

文章编号:1004-7220(2012)04-0451-05

药物洗脱支架高度对药物浓度和壁面切应力分布影响的数值分析

晏菲¹, 蒋文涛¹, 郑庭辉¹, 樊瑜波^{1,2}, 刘展¹

(1. 四川大学工程力学系, 生物力学工程实验室, 成都 610065; 2. 北京航空航天大学生物工程系, 北京 100083)

摘要: **目的** 研究药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)突起高度对药物释放动力学和血流动力学的影响,为DES的优化设计提供依据。**方法** 采用计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)方法,对血流动力学和药物释放动力学进行耦合分析,考虑3种不同突起高度支架,研究血管壁组织中药物含量和壁面切应力的分布。**结果** 支架突起高度的增加将有利于药物的沉积,但将增加低切应力区长度。比较而言,血管壁中药物含量随着突起高度增加的幅度远小于低切应力区长度的增加。**结论** 综合考虑药物浓度和壁面切应力两种因素,建议适当降低支架的突起高度,以便更有效地降低再狭窄产生的几率。

关键词: 药物洗脱支架; 药物浓度; 切应力; 计算流体力学; 血流动力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

Numerical analysis of effects from drug – eluting stent height on drug concentration and wall shear stress distribution

YAN Fei¹, JIANG Wen-tao¹, ZHENG Ting-hui¹, FAN Yu-bo^{1,2}, LIU Zhan¹ (1. *Laboratory of Biomechanical Engineering, Department of Engineering Mechanics, Sichuan University, Chengdu 610065, China;* 2. *Department of Bioengineering, Beihang University, Beijing 100191, China*)

Abstract: **Objective** To investigate effects from the protrusion height of drug – eluting stent (DES) on kinetics of drug release and hemodynamics, so as to provide references for the optimization of DES design. **Methods** Based on computational fluid dynamics (CFD), coupling analysis on kinetics of drug release and hemodynamics was conducted by studying three stent models with different protrusion height to numerically investigate the distribution of drug concentration and wall shear stress. **Results** The increase in protrusion height of the stent was beneficial to the drug deposition; however, it could also increase the length in the low shear stress area. Comparatively, the increase percentage of drug concentration with the increasing protrusion height was remarkably less than that of the increasing length in low shear stress area. **Conclusions** By comprehensive consideration of both the drug concentration and wall shear stress, lower protrusion height is recommended for DES so as to effectively reduce the risk of restenosis.

Key words: Drug – eluting stents; Drug concentration; Shear stress; Computational fluid dynamics (CFD); Hemodynamics

支架植入术是治疗动脉粥样硬化的主要方法之一,但通常会因术后的内膜增生而产生再狭窄。药

物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)使再狭窄率降至5%~10%,被誉为经皮冠脉介入治疗的第3个

收稿日期:2011-09-19; 修回日期:2011-10-31

基金项目:国家自然科学基金资助项目(10872138)。

通讯作者:蒋文涛,教授, Tel: (028) 85405140; E-mail: scubme@yahoo.com.cn。

里程碑^[1]。但已有研究结果认为,DES 将增加远期非心性死亡和晚期血栓所致的心性死亡^[2-3];支架内血栓形成已引起极大的关注,这表明 DES 仍存在缺陷,需要深入研究^[4]。

另外,植入 DES 后,药物释放动力学和血流动力学如何影响药物的传送和扩散、如何影响血管壁壁面切应力的分布等问题,目前尚未完全清楚。Serruys 等^[5]针对临床病例,比较了不同给药剂量对内膜增生的影响,并研究了药物释放动力学对动脉药物含量的影响;Lovich 等^[6]发现,血液流动会增加沉积在血管壁壁面的药物含量;Gijssen 等^[7]通过数值计算和实验发现,血管壁壁面的切应力和药物浓度的分布会影响再狭窄的产生;Dehlaghi 等^[8]对植入不同药物洗脱支架后切应力分布进行了分析,发现椭圆型支架对血液流场影响最小;Balakrishnan 等^[9]利用药物洗脱支架扩散模型进行数值计算,发现血管壁组织中的药物并不是完全从支架与血管壁的接触支撑面上所扩散出的,在支架下游血液流动所导致的沉积药物也会渗入血管壁组织中。另外,通过支架不同重叠构型(单支架和双支架垂直重叠)的比较发现,重叠支架的血管壁平均药物浓度高于单支架。Kolachalama 等^[10]则对不同高宽比的 DES 进行研究,发现支架越宽,组织中的药物沉积越多,其原因是支架和血管壁接触面积的增加。然而,以上两项研究都未考虑壁面切应力对再狭窄的影响,已有研究表明,裸支架情况下突起高度的降低可以减少低切应力区的出现,进而减小内膜增生的可能性。对于 DES 而言,由于增加了药物的对流、扩散和吸收等因素的影响,应该如何设计支架突起的高度还需要进一步研究。因此,本文采用数值方法,考虑 3 种不同突起高度支架,研究其对血管壁组织中药物含量和壁面切应力分布的影响。

1 模型与研究方法

本文采用轴对称药物洗脱支架扩散模型。血管半径 R 为 3 mm,血管壁组织厚度 r 为 1 mm。支架为矩形截面模型,矩形宽度 w (沿血流方向)为 0.12 mm,高度 h 则分别取其宽度的 0.5、1.0 和 2.0 倍(即:0.06、0.12、0.24 mm)。其中,正方形截面尺寸是临床最常使用的支架截面,如图 1 所示。

假定血液流动为定常流动,血管壁为无滑移刚

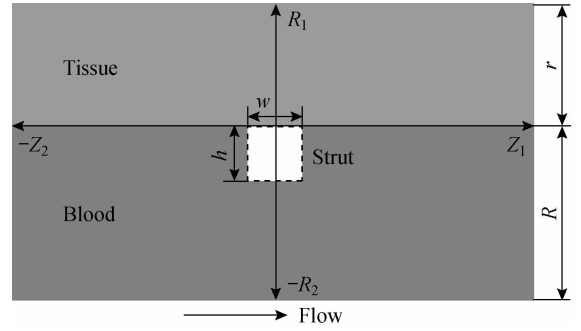


图 1 模型结构
Fig. 1 Structure of the model

性壁面,血液是不可压缩的牛顿流体。血液流动的控制方程采用连续性方程和 Navier-Stokes 方程:

$$\frac{\partial v_z}{\partial z} + \frac{\partial v_r}{\partial r} = 0 \quad (1)$$

$$\mu \left(\frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_z}{\partial r^2} \right) = \frac{\partial p}{\partial z} + \rho \left(v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} + v_r \frac{\partial v_z}{\partial r} \right) \quad (2)$$

$$\mu \left(\frac{\partial^2 v_r}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_r}{\partial r^2} \right) = \frac{\partial p}{\partial r} + \rho \left(v_z \frac{\partial v_r}{\partial z} + v_r \frac{\partial v_r}{\partial r} \right) \quad (3)$$

式中: ρ 和 μ 分别为血液的密度和动力黏度, $\rho = 1.05 \text{ g/cm}^3$, $\mu = 3.5 \text{ g/m} \cdot \text{s}^{-1}$, p 为压力, v_z 、 v_r 分别为轴向、径向速度。对于速度入口采用已经完全发展的速度边界条件:

$$\begin{cases} v_z(-Z_2, r) = 0.46 \times \left(1 - \frac{(r-R)^2}{R^2} \right) \\ v_r(-Z_2, r) = 0 \end{cases} \quad (4)$$

在出口采用的是零压力出口:

$$p(Z_1, r) = 0 \quad (5)$$

血液和组织中的药物扩散分析采用如下对流扩散方程:

$$D_b \left(\frac{\partial^2 C_b}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_b}{\partial r^2} \right) = v_z \frac{\partial C_b}{\partial z} + v_r \frac{\partial C_b}{\partial r} \quad (6)$$

$$D_t \left(\frac{\partial^2 C_t}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_t}{\partial r^2} \right) = 0 \quad (7)$$

其中: C_b 、 C_t 分别为血液、血管壁组织的药物浓度; D_b 、 D_t 分别为血液、血管壁组织的药物扩散系数,取 10^5 、 $1 \mu\text{m}^2/\text{s}$ ^[9]。而

$$C_b(-Z_2, r) = 0, \quad \left. \frac{\partial C_b}{\partial z} \right|_{z=Z_1, r} = 0 \quad (8)$$

$$D_b \left. \frac{\partial C_b}{\partial r} \right|_{z, r=0^-} = D_t \left. \frac{\partial C_t}{\partial r} \right|_{z, r=0^+} \quad (9)$$

$$C = 1 \text{ (在支架支撑边界上)} \quad (10)$$

式(8)表示入口处的药物浓度为0, 出口处的药物浓度分布沿轴向不再变化。在血液与组织接触边界上的药物传输, 采用通量连续性条件(9)。支架上的药物释放被模拟成 Dirichlet 边界条件(10), 在支架支撑边界上设定药物浓度值为1。

数值计算采用的是基于有限体积法的商业计算流体力学软件 Fluent 6.3.26, 选用单精度格式, 压力-速度耦合采用的是 SIMPLEC 算法, 压力离散是标准格式, 动量和药物浓度离散是一阶迎风格式, 残差阈值设置为 10^{-5} 。

2 结果及讨论

为了研究不同的支架突起高度对药物扩散的影响, 特别选取了3种支架, 高度分别为0.06、0.12、0.24 mm。为说明方便, 分别称为支架1、2、3。药物抑制再狭窄最主要的机制是抑制组织中平滑肌细胞的增殖, 而血管壁0.18 mm(即支架宽度的1.5倍)深度位置处是平滑肌细胞聚集较多的区域, 故取该处的药物浓度曲线进行比较(见图2), 为方便说明将此处线段称为 line-media。结果发现, 在支架下游, 支架3情况下组织药物含量高于支架1和2, 表明支架下游的血流动力学因素对组织中的药物含量有显著的影响。同时, 在支架正下方的组织中出现药物浓度峰值, 支架2和3的药物浓度峰值几乎一致, 而支架1的峰值与其他两种支架相比有一定

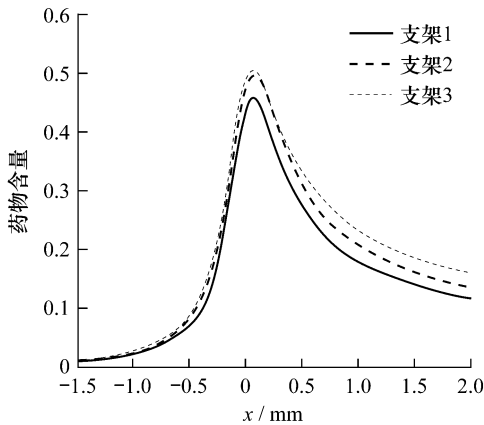


图2 3种支架血管壁内药物沉积比较 (取管壁内1.5倍支架宽度处药物浓度)

Fig. 2 Comparison of drug deposition in three stents (at a depth of 1.5 strut width into arterial wall)

差异。由此可见, 将正方形支架的支架高度增加1倍, 对支架正下方组织中药物浓度峰值的影响并不明显; 然而将支架高度降低为1/2, 药物浓度峰值有一定的减小。

同时分析多组支架高宽比情况下 line-media 上的药物浓度峰值(见图3), 结果显示随着支架高度的增加, 药物浓度峰值增加的幅度逐渐趋于平缓; 发现支架高度为宽度的1.25倍时, 能够最大效率化地增加药物浓度峰值。

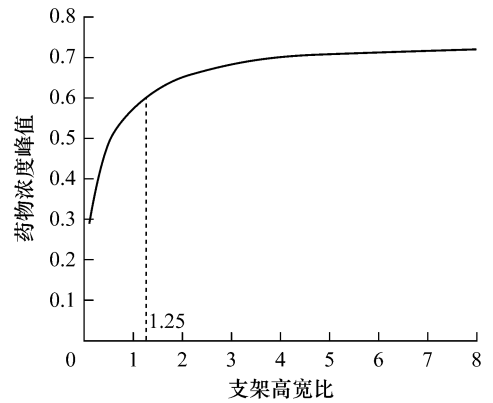


图3 line-media 上的药物浓度峰值
 Fig. 3 Peak drug concentration on the line-media

图4为3种支架情况下, 药物含量分布。较高的药物含量能更好地抑制血管壁组织中平滑肌细胞的增殖, 进而抑制再狭窄的产生。3种支架情况下 line-media 药物浓度平均值分别为0.23、0.26、0.27, 与 Balakrishnan 等^[9]模拟的不同支架重叠构型(单个支架和双支架竖直重叠)的结果完全吻合。因此, 仅从药物含量角度来判别3种支架的优劣, 支架3优于其他两种支架。

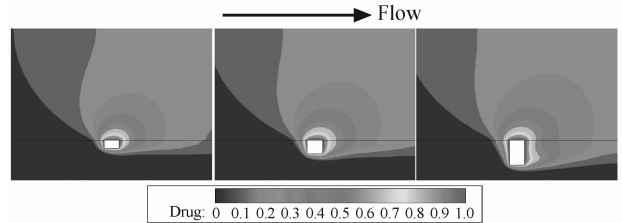


图4 药物含量分布
 Fig. 4 Distribution of drug concentration

壁面切应力也是影响再狭窄产生的重要因素, 低切应力的壁面区域更容易产生再狭窄。3种支架

情况下的壁面切应力如图5所示,图中 L_1 、 L_2 、 L_3 分别代表支架1、2、3的回流区长度,即流动分离点与附着点之间的距离^[11],表明支架3对血液流场有更大的影响。与此同时,低于0.4 Pa的切应力为低切应力^[12],可以从图中得出支架1、2、3的低切应力区长度分别为0.13、0.28、0.69 mm。显而易见,支架1的低切应力区长度明显低于其他两种支架;从壁面低切应力区角度来考虑3种支架的优劣,支架1相比于另外两种支架,会降低再狭窄产生的几率。同时从壁面切应力图中发现在支架下游不远处有一切应力峰值,这主要是支架下游的涡旋所导致(见图6)。

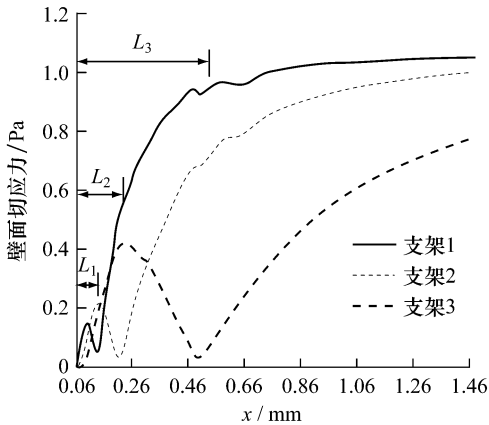


图5 支架下游壁面切应力
Fig. 5 Wall shear stress at downstream of the strut

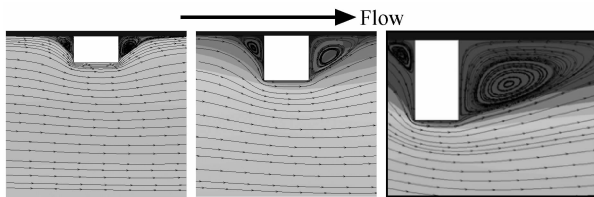


图6 血液流动流线分布
Fig. 6 Streamline distribution of blood flow

壁面切应力和抗增生药物浓度是药物洗脱支架影响再狭窄产生的两个主要因素。根据前述分析可知,从组织药物浓度角度来判断,支架3(高支架)优于另外两种支架;而从壁面切应力方面考虑,支架1(低支架)的再狭窄几率将低于其他两种支架。而究竟哪种支架(高或者低)更好,则需要综合此两种因素来考虑。为此,以支架1为基准将低切应力区大小和药物浓度平均值做归一化处理,结果如图7

所示。由图7可见,虽然支架高度的升高会导致药物浓度含量的增加,但是同时会极大地增加低切应力区的大小,药物含量随支架高度增加的幅度远小于低切应力区大小增加的幅度。由此可见,综合低切应力和药物浓度这两种因素的影响,支架1优于其他两种支架。

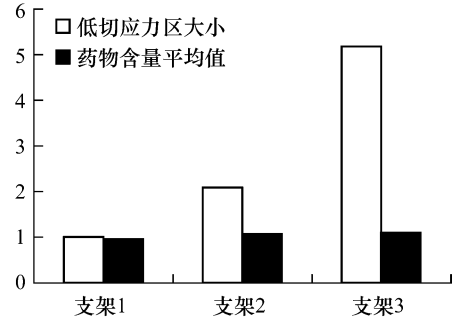


图7 切应力与药物含量
Fig. 7 Shear stress and drug concentration

雷帕霉素除了抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移外,也抑制了内皮细胞的增殖和迁移。已有研究发现,极低浓度(100 pmol/L)的雷帕霉素可以显著抑制内皮细胞的增生,从而引起内皮受损后修复的延迟^[13]。药物通过抑制内皮细胞增殖和迁移而损伤了内皮细胞再生,导致支架处的再内皮化受损,延缓了血管愈合,从而促进了血栓的形成^[14]。从数值计算结果中可知,在支架正下方的组织中药物含量明显高于其他位置,故在支架处内皮细胞的增殖和迁移将被抑制,进而更易产生血栓。因此,在支架与组织接触的支撑边界上有必要加入诸如氮氧化钛生物活性涂层等能促进内皮细胞生长及内皮化的物质。

3 结论

为了研究不同的支架突起高度对药物扩散的影响,本文选取3种不同突起高度支架,研究其对血管壁组织中药物含量和壁面切应力分布的影响。综合组织中药物浓度和壁面切应力分布进行分析,结果发现:

(1)随着支架高度的升高,组织内药物含量和壁面低切应力区均增加;比较而言,低切应力区的增加更加显著。

(2)药物浓度峰值随支架高度增加的幅度逐渐趋于平缓,当支架高度为宽度的1.25倍时,能够最

大效率化地增加药物浓度峰值。

(3) 较低的血管抗增生药物含量和较低的血管壁壁面切应力都会增加血管再狭窄产生的几率。本研究中由于支架高度的不同,导致组织中的药物含量和壁面切应力分布都不相同;综合此两种因素的影响,发现较低突起高度的支架优于另外两种不同突起高度支架。因此,对于目前药物洗脱支架的设计,建议可适当降低支架的突起高度,以便更有效地降低再狭窄产生的机率。

由于问题的特殊性和计算的复杂性,本文采用了理想化血管和血液模型,以定常流进行模拟。这种假设与实际动脉的生理流动是有所不同的,但作为目前数值模拟动脉血流研究的一个常用假设^[4,15],可以定性地反映出药物含量和壁面切应力的分布规律,在一定程度上也反映了研究问题的本质,故所得结论对 DES 设计有一定的参考价值。

参考文献:

- [1] 高润霖. 药物洗脱支架研究现状及进展[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(15): 1121-1123.
- [2] Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC1. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: A meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(23): 2784-2814.
- [3] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, *et al.* Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: An observational study of drug-eluting vs bare-metal stents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(12): 2584-2591.
- [4] 董瑞琪, 蒋文涛, 郑庭辉, 等. 药物洗脱支架在弯曲动脉中药物沉积量的数值分析 [J]. 医用生物力学, 2011, 26(1): 13-17.
Dong RQ, Jiang WT, Zheng TH, *et al.* Numerical analysis on drug deposition from drug-eluting stents in curved artery [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(1): 13-17.
- [5] Serruys PW, Sianos G, Abizaid A, *et al.* The paclitaxel in-stent controlled elution study (PISCES): The effect of variable dose and release kinetics on neointimal hyperplasia using a novel paclitaxel-eluting stent platform [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(2): 253-260.
- [6] Lovich MA, Edelman ER. Mechanism of transmural heparin transport in the rat abdominal aorta after local vascular delivery [J]. *Circ Res*, 1995, 77(6): 1143-1150.
- [7] Gijssen F, Oortman RM, Wentzel JJ, *et al.* Usefulness of shear stress pattern in predicting neointima distribution in sirolimus-eluting stents in coronary arteries [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 1325-1328.
- [8] Dehlaghi V, Shadpoor MT, Najarian S. Analysis of wall shear stress in stented coronary artery using 3D computational fluid dynamics modeling [J]. *J Mater Process Technol*, 2008, 197(1-3): 174-181.
- [9] Balakrishnan B, Tzafirri AR. Strut position, blood flow, and drug deposition: Implications for single and overlapping drug-eluting stents [J]. *Circulation*, 2005, 111(22): 2958-2965.
- [10] Kolachalama VB, Tzafirri AR, Arifin DY, *et al.* Luminal flow patterns dictate arterial drug deposition in stent-based delivery [J]. *J Control Release*, 2009, 133(1): 24-30.
- [11] Seo T, Schachter LG, Barakat AI. Computational study of fluid mechanical disturbance induced by endovascular stents [J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33(4): 444-456.
- [12] Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, *et al.* Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1985, 5: 293-302.
- [13] 田文, 程颖, 赵卫华, 等. 雷帕霉素和紫杉醇对血管内皮细胞的增生抑制作用及细胞毒性的比较 [J]. 中国医科大学学报, 2008, 12(6): 770-772.
- [14] 杨力, 吕永钢. 活体血栓形成机理研究进展 [J]. 医用生物力学, 2009, 24(6): 401-407.
Yang L, Lv YG. Thrombus formation in vivo [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(6): 401-407.
- [15] Politis AK, Stavropoulos GP, *et al.* Numerical modeling of simulated blood flow in idealized composite arterial coronary grafts: Steady state simulations [J]. *J Biomech*, 2007, 40(5): 1125-1136.