示气道的复杂构造又能模拟其动力学行为的模型乍看起来似乎是不可能的事情。人体的肺里含有大约3万根通气的气道,即使将每根气道考虑为孤立静态的单元,这个体系也已经足够复杂。当然,生命系

统远不是这么简单。气体在气道树中流过时还要与气道的结构发生相互作用,这些相互作用部分源于所谓的肺实质相互依存关系。也就是说,吸入的气体在通过通气气道后将进入肺实质(肺泡及其相关结构),肺实质充气后肺的结构发生变化,进而导致气道周围力学环境发生变化。因此,通气气道通过调节呼吸气流改变肺实质的充气程度,肺实质充气又反过来改变气道的力学行为,这就是所谓的肺实质相互依存关系^[9]。图1描绘了气道和肺实质这一相互作用的过程。

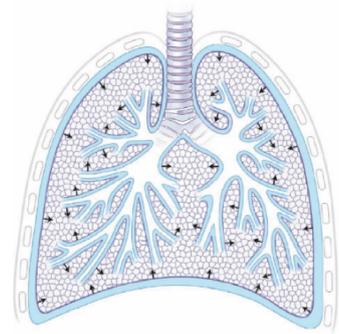


图1 气道-肺实质的相互依存关系

Fig.1 Independence relation between the airway and lung

有鉴于此,一种可能的模型框架是将整个肺和气道系统考虑为一个极大规模的流-固相互作用问题。沿着这个思路就可以采用流体动力学方法建立相应的模型。但按这个方法建立模型在规模上大受限制,大都只能建立10根气道以内的肺结构模型^[10-14]。从原理上来说,采用偏微分方程(partial differential equation, PDEs)描述时空依赖的呼吸气流必然带来理论模型的复杂性。要建立更大规模并具有一定分析理解能力的呼吸力学模型就必须采用一些简化假设。本文即主要介绍这一类的模型研究。首先概括介绍模型所涉及的生理结构和术语。气道本身及其周围的生理构造已有较为详细的研究^[15]。但单独一截气道的最基本部分可以视为一段由气管壁构成的中空圆柱体,管壁外包裹一层平滑肌,平滑肌激活导致哮喘等疾病中的气道缩窄。每一截气道又通过所谓的肺实质附着连接到周围的肺实质组织上。当气道平滑肌受到刺激收缩时,气道壁的向内运动拉动气道肺实质连接部分应变,产生回复力。这一基本结构如图2所示。黑色箭头表

示肺实质连接力,气道平滑肌层内的白色箭头表示气道平滑肌产生的张力,张力导致气道缩窄。

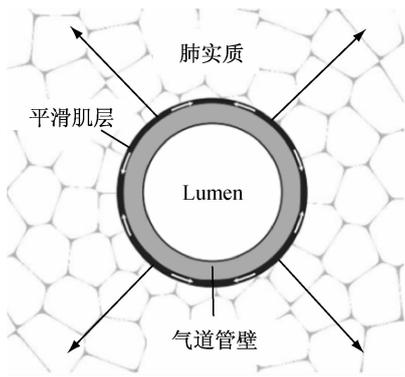


图2 肺实质中嵌入气道的基本结构
Fig. 2 Basic structure of the embedded airway in lung parenchyma

针对这一系统中的各组成部分,特别是气道平滑肌、气道管壁本身、肺实质连接等,在不考虑组分间的耦合、相互作用和新型现象的前提下,可以建立各自的力学模型。

2 气管管壁力学模型

气管管壁本身具有十分重要的力学性质,并通过其影响气道耦合的系统。对气道静压力与气管管壁面积之间关系的表征研究发现,可以按力学性质将气道分成两个突出的部分。一是大的中央气道,其硬度较大(顺应性小),另一部分是顺应性很高的小的外周气道。关于气道力学行为模型的这部分研究已有30多年历史^[16-17]。这些研究大部分以相对简单的现象陈述和经验公式为基础。有趣的是,Lambert等^[16]在最开始的研究中并不能直接测量小气道的力学性质,只能通过对大气道测量数据的外延插值获得小气道的力学参数。尽管对这种处理方法一直存在质疑,但最近一些直接测量的结果提示,至少在目前可以直接测量的条件下,这些通过插值得到的参数模型事实上是惊人的准确^[18]。

需要指出的是,上述模型只能在近似静态的条件下表征气道的力学行为,而动态的考虑肯定也是很重要的,不过后者的研究还很少^[19-20]。在最简略的形式下,可以将气道压力-管径关系以经验公式表达为诸如 $r = R(P_{tm})$ 的函数(r 为管径, P_{tm} 跨膜压)。当然,这种简单方式的局限性也是显而易见的。研究人员也试图建立更为精细的气道管壁力学行为模

型,例如固体力学模型^[21]和包含气道屈曲的模型^[22-23]。

气管管壁顺应性行为的一个重要后果就是气道具有潜在的双稳定性和迟滞性。也就是说,气道在完全相同的外环境下,其保持稳定通畅或者关闭状态的几率是同样大的^[8,24-28]。这一行为在后面讨论到的由于气道耦合形成的新的呼吸力学现象中会有重要的意义。

3 气道平滑肌生物力学模型

缠绕在气道上的气道平滑肌条带在气道缩窄中扮演着关键的作用,因为气道平滑肌的激活和收缩驱动气道缩窄。近年来的研究发现,气道平滑肌显示出一系列奇异的生物力学现象,并激发研究人员以各种各样的实验和数值模型研究方法对其展开研究。其中一个主要的实验研究方法是气道平滑肌条带实验,即从气道中摘取气道平滑肌条,然后将肌条孤立地悬置于拉伸实验仪器上,按完全控制收缩力和收缩长度的实验步骤进行实验。

气道平滑肌的大多数理论模型则可以分为两大类:一类是粘弹性、类似电路的模型^[29-31],这类模型形式相对简洁但牺牲了生物力学的基础;另一类是从Huxley最初提出的横桥(cross-bridge)理论演变而来的横桥模型^[32]。横桥型模型经过近60年的演化获得了很显著的进步,其内在的核心思想是肌肉组织在化学与力学刺激下通过细胞内平行的肌动蛋白和肌球蛋白纤维(又称为细纤维和粗纤维)间的结合与离合实现基本的收缩动作。横桥理论最初由Huxley^[32]针对横纹肌提出后,随之在横纹肌和心肌的研究中得到不断改进和完善,但针对气道平滑肌的特定模型则相对较少。

通用的横桥模型公式可以表达如下:假定平行纤维间结合连接的分布为横桥位移(x)和时间(t)的函数 $n(x, t)$,则

$$\frac{\partial n}{\partial t} - v(t) \frac{\partial n}{\partial x} = \underbrace{f(n, x, t)}_{\text{binding}} - \underbrace{g(n, x, t)}_{\text{unbinding}}, \quad (1)$$

式中: $v(t)$ 为收缩纤维的相对速度, $v \propto \frac{dL}{dt}$, $L(t)$ 为肌肉长度。故式(1)等号左边为横桥密度随肌肉长度的简单移动,等号右边为收缩纤维间结合与离合的连接程度。然后,平滑肌产生的收缩力即可假定为

与结合态纤维连接的初始分布成正比:

$$\kappa \propto \int_{-\infty}^{\infty} xn(x, t) dx \quad (2)$$

这个基本公式经过了多次重要的拓展,其中具有里程碑意义的拓展包括锁状态的提出^[33]、依赖于拉伸状态的气道平滑肌模型^[34]。若干更近期的研究工作在保持内在模型结构不变的情况下,不断完善现有的模型,以解释新的实验观察结果^[35-38]。总体而言,这些模型在用来表示和解释气道平滑肌力学行为方面都很成功。但不太确定的是,究竟在多大程度上这些通过实验或模型研究获得的气道平滑肌条的生物力学行为能够代表缠绕在真实气道上的气道平滑肌的行为。

4 气道与肺实质的联结

肺实质通过与气道联结从而给气道提供一个回复力,以抵抗气道管腔缩窄,这个作用以及肺实质力学性质在正常的充气、泄气过程中和疾病病变过程中的变化情况也很重要。肺实质联结的经典连续介质力学分析由 Lai-Fook 最早提出^[39],之后得到不断完善^[40-43]。这部分的关键之处在于肺实质联结提供的气道恢复力受到肺实质充气程度的影响,肺的充气程度又依赖于气道管腔的开合程度,管腔的开合程度又与其受到的力的大小有关。由此可见,肺实质联结与气道收缩间存在着至关重要的相互依赖关系。

5 气道力学模型中的耦合作用

建立气道力学模型时的一个关键挑战性问题是要能理解气道如何与自身内在的平滑肌的复杂力学行为相互作用,同时肺里的成千上万段气道间各自又如何发生相互作用。正是由于这些复杂相互作用的耦合,才会在呼吸系统中出现很为复杂的力学行为。

5.1 气道-气道平滑肌的耦合作用

前文讨论了孤立的气道管壁和气道平滑肌的力学行为,其中每一种理论模型似乎都是各自独立演化而来的,这很可能是由于气道平滑肌条的力学实验相对容易些。但是,对于气道-气道平滑肌的耦合体,理解其力学行为就没有那么简单了,这不仅涉及是否可以简易地建立模型,而且涉及耦合系统的

行为是否可以从对单一孤立部分的研究直觉地外推的问题。

最先观察到气道平滑肌与气道-气道平滑肌配对之间互不关联的证据之一来至于气道平滑肌所谓的流态化现象^[3]。这是指气道平滑肌应变,特别是周期振荡应变会破坏横桥的结合,进而阻碍平滑肌维持其基础收缩水平的能力和产生收缩力的功能。许多研究,既有实验的也有理论的,都肯定了流态化在解释哮喘机制或许治疗哮喘方面的价值。但是,很关键的是,这些想法仅仅基于气道平滑肌条的研究及其对气道行为的推测结论。当采用完整的气道重复这些实验时,流态化效应却非常微弱或者完全没有^[46-47]。主要的原因是原位完好无缺的气道平滑肌可能不像离体实验中平滑肌条那样经受很大的振荡应变^[18],而且振荡应变的幅度也部分地决定于气道平滑肌的顺应性^[20]。因此,气道管壁和气道平滑肌的相互依存关系很可能也是一个关键因素。

目前为此,能够将基于横桥理论的气道平滑肌模型与基于连续介质力学分析的厚壁气道模型结合起来进行最细致的理论处理要属 Hiorns 等^[20]的研究工作,展示了气道顺应性对气道平滑肌层及其耦合系统力学行为的决定性作用。其他研究要么采用基于横桥理论的气道平滑肌模型与基于现象学的气道管壁模型相互协作,要么采用基于现象学的气道平滑肌表示法和基于现象学的气道管壁模型,或者甚至采用一种按照现象学的气道管壁模型在气道平滑肌上加载生理载荷的理论模型与实验测量混杂的方法^[19]。当然,模型复杂程度是否适当关键依赖于特定的应用目的,但在所有模型中所共同的关键结论是不能简单地将孤立的气道平滑肌的复杂行为外推到气道平滑肌与气道管壁耦合的情况。

一个可供考虑的例子就是著名的气道平滑肌“长度适应”行为,在体外平滑肌条实验中无可争议,但在体内完整的气道中却明显地不能表现出来^[19]。最近的一个研究也提示,这个例子的问题根源在于错误地预期气道平滑肌条的行为可以直接用于气道-气道平滑肌耦合的系统^[48]。这个研究证明,即使气道平滑肌能够适应新的长度,其在耦合系统中的效应要比直观想象的小得多,因为气道平滑肌适应新长度和气道管径变化的时间尺度间的相互作用。也有人研究了气道-气道平滑肌在完整系统

中固有的相互作用,在完整系统中气道管壁顺应性对于气道平滑肌行为的调制起着关键性作用^[20-21]。不过,研究人员对探究这些相互作用一直保持着浓厚的兴趣。

5.2 气道-气道的直接耦合作用

当然,气道在体内并不是孤立地存在,它们在气道树的通气气道部分基于有关的流动方程与相邻的部分自然地发生耦合作用。鉴于其复杂性,单独气道内气体流动通常被假定为拟稳态的泊肃叶流动,并在流动分叉处加上适当的守恒条件^[8,16,50]。这就很自然地在气道间引入了一个依赖于通气气道树特性的耦合模式。而通气气道树通常被假定为对称的结构^[8],虽然大多数实际情况下都有一定的非对称性^[51]。更新的一些模型对气道树的非对称性也有所探究^[52]。

5.3 与肺实质相互依赖的耦合作用

气道也通过与肺实质的相互依赖关系发生耦合作用,也就是说,嵌入肺实质的气道所受到的气道-

肺实质间的门锁力依赖于气道周围肺实质的充气程度,而充气程度反过来又依赖于通气气道里的气体流动情况。这种相互依赖导致系统的不稳定性,气道发生不均匀的缩窄^[24],特别是在发生所谓的通气缺陷的某些情况下^[28]。这些情况下,需要某种程度的气流重分配,即,当肺里某些区域严重阻塞,很少气流流动时,其他区域出现高通气情况加以补偿。这种情况下,这种耦合会导致出现集束状通气缺陷^[8,53-56](见图3)。图3(a)所示为实验获得的同步辐射影像图,红色表示高通气率(4.0 mg/mL),黑色表示低通气率(0 mg/mL);图3(b)所示为基于 Donovan and Kritter^[28]模型计算得到的通气缺陷形态,蓝色表示气流为0,红色为1(最大无量纲通气);图3(c)所示为基于 Venegas 等^[8]模型计算得到的通气缺陷形态,黑色表示气流为0,黄色为1(最大通气)。至今为止,尚不清楚这种缺陷的形成在何种程度上是气道-气道耦合作用的结果,或者通过与肺实质耦合作用的结果。

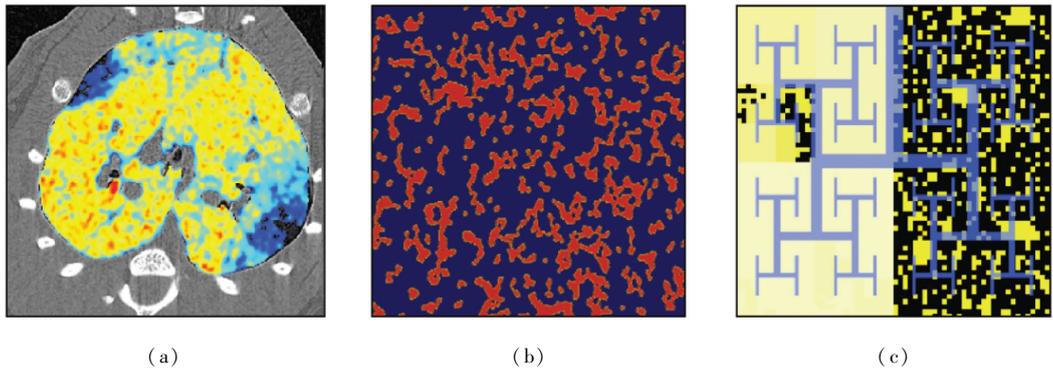


图3 集束状通气缺陷 (a) 实验获得的同步辐射影像图, (b) 基于文献[28]模型计算得到的通气缺陷形态, (c) 基于文献[8]模型计算得到的通气缺陷形态

Fig.3 Clustered ventilation defects (a) Synchrotron radiation images obtained by experiment, (b) Ventilation defects morphology calculated by models in literature [28], (c) Ventilation defects morphology calculated by models in literature [8]

6 对气道行为进行集成所面临的挑战

综上所述,很显然气道平滑肌和气道之间以及气道相互之间的耦合作用在决定气道行为内在机制以及决定气道的相应功能上都至关重要。但是,目前研究者对此的认识仍然在若干挑战性问题受到局限。首先,现有的模型都很复杂,对其进行解析认识要么很难要么不可能;直接进行数值模拟也常常陷入高强度的运算,因而只能局限于肺以下的尺度。

再者,目前还没有任何模型可以同时纳入或认知所有3种耦合(气道-气道平滑肌耦合、气道-气道通过流动的直接耦合、气道-肺实质相互依赖耦合)机制的相互作用。根本的挑战包括模型推导、运算解答和分析等方面的复杂性。对气道平滑肌动力学进行详细描述,很典型地要在每段气道上采用偏微分方程的耦合系统^[34],虽然也有用常微分方程推导的情况^[30]。因此,气道-气道平滑肌集成需要将这动力学耦合到气道管壁模型,不管是采用现象学方法

还是采用固体力学方法。即使是按最简单的方法处理气道平滑肌,气道耦合模型也是典型的常微分方程系统^[28],或者是与代数约束耦合的常微分方程系统^[8]。因此,简单地组合就要涉及偏微分方程的双耦合系统(单一气道的耦合偏微分方程,再添加到气道-气道耦合系统上),很可能还要加上进一步的代数约束。这就超出了现有的计算机运算能力,也就无助于深化对此问题的解析认识。因此,很自然地,研究者们目前只是致力于易于解决的次级问题。

同样的,模型参数化也可能是个问题。因为模型变得越来越复杂,引入的参数往往不能通过现有的实验数据提供确定的数值。在这些情况下,判断模型对这些未知参数变化的敏感性和鲁棒性就常常变得很管用。模型对内在参数变化的鲁棒性当然令人放心,但如果观察到模型对未知参数变化很敏感,则提示需要对模型进行认真细致的验证。一般情况下的模型研究都要遵循这条原则,但是由于病人个体间和病人自身内在哮喘症状的高度不均匀性,气道力学模型的研究更是要重视这一点。

即使如此,也还没有提到对肺功能建模的问题。也就是说,气道管径变化并不是研究者想要知道的终点,最终需要知道的是在气道层次的行为如何对应于肺功能的测量。从模型分析与临床数据相比较而言,这个问题尤其迫切地需要研究。一种方法是采用阻抗测量,通过强制振荡技术施加低振幅的压力振荡,然后测量呼吸气流中产生的振荡成分及其与频率的函数关系^[57]。阻抗本身是复数,一般将其分解为流动阻力和感抗两部分。这个方法在实验上已得到广泛应用,这些年也有若干建模研究。以模型复杂性而论,阻抗法因为不涉及大幅度的操控而具有一定的吸引力。因此,从气道树即可计算得到专用的电路类似的气道阻抗模型^[17,58]。其他方法,包括1 s内强制呼出气体积(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)或者多次呼吸氮气洗出量(multiple breath nitrogen washout, MBNW)等在建模上的挑战性都更为显著。对于FEV1,问题在于测量方法本质上离“拟稳态,或线性”的要求更远,不过最近也有研究提示对FEV1进行模拟还是有可能的^[59]。气体洗出方法(如MBNW)本身就值得研究。

目前,关于复杂气道耦合现象,如集束状通气缺

陷,对个体肺功能集成测量的影响还不甚了解。虽然有些线索,比如关于气道非均匀性对呼吸阻抗的强烈影响等^[17,58,63,64]。这些线索提示,新发现的气道力学行为对总体的肺功能测量很可能有显著的影响作用。

7 结论

本文概括介绍了目前在气道力学行为研究中面临的若干挑战,特别是从复杂耦合现象而言,以及建模和模型研究可能有助于解决这些问题的一些途径。尤其注重那些能把握住单个气道行为的模型,并且通过适当简化即可有助于认识体内肺和呼吸道各元素间的相互作用的模型。从这个角度,主要讨论了气道-气道平滑肌耦合、气道-气道耦合的作用。虽然本文给出的一些研究工作对认识呼吸力学行为提供了重要的参照,但还有许多工作有待展开,特别是在模型和运算的复杂性上,这不仅在对耦合机制间的相互作用的认知上还是在将气道基本行为的认知反映到与临床更密切相关的肺功能测量上都是如此。

在本文讨论的范围之外,肯定还有许多其他的方法没有分析和介绍。例如,Tgavalekos等^[65]的工作就值得一提。他们明确地拟合了气道缩窄与通气缺陷的形态,证明其中需要小气道的参与(与仅仅孤立地关闭中央气道相反)。有的建模研究则采取将某些气道单独对待,而另一些气道平均处理为有效的连续体的杂合方法来模拟气道行为^[66-67]。同样地,本文也全然没有讨论气道平滑肌激活后的组织力学行以及胞内钙信号扮演的关键角色等^[35,68-70]。尽管如此,本文概括介绍的系统生物学类型的气道缩窄模型,通过把握多空间尺度和多气道间的关键相互作用,为正确认知重要的气道阻塞现象,如驱动集束状通气缺陷的气道动态失稳等,提供了重要的途径。

参考文献:

- [1] SIMON BA, KACZKA DW, BANKIER AA, *et al.* What can computed tomography and magnetic resonance imaging tell us about ventilation? [J]. *J Appl Physiol*, 2012, 113(4): 647-657.
- [2] LÖTVALL J, AKDIS CA, BACHARIER LB, *et al.* Asthma

- endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2): 355-360.
- [3] OLIVER MN, FABRY B, MARINKOVIC A, *et al.* Airway hyperresponsiveness, remodeling, and smooth muscle mass: Right answer, wrong reason? [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 37(3): 264-272.
- [4] LAVOIE TL, DOWELL ML, LAKSER OJ, *et al.* Disrupting actin-myosin-actin connectivity in airway smooth muscle as a treatment for asthma? [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(3): 295-300.
- [5] KRISHNAN R, TREPAT X, NGUYEN TTB, *et al.* Airway smooth muscle and bronchospasm: Fluctuating, fluidizing, freezing [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2008, 163: 17-24.
- [6] TZENG YS, LUTCHEN K, ALBERT M. The difference in ventilation heterogeneity between asthmatic and healthy subjects quantified using hyperpolarized 3He MRI [J]. *J Appl Physiol*, 2009, 106(3): 813-822.
- [7] LAYACHI S, PORRA L, ALBU G, *et al.* Role of cellular effectors in the emergence of ventilation defects during allergic bronchoconstriction [J]. *J Appl Physiol*, 2013, 115(7): 1057-1064.
- [8] VENEGAS JG, WINKLER T, MUSCH G, *et al.* Self-organized patchiness in asthma as a prelude to catastrophic shifts [J]. *Nature*, 2005, 434(7034): 777-782.
- [9] PARÉ PD, MITZNER W. Airway-parenchymal interdependence [J]. *Compr Physiol*, 2014, 2(3): 1921-1935.
- [10] ELAD D, KAMM RD, SHAPIRO AH. Choking phenomena in a lung-like model [J]. *J Biomech Eng*, 1987, 109(1): 1-9.
- [11] ELAD D, KAMM RD, SHAPIRO AH. Mathematical simulation of forced expiration [J]. *J Appl Physiol*, 1988, 65(1): 14-25.
- [12] ELAD D, KAMM RD, SHAPIRO AH. Steady compressible flow in collapsible tubes: Application to forced expiration [J]. *J Fluid Mech* 1989, 203: 401-418.
- [13] ELAD D, KAMM RD. Parametric evaluation of forced expiration using a numerical model [J]. *J Biomech Eng*, 1989, 111(3): 192-199.
- [14] WALL WA, RABCZUK T. Fluid-structure interaction in lower airways of CT-based lung geometries [J]. *Int J Numer Methods Fluids*, 2008, 57(5): 653-675.
- [15] BATES JHT. *Lung mechanics: An inverse modeling approach* [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
- [16] LAMBERT RK, WILSON TA, HYATT RE, *et al.* A computational model for expiratory flow [J]. *J Appl Physiol*, 1982, 52(1): 44-56.
- [17] WILLIAM THORPE C, BATES JHT. Effect of stochastic heterogeneity on lung impedance during acute bronchoconstriction: A model analysis [J]. *J Appl Physiol*, 1997, 82(5): 1616-1625.
- [18] HARVEY BC, PARAMESWARAN H, LUTCHEN KR. Can breathing-like pressure oscillations reverse or prevent narrowing of small intact airways? [J]. *J Appl Physiol*, 2015, 119(1): 47-54.
- [19] LATOURELLE J, FABRY B, FREDBERG JJ. Dynamic equilibration of airway smooth muscle contraction during physiological loading [J]. *J Appl Physiol*, 2002, 92(2): 771-779.
- [20] HIORNS JE, JENSEN OE, BROOK BS. Nonlinear compliance modulates dynamic bronchoconstriction in a multiscale airway model [J]. *Biophys J*, 2014, 107(12): 3021-3033.
- [21] BROOK BS, PEEL SE, HALL IP, *et al.* A biomechanical model of agonist-initiated contraction in the asthmatic airway [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2010, 170(1): 44-58.
- [22] LAMBERT RK, CODD SL, ALLEY MR, *et al.* Physical determinants of bronchial mucosal folding [J]. *J Appl Physiol*, 1994, 77(3): 1206-1216.
- [23] WIGGS BR, HROUSIS CA, DRAZEN JM, *et al.* On the mechanism of mucosal folding in normal and asthmatic airways [J]. *J Appl Physiol*, 1997, 83(6): 1814-1821.
- [24] ANAFI RC, WILSON TA. Airway stability and heterogeneity in the constricted lung [J]. *J Appl Physiol*, 2001, 91(3): 1185-1192.
- [25] AFFONCE DA, LUTCHEN KR. New perspectives on the mechanical basis for airway hyperreactivity and airway hypersensitivity in asthma [J]. *J Appl Physiol*, 2006, 101(6): 1710-1719.
- [26] DONOVAN GM, SNEYD J, TAWHAI MH. The importance of synergy between deep inspirations and fluidization in reversing airway closure [J]. *PLoS One*, 2011, 7(11): e48552.
- [27] POLITI AZ, DONOVAN GM, TAWHAI MH, *et al.* A multiscale, spatially distributed model of asthmatic airway hyperresponsiveness [J]. *J Theor Biol*, 2010, 266(4): 614-624.
- [28] DONOVAN GM, KRITTER T. Spatial pattern formation in the lung [J]. *J Math Biol*, 2015, 70(5): 1119-1149.
- [29] BATES JHT. A recruitment model of quasi-linear powerlaw stress adaptation in lung tissue [J]. *Ann Biomed Eng*, 2007, 35(7): 1165-1174.
- [30] BATES JHT, BULLIMORE SR, POLITI AZ, *et al.* Transient oscillatory forcetlength behavior of activated airway smooth muscle [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297(2): L362-L372.
- [31] BATES JHT, MA B. A progressive rupture model of soft tissue stress relaxation [J]. *Ann Biomed Eng*, 2013, 41(6): 1129-1138.

- [32] HUXLEY AF. Muscle structure and theories of contraction [J]. Prog Biophys Biophys Chem, 1957, 7: 255-318.
- [33] HAI CM, MURPHY RA. Cross-bridge phosphorylation and regulation of latch state in smooth muscle [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 1988, 254(1): C99-C106.
- [34] MIJAILOVICH SM, BUTLER JP, FREDBERG JJ. Perturbed equilibria of myosin binding in airway smooth muscle: Bond-length distributions, mechanics, and atp metabolism [J]. Biophys J, 2000, 79(5): 2667-2681.
- [35] WANG I, POLITI AZ, TANIA N, *et al.* A mathematical model of airway and pulmonary arteriole smooth muscle [J]. Biophys J, 2008, 94(2): 2053-2064.
- [36] DONOVAN GM. Modelling airway smooth muscle passive length adaptation via thick filament length distributions [J]. J Theor Biol, 2013, 333(29): 102-108.
- [37] BROOK BS. Emergence of airway smooth muscle mechanical behavior through dynamic reorganization of contractile units and force transmission pathways [J]. J Appl Physiol, 2014, 116(8): 980-997.
- [38] BATES JHT. Modeling the impairment of airway smooth muscle force by stretch [J]. J Appl Physiol, 2015, 118(6): 684-691.
- [39] LAI-FOOK SJ. A continuum mechanics analysis of pulmonary vascular interdependence in isolated dog lobes [J]. J Appl Physiol, 1979, 46(3): 419-429.
- [40] BREEN BJ, DONOVAN GM, SNEYD J, *et al.* Quantifying parenchymal tethering in a finite element simulation of a human lung slice under bronchoconstriction [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2012, 183(2): 85-90.
- [41] Ma B, BREEN B, BATES JH. Influence of parenchymal heterogeneity on airway-parenchymal interdependence [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2013, 188(2): 94-101.
- [42] Ma B, SANDERSON M, BATES JH. Airway-parenchymal interdependence in the lung slice [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2013, 185(2): 211-216.
- [43] MA B, SMITH BJ, BATES JH. Resistance to alveolar shape change limits range of force propagation in lung parenchyma [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2015, 211: 22-28.
- [44] BERGER L, BORDAS R, BURROWES K, *et al.* A poro-elastic model coupled to a fluid network with applications in lung modelling [J]. Int J Numer Methods Biomed Eng, 2016, 32(1): 1-17.
- [45] SUKI B, MAJUMDAR A, Nugent MA, *et al.* In silico modeling of interstitial lung mechanics: implications for disease development and repair [J]. Drug Discov Today Dis Models, 2007, 4(3): 139-145.
- [46] LAPRAD AS, SZABO TL, SUKI B, *et al.* Tidal stretches do not modulate responsiveness of intact airways *in vitro* [J]. J Appl Physiol, 2010, 109(2): 295-304.
- [47] NOBLE PB, JONES RL, NEEDI ET, *et al.* Responsiveness of the human airway *in vitro* during deep inspiration and tidal oscillation [J]. J Appl Physiol, 2011, 110(6): 1510-1518.
- [48] DOWIE J, ANSELL TK, NOBLE PB, *et al.* Airway compliance and dynamics explain the apparent discrepancy in length adaptation between intact airways and smooth muscle strips [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2016, 220: 25-32.
- [49] ANSELL TK, MCFAWN PK, MCLAUGHLIN RA, *et al.* Does smooth muscle in an intact airway undergo length adaptation during a sustained change in transmural pressure? [J]. J Appl Physiol, 2015, 118(5): 533-543.
- [50] STEWART PS, JENSEN OE. Patterns of recruitment and injury in a heterogeneous airway network model [J]. J R Soc Interf, 2015, 12(111): 20150523.
- [51] HORSFIELD K, DART G, OLSON DE, *et al.* Models of the human bronchial tree [J]. J Appl Physiol, 1971, 31(2): 207-217.
- [52] LEARY D, WINKLER T, BRAUNE A, *et al.* Effects of airway tree asymmetry on the emergence and spatial persistence of ventilation defects [J]. J Appl Physiol, 2014, 117(4): 353-362.
- [53] GOLNABI AH, SCOTT HARRIS R, VENEGAS JG, *et al.* Deep inspiration and the emergence of ventilation defects during bronchoconstriction: A computational study [J]. PloS One, 2014, 9(11): e112443.
- [54] WINKLER T, VENEGAS JG. Complex airway behavior and paradoxical responses to bronchoprovocation [J]. J Appl Physiol, 2007, 103(2): 655-663.
- [55] WINKLER T, VENEGAS JG, HARRIS RS. Mathematical modeling of ventilation defects in asthma [J]. Drug Discov Today Dis Models, 2015, 15: 3-8.
- [56] WONGVIRIYAWONG C, WINKLER T, HARRIS RS, *et al.* Dynamics of tidal volume and ventilation heterogeneity under pressure-controlled ventilation during bronchoconstriction: A simulation study [J]. J Appl Physiol, 2010, 109(4): 1211-1218.
- [57] NAVAJAS D, FARRE R, ROTGER M. Respiratory impedance [M]//Pulmonary function in mechanically ventilated patients. London: Springer, 1991: 99-113.
- [58] LUTCHEN KR, GILLIS H. Relationship between heterogeneous changes in airway morphometry and lung resistance and elastance [J]. J Appl Physiol, 1997, 83(4): 1192-1201.
- [59] HEDGES KL, CLARK AR, TAWHAI MH. Comparison of generic and subject-specific models for simulation of pulmonary perfusion and forced expiration [J]. Interf Focus, 2015, 5(2): 20140090.

- [60] MITCHELL JH, HOFFMAN EA, TAWHAI MH. Relating indices of inert gas washout to localised bronchoconstriction [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2012, 183(2): 224-233.
- [61] DHARMAKUMARA M, KIM PRISK G, ROYCE SG, *et al.* The effect of gas exchange on multiple-breath nitrogen washout measures of ventilation inhomogeneity in the mouse [J]. *J Appl Physiol*, 2014, 117(9): 1049-1054.
- [62] WHITELEY JP, GAVAGHAN DJ, HAHN CEW. A mathematical evaluation of the multiple breath nitrogen washout (MBNW) technique and the multiple inert gas elimination technique (MIGET) [J]. *J Theor Biol*, 1998, 194(4): 517-539.
- [63] LEARY D, BHATAWADEKAR SA, PARRAGA G, *et al.* Modeling stochastic and spatial heterogeneity in a human airway tree to determine variation in respiratory system resistance [J]. *J Appl Physiol*, 2012, 112(1): 167-175.
- [64] BHATAWADEKAR SA, LEARY D, MAKSYM GN. Modeling resistance and reactance with heterogeneous airway narrowing in mild to severe asthma 1 [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(3): 207-214.
- [65] TGAVALEKOS NT, TAWHAI M, SCOTT HARRIS R, *et al.* Identifying airways responsible for heterogeneous ventilation and mechanical dysfunction in asthma: An image functional modeling approach [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99(6): 2388-2397.
- [66] COMERFORD A, FÖRSTER C, WALL WA. Structured tree impedance outflow boundary conditions for 3D lung simulations [J]. *J Biomech Eng*, 2010, 132(8): 179-189.
- [67] WALL WA, WIECHERT L, COMERFORD A, *et al.* Towards a comprehensive computational model for the respiratory system [J]. *Int J Numer Methods Biomed Eng*, 2010, 26(7): 807-827.
- [68] SNEYD J, CAO P, TAN X, *et al.* Mathematical modeling of calcium dynamics in airway smooth muscle cells [M]// *Calcium signaling in airway smooth muscle cells*. London: Springer, 2014: 341-357.
- [69] CAO P, DONOVAN G, FALCKE M, *et al.* A stochastic model of calcium puffs based on single-channel data [J]. *Biophys J*, 2013, 105(5): 1133-1142.
- [70] CAO P, TAN X, DONOVAN G, *et al.* A deterministic model predicts the properties of stochastic calcium oscillations in airway smooth muscle cells [J]. *PLoS Comput Biol*, 2014, 10(8): e1003783.