

冠脉可降解支架介入的血管力学特性数值模拟与实验研究

丁皓^{1,2}, 张迎², 刘雨佳², 施春迅², 聂智超², 刘浩宇²

(1. 上海健康医学院 医疗器械学院, 上海 201318; 2. 上海理工大学 医疗器械与食品学院, 上海 200093)

摘要: **目的** 探究可降解支架在动态降解过程中, 血管应力变化对内膜功能恢复以及血管再狭窄抑制作用的影响。 **方法** 拟合超弹性血管本构关系的材料参数, 通过数值模拟计算支架介入前以及动态降解过程中血管内膜应力分布; 采用体外培养实验, 设置硅胶腔体拉伸率分别为 0%、5%、10%、15%, 模拟不同降解阶段的力学环境, 探究不同拉伸率下对 endothelial 细胞生长状态的影响。 **结果** 支架完全降解后, 血管内膜周向应力、应变恢复到 0.137 MPa、5.5%, 与支架介入前生理参数 (0.122 MPa、4.8%) 接近; 体外实验表明, 在 0.1 MPa 周向应力、5% 应变条件下, 内皮细胞成活率最高, 能够实现全部黏附生长。 **结论** 支架随降解进程的发生, 内膜周向应力、应变恢复到接近生理参数范围, 促进内皮细胞的生长, 完整内皮功能的维持有效抑制了血管再狭窄进程。结果可为研究冠脉介入治疗血管再狭窄问题提供理论依据和实验平台。

关键词: 冠脉可降解支架; 血管再狭窄; 内皮细胞; 体外实验

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.01.002

Numerical Simulation and Experimental Study on Vascular Mechanical Properties of Coronary Degradable Stent Intervention

DING Hao^{1,2}, ZHANG Ying², LIU Yujia², SHI Chunxun², NIE Zhichao², LIU Haoyu²

(1. School of Medical Instrument, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China;

2. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of vascular stress changes on endothelial function recovery and vascular restenosis inhibition in dynamic degradation process of the degradable stent. **Methods** The material parameters of the hyper-elastic vascular constitutive relationship was fitted, and the stress distribution on the intima of the blood vessel before stent implantation and during dynamic degradation was calculated by numerical simulation. *In vitro* culture experiments were carried out, and the stretch ratios of the silicon chambers were 0%, 5%, 10% and 15%, respectively, to simulate the mechanical environment at different degradation stages, and to explore the effects of different stretch ratios on growth state of the endothelial cells (ECs). **Results** After the stent was completely degraded, the circumferential intimal stress and strain of the vessel were restored to 0.137 MPa and 5.5%, which were close to the physiological parameters (0.122 MPa, 4.8%) before stent implantation. *In vitro* experiments showed that the survival rate of ECs was the highest under the condition of

0.1 MPa circumferential stress and 5% strain, and adhesion growth could be achieved. **Conclusions** With the occurrence of stent degradation process, the circumferential stress and strain of the intima were restored to a range close to physiological parameters, which promoted the growth of ECs. The recovery of intimal function could effectively inhibit the process of vascular restenosis. The results can provide the theoretical basis and experimental platform for studying coronary intervention for the treatment of vascular restenosis.

Key words: coronary degradable stent; vascular restenosis; endothelial cells (ECs); *in vitro* experiment

冠心病已成为危害中国人生命的最常见和最严重的疾病之一,而导致这一疾病的元凶是冠状动脉中所形成的粥样硬化斑块堵塞血液流动,并带来致命的远期隐患。通过冠脉支架介入将病变部位机械扩张,是保持血流通畅的有效治疗手段。然而通常情况下,金属载药支架会永久存在人体血管中,必然引发血管重塑反应,使接触部位的内皮细胞(endothelial cells, ECs)损伤殆尽。即使不断提高其生物相容性,依然会产生3%~5%血管再狭窄(in-stent restenosis, ISR)^[1]。基于“应力-损伤学说”理论,血管内皮功能的维持是影响介入治疗远期疗效的关键因素之一。冠脉支架介入后,血管壁所处力学环境发生变化,产生的血管内膜损伤使血流中血细胞在此黏附聚集,最终造成内膜增生和管腔再狭窄^[2]。

Jim等^[3]研究表明,金属支架虽然可有效地支撑血管防止其弹性回缩,但长期作用会必然导致冠脉血管的弹性几近丧失,形成“金属外壳”现象。Wykrzykowska等^[4]通过分析支架介入后血管有效的舒张与收缩功能,提出内皮功能完好是防止支架内血栓的关键因素。张站柱等^[5]研究发现,在支架介入后血管壁面切应力出现异常,这与内膜增生与再狭窄紧密相关。因此,理想的支架应与冠脉生理结构和功能相匹配,介入后不仅改善冠脉的局部血供,更与血管自身弹性相吻合,从而保持正常的内皮功能。新兴的可降解支架基于“血管功能恢复”理论,能在短期内支撑血管壁,达到血运重建的目的;一旦血管重构完成,即开始在体内降解,从而避免金属支架永久介入所引起的不良反应。可降解支架最大的优势在于:伴随支架的动态降解,血管正常的舒张与收缩功能可逐步恢复^[6]。

目前针对支架介入后所引发的切应力异常现象,已有较为系统和深入的研究^[7]。本文利用数值

模拟与体外实验相结合的方法,主要分析可降解支架在降解过程中,血管壁所受周向应力、应变不断变化条件下对ECs生长状态的影响,为研究冠脉介入治疗所引发的血管再狭窄问题提供参考。

1 数值模拟

1.1 超弹性本构关系

冠状动脉属于典型的生物软组织类材料,根据冯元桢先生对生物软组织拟弹性(quasi-elastic)的假设可知,动脉血管应力-应变关系在规定的加、卸载过程中并非单值对应,它们会在恒应力下蠕变,恒应变下松弛,故无法像均质材料那样仅采用几个系数便可描述材料特性^[8]。由于材料特性表现出高度非线性,以及拟弹性对应变率的变化不太敏感,故本文采用应变势能(U)来表达冠状动脉的应力-应变关系。基于Holzapfel血管超弹性材料的本构方程为^[9-10]:

$$U = \mu_1 (\bar{I}_1 - 3) + \mu_2 (\bar{I}_1 - 3)^2 + \mu_3 (\bar{I}_1 - 3)^3 + \mu_4 (\bar{I}_1 - 3)^4 + \mu_5 (\bar{I}_1 - 3)^5 \quad (1)$$

式中: $\mu_1 \sim \mu_5$ 为材料量纲本构参数; \bar{I}_1 为第一Cauchy-Green应变张量不变量。为准确地定义超弹性材料数学关系表达式,需将血管简化为各向同性的单层结构,并验证材料所预测的力学行为和实验数据之间的可接受相关程度。本研究中,使用Mooney-Rivlin和Ogden多项式,对血管壁周向拉伸实验数据进行最小二乘拟合;在不考虑冠脉血管和斑块几何不连续的情况下,计算出试样有效截面上的名义应力和应变;结合Holzapfel真实血管拉伸实验数据^[10],采用ABAQUS/Standard隐式求解计算出指定的量纲系数(见表1)。同时,将材料视为近似不可压缩,压缩系数 D_1 为0,纯位移的数学公式在有限单元法中不再适用,故采用六面体8节点杂交结构单元(C3D8H)。在应力求解

时增加 1 个旋转自由度, 确保在动力学分析中单元不会出现过度扭曲。

表 1 血管壁和斑块本构参数

Tab.1 Vascular wall and plaque constitutive parameters

材料模型	多项式系数					
	μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	D_1
血管	6.52	48.9	9.26	760	-43	0
斑块	40	30	27.96	—	—	0

单位: kPa

由于残余应力的存在, 血管零载荷状态并不是它的零应力状态, 沿轴向剪开将呈扇形结构^[8]。因此, 为准确构建其本构模型, 在已知张开角 $\varphi = 100^\circ$ 情况下, 通过反演法在血管零应力中创建虚拟刚体, 使其剪开两端沿圆周方向闭合, 逆向加载残余应力^[11]。在舒张压 80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)、收缩压 120 mmHg 血流动力学环境下, 得出动脉粥样硬化血管平均周向应力为 0.122 MPa, 平均周向应变为 4.8%。

1.2 有限元模型构建

1.2.1 支架降解模型构建 选用山东华安生物科技有限公司所生产的聚乳酸基完全生物可降解支架 (bioresorbable vascular stent, BVS)。研究表明, 不同的外在条件 (如温度、pH 值、降解介质等) 均对其降解行为产生较大影响^[12-14]。而力学作用是体内常见且非常重要的降解因素, 在持续载荷条件下, 支架聚乳酸基的微观和宏观结构、形貌特征都会发生明显变化。

支架在降解过程中将产生连续的应力徐变裂纹, 其降解损伤主要表现为材料抵抗变形的能力越来越弱^[15]。因此, 为通过有限元法实现多变量的数值仿真, 需建立弹性模量 (E)、密度 (ρ) 与单元应力 (σ) 三者间随降解时间 (t) 变化的控制方程:

$$E_{ii} = 3790\rho_{ii}^3 \left(\frac{d\sigma_{ii}}{dt} \right)^{-0.06} \quad (2)$$

$$1.20 \leq \rho \leq 1.82 \text{ g/cm}^3$$

式中: E_{11} 、 E_{22} 、 E_{33} 分别为 X 、 Y 、 Z 平面方向的弹性模量。可降解支架由于数量庞大的六面体单元在不同时间和空间上表现为随机性活动, 则损伤率为非线性。将每个单元对应应力变化的敏感程度用等效损伤矩阵 (C_d) 表示, 则总降解数学模型通式为:

$$f(\tilde{\sigma}, t) = C_d^{-1} \sigma$$

$$C_d = \begin{bmatrix} 1 - c_1 D & 0 & 0 \\ 0 & 1 - c_2 D & 0 \\ 0 & 0 & 1 - c_3 D \end{bmatrix} \quad (3)$$

在降解初期, 降解量 $D = 0$, 支架截面结构完整, 密度、弹性模量和泊松比分别为 1.82 g/cm^3 、 441.5 MPa 、 0.35 ^[15]; 当 $D = 1$ 时, 支架材料拉伸强度不足以抵抗载荷作用的影响, 支架截面遍布断裂损伤, 完全失去支撑作用。经过 5 次“网格依赖性”检验, 确定单元类型为 R3D4 三维刚性体单元, 降解周期 $T_f = 75$ 周。

1.2.2 边界条件 约束设置的核心是接触模拟, 其算法采用 ABAQUS/Explicit 显式动力学求解, 约束方式采用固连-分离接触。在接触过程中主控面的节点会侵入到从属面中, 可采用罚函数法设置惩罚系数为 0.2, 以限制从面节点在检索的区域范围内与主面节点发生接触^[16]; 对血管模型施加 0.3 mm 轴向预拉伸, 模拟在体状态下受两侧动脉的作用效果; 同时, 为防止支架和血管在扩张过程中发生轴向滑移, 需对支架左侧端部节点实现 6 个自由度的全约束 [见图 1(a)]。

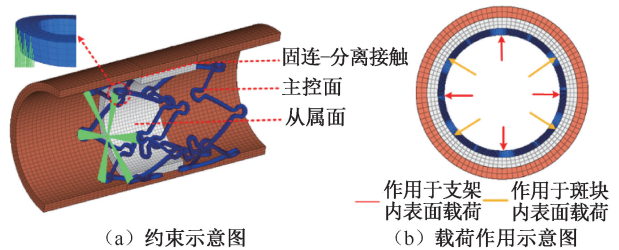


图 1 边界条件

Fig.1 Boundary conditions (a) Constraint diagram, (b) Schematic diagram of load action

载荷施加主要分为两部分: ① 支架内表面; ② 由于在 HyperMesh 软件中是通过相同几何特征施加均布载荷, 故需要新创建一个表面, 去除支架与斑块的重叠部分。本文仅对未被支架遮挡的血管-斑块内表面施加载荷 [见图 1(b)]。动载荷采用正弦波曲线近似模拟在体血管正应力环境, 周期为 2 s, 舒张压为 80 mmHg, 收缩压为 120 mmHg, 压力载荷 (y) 随时间 (t) 变化的函数关系为:

$$y = 20 \sin \left(\pi t - \frac{\pi}{2} \right) + 100$$

1.3 血管力学特性分析

由于支架花冠和 S 型连接筋有着较小的曲率半径和复杂的几何特征,能承受较大的应力载荷,降解作用最为明显,故分析过程中将其视为危险截面。采用徐变演化降解变量(D)来控制单元删减,一旦降解量 $D=1$,即单元删除。

图 2 所示为支架危险截面降解演化过程及血管应力分布。通过数值模拟发现,120 mmHg 峰值

压力下 BVS 降解演化过程遵循了由表及里的降解规律。支架介入后,血管内膜应力分布发生显著变化,应力集中现象明显。Grewe 等^[17]研究表明,支架介入后在血管内壁会引发 ECs 剥落,而 ECs 是调节血管弹性的主要承担者;内皮受损,内皮功能障碍主要表现为血管的屏障功能减弱,内皮以下的血管组织与血液中的血细胞直接接触,可引起血小板在此处黏附、聚集,最终导致血管再狭窄。

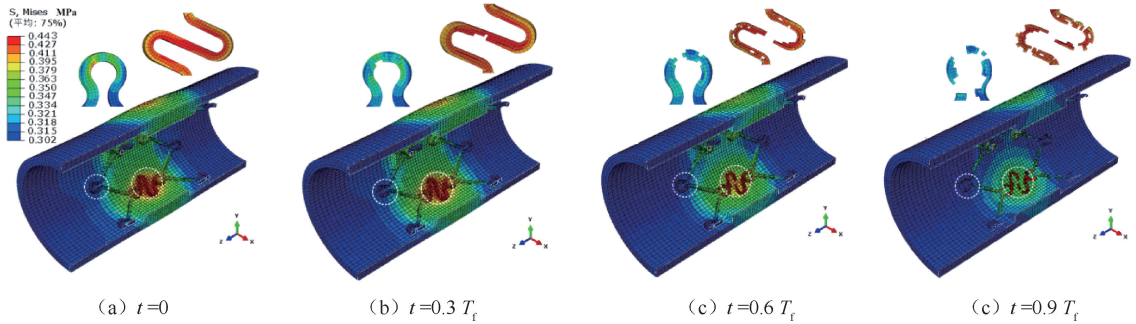


图 2 支架危险截面降解演化过程及血管应力分布

Fig.2 Process of dangerous section degradation evolution of stent and vascular stress distribution

(a) $t=0$, (b) $t=0.3 T_f$, (c) $t=0.6 T_f$, (d) $t=0.9 T_f$

分析血管力学特性可发现:周向应力不仅相较于径向、轴向应力数值最大,而且对内膜 ECs 功能完整性有显著影响,故后续仅对血管周向应力、应变加以分析。数值模拟结果表明:支架介入初期,血管内膜平均周向应力为 0.363 MPa,所引起的平

均周向应变可达 13.1%,均高于支架介入前血管的生理值(见图 3)。而支架介入后,血管内膜是高应力的主要承担区域,故此时高周向应力、应变以及应力集中现象共同作用,使血管内膜 ECs 产生最为严重的机械损伤。

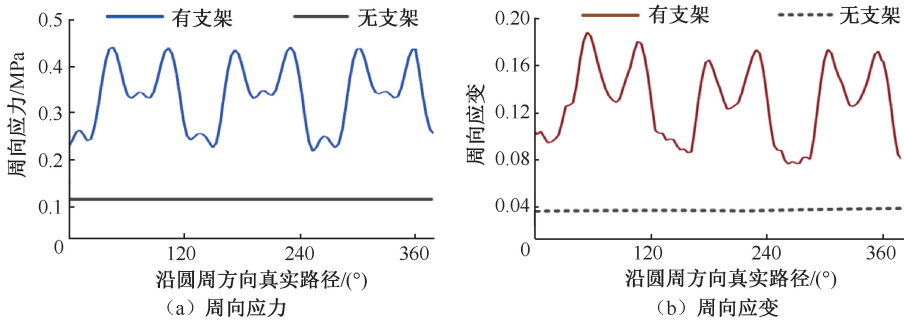


图 3 血管内膜周向应力、应变分布

Fig.3 Endocardial circumferential stress, strain distribution (a) Circumferential stress, (b) Circumferential strain

BVS 在不断降解的过程中,内膜平均周向应力由 0.363 MPa 恢复到 0.137 MPa,平均周向应变由 13.1% 恢复到 5.5% (见图 4)。Richardson 等^[18]解剖了 85 个死于冠脉血栓症病人的动脉粥样硬化斑块,指出高周向应力和内膜撕裂有很大

的相关性;而 Sarno 等^[19]的实验表明,随 BVS 降解,血管内膜周向应力逐渐降低,ECs 修复使血管再狭窄率得到有效控制。因此,本文推测 BVS 介入后血管内膜产生高周向应力、应变,会抑制 ECs 生长状态,是血管 ECs 功能表达障碍的主要原因;

而动态降解过程中,内膜周向应力、应变逐渐恢复到接近生理参数范围,这一力学刺激会促进 ECs

生长,ECs 功能恢复,并完善内皮屏障作用,血管再狭窄进程停止。

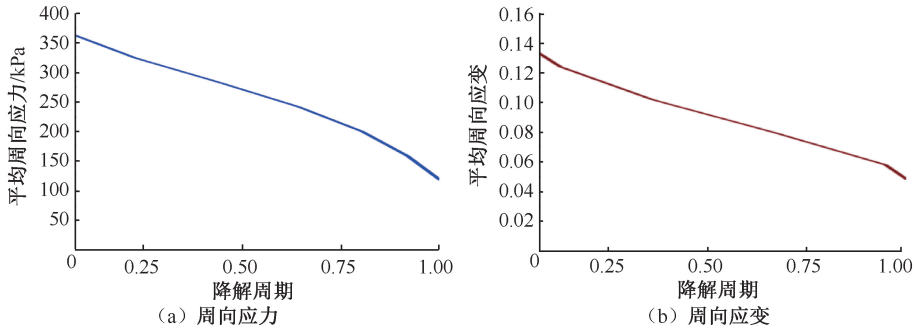


图4 可降解支架介入后血管周向应力、应变随降解时间变化曲线

Fig.4 Curve of circumferential stress and strain of blood vessel with degradation time after implantation of degradable stent (a) Circumferential stress, (b) Circumferential strain

2 体外实验研究

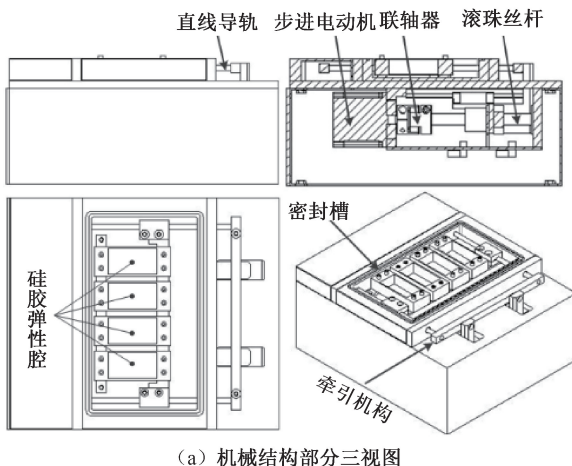
冠脉支架介入初期,血管内膜周向应力、应变急剧上升,ECs 被破坏殆尽,内膜黏附细胞是腔内早期狭窄的主要来源^[20]。本文基于临床实验与数值模拟结果预测:随着支架降解,血管内膜周向应力、应变逐渐恢复到接近生理参数范围,ECs 生长机制得到促进,内皮功能恢复,其再狭窄进程得到有效抑制。

然而,周向应力、应变改变如何促进 ECs 修复,其力学转导机制尚不明确;血管内膜力学环境变化与 ECs 功能恢复之间的分子信号联络缺少实验支持^[21]。由于在体实验存在个体差异,且至今仍很难

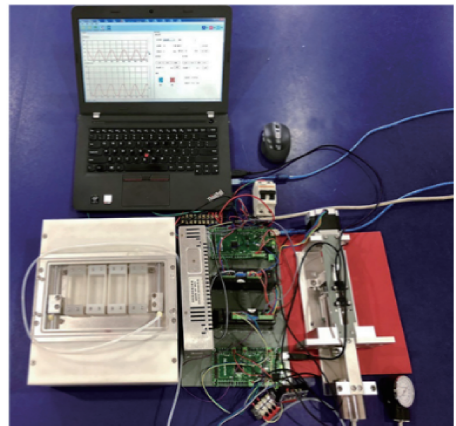
实现直接检测活体血管 ECs 上所受力^[22],故本文采用自主研发的体外 ECs 培养装置,深入探究周向应力、应变对 ECs 生长状态的影响。

2.1 实验方法

由于在体外培养中基于矩形基底拉伸法加载应力、应变,故周向应力、应变也称作张应力、张应变;采用密闭腔体加压法加载正应力,恒定于 80~120 mmHg,实验装置如图 5 所示。另外,由于在硅胶腔体的单轴拉伸加载过程中,存在张应变分布的不均匀性,呈现出夹持点处应变最大、中间区域较小、中间 60% 区域张应变分布较为均匀的特点^[23]。因此,体外实验中,仅对腔体中间 60% 均匀应变区域进行研究。



(a) 机械结构部分三视图



(b) 实物照片

图5 体外培养装置示意图

Fig.5 Schematic diagram of *in vitro* culture device (a) Three-view drawing of the mechanical structure part, (b) Picture

设置 4 组不同拉伸率下体外培养实验。其中,静态培养的拉伸率为 0%,作为对照组;为实现对 ECs 施加周期性变化的张应力,设置动态培养拉伸率分别为 5%、10%、15%。拉伸率随时间的变化关系采用正弦曲线模拟,变化周期为 2 s。

由于硅胶弹性腔体为线弹性材料 ($E = 2 \text{ MPa}$),与血管非线性本构特性存在一定差异。因此,支架降解周期为 $(0, 0.3, 0.6, 0.9) T_f$ 血管内膜周向应变,与拉伸率 15%、10%、5% 仅具有近似的对应性(见表 2)。

表 2 降解周期与拉伸率对应关系($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Tab.2 Corresponding relation between degradation cycle and stretch ratio

降解周期/ T_f	内膜平均周 向应力/ kPa	内膜平均周 向应变/%	拉伸率/%
0	363.2±0.437	13.1±0.213	15
0.3	304.2±0.376	11.7±0.141	-
0.6	247.7±0.214	9.6±0.075	10
0.9	137.1±0.207	5.5±0.061	5

2.2 实验结果

实验中取原代脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs),由复旦大

学附属中山医院提供,按照 1:2 比例传代培养,取第 3~4 代用于装置体外培养实验。经 0.1% 胰酶消化细胞后,取 1×10^5 个细胞种植于硅胶弹性腔中的基底膜片上,置于 37 °C 培养箱中培养 24~48 h 至细胞 80%~90% 汇合。

将种植细胞的硅胶弹性腔,置于 37 °C、5% CO_2 环境中,分别在 4 组不同拉伸率(0%、5%、10%、15%)下培养 12 h 后,将硅胶弹性腔取出;用 2.5% 戊二醛固定 10 min,经 PBS 清洗后显微镜观察硅胶弹性腔切片中细胞的生长状态(见图 6)。

显然,当张应力、应变分别为 0.1 MPa、5%,比较接近生理参数时(0.122 MPa、4.7%),ECs 生长状态最好,可实现全部黏附贴壁生长[见图 6(b)];由于静态培养没有力学加载,与真实在体应力环境存在差异,12 h 后尚处在悬浮状态即视为细胞死亡[见图 6(a)中箭头所指]。然而,0.2 MPa、10% 和 0.3 MPa、15% 属于支架介入后超生理范围的张应力、应变[见图 6(c)、(d)],与支架介入前动脉粥样硬化血管张应力、应变数值存在差异,同样有较多细胞死亡;且通过 jbstest 函数进行假设性检验,在所要求的概率水平范围内($P < 0.05$),细胞死亡率与异常高张应力、应变呈显著正相关性。

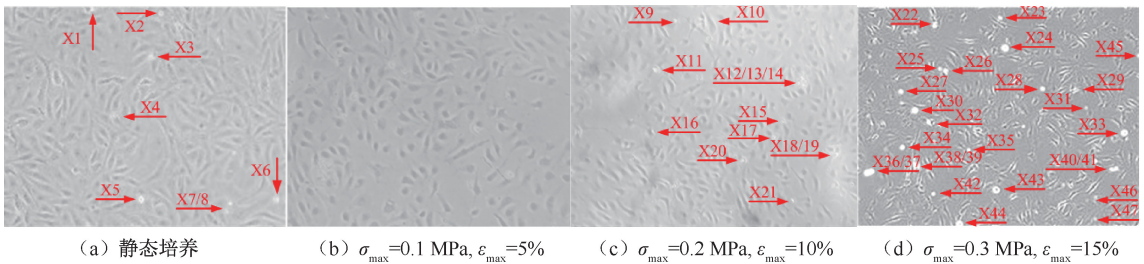


图 6 不同拉伸率下 ECs 生长状态(红色箭头代表细胞死亡,标尺 = 200 μm)

Fig.6 Endothelial cell growth status at different stretch ratios (a) Static culture, (b) $\sigma_{\max} = 0.1 \text{ MPa}$, $\epsilon_{\max} = 5\%$; (c) $\sigma_{\max} = 0.2 \text{ MPa}$, $\epsilon_{\max} = 10\%$, (d) $\sigma_{\max} = 0.3 \text{ MPa}$, $\epsilon_{\max} = 15\%$

3 讨论与结论

本文基于超弹性、各向同性血管模型,并通过反演法加载血管残余应力,得到在体状态下血管有限元模型;通过罚函数接触法构建支架-血管耦合系统模型,采用近似人体脉动流环境正弦波曲线设置边界条件,分析降解过程中血管应力分布;通过体外实验验证冠脉支架介入后血管力学性质对 ECs

生长状态的影响,得出如下结果与结论:

(1) 冠脉支架介入前血管平均周向应力为 0.122 MPa,平均周向应变为 4.8%;介入后血管内膜平均周向应力为 0.363 MPa,平均周向应变为 13.1%,相较于介入前分别扩大 3.0 倍和 2.7 倍;随支架降解的发生,周向应力、应变逐渐恢复到 0.137 MPa、5.5%,与生理参数相接近。

(2) 鉴于动物实验个体性差异,本文通过体外

实验研究发现,相较于静态培养和超生理范围的动态培养,接近生理参数范围的周向应力、应变(0.1 MPa,5%)下 ECs 生长状态最好。因此,本文认为:支架介入初期,血管内膜高周向应力、应变是内膜损伤的主要来源,ECs 修复受阻;而随着支架的动态降解,接近生理参数范围的周向应力、应变促进了 ECs 黏附生长作用,恢复内皮屏障功能,从而有效地抑制了血管再狭窄进程,达到临床获益。

目前,介入治疗研究已从单一应力拓展到三维应力层面,从宏观现象深入到微观分子层面,然而血管支架介入后诱导靶向血管重建机制尚未完全阐明,周向应力、应变究竟通过何种介导素调控 ECs 的生长和增殖,尚存在一定的争议^[21]。尽管本文以数值模拟与体外实验相结合的方法,得出可降解支架随降解发生,周向应力、应变逐渐恢复到生理参数,有利于血管内膜 ECs 生长的结论,阐述了可降解支架的临床优势,但依然有以下几个问题有待深入研究:

(1) 可降解支架由于面临不同介入个体间较明显的血液动力学差异,其降解速率难以可控,过早降解的游离支架容易堵塞远端血管,引发心绞痛或心梗等风险,这严重限制了可降解支架的应用与发展,故需要建立更加准确的降解数学模型,来预测恰当的降解时间和降解曲线^[24]。

(2) 动脉粥样硬化血管中斑块性质十分复杂,是近年来研究热点之一。由于目前医学成像技术和测量手段的限制,尚未能够完全确定力学因子与斑块形成之间的关联性;而随着斑块形态学的改变,血管整体的力学性质也会发生改变,故数值模拟中尚需考虑载荷作用下斑块性质变化对血管壁本构关系的影响^[25]。

(3) 本文通过体外实验初步确定在周向应力 0.1 MPa、周向应变 5% 的力学作用下,ECs 呈现最为良好的生长状态和最高的成活率,而精确的力学作用范围还需在后续实验中深入探讨;同时,高周向应力、应变对 ECs 生长的抑制作用,仅是力学影响因素之一,冠脉支架介入所带来应力集中、流动剪切作用都会导致 ECs 修复受阻,故体外实验尚需考虑其他力学因素对 ECs 生长状态的影响^[26]。

参考文献:

[1] HU T, YANG J, CUI K, *et al.* Controlled slow-release

drug-eluting stents for the prevention of coronary restenosis: Recent progress and future prospects [J]. *Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(22): 11695-11712.

[2] KASTRATI A, MEHILLI J, PACHE J, *et al.* Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(10): 1030-1039.

[3] JIM MH, YIU KH, HO HH, *et al.* Angiographic and clinical outcomes of everolimus-eluting stent in the treatment of extra long stenoses (AEETES) [J]. *J Interv Cardiol*, 2013, 26(1): 22-28.

[4] WYKRZYKOWSKA J. Vascular restoration therapy: The fourth revolution in interventional cardiology and the ultimate "rosy" prophecy [J]. *EuroIntervention*, 2009, 5 (Suppl F): F7-F8.

[5] 张站柱, 乔爱科, 付文宇. 不同连接筋结构的支架治疗椎动脉狭窄的血流动力学数值模拟[J]. *医用生物力学*, 2013, 28(2): 148-153.

ZHANG ZZ, QIAO AK, FU WY. Hemodynamic simulation of vertebral artery stenosis treated by stents with different links [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(2): 148-153.

[6] GHIMIRE G, SPIRO J, KHARBANDA R, *et al.* Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents [J]. *EuroIntervention*, 2009, 4(4): 481-484.

[7] CHIU JJ, CHIEN S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: Pathophysiological basis and clinical perspectives [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-387.

[8] FUNG YC. Biomechanics: Motion, flow, stress, and growth [J]. *J Appl Mech*, 1993, 60(2): 453-456.

[9] GERVASO F, CAPELLI C, PETRINI L, *et al.* On the effects of different strategies in modelling balloon-expandable stenting by means of finite element method [J]. *J Biomech*, 2008, 41(6): 1206-1212.

[10] HOLZAPFEL GA, SOMMER G, GASSER CT, *et al.* Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(5): H2048-H2058.

[11] 高全超, 尚坤, 龚晓波, 等. 血管残余应力的两种求解方法及其应用[J]. *医用生物力学*, 2013, 28(1): 15-19.

GAO QC, SHANG K, GONG XB, *et al.* Two methods of constructing the residual stress on vessel and its application [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(1): 15-19.

[12] DENG M, ZHOU J, CHEN G, *et al.* Effect of load and temperature on *in vitro* degradation of poly (glycolide-lactide) multifilament braids [J]. *Biomaterials*, 2005, 26 (20): 4327-4336.

[13] ZOLNIK BS, BURGESS DJ. Effect of acidic pH on PLGA microsphere degradation and release [J]. *J Control*

- Release, 2007, 122(3): 338-344.
- [14] 马晓妍, 石淑先, 夏宇正, 等. 聚乳酸及其共聚物的制备和降解性能[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2004, 31(1): 51-56.
- [15] GUO M, CHU Z, YAO J, *et al.* The effects of tensile stress on degradation of biodegradable PLGA membranes: A quantitative study [J]. *Polym Degrad Stabil*, 2016, 124: 95-100.
- [16] 孟庄源, 马韬, 王盛章, 等. 覆膜支架治疗主动脉夹层的有限元分析[J]. 医用生物力学, 2018, 33(4): 326-331.
MENG ZY, MA T, WANG SZ, *et al.* Finite element analysis of aortic dissection treated with stent graft [J]. *J Med Biomech*, 2018, 33(4): 326-331.
- [17] GREWE PH, DENEKE T, MACHRAOUi A, *et al.* Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: Pathologic findings in human specimen [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(1): 157-163.
- [18] RICHARDSON PD, DAVIES MJ, BORN GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques [J]. *Lancet*, 1989, 334(8669): 941-944.
- [19] SARNO G, BRUINING N, ONUMA Y, *et al.* Morphological and functional evaluation of the bioresorption of the bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold using IVUS, echogenicity and vasomotion testing at two year follow-up: A patient level insight into the ABSORB A clinical trial [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012, 28(1): 51-58.
- [20] 唐朝君. 转基因内皮细胞修饰血管内支架的实验研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2008.
- [21] 姜宗来, 齐颖新. 血管力学生物学[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2017: 648-656.
- [22] JIMENEZ N, KROUWER VJD, POST JA. A new, rapid and reproducible method to obtain high quality endothelium *in vitro* [J]. *Cytotechnology*, 2013, 65(1): 1-14.
- [23] 杨乾, 丁皓, 兰海莲, 等. 一种血管张应力体外加载装置的实验研究[J]. 医用生物力学, 2016, 31(2): 107-111.
YANG Q, DING H, LAN HL, *et al.* Experimental study on an *in vitro* vascular tensile stress loading device [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(2): 107-111.
- [24] GROGAN JA, O'BRIEN BJ, LEEN SB, *et al.* A corrosion model for bioabsorbable metallic stents [J]. *Acta Biomaterialia*, 2014, 10(5): 2313-2322.
- [25] WU Z, YANG C, TANG D. *In vivo* serial MRI-based models and statistical methods to quantify sensitivity and specificity of mechanical predictors for carotid plaque rupture: Location and beyond [J]. *J Biomech Eng*, 2011, 133(6): 31-35.
- [26] WENTZEL JJ, GIJSEN FJ, SCHUURBIERS JC, *et al.* The influence of shear stress on in-stent restenosis and thrombosis [J]. *EuroIntervention*, 2008, 4 (Suppl C): C27-C32.