

文章编号:1004-7220(2012)05-0510-05

动脉粥样硬化斑块对药物洗脱支架 药物扩散影响的数值分析

晏菲¹, 蒋文涛¹, 郑庭辉¹, 樊瑜波²

(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** 为更真实地反映药物在血管壁内的分布情况, 研究动脉粥样硬化斑块药物扩散系数对血管壁组织中药物扩散的影响。 **方法** 采用计算流体力学方法, 考虑5种不同药物扩散系数的斑块, 研究血管壁组织和斑块中药物浓度的分布。 **结果** 随着斑块药物扩散系数的增加, 血管壁中药物含量也逐渐增加, 但增加的幅度逐渐趋于平缓。 **结论** 当斑块扩散系数小于组织时, 斑块对血管壁中药物扩散起抑制作用, 反之起促进作用。特别是当斑块中的药物扩散系数远大于血管壁时, 其不再影响药物在血管壁中的扩散。在今后的研究中考虑斑块的影响是有必要的, 这有利于对药物洗脱支架的优化设计。

关键词: 动脉粥样硬化斑块; 药物洗脱支架; 药物扩散; 计算流体力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

Numerical analysis of effects from atherosclerotic plaque on drug diffusion in drug-eluting stent

YAN Fei¹, JIANG Wen-tao¹, ZHENG Ting-hui¹, FAN Yu-bo², (1. *Laboratory of Biomechanical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China*; 2. *Department of bioengineering, Beihang University, Beijing 100191, China*)

Abstract: **Objective** To study the effect from drug diffusion coefficient of atherosclerotic plaque on drug diffusion within the arterial wall, so as to truly reflect the drug distributions. **Methods** Using computational fluid dynamics (CFD) method, five plaque models with different diffusion coefficients were employed to numerically investigate the distributions of drug concentration both within the arterial wall and the plaque. **Results** The drug concentration in the arterial wall was increased gradually with the diffusion coefficient of the plaque increased; however, the increment would become gentle. **Conclusions** When the diffusion coefficient in the plaque was smaller than the tissue, the plaque inhibited the drug diffusion within the arterial wall, or conversely, it would promote the diffusion. Especially when the diffusion coefficient in the plaque was much larger than the tissue, it no longer affected the drug diffusion within the arterial wall. It is necessary to consider the impact of plaque in further research, which is beneficial to the optimization design of drug-eluting stents.

Key words: Atherosclerotic plaque; Drug-eluting stents (DES); Drug diffusion; Computational fluid dynamics (CFD)

动脉粥样硬化是一种常见的血管性疾病, 当其斑块发展到阻塞动脉腔时, 将会引起组织或器官的

缺血或坏死。药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES) 是治疗动脉粥样硬化的主要方法之一, 也是目

收稿日期: 2012-04-13; 修回日期: 2012-05-25

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。

前心血管疾病研究的热点^[1]。其中,支架内血栓、药物释放动力学、药物生理化学性质、组织生物活性和支架设计等是目前 DES 研究的主要内容^[2]。Levin 等^[3]发现,细胞内蛋白质与药物的特异性结合会影响血管壁组织中的药物传送;Serruys 等^[4]针对临床病例,研究了药物释放动力学对组织中药物传送的影响;Kolachalama 等^[5]则对不同形状的 DES 进行研究,发现支架越宽,越有利于组织中药物传送;Balossino 等^[6]针对不同支架结构进行对比研究,结果发现支架连接筋越长,血管壁面切应力的峰值越大。

本课题组针对支架结构,分别研究了支架高度、血管弯曲、药物释放率和支架连接筋等对药物在血液和血管中浓度分布的影响^[7-10]。尽管前述研究获得了许多有价值的结论,却忽略了动脉粥样硬化斑块对药物扩散的影响。当 DES 植入血管之后,药物无论是从支架直接进入管壁,还是先融入血液再进入管壁,都是首先进入斑块再进入血管壁。与此同时,由于斑块的组织成分与正常血管壁有显著差异,使得斑块中药物扩散能力与血管壁有所不同;而这种差异是否或如何影响药物的扩散,目前尚不清楚。事实上,已有研究开始关注斑块对药物扩散的影响。Ferdous 等^[11]针对圆形截面支架,研究了斑块扩散系数对药物含量的影响,结果发现随着药物扩散时间的增加,斑块中药物扩散系数越大,血管壁中药物扩散越快,药物含量越低。而目前的支架截面除了圆形之外,常用的还有正方形或矩形截面。对于这些截面的支架,斑块对药物扩散的影响如何,还有必要进一步研究。

为此,本文针对正方形截面药物洗脱支架,研究动脉粥样硬化斑块对组织中药物扩散的影响。另外,一方面由于缺乏药物在斑块中扩散系数的实验研究和结果,另一方面由于斑块的组成、强度、易损性等物理特性常因个体或具体病征的不同而不同,扩散系数会随个体或具体病征的改变而改变。在研究粥样斑块对药物扩散的影响时,必须也只能在较大跨度的范围内假设斑块的扩散系数,以反映各种情况下的斑块对组织中药物含量的影响效果。本文分析了 5 种不同扩散系数的斑块对组织中药物浓度分布的影响。

1 模型与研究方法

采用轴对称药物洗脱支架扩散模型(见图 1)。血管半径 $R = 1.5 \text{ mm}$,血管壁组织厚度 $r = 1 \text{ mm}$ 。支架为正方形截面模型,宽度 w (沿血流方向)和高度 h 均为 0.1 mm 。斑块简化为矩形模型,长度 L 、厚度 T 分别为 $3、0.1 \text{ mm}$ 。

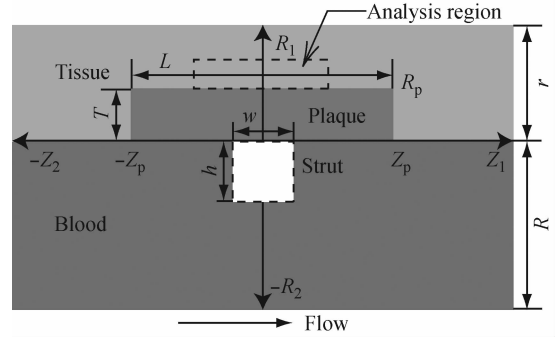


图 1 模型结构
 Fig. 1 Structure of the model

假定血液流动为定常流动,血管壁为无滑移刚性壁面,血液为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, $\rho = 1.05 \text{ g/cm}^3$, $\mu = 0.35 \text{ g/m} \cdot \text{s}^{-1}$, p 为压力, v_z 、 v_r 分别为轴向速度、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式(4),最大速度为 46 cm/s ,在出口采用的是零压力出口式(5):

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

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

血液、组织和斑块中的药物扩散分析采用对流扩散方程:

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

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

$$D_p \left(\frac{\partial^2 C_p}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_p}{\partial r^2} \right) = 0 \quad (8)$$

式中： C_b 、 C_t 和 C_p 分别为血液、组织和斑块中药物浓度， D_b 、 D_t 分别为血液、组织的药物扩散系数，取值 10^5 、 $1 \mu\text{m}^2/\text{s}$ ^[12]。对药物在粥样斑块中的扩散系数做灵敏度分析，取 5 种药物在斑块中的扩散系数 D_p 分别为 0.1、0.5、1、5、10 $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ，分别为 D_t 的 0.1、0.5、1、5 和 10 倍。

式(9)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、斑块与组织和血液与斑块的接触边界上药物传输，采用通量连续性条件式(10)~(13)。支架上的药物释放被模拟成 Dirichlet 边界条件式(14)，在支架支撑边界上设定药物浓度值为 1。

$$C_b(-Z_2, r) = 0, \quad \left. \frac{\partial C_b}{\partial z} \right|_{z=Z_1, r} = 0 \quad (9)$$

$$D_b \left. \frac{\partial C_b}{\partial r} \right|_{z: -Z_2 \rightarrow -Z_p, Z_p \rightarrow Z_1, r=0^-} = D_t \left. \frac{\partial C_t}{\partial r} \right|_{z: -Z_2 \rightarrow -Z_p, Z_p \rightarrow Z_1, r=0^+} \quad (10)$$

$$D_p \left. \frac{\partial C_p}{\partial r} \right|_{z: -Z_p^+, Z_p^-, r: 0 \rightarrow R_p} = D_t \left. \frac{\partial C_t}{\partial r} \right|_{z: -Z_p^-, Z_p^+, r: 0 \rightarrow R_p} \quad (11)$$

$$D_p \left. \frac{\partial C_p}{\partial r} \right|_{z: -Z_p \rightarrow Z_p, r=R_p^-} = D_t \left. \frac{\partial C_t}{\partial r} \right|_{z: -Z_p \rightarrow Z_p, r=R_p^+} \quad (12)$$

$$D_b \left. \frac{\partial C_b}{\partial r} \right|_{z: -Z_p \rightarrow Z_p, r=0^-} = D_p \left. \frac{\partial C_p}{\partial r} \right|_{z: -Z_p \rightarrow Z_p, r=0^+} \quad (13)$$

$$C = 1 \text{ (在支架支撑边界上)} \quad (14)$$

数值计算采用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 SIMPLEC 算法，压力离散为标准格式，动量和药物浓度离散为一阶迎风格式，残差阈值设置为 10^{-5} 。

2 结果及讨论

图 2 为未考虑斑块和 5 种斑块扩散系数情况下药物含量分布。当斑块扩散系数小于组织时，斑块对药物的扩散有明显的抑制作用，使得血管壁中的药物浓度较低。随着斑块扩散系数的增加，血管壁中药物分布更加广泛。当斑块扩散系数大于组织

时，血管壁中药物含量高于未考虑斑块情况，斑块对血管壁中药物扩散起促进作用。

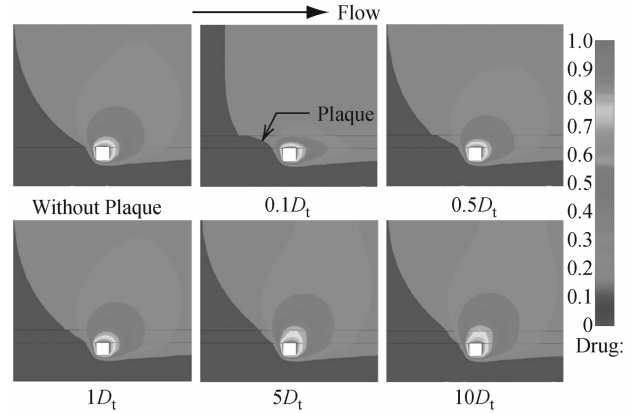


图 2 药物含量分布

Fig. 2 Distribution of the drug concentration

抗增生类药物抑制再狭窄最主要的机制是抑制平滑肌细胞的增殖和迁移，而大量平滑肌细胞聚集于血管壁中膜，故分别取出未考虑斑块情况下和 5 种斑块扩散系数情况下支架上、下游各 4 倍支架宽度范围内中膜药物浓度平均值(见图 3)。其中，药物浓度平均值最大相差 0.083。当斑块扩散系数小于组织时，中膜内药物浓度平均值低于未考虑斑块情况；当斑块扩散系数大于组织时，中膜内药物浓度平均值高于未考虑斑块情况；而且随着斑块扩散系数的增加，中膜内药物浓度平均值增加的幅度逐渐趋于平缓。

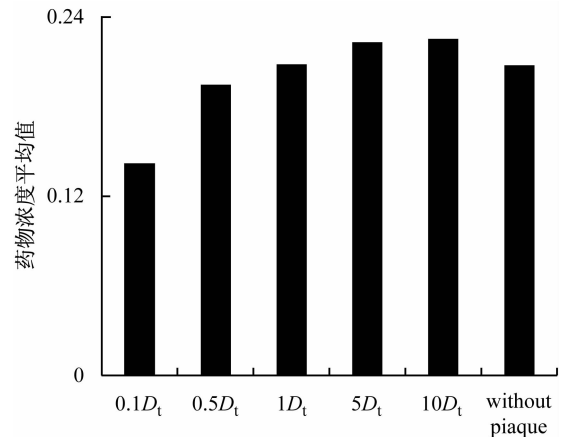


图 3 中膜药物浓度平均值

Fig. 3 Average drug concentrations in media

Ferdous 等^[11]针对圆形截面支架,模拟非定常的药物扩散,发现随着药物扩散时间的增加,斑块中药物扩散系数越大,血管壁中药物扩散也就越快,存留在血管壁中的药物也就越少,但并未对有斑块情况下的药物分布进行研究;而本文则模拟的是在植入正方形截面支架情况下定常的药物扩散,着重分析和揭示在有斑块情况下血管壁中的药物分布,发现在定常时间状态下,随着斑块药物扩散系数的增加,药物扩散逐渐加快,血管壁中药物含量也逐渐增加,与前者结论并无本质上的差别。

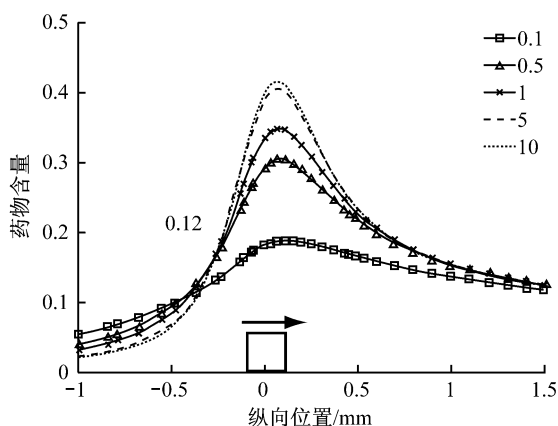


图4 5种扩散系数情况下药物沉积比较(取组织内1.5倍支架宽度处药物浓度)

Fig.4 Comparison of the drug deposition with 5 diffusion coefficients(at a depth of 1.5 strut width into tissue)

3 结论

为了研究动脉粥样硬化斑块对血管壁组织中药物扩散的影响,本文选取5种不同扩散系数的斑块,研究其对血管壁组织中药物扩散的影响。结果发现:当斑块扩散系数小于组织时,斑块对血管壁中药物扩散起抑制作用;当斑块扩散系数大于组织时,血管壁中药物含量高于未考虑斑块情况,斑块对血管壁中药物扩散起促进作用。总体而言,斑块扩散系数对药物分布的影响主要体现在支架正下方的浓度峰值上,进而导致血管壁内平均药物浓度的差异。但随着斑块扩散系数的增加,特别是当其远大于组织扩散系数时,其不再影响药物在血管壁中的扩散。

为了更真实地反映药物在血管壁内的分布情况,在今后的研究中是否需要考虑斑块的影响,取决

血管壁内0.18 mm(即支架宽度的1.5倍)深度位置处是中膜平滑肌细胞聚集较多的区域,取该处的药物浓度曲线进行比较(见图4)。随着斑块扩散系数的变化,支架正下方血管壁内药物浓度峰值有显著差异。但随着斑块扩散系数的增加,浓度峰值逐渐趋于一致。

另外,动脉粥样硬化斑块表层也存在一层平滑肌细胞,取斑块表层的药物浓度进行比较(见图5)。斑块扩散系数的改变对斑块内药物浓度的影响并不显著,浓度峰值最大差异仅为5.03%。

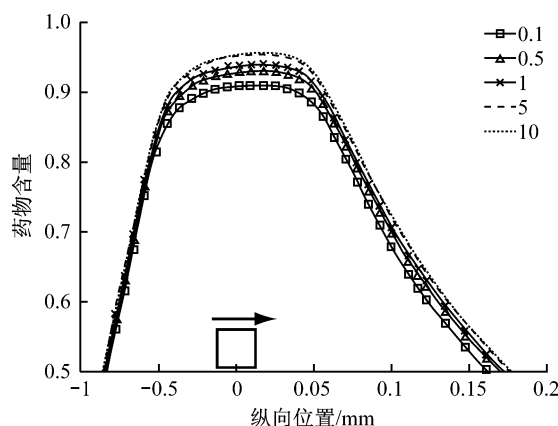


图5 5种扩散系数情况下药物沉积比较(取斑块内0.01 mm处药物浓度)

Fig.5 Comparison of the drug deposition with 5 diffusion coefficients(at a depth of 0.01 mm into tissue)

于斑块与血管壁之间药物扩散系数差异的大小。但由于目前缺乏药物在斑块中扩散系数的实验研究和结果,故针对性地进行相关实验研究是非常必要的。

需要说明的是,由于动脉粥样硬化斑块构成的复杂性和多样性,同时缺乏准确、系统的斑块形状和尺寸的实验研究和结果,本文将斑块简化为矩形模型;这种假设与斑块的实际构成是有所不同的,但可以定性地反映出斑块的存在对血管壁中药物扩散的影响,在一定程度上也反映了研究问题的本质,所得结论会进一步揭示在植入DES后血管壁中药物扩散过程。

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

- 志, 2006, 26(15): 1121-1123.
- [2] Khan W, Farah S, Domb AJ. Drug eluting stents: Developments and current status [J]. *J Control Release*, 2012; Epub ahead of print.
- [3] Levin AD, Vukmirovic N, Hwang CW, *et al.* Specific binding to intracellular proteins determines arterial transport properties for rapamycin and paclitaxel [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(25): 9463-9467.
- [4] Serruys PW, Sianos G, Abizaid A, *et al.* The effect of variable dose and release kinetics on neointimal hyperplasia using a novel paclitaxel-eluting stent platform: The paclitaxel in-stent controlled elution study (PISCES) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(2): 253-260.
- [5] 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(10): 24-30.
- [6] Balossino R, Gervaso F, Migliavacca F, *et al.* Effects of different stent designs on local hemodynamics in stented arteries [J]. *J Biomech*, 2008, 41(12): 1053-1061.
- [7] 晏菲, 蒋文涛, 郑庭辉, 等. 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[J]. *医用生物力学*, 2012, 27(4):
Yan F, Jiang WT, Zheng TH, *et al.* Numerical analysis of effects from drug-eluting stent height on drug concentration and wall shear stress distribution [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(4): 451-455.
- [8] 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.
- [9] 郭萌, 蒋文涛, 樊瑜波, 等. 药物洗脱支架置入弯曲冠状动脉血管后药物浓度场及壁面切应力分布[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(42): 7857-7860.
- [10] 陈曦, 蒋文涛, 樊瑜波, 等. 药物洗脱支架连接筋对流场和浓度场影响的血流动力学数值研究[J]. *航天医学与医学工程*, 2010, 23(6): 440-444.
- [11] Ferdous J, Chong CK. Effect of atherosclerotic plaque on drug delivery from drug-eluting stent [C]// *Proceedings of 13th International Conference on Biomedical Engineering*. Singapore: [s. n.], 2008: 1519-1522.
- [12] Balakrishnan B, Tzafirri AR. Strut position, blood flow, and drug deposition: Implications for single and overlapping drug-eluting stents [J]. *Circulation*, 2005, 111(2): 2958-2965.

(上接第 504 页)

- [13] Edward GG, Carol BB, Gregory LM, *et al.* Carotid artery stenosis: Gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference [J]. *Radiology*, 2003, 229(2): 340-346.
- [14] 付文字, 乔爱科. 5种支架对颈内动脉瘤血液动力学影响的数值研究[J]. *医用生物力学*, 2010, 25(5): 344-351.
Fu WY, Qiao AK. Numerical research of hemodynamic effects on internal carotid aneurysm with five types of stents [J]. *J Med Biomech*, 2010, 25(5): 344-351.