

不同形状血管中医用支架扩张力学行为的研究进展

申 祥, 邓永泉, 谢中敏, 纪 松

(江苏大学 机械工程学院, 镇江 212013)

摘要: 血管支架介入术由于其微创性和高效性已经成为目前治疗由血管狭窄所引发的冠心病的主要治疗手段,但支架内再狭窄却是影响支架远期效果的最大障碍,严重制约了其实际疗效。首先从支架内再狭窄的形成机制出发,从固体力学角度回顾力学环境对再狭窄的影响,并主要阐述近年来支架在圆直、锥形、分叉、弯曲4种不同形状血管内扩张的研究进展,特别是从支架扩张对血管应力及血管形状的改变与再狭窄的相关关系方面进行综述。最后,针对不同血管形状对支架扩张的影响,提出一个旨在提高支架扩张性能及减少支架内再狭窄的血管支架多目标优化设计方法。

关键词: 支架内再狭窄; 血管形状; 支架扩张; 多目标优化设计; 生物力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2017.02.015

Advances in expansion property of stent in vessels with different shapes

SHEN Xiang, DENG Yong-quan, XIE Zhong-min, JI Song (School of Mechanical Engineering, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

Abstract: The implantation of an intravascular stent has become a widely used minimally invasive treatment for coronary heart diseases due to its minimal invasiveness and high efficiency. But the long-term outcomes are often compromised by in-stent restenosis (ISR), which severely restricts its practical effectiveness. In this paper, the formation mechanism of ISR was discussed, and the effects of mechanical environment on ISR were analyzed from the view of solid mechanics. The research progress of stent expansion in vessels with 4 different shapes, including straight vessel, tapered vessel, bifurcation vessel and curved vessel was reviewed. Moreover, the correlations between vessel stress and vessel shape change caused by stent expansion and ISR were reviewed. Finally, based on the influence of different vessel shapes on stent expansion, a multi-objective optimization design method was proposed to improve the stent expansion performance and reduce the occurrence of ISR.

Key words: In-stent restenosis (ISR); Vascular shape; Stent expansion; Multi-objective optimization design; Biomechanics

随着物质生活水平的提高和生活方式的改变,心血管疾病发病率也越来越高,已经成为危及人类生命健康安全的主要疾病之一,其中很大一部分为心血管狭窄引起的冠心病。目前,冠心病的治疗分为药物治疗、外科手术和介入治疗三大类。采用药

物治疗的方法往往时间周期长、见效慢、副作用大,病人容易产生对药物的依赖性;外科手术则可能对病人产生永久性的伤害;而基于医用血管支架的介入性治疗方法由于其微创性和高效性,在临床上被广泛使用。

收稿日期:2016-02-25; 修回日期:2016-04-18

基金项目:国家自然科学基金项目(51305171),江苏省自然科学基金项目(BK20130525)。

通信作者:申祥,副教授,E-mail: sx@ujs.edu.cn。

目前,支架植入过程中,新技术和新器械的进步使成功率提高,发病率减少。但支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR),即血管平均内腔直径缩小为正常值的50%以下,仍是影响支架远期效果的最大障碍,严重制约了其实际疗效。多年来,许多学者的研究结果证实,支架在植入过程中导致的血管损伤和内膜增生有着密切的关系,常导致ISR^[1]。而支架植入导致的血管损伤与支架扩张过程中的力学行为密切相关。因此,研究支架在不同类型血管内扩张过程中的生物力学行为并对其进行优化,从而有效控制支架植入给血管带来的损伤,减少再狭窄的发生,具有十分重要的意义。

分析支架植入术后血管壁的生物力学环境并获取血管应力等力学参数,进而探求其与ISR发生位置的对应关系,可能从固体力学角度为临床中预测再狭窄的发生提供重要依据,这也是目前生物力学和临床研究者共同关注的重点。本文从ISR的形成机制出发,从固体力学角度回顾力学环境对再狭窄的作用机制,并阐述近年来支架在圆直、锥形、分叉、弯曲等不同形状血管内扩张的研究进展;重点从支架扩张对血管应力及血管形状的改变与再狭窄的相关关系方面进行综述;最后,针对不同血管形状对支架扩张的影响,提出一个旨在提高支架扩张性能及减少再狭窄的血管支架多目标优化设计方法。

1 支架在不同血管内的扩张

防治ISR必须针对其发病的主要环节。多年以来,国内外学者从不同的影响因素探讨ISR的形成机制。研究发现,引起ISR的因素不尽相同,包括血管内膜损伤、血栓形成、支架邻近血管重构、炎症、愈合、基因表达等^[2],但是目前公认的ISR形成机制,主要有血管壁在血管扩张后弹性回缩、低的血管壁剪应力、血栓形成以及损伤所诱导的血管修复过程中平滑肌细胞过度增殖并向内膜迁移,其中最后一种起了关键作用^[3]。

为了保证支架植入后不发生移位,通常支架扩张后的直径要大于正常血管的内径,故在支架的植入过程中,支架的扩张会在血管壁上产生高应力区,导致血管内壁的损伤,从而引发内膜增生和ISR的发生。动物实验也证实,支架扩张过程中在动脉壁上产生的动脉应力是内膜增生的主要环节^[4]。因

此,为了减少或消除支架对血管壁的损伤及后续ISR的发生,有效控制支架在血管内的扩张尤为重要。

长期以来,采用建立计算模型的方法研究支架在血管内扩张过程中的力学行为一直是学术界和医疗界研究的热点^[5-7]。植入后的支架改变了血管的形态和血管应力、应变。锥形、分叉、弯曲等复杂形状的血管更易发生粥样硬化,植入支架后的力学环境也变得更为复杂,更易引发ISR^[8]。现根据血管形状的不同,将目前国内外对支架在血管内的扩张研究现状分类如下。

1.1 支架在圆直血管内的扩张

支架在理想的圆直血管中扩张后,支架两端的区域是高应力集中区,这和临床上的观察保持一致,这是由于支架和血管之间顺应性的不匹配导致,而在这些区域更容易发生再狭窄。不同设计类型的商用支架在血管壁上产生的应力也不尽相同。Imani等^[9]对两种商用支架的扩张行为进行模拟分析,结果显示,两种支架扩张产生的血管应力在大小和分布上均有不同,而且那些在血管壁上产生很高应力的支架往往也是临床上观察到更容易发生再狭窄的支架^[10]。除了支架的设计类型外,支架的长度、筋宽、筋厚、筋间距、波形环高度、曲率半径、截面形状等设计参数也都会对血管周向应力产生一定的影响^[11-14],从而影响再狭窄的发生。此外,血管狭窄程度、斑块形状及类型等也是影响血管应力的重要因素^[15-16]。冯海全等^[17]研究发现,随着狭窄率的升高,支架轴向缩短率呈减少的趋势,径向回弹率和扩张不均匀性呈增大的趋势,血管应力呈增大趋势。近年来,对支架扩张中斑块形状和类型对血管应力影响的研究逐渐成为热点。Pericevic等^[18]研究表明,在支架的植入过程中硬化斑块的存在使得血管应力变小,从而起到保护血管壁免受损伤的作用。Schivone等^[15]研究发现,硬化斑块的存在会限制支架的扩张,这可能是硬化斑块下血管应力减小的原因。球囊作为支架扩张过程中的重要参与者,其长度、类型和顺应性也会影响扩张过程中的血管应力,随着球囊长度的增加血管应力呈现增加的趋势^[16]。

1.2 支架在锥形血管内的扩张

目前大部分学者在研究支架的扩张行为时通常

把血管当作等截面的圆直管,但是生理解剖学已经证明,大部分的动脉血管并非如此,而是减缩的锥形管,其血管近端至远端逐渐变细,两端直径存在一定的差距。Shen 等^[19]比较了支架分别在圆直血管和锥形血管内的扩张过程,研究结果表明,血管的锥形特征影响血管壁损伤发生的位置和大小,血管最大应力存在于血管远端,并明显高于圆直血管,同时也会影响到支架扩张后最终的形状。Timmins 等^[20]研究了两种不同设计类型的支架(一个较硬,另一个较软)在锥形血管中的扩张过程,考察血管的最终直径和周向应力;其研究结果表明,较硬的支架使得血管沿着支架轴向保持恒定的横截面,特别是在血管的远端产生了很高的应力,而较软的支架和锥形血管的壁面间保持有很好的贴壁性,产生了比较低的血管应力,故建议在锥形血管中应该植入顺应性更好的支架。Ragkousis 等^[21]分别使用尺寸过大、过小的圆直球囊传输系统和梯形球囊传输系统在锥形血管中植入支架,结果表明,前两种情况下支架扩张分别会引起远端过度扩张和近端贴壁不良,成为不良反应发生的隐患。此外,当传统的圆直支架植入到锥形血管中时,由于锥形血管承受的径向扩张力分布不均,易产生血管损伤、炎症反应等^[25],进一步加重远端过度扩张和近端贴壁不良程度,增加血管应力应变及其损伤程度,增加血栓形成风险,引起再狭窄^[22]。

1.3 支架在分叉血管内的扩张

分叉血管病变复杂、分类繁多是其一大特征^[23],支架在理想的分叉血管中扩张后分支开口附近往往是应力集中处^[24],易发生再狭窄等不良反应。支架植入分叉病变往往在分支开口附近伴随着支架重叠和病变覆盖不全^[25-26],前者导致金属负荷重,血管周向应力增大,可能会增加心肌梗死的发生率、无复流现象和贴壁不良,造成血栓形成和再狭窄^[27],后者被认为可能与再狭窄率增高有关,临床结果也证实了这一点^[28]。临床上优先选择主支植入支架的单支架技术,但分支口径较大且狭窄严重时也会选用双支架技术,而不同的支架植入技术对最终结果影响较大^[23,25]。Cutri 等^[25]模拟不同的支架植入术在分叉血管中的扩张行为,结果表明,不同的支架植入技术会产生不同的血管应变,双支架技术伴随着不同程度的支架重叠。随着主支支架的扩

张,病变部位斑块受支架挤压易移位至边支,斑块在分支开口附近堆积,如果随之在分支植入支架,就会产生较大的血管应力^[29]。同时,分支支架的扩张过程中易发生变形和扩张不充分,刮伤血管,可能是分支开口内膜增生和再狭窄率增高的原因^[30]。此外,主支和分支的角度、分支直径与斑块负荷位置也是影响最终结果的重要因素^[31]。分叉病变的治疗中,常采用对吻球囊扩张来改善支架变形和降低再狭窄率。但 Guerin 等^[32]的研究表明,对吻球囊扩张也可能导致椭圆变形,损伤近侧段涂层,改变支柱配置,在侧分支口引起动脉损伤,引起可能导致动脉损伤的高壁应力。

1.4 支架在弯曲血管内的扩张

当支架在理想的弯曲血管中扩张时,扩张后的支架使弯曲的血管变直,同时在支架的两端呈现“铰链”现象和动脉应力集中^[33-35],而且随着弯曲血管曲率的增加,“铰链”区的血管应力也呈现增加的趋势^[36-37]。Wu 等^[33]通过建立弯曲血管模型模拟支架在弯曲血管内的扩张过程;结果表明,植入支架后,血管应力峰值出现在弯曲部位内侧,且远高于支架在直血管中引起的应力,使发生 ISR 的危险性提高。Schiaivone 等^[37]建立不同曲率的弯曲血管模型,结果表明,相同条件下支架在不同弯曲程度的血管内扩张,随着弯曲程度的增加,血管应力增加,支架最终直径减小,贴壁不良程度增加。研究发现,支架设计类型、弯曲血管的狭窄程度、植入支架的长度、扩张方向对血管应力和最终管腔直径都有重要的影响^[7,36,38],随着动脉狭窄程度的增加,动脉应力呈现增加的趋势;增加支架的长度会导致支架和组织间接触压力的增加,这对限制支架移位是有利的,但是却会导致严重的“铰链作用”和动脉应力集中,从而激发内膜增生。

2 支架扩张力学行为研究的未来展望

支架的结构设计对血管应力及再狭窄的发生有着重要的影响^[11-14]。因此,通过优化支架的结构设计改善支架在扩张过程中的力学行为,可以减少支架植入过程中对血管的损伤以及后续的再狭窄。传统的支架力学性能分析方法是对加工好的支架产品进行实物测试或者进行动物实验和临床实验。这种方法不仅成本高昂,而且延长了支架的开发周期。

目前对血管支架的优化方法还包括有限元法和优化算法,其已经在冠脉支架的研究领域得到广泛的应用并取得众多成果,为冠脉支架的设计及其在临床上的选择和使用提供了积极的理论参考和指导^[39]。在支架的扩张过程中,除了血管应力外,血管壁的回弹性也是一个值得关注的性能。它不仅关系到支架植入后管腔的有效获得,而且还会成为后续再狭窄是否发生的诱因。但是,那些使血管具有低回弹性的支架虽然可以使狭窄处的血管获得大的管腔截面积,但是却会产生不利的高血管应力;反之,那些使血管具有高回弹性的支架虽然可以减轻血管应力,但是获得的血管管腔截面积也随之减小。由此可见,这些力学行为之间具有互斥性。为了提高系统的整体性能,需要对它们进行多目标优化。而且,在进行多目标优化的过程中,不能忽视血管几何参数(例如弯曲血管的曲率、锥形血管的锥度等)的影响。NSGA-II 算法是一种简单通用、鲁棒性好、具有并行处理机制的全局优化搜索算法,能够在多目标优化的基础上,一次性获得优化问题对应的不同权重分配情况下的所有最优解集。代理模型技术的出现,使得支架力学性能多目标优化变得更快、准确、高效。代理模型技术是在不降低精度的情况下,构造一个计算量小、但计算结果与数值分析或物理试验结果相近的数学模型来代替原先的数值分析或试验的功能。代理模型技术与 NSGA-II 优化技术的综合应用为优化血管支架扩张力学行为提供了一种新方案。

3 结论

血管的几何形状是影响支架扩张的重要参数之一,支架在不同形状的血管中的扩张力学行为反过来又会影响到支架附近血管壁的生物力学环境及血管的几何形状,其中由支架扩张导致的高血管壁应力对 ISR 的发生具有重要的作用。目前研究显示,血管应力的分布和内膜增生呈现正相关关系,即高血管应力的区域更容易促进内膜的增生而形成再狭窄。通过对支架在不同形状的血管中植入术后血管应力等力学参数的分析,能够初步评判出支架植入过程中血管壁的损伤情况,帮助医生根据不同形状血管所具有的生理特征挑选出合适的支架以及工程技术人员从固体力学方面优化支架的结构设计和扩

张方案,改善支架术后的力学环境,减缓或完全抑制再狭窄的发生。

参考文献:

- [1] FUKUHARA K, OKURA H, KUME T, et al. In-stent neointimal characteristics and late neointimal response after drug-eluting stent implantation: A preliminary observation [J]. *J Cardiol*, 2016, 67(5): 437-441.
- [2] OTSUKA Y, MURATA T, KONO M, et al. Black hole restenosis after drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis: Potential mechanism and optimal strategy [J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(5): 682-686.
- [3] 张站柱, 乔爱科. 支架内再狭窄的生物力学研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2012, 27(6): 698-702.
ZHANG ZZ, QIAO AK. Research progress in biomechanics of in-stent restenosis [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(6): 698-702.
- [4] TIMMINS LH, MILLER MW, CLUBB FJ, et al. Increased artery wall stress post-stenting leads to greater intimal thickening [J]. *Lab Invest*, 2011, 91(6): 955-967.
- [5] DEBUSSCHERE N, SEGERS P, DUBRUEL P, et al. A finite element strategy to investigate the free expansion behaviour of a biodegradable polymeric stent [J]. *J Biomech*, 2015, 48(10): 2012-2018.
- [6] 任庆帅, 任希力, 彭坤, 等. 血管支架在真实狭窄血管模型中扩张过程的模拟研究 [J]. *医用生物力学*, 2015, 30(6): 488-494.
REN QS, REN XL, PENG K, et al. Simulation study on expansion process of vascular stent in realistic stenosis model [J]. *J Med Biomech*, 2015, 30(6): 488-494.
- [7] 张站柱, 乔爱科, 付文字. 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): 44-49.
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): 44-49.
- [8] 孙海慧. 冠心病多支、复杂病变患者的优化治疗 [D]. 济南: 山东大学博士学位论文, 2014.
- [9] IMANI M, GOUDARZI AM, VALIPOUR P, et al. Application of finite element to comparing the NIR stent with the multi-link stent for narrowing in coronary arteries [J]. *Acta Mech Solida Sin*, 2015, 28(5): 605-612.
- [10] GU L, ZHAO S, MUTTYAM AK. The relation between the arterial stress and restenosis rate after coronary stenting [J]. *J Med Devices*, 2010, 4(3): 531-538.
- [11] 谷雪莲, 胡方遒, 于凯, 等. 两种覆膜支架的生物力学对比分析 [J]. *医用生物力学*, 2015, 30(5): 410-415.
GU XL, HU FQ, YU K, et al. Biomechanical comparison for two types of nitinol stent-grafts [J]. *J Med Biomech*,

- 2015, 30(5): 410-415.
- [12] REBELO R, VILA N, FANGUEIRO R, *et al.* Influence of design parameters on the mechanical behavior and porosity of braided fibrous stents [J]. *Mater Design*, 2015, 86: 237-247.
- [13] 周文选, 王明, 高旻昱, 等. 基于非对称孔结构的高性能血管支架设计[J]. *医用生物力学*, 2013, 28(6): 596-601.
ZHOU WX, WANG M, GAO MM, *et al.* Design of a high performance vascular stent with asymmetric structures [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(6): 596-601.
- [14] ALPARSLAN B, NAS OF, ERITMEN UT, *et al.* The effect of stent cell geometry on carotid stenting outcomes [J]. *Cardiovasc Interv Radiol*, 2016, 39(4): 507-513.
- [15] SCHIAVONE A, ZHAO LG. A study of balloon type, system constraint and artery constitutive model used in finite element simulation of stent deployment [J]. *Mech Adv Mater Mod Process*, 2015, 1(1): 1-15.
- [16] KARIMI A, NAVIDBAKSH M, YAMADA H, *et al.* A non-linear finite element simulation of balloon expandable stent for assessment of plaque vulnerability inside a stenotic artery [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2014, 52(7): 589-599.
- [17] 冯海全, 孙丽丽, 韩青松, 等. 狭窄血管内支架变形行为及力学性能模拟研究[J]. *功能材料*, 2015, 22(46): 22085-22089.
- [18] PERICEVIC I, LALLY C, TONER D, *et al.* The influence of plaque composition on underlying arterial wall stress during stent expansion; The case for lesion-specific stents [J]. *Med Eng Phys*, 2009, 31(4): 428-433.
- [19] SHEN X, XIE ZM, SUN YY, *et al.* Balloon-expandable stents expansion in tapered vessels and their interactions [J]. *J Mech Med Biol*, 2014, 14(6): 1440013 1440020.
- [20] TIMMINS LM, MEYER CA, MORENO MR, *et al.* Mechanical modeling of stents deployed in tapered arteries [J]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36(12): 2042-2050.
- [21] RAGKOUSIS GE, CURZEN N, BRESSLOFF NW. Computational modelling of multi-folded balloon delivery systems for coronary artery stenting: Insights into patient-specific stent malapposition [J]. *Ann Biomed Eng*, 2015, 43(8): 1786-1802.
- [22] O'BRIEN CC, LOPES AC, KOLANDAIVELU K, *et al.* Vascular response to experimental stent malapposition and under-expansion [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016: 2251-2260.
- [23] ALOMARI I, SETO A. Approach to treatment of bifurcation lesions [J]. *Curr Treat Options Cardio Med*, 2016, 18(1): 1-10.
- [24] MORLACCHI S, CHIASTRA C, GASTALDI D, *et al.* Sequential structural and fluid dynamic numerical simulations of a stented bifurcated coronary artery [J]. *J Biomech Eng*, 2011, 133(12): 121010.
- [25] CUTRI E, ZUNINO P, MORLACCHI S, *et al.* Drug delivery patterns for different stenting techniques in coronary bifurcations: A comparative computational study [J]. *Bio-mech Model Mechanobiol*, 2013, 12(4): 657-669.
- [26] HIKICHI Y, UMEZU M, NODE K, *et al.* Reduction in incomplete stent apposition area caused by jailed struts after single stenting at left main bifurcation lesions: Micro-CT analysis using a three-dimensional elastic bifurcated coronary artery model [J]. *Cardiovasc Interv and Ther*, 2016: 1-6.
- [27] RIKHTEGAR F, WYSS C, STOK KS, *et al.* Hemodynamics in coronary arteries with overlapping stents [J]. *J Biomech*, 2014, 47(2): 505-511.
- [28] 张婧娴, 刘同库. 冠状动脉植入支架术后发生支架内再狭窄的影响因素探究[J]. *医学综述*, 2014, 23: 4297-4299.
- [29] 胡晶, 荆全民. 冠状动脉分叉病变单支架治疗分支是否需要术后扩张[J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(4): 458-460.
- [30] HAHN JY, SONG YB, LEE SY, *et al.* Serial intravascular ultrasound analysis of the main and side branches in bifurcation lesions treated with the T-stenting technique [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(2): 110-117.
- [31] MICHAEL M, HOLM NR, ANDREJS E, *et al.* Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions [J]. *Interv Cardio*, 2013, 1(6): 30-34.
- [32] GUERIN P, PILET P, FINET G, *et al.* Drug-eluting stents in bifurcations: Bench study of strut deformation and coating lesions [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(2): 120-126.
- [33] WU W, WANG WQ, YANG DZ, *et al.* Stent expansion in curved vessel and their interactions: A finite element analysis [J]. *J Biomech*, 2007, 40(11): 2580-2585.
- [34] MORLACCHI S, COLLEONI SG, CARDENES R, *et al.* Patient specific simulations of stenting procedures in coronary bifurcations; Two clinical cases [J]. *Med Eng Phys*, 2013, 35(9): 1272-1281.
- [35] XU J, YANG J, HUANG N, *et al.* Mechanical response of cardiovascular stents under vascular dynamic bending [J]. *Biomed Eng Online*, 2016, 15(1): 1-20.
- [36] ZHAO S, GU L, FROEMMING SR. Performance of self-expanding nitinol stent in a curved artery: Impact of stent length and deployment orientation [J]. *J Biomech Eng*, 2012, 134(7): 48-58.
- [37] SCHIAVONE A, ZHAO L. The importance of vessel factors for stent deployment in diseased arteries [J]. *J Integr Cardiol*, 2015, 1(5): 107-114.
- [38] CONWAY C, SHARIF F, MCGARRY JP, *et al.* A computational test-bed to assess coronary stent implantation mechanics using a population-specific approach [J]. *Cardio Eng Technol*, 2012, 3(4): 374-387.
- [39] 李红霞, 高月华, 王希诚. 基于代理模型技术的支架-球囊系统优化设计[J]. *医用生物力学*, 2013, 28(2): 210-215.
LI HX, GAO YH, WANG XC. Optimization of stent-balloon system based on surrogate modeling technique [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(2): 210-215.