

文章编号:1004-7220(2014)06-0524-06

靶向药物洗脱支架压握过程的力学性能

郭景振, 宋成利, 崔海坡

(上海理工大学 医疗器械与食品学院, 教育部微创医疗器械工程研究中心, 上海 200093)

摘要: 目的 研究两种不同结构的药物洗脱支架 (drug eluting stent, DES) 压握过程的力学性能, 以期对 DES 结构设计提供科学的指导。方法 采用 Solidworks 软件分别建立支架外表面没有刻槽的传统 DES (I 型支架) 以及支架外表面有刻槽的靶向 DES (II 型支架); 通过 ABAQUS 有限元分析软件, 对两种支架压握过程中的径向紧缩反弹比、轴向紧缩反弹比、压握不均匀性、残余应力分布等重要的力学性能指标进行分析。结果 同一紧缩外径条件下, 两种支架径向紧缩反弹比、轴向紧缩反弹比以及压握不均匀性指数的差值分别在 0.07% ~ 0.12%、0.016% ~ 0.033%、0.013% ~ 0.048% 之间, II 型支架支撑体上存在面积更大的低应力区域。结论 相比传统 DES 支架, 靶向 DES 支架在减少载药量的同时, 力学性能并未降低, 对心血管狭窄等疾病的治疗具有较好的临床应用前景。

关键词: 药物洗脱支架; 压握过程; 力学性能; 有限元分析

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

Mechanical performance of targeted drug eluting stent during compression process

GUO Jing-zhen, SONG Cheng-li, CUI Hai-po (*Shanghai Institute for Minimally Invasive Therapy, School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China*)

Abstract: **Objective** To investigate mechanical performances of two different drug eluting stents (DES) during compression process, so as to provide a scientific guideline for design of DES. **Methods** Using Solidworks, two kinds of stent models, namely the common DES without slots in outside surface (Stent I) and the targeted DES with slots in outside surface (Stent II) were established, respectively. The important mechanical properties of the two stents during compression process, such as rebound ratio of radial contraction, rebound ratio of axial contraction, the inhomogeneity of compression and the distribution of residual stress, were analyzed by ABAQUS. **Results** With the same outer radius, the difference values of rebound ratio of radial contraction, rebound ratio of axial contraction and inhomogeneity of compressing for the two stents were 0.07%-0.12%, 0.016%-0.033% and 0.013%~0.048%, respectively; there was a bigger low-stress area on the support of Stent II. **Conclusions** Compared with the traditional DES, the targeted DES could maintain the same mechanical performances while reducing drug-loading capacity, which shows a good prospect in clinical application of the treatment for cardiovascular stenosis diseases.

Key words: Drug eluting stent (DES); Compression process; Mechanical performance; Finite element analysis

根据世界卫生组织公布的 2012 年世界卫生组织统计数据^[1], 由心血管狭窄引起的冠心病已经成为危

及人类健康的主要疾病之一。血管支架植入术因其微创性、安全性和有效性, 目前已成为治疗心血管狭

收稿日期:2014-01-13; 修回日期:2014-03-17

基金项目:上海市科委产学研合作项目(11DZ1921604), 上海市科委医疗器械科技支撑项目(12441903200)。

通信作者:宋成利, 教授, Tel:(021)55572107; E-mail: csong@usst.edu.cn。

窄的主要方法^[2]。目前,针对药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)力学性能和药物涂层的研究,已经成为国内外学者研究的热点^[3-17]。球囊扩张冠脉支架的整个变形过程包括支架装配时往球囊上的压握过程、支架在球囊作用下的扩张过程以及球囊撤出后支架受血管壁的周期性压缩过程3个阶段。由于支架压握在球囊上以后保持力的大小,关系到支架在输送过程中从球囊脱落的危险性,故对支架压握过程的力学性能分析具有重要意义。王明等^[18]利用有限元方法模拟支架的完整变形过程,评价扩张后支架的各项性能,并与未考虑压握过程的模拟结果进行比较。王伟强等^[19]对冠脉支架的抗压缩性能进行有限元分析,结果发现支架的扩张程度和支架筋的尺寸会对支架的抗压缩性能产生影响。张庆宝等^[20]采用有限元方法对冠状动脉支架的紧缩反弹行为进行分析,认为支架材料是影响支架反弹指标的重要因素。

本文建立了传统DES和靶向DES两种不同结构的支架,并对两种支架压握过程的力学性能进行数值模拟,对比分析两种支架在不同紧缩外径下径向紧缩反弹比、轴向紧缩反弹比、压握不均匀性、残余应力分布等重要的力学性能指标,以期对DES结构设计、材料选择等提供科学依据。

1 材料与方 法

1.1 模型和材料

如图1所示,采用Solidworks软件建立两种不同结构的支架:I型支架和II型支架。考虑到S型连接筋具有较好的柔顺性和较小的轴向紧缩反弹比^[21],故所建支架几何模型的连接筋采用S型方式。两种支架除刻槽部分不同外,其他结构和尺寸均相同。支架外表面直径为3.03 mm,支架厚度为0.10 mm,波形环宽度为0.05 mm。II型支架每个“n”型和“m”型支撑体外侧都有两个相同尺寸的槽,两个槽与支撑体的对称轴呈对称分布。槽的长度为0.51 mm,宽度为0.02 mm,深度为0.05 mm。此外,建立压握工具和球囊的几何模型。其中,压握工具半径为1.61 mm,长度为6 mm;球囊的半径为1.3 mm,长度为6 mm。

支架模型所用的材料为L605钴铬合金,材料属性采用文献[22]中提供的退火态管状材料的测量

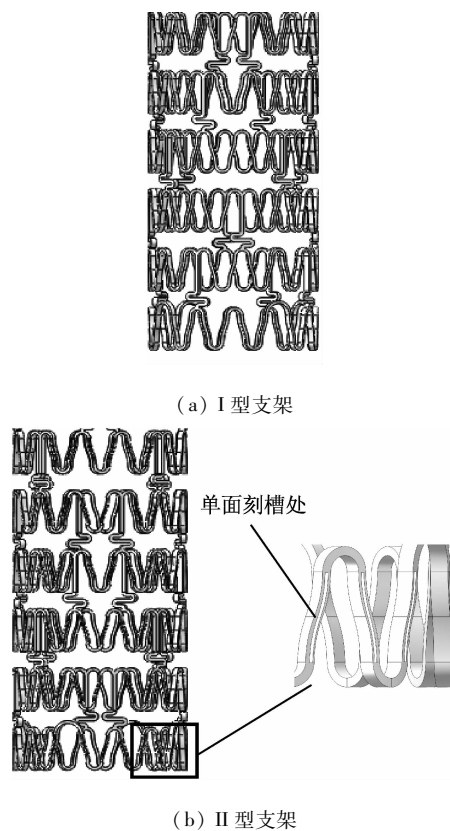


图1 支架几何模型

Fig.1 Geometric model of the stents (a) Stent I, (b) Stent II

数据,弹性模量为243 GPa,泊松比为0.30。由于不考虑支架压握过程中与球囊的顺应性关系^[23],故采用可变形圆管(Shell类型的可变形体)代替压握工具和球囊,以实现其模型的简化。

1.2 网格和边界条件

在Hypermesh软件中,对支架模型进行6面体网格划分及网格优化,单元类型采用8节点6面体单元C3D8R,压握工具及球囊则采用4节点单元SFM3D4。考虑到支架结构的对称性,取支架周向1/4、轴向1/3进行分析。压握工具、支架和球囊之间采用无摩擦接触,并建立柱坐标系。有限元模型的边界条件设置为:限制压握工具和球囊所有节点轴向和周向的自由度;限制支架其中一端的轴向自由度,而另一端不限制;限制支架侧面所有节点在周向的自由度。整个分析过程设置5个载荷步:①对压握工具施加指向圆心的径向位移,使支架外径由1.51 mm压握至1.41 mm;②对压握工具施加指向圆心的径向位移,使支架外径由1.41 mm压握至

1.36 mm, 支架紧缩在球囊上, 球囊收缩变形; ③ 对压握工具施加相同方向的位移, 使支架外径由 1.36 mm 压握至 1.31 mm; ④ 继续对压握工具施加指向圆心的径向位移, 使支架外径由 1.31 mm 压握至 1.26 mm; ⑤ 对压握工具施加相反方向的径向位移, 支架径向回弹。

2 结果

支架紧缩阶段的力学性能指标主要包括: 径向紧缩反弹比、轴向紧缩反弹比、压握不均匀性、残余应力分布 4 个方面。

2.1 径向紧缩反弹比

图 2 所示为两种支架紧缩至外径为 1.26 mm 时压握工具卸载后支架的径向位移-时间曲线。

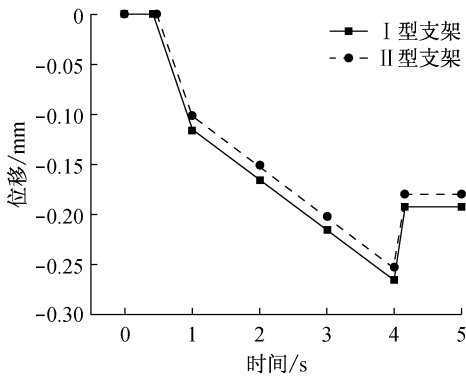


图 2 两种支架径向位移-时间曲线

Fig. 2 The radial displacement-time curve of two stents

将压握工具卸载后的径向紧缩反弹比记为 λ , 径向紧缩反弹量记为 ΔL , 两种支架径向紧缩反弹比的差值记为 $\Delta\lambda$ 。将 ΔL 、 λ 和 $\Delta\lambda$ 分别定义如下:

$$\Delta L = R_2 - R_1 \quad (1)$$

$$\lambda = \Delta L / R_1 \quad (2)$$

$$\Delta\lambda = |\lambda_1 - \lambda_2| \quad (3)$$

式中: R_1 为支架紧缩外径, R_2 为支架径向回弹后的外径, λ_1 和 λ_2 分别为 I、II 型支架的径向紧缩反弹比。

根据公式(1)~(3), 计算得到 I、II 型支架的径向紧缩反弹量、径向紧缩反弹比和两种支架径向紧缩反弹比的差值(见表 1)。同一紧缩外径条件下, II 型支架与 I 型支架相比, 两种支架径向紧缩反弹比的差值为 0.07%~0.12%; 支架结构一定时, 支

架径向紧缩反弹比随着支架紧缩外径的减小而略微增大, 基本保持恒定。

表 1 两种支架径向反弹行为

Tab. 1 The radial rebound behavior of two stents

R_1/mm	I 型支架		II 型支架		$\Delta\lambda/\%$
	$\Delta L_1/\text{mm}$	$\lambda_1/\%$	$\Delta L_2/\text{mm}$	$\lambda_2/\%$	
1.41	0.136	4.81	0.138	4.88	0.07
1.36	0.141	5.17	0.144	5.28	0.11
1.31	0.143	5.44	0.146	5.56	0.12
1.26	0.146	5.79	0.148	5.86	0.07

2.2 轴向紧缩反弹比

图 3 所示为两种支架紧缩至外径为 1.26 mm 时压握工具卸载后支架一端的轴向位移-时间曲线。

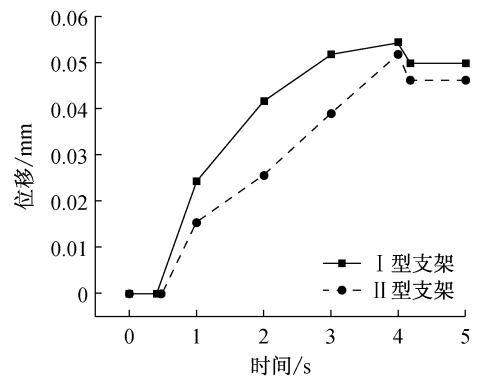


图 3 两种支架轴向位移-时间曲线

Fig. 3 The axial displacement-time curve of two stents

将卸载后的轴向紧缩反弹比记为 μ , 轴向紧缩反弹量记为 $\Delta 2$, 两种支架轴向紧缩反弹比的差值记为 $\Delta\mu$ 。将 $\Delta 2$ 、 μ 和 $\Delta\mu$ 分别定义如下:

$$\Delta 2 = L_2 - L_1 \quad (4)$$

$$\mu = \Delta 2 / L_1 \quad (5)$$

$$\Delta\mu = |\mu_1 - \mu_2| \quad (6)$$

式中: L_1 为压握工具卸载后支架的长度, L_2 为压握后支架长度, μ_1 和 μ_2 分别为 I、II 型支架的轴向紧缩反弹比。

根据公式(4)~(6), 计算得到 I、II 型支架的轴向紧缩反弹量、轴向紧缩反弹比和两种支架轴向紧缩反弹比的差值(见表 2)。同一紧缩外径条件下, 两种支架轴向紧缩反弹比的差值为 0.016%~0.033%; 当支架结构一定时, 支架轴向紧缩反弹比

随着支架紧缩外径的减小而略微减小,基本保持恒定。

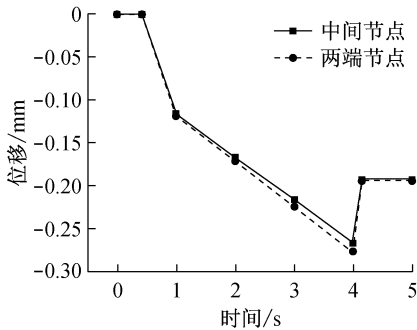
表2 两种支架轴向反弹行为

Tab.2 The axial rebound behavior of the two stents

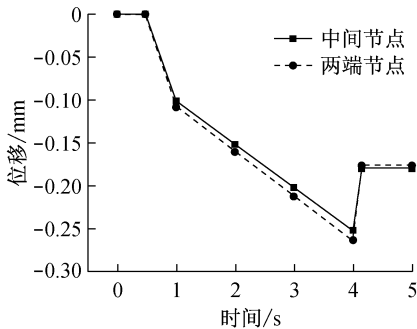
R_1/mm	I型支架		II型支架		$\Delta\mu/\%$
	$\Delta 2/\mu\text{m}$	$\mu/\%$	$\Delta 2/\mu\text{m}$	$\mu/\%$	
1.41	8.89	0.220	7.50	0.187	0.033
1.36	8.00	0.197	7.00	0.174	0.023
1.31	6.09	0.150	6.70	0.166	0.016
1.26	4.57	0.112	5.60	0.138	0.026

2.3 压握不均匀性

图4所示为两种支架紧缩至外径为1.26 mm时压握工具卸载后支架中部和两端节点径向位移-时间曲线。



(a) I型支架



(b) II型支架

图4 支架中部和两端节点径向位移-时间曲线

Fig.4 The radial displacement-time curve of middle and endmost nodes of the stents (a) Stent I, (b) Stent II

本文采用压握不均匀性指数来表示支架的压握不均匀性,记为 ζ ,将两种支架压握不均匀性指数的差值记为 $\Delta\zeta$, ζ 和 $\Delta\zeta$ 分别定义如下:

$$\zeta = |D_1 - D_2| / D_1 \quad (7)$$

$$\Delta\zeta = |\zeta_1 - \zeta_2| \quad (8)$$

式中: D_1 为压握工具卸载后支架中部节点的外径, D_2 为此时支架两端节点的外径, ζ_1 和 ζ_2 分别为I、II型支架的压握不均匀性指数。

根据公式(7)~(8),计算得到I、II型支架的压握不均匀性指数以及两种支架压握不均匀性指数的差值(见表3)。同一紧缩外径条件下,两种支架压握不均匀性指数的差值为0.013%~0.048%;当支架结构一定时,支架压握不均匀性指数随着支架紧缩外径的变化而产生细微波动,基本保持恒定。

表3 两种支架压握不均匀性

Tab.3 The inhomogeneity of tightening of the two stents

R_1/mm	$\zeta/\%$		$\Delta\zeta/\%$
	I型支架	II型支架	
1.41	0.092	0.105	0.013
1.36	0.051	0.072	0.021
1.31	0.030	0.065	0.035
1.26	0.102	0.150	0.048

2.4 支架残余应力分析

图5所示为两种类型支架在压握工具卸载后支架上的残余应力分布。在两种支架支撑体的拐角部位,均存在高应力分布区。而与I型支架相比,II型支架的刻槽部位也存在高应力分布区。此外,II型支架支撑体上存在面积更大的低应力区域(见图5中深蓝色区域)。

3 讨论

本文重点研究了靶向DES(II型支架)和传统DES(I型支架)压握过程中的力学特性。前人的研究工作主要集中在传统血管支架的结构设计和有限元分析上,而本文区别于前人研究,建立了一种靶向DES的几何模型,并对该型支架的力学性能同传统DES进行对比分析。

径向紧缩反弹比反映了支架被紧缩在球囊上之后保持力的大小,保持力的大小直接关系到支架输送过程中从球囊上脱落的风险性。根据数值模拟结果,在同一紧缩外径下,两种支架径向紧缩反弹比基本保持不变,说明对支架进行刻槽处理,在减少支架

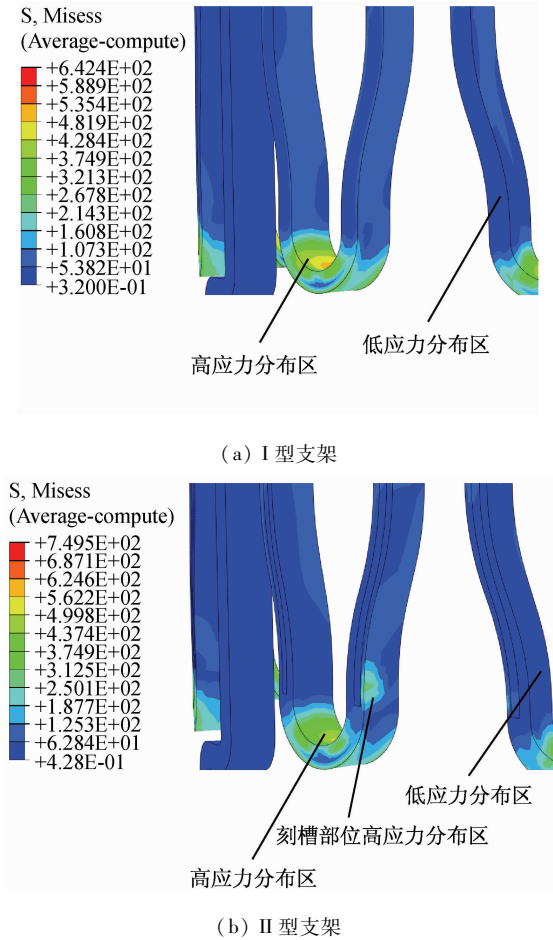


图5 支架残余应力分布

Fig. 5 Residual stress distributions on two stents (a) Stent I, (b) Stent II

载药量的同时,没有降低支架在球囊上保持力的大小,即不会降低支架在血管内输送过程中从球囊脱落的风险。此外,同一种类型支架的径向紧缩反弹比和支架的紧缩外径无关。这与文献[20]中得到“支架的径向反弹比与其最终紧缩尺寸没有关系”的结论一致。

压握工具卸载后,支架轴向紧缩反弹比的大小代表了支架紧缩在球囊上后支架轴向反弹行为对球囊造成损坏的程度,而球囊结构和性能的完整性直接关系到支架扩张的均匀性。同一紧缩外径条件下,II型支架与I型支架相比,轴向紧缩反弹比的变化很小,近似保持不变,说明对支架进行刻槽处理,对轴向反弹行为引起的球囊损坏程度没有影响。此外,同一种类型支架轴向紧缩反弹比在不同紧缩外径下的最大值为0.22%,说明压握工具卸载后,反

弹行为对支架轴向长度的影响非常小。因此,采用S型连接筋设计,可以减小支架轴向反弹行为对球囊结构造成的损坏。

压握工具卸载后,支架压握不均匀性的变化代表了压握工具卸载后支架在球囊上保持力的均匀分布,会直接影响支架紧缩在球囊上的稳定性。根据表3数据,同一紧缩外径条件下,II型支架与I型支架相比,支架压握不均匀性的变化很小,可以认为保持恒定,说明对支架进行刻槽处理,不会降低支架紧缩在球囊上的稳定性。当支架结构一定时,支架压握不均匀性指数随着支架紧缩外径的变化而产生细微波动,说明支架压握不均匀性与支架最终的紧缩外径无关,即支架最终的紧缩尺寸对支架紧缩在球囊上的稳定性没有影响。

支架材料一定时,压握工具卸载后,支架残余应力的分布情况与支架压握过程中所施加的载荷密切相关^[24]。因此,对支架残余应力的分析具有重要意义。由图5可以看出,与I型支架相比,II型支架支撑体上存在面积更大的低应力区域,即要把支架压握到同一外径,I型支架需要施加更大的载荷。该结论可以为压握工具的设计和载荷控制提供参考。

关于靶向DES的力学性能,本文只研究了支架装配时往球囊上的压握过程,而支架扩张过程中的力学性能有待进一步研究。此外,支架刻槽部位存在高应力的分布区(见图5),最大应力值为250 MPa,此值远小于钴铬合金的抗拉强度(1.147 GPa),处于安全范围内。但是,这在后期血管周期性的收缩-舒张压作用下,有出现疲劳失效的风险。针对刻槽部位出现的局部高应力分布区,可能与材料类型、支架上槽的尺寸有关,也有待进一步研究。

4 结语

本文针对两种不同类型的血管支架,分别建立其几何模型,通过有限元模拟仿真,对比分析两种支架压握过程中的力学参数。所得结论如下:①当支架材料相同时,靶向DES比传统DES更容易被压握;②对传统DES进行刻槽处理,在减少支架载药量的同时,支架的径向紧缩反弹比、轴向紧缩反弹比、压握不均匀性等力学性能指标并未降低。本研究结果可为靶向DES的设计和安全管理提供重要参考依据。

参考文献:

- [1] World Health Organization. World health statistics 2012 [R]. Geneva: WHO, 2012.
- [2] 李田昌. 冠心病介入治疗现状[J]. 中国全科医学, 2007, 10(16): 1317-1320.
- [3] Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part I [J]. *Circulation*, 2002, 106(21): 2734-2740.
- [4] Newsome LT, Kutcher MA, Royster RL. Coronary artery stents: Part I. Evolution of percutaneous coronary intervention [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(2): 552-569.
- [5] Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: Part II; Unsettled issues [J]. *Circulation*, 2007, 116(8): 961-968.
- [6] Ding MH, Li L, Zhang YF. Research progress in drug-loaded coating materials of drug eluting stents and their preparation technology [J]. *Mater Rev*, 2007, 21(10): 39-42.
- [7] Woods TC, Marks AR. Drug-eluting stents [J]. *Ann Rev Med*, 2004, 55: 169-178.
- [8] Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, *et al.* Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main [J]. *Circulation*, 2005, 111(6): 791-795.
- [9] Colombo A, Moses JW, Morice MC, *et al.* Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions [J]. *Circulation*, 2004, 109(10): 1244-1249.
- [10] 陈静, 邓子辰. 药物洗脱支架的力学性能分析与优化设计 [J]. 西北工业大学学报, 2011, 29(3): 385-388.
- [11] Schmidt W, Lanzer P, Behrens P, *et al.* A Comparison of the mechanical performance characteristics of seven drug-eluting stent systems [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 73(3): 350-360.
- [12] Zahedmanesh H, Lally C. Determination of the influence of stent strut thickness using the finite element method: Implications for vascular injury and in-stent restenosis [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2009, 47(4): 385-393.
- [13] Takahashi A, Palmer-Opolski M, Smith RC, *et al.* Trans-gene delivery of plasmid DNA to smooth muscle cells and macrophages from a biostable polymer-coated stent [J]. *Gene Ther*, 2003, 10(17): 1471-1478.
- [14] Kang E, Vedantham K, Long X, *et al.* Drug-eluting stent for delivery of signal pathway-specific 1, 3-dipropyl-8-cyclopentyl xanthine [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(4): 1110-1117.
- [15] Unger F, Westedt U, Hanefeld P, *et al.* Poly(ethylene carbonate): A thermoelastic and biodegradable biomaterial for drug-eluting stent coatings [J]. *J Control Release*, 2007, 117(3): 312-321.
- [16] Mani G, Macias CE, Feldman MD, *et al.* Delivery of paclitaxel from cobalt-chromium alloy surfaces without polymeric carriers [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(20): 5372-5384.
- [17] Acharya G, Park K. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(3): 387-401.
- [18] 王明, 马全超, 张文光, 等. 压握过程对球囊扩张支架性能的影响[J]. 上海交通大学学报, 2012, 46(4): 646-650.
- [19] 王伟强, 杨大智, 齐民. 冠状动脉支架抗压缩性能的有限元分析[J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(5): 1008-1012.
- [20] 张庆宝, 王伟强, 齐民, 等. 冠状动脉支架紧缩反弹行为为有限元分析[J]. 北京生物医学工程, 2006, 25(4): 366-370.
- [21] 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力学分析[J]. 医用生物力学, 2013, 28(1): 48-52.
- Zhang ZZ, Qiao AK, Fu WY. Mechanical analysis on treatment of vertebral artery stenosis by stents with different links [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(1): 48-52.
- [22] Poncin P, Proft J. Stent tubing: Understanding the desired attributes [C]// *Proceedings of Materials Processes for Medical Devices Conference*. Belgium: [s. n.], 2003.
- [23] 李建军, 罗七一, 谢志勇, 等. 冠脉支架的疲劳寿命的有限元体分析[J]. 医用生物力学, 2010, 25(1): 68-73.
- Li JJ, Luo QY, Xie ZY, *et al.* Fatigue life analysis of coronary stent by finite element analysis [J]. *J Med Biomech*, 2010, 25(1): 68-73.
- [24] Chua S, Macdonald B, Hashmi M. Effects of varying slotted tube (stent) geometry on its expansion behavior using finite element method [J]. *J Mater Process Tech*, 2004, 155-156: 1764-1771.