

靶向药物洗脱支架扩张过程力学性能研究

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: 药物洗脱支架(DES)的出现,在心血管狭窄治疗领域具有里程碑意义。DES扩张过程的力学性能对冠状动脉支架植入术的成功有着重要影响。球囊扩张冠脉支架的完整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。研究两种不同结构的药物洗脱支架(DES)扩张过程的力学性能,以期对DES结构设计提供科学的指导。**方法:** 采用Solidworks软件建立2种不同结构的支架模型(根据外表面刻槽与否分别称为II型支架和I型支架);使用Hypermesh软件对建立的几何模型进行六面体网格划分,并对网格进行优化;使用Abaqus有限元分析软件,对两种支架扩张过程中重要的力学性能指标进行了分析。**结果:** 相对于I型支架,II型支架在减少载药量的同时,其径向回弹率、轴向回弹率、扩张不均匀性等力学性能并未降低。与II型支架相比,I型支架不仅在支撑体上存在面积更大的高应力区域,而且其最大应力值(585.5 Mpa)也要高于II型支架(446.2 Mpa)。**结论:** 相对于传统药物洗脱支架,靶向药物洗脱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; 靶向; 扩张过程; 力学性能

【DOI 编码】 doi:10.3969/j.issn.1005-202X.2015.01.029

【中图分类号】 R318.01

【文献标识码】 A

【文章编号】 1005-202X(2015)01-130-05

Research on Mechanical Properties of Expansion Process for Targeted Drug Eluting Stent

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 The emergence of drug-eluting stents (DES) had a remarkable significance in the treatment for cardiovascular stenosis. Mechanical properties of expansion process for DES has an important effect on the success of coronary stent implantation. The entire deformation process of balloon-expandable coronary stents includes three stages: the compressing process towards the balloon when the stents are assembling; the expanding process under the force exerted by the balloon; the periodic compressing process of the vascular wall after the balloon was removed. The mechanical performances of expansion process for two different drug eluting stents (DES) were studied to provide scientific guidance for the design of DES. **Methods** Two kinds of stent models with different structures (namely, stent II and stent I according to whether has slots) were established by Solidworks. The models were meshed with hexahedron mesh by Hypermesh. Then the meshes were optimized by Hypermesh. The important mechanical properties of expansion process were analyzed by Abaqus. **Results** Compared with stent I, stent II could carry less drugs while had the same mechanical properties, including the rebound ratio of radial direction, the rebound ratio of axial direction and the inhomogeneity of expansion. And compared with stent II, stent I had a bigger high-stress area on the support and the maximum stress (585.5 Mpa) was higher than the one of stent II (446.2 Mpa). **Conclusion** Compared with the conventional DES, the targeted DES could maintain the same mechanical properties while reduced the drug-loading capacity, which shows a good prospect in clinical application of the treatment for cardiovascular stenosis diseases.

Key words: drug eluting stent; targeted; expansion process; mechanical properties

【收稿日期】 2014-08-27

【基金项目】 上海市科委产学研医合作项目(11DZ1921604); 上海市科委医疗器械科技支撑项目(12441903200)。

【作者简介】 郭景振(1986-),男,河南郑州人,硕士研究生,专业:生物医学工程,主要从事微创医疗器械方面的研究。Tel: (021)55781513; E-mail: guojzhn@126.com。

【通讯作者】 宋成利(1968-),男,教授,博士,主要研究方向:微创外科手术器械。Tel: (021)55572107; E-mail: csong@usst.edu.cn。

前言

2012 年世界卫生组织统计报告显示,由冠状动脉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^[1]。冠状动脉支架植入术因其微创性、安全性和有效性,目前已成为冠心病介入治疗最常用、最有效的方法^[2]。为了解决支架植入后出现的支架内再狭窄(In-Stent Restenosis, ISR)问题^[3-4],近年来出现了药物洗脱支架(DES)。但是 DES 的出现并没有完全消除 ISR 的发生。在保证 DES 有效性的同时,如何进一步降低甚至消除 ISR 的发生,是目前 DES 研究的重要内容。陈静等^[5]通过有限元分析软件和拓扑优化软件对不同结构的 DES 进行了力学性能分析。Schmidt 等^[6]对 7 种不同结构的 DES 进行了对比分析,得到了不同支架设计力学性能的评估结果。Zahedmanesh 等^[7]用有限元方法研究了支架厚度对血管损伤以及支架内再狭窄的影响。通过对 DES 外表面进行刻槽处理,使药物直接从支架外表面的刻槽中向外释放,不但可以达到“靶向治疗”的目的,而且能够避免由于药物局部浓度过高,而对血管正常组织造成破坏。但是目前对靶向药物洗脱支架力学性能的研究鲜有报道。

基于上述分析,本文建立了两种不同结构的支架模型(分别为传统药物洗脱支架和靶向药物洗脱支架),并对两种支架扩张过程的力学性能进行了数值模拟,对比分析了两种支架在不同扩张外径下径向回弹率、轴向回弹率、扩张不均匀性、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 计算模型与方法

1.1 支架有限元模型

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。其中,I 型支架为传统药物洗脱支架,II 型支架为靶向药物洗脱支架。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^[8],因此所建立的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 型支架槽的长度为 0.51 mm,宽度为 0.02 mm,深度为 0.05 mm。此外,还建立了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。

本文支架模型所用的材料为 L605 钴铬合金,材料属性采用文献^[9]提供的退火态管状材料的测量数据。材料的弹性模量为 243 GPa,泊松比为 0.30。

1.2 方法

在 Hypermesh 软件中,对支架模型进行六面体网格划分及网格优化,单元类型采用八节点六面体单元

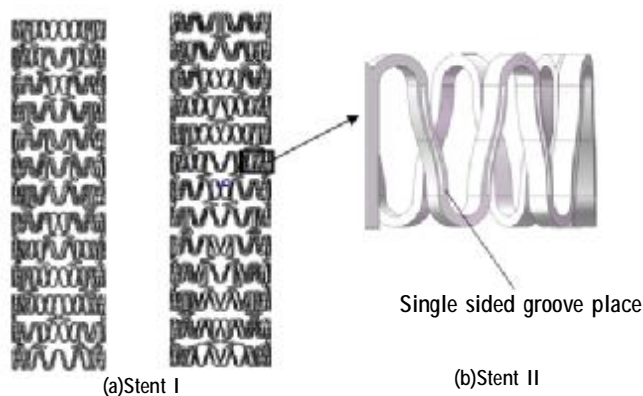


图 1 支架几何模型

Fig.1 Stent Geometric Model

C3D8R,压握工具及球囊则采用四节点单元 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。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。压握工具将支架压握至外径 1.26 mm,然后卸载压握工具,支架径向回弹。将径向回弹后的支架作为新的模型导入到有限元分析软件中,并建立球囊模型与之耦合,对球囊施加不同的位移以计算支架的力学性能。整个分析过程设置五个载荷步:Step1,对球囊施加径向位移,使支架外径扩张至 1.33 mm;Step2,对球囊施加径向位移,使支架外径扩张至 1.36 mm;Step3,对球囊施加径向位移,使支架外径扩张至 1.39 mm;Step4,继续对球囊施加径向位移,使支架外径扩张至 1.42 mm;Step5,卸载球囊,支架径向回弹。

2 结果与讨论

支架扩张阶段的力学性能指标主要包括:(1)径向回弹率;(2)轴向回弹率;(3)扩张不均匀性;(4)残余应力分布等四个方面。

2.1 径向回弹率

图 2 为两种支架扩张至外径为 1.42 mm,球囊卸载后支架的径向位移-时间曲线。

将卸载后的径向回弹率记为 λ , 径向回弹量记为 ΔL 。将 ΔL 和 λ 分别定义如下:

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

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

式中, R_1 表示支架扩张直径, R_2 表示支架回弹后直径。

根据公式(1)~(2),计算得到 I 型支架和 II 型支架的径向回弹量和径向回弹比,如表 1 所示。

径向回弹率反映了球囊卸载后支架的即时外径(不考虑血管壁对支架的弹性压力),而支架的即时外径影响着狭窄血管内血流的恢复程度。由表 1 可以看出,同一紧缩外径条件下,II 型支架与 I 型支架相比,

径向回弹率的变化很小,范围在 0.037%~0.75%之间,基本保持恒定。所以对支架进行刻槽处理,在减少支架载药量的同时,没有降低狭窄血管内血流的恢复程度。对于同种类型的支架,支架径向回弹率随着支架扩张外径的增大而增大,这与王伟强等^[10]的模拟结果有所不同。在王伟强等的模拟实验中,支架的径向回弹率与支架的扩张外径成反比。对比本文和王伟强等的模拟分析可知,模型施加的边界条件及模型的扩张过程均基本相似,不同点在于二者所建立的支架结构。王伟强等设计的支架结构采用 V 型连接筋,本文支架模型选用 S 型连接筋结构,而已有研究均表明,支架连接筋的不同结构会对支架的力学性能产生显著影响^[11]。

2.2 轴向回弹率

图 3 为两种支架扩张至外径为 1.42 mm,球囊卸载后,支架一端的轴向位移-时间曲线。

将球囊卸载后支架的轴向回弹率记为 μ ,轴向回弹量记为 ΔL 。将 ΔL 和 μ 分别定义如下:

$$\Delta L = L_2 - L_1 \quad (3)$$

$$\mu = \Delta L / L_1 \quad (4)$$

式中, L_1 为球囊扩张后支架长度, L_2 表示球囊卸载后支架长度。

根据公式(3)~(4),计算得到 I 型支架和 II 型支架的轴向回弹量和轴向回弹率,如表 2 所示。

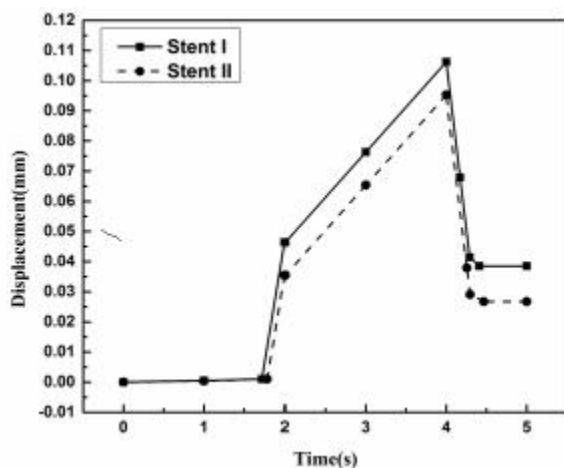


图 2 支架径向位移-时间曲线

Fig.2 The Radial Displacement-time Curve of the Stent

表 1 两种支架径向反弹行为

Tab.1 The Radial Rebound Behavior of the Stents

| Expansion diameter (mm) | Stent I | | Stent II | |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| | Axial rebound amount (mm) | Axial rebound rate(%) | Axial rebound amount (mm) | Axial rebound rate(%) |
| 1.33 | 0.005 | 0.19 | 0.004 | 0.15 |
| 1.36 | 0.080 | 2.96 | 0.060 | 2.21 |
| 1.39 | 0.114 | 4.10 | 0.109 | 3.92 |
| 1.42 | 0.124 | 4.37 | 0.120 | 4.23 |

在支架扩张阶段,球囊卸载后,支架轴向回弹率的大小关系到支架在血管病变部位的精确定位,从而影响支架植入手术的治疗效果。由表 2 可以看出,同一扩张外径条件下,II 型支架与 I 型支架相比,轴向回弹率的变化很小,范围在 0.0528%~0.110%之间,基本保持恒定。说明对支架进行刻槽处理,在减少支架载药量的同时,对支架在在血管病变部位的精确定位没有影响。对于同种类型的支架,支架轴向回弹率随着支架扩张外径的增大而略微增加,基本保持恒定。说明支架的轴向回弹率与支架最终的扩张外径关系不大,即可以认为支架在临床使用过程中,支架最终的扩张尺寸对其在血管病变部位的精确定位没有影响。

2.3 扩张不均匀性

图 4 为两种支架扩张至外径为 1.42 mm,球囊卸载后,支架中部和两端节点径向位移-时间曲线。

本文用扩张不均匀性指数来表示支架的扩张不均匀性,记为 ζ , ζ 定义为:

$$\zeta = |D_1 - D_2| / D_1 \quad (5)$$

式中, D_1 为球囊卸载后,支架中部节点的外径, D_2 为此此时支架两端节点的外径。

根据公式(5),计算得到 I 型支架和 II 型支架的扩张不均匀性指数,如表 3 所示。

支架扩张阶段,球囊卸载后,支架扩张不均匀性

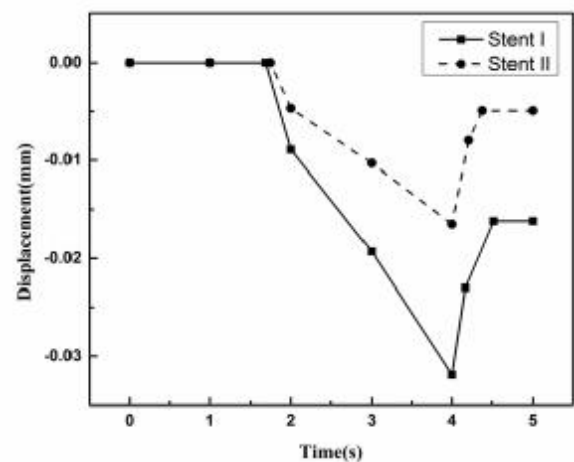


图 3 支架轴向位移-时间曲线

Fig.3 The Axial Displacement-time Curve of the Stent

表 2 两种支架轴向反弹行为

Tab.2 The Axial Rebound Behavior of the Two Stents

| Expansion diameter (mm) | Stent I | | Stent II | |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| | Axial rebound amount (mm) | Axial rebound rate(%) | Axial rebound amount (mm) | Axial rebound rate(%) |
| 1.33 | 0.00325 | 0.0807 | 0.00112 | 0.0279 |
| 1.36 | 0.00892 | 0.219 | 0.00469 | 0.116 |
| 1.39 | 0.0137 | 0.338 | 0.00923 | 0.228 |
| 1.42 | 0.0157 | 0.388 | 0.0116 | 0.287 |

的大小代表了支架在血管壁上保持力的均匀分布情况,会直接影响支架在血管病变部位的稳定性。根据表 3 数据,同一扩张外径条件下,Ⅱ型支架与Ⅰ型支架相比,支架扩张不均匀性的变化很小,范围在 0.0002%~0.0744%之间,基本保持恒定。说明对支架进行刻槽处理,在减少支架载药量的同时,对支架扩张不均匀性的影响很小,不会降低支架在血管病变部位的稳定性。对于同种类型的支架,支架扩张不均匀性指数随着支架扩张外径的变化而产生细微波动,变化非常小,近似保持恒定。说明支架扩张不均匀性与支架的扩张外径无关,即支架的扩张尺寸对支架在血管病变部位的稳定性没有影响。

2.4 支架残余应力分析

图 5 为两种支架扩张至外径为 1.42 mm,球囊卸

载后支架局部的残余应力分布云图。支架材料一定时,球囊卸载后,支架残余应力的分布情况与支架扩张过程中所施加的载荷密切相关^[14]。由图中可以看出,在两种支架支撑体的波谷部位,均存在高应力分布区。与Ⅱ型支架相比,Ⅰ型支架不仅在支撑体上存在面积更大的高应力区域,而且其最大应力值(585.5 MPa)也要高于Ⅱ型支架(446.2 MPa),表明要把支架扩张到同一外径,Ⅰ型支架需要施加更大的载荷。该结论可以为球囊的设计和载荷控制提供参考。

根据图 5,相对于Ⅰ型支架,Ⅱ型支架刻槽部位有大应力的分布区域,最大应力值为 204.5 MPa,此值远小于钴铬合金的抗拉强度(1147 MPa),处于安全范围内。但是在支架植入体内后,支架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

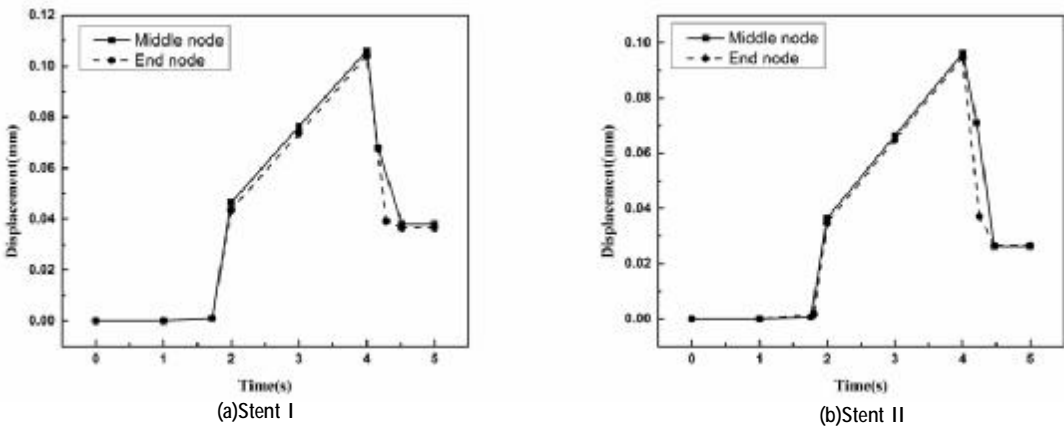


图 4 支架中部和两端节点径向位移-时间曲线

Fig.4 The Radial Displacement-time Curve of Middle and Endmost Nodes of the Stent

表 3 两种支架扩张不均匀性

Tab.3 The Inhomogeneity of Expansion of the Two Stents

| Expansion diameter (mm) | Stent I | | | Stent II | | |
|-------------------------|----------------------|------------------|-------------------------------------|----------------------|------------------|-------------------------------------|
| | Central diameter(mm) | End diameter(mm) | Inhomogeneity of expansion index(%) | Central diameter(mm) | End diameter(mm) | Inhomogeneity of expansion index(%) |
| 1.33 | 1.306 | 1.305 | 0.0766 | 1.325 | 1.322 | 0.151 |
| 1.36 | 1.326 | 1.324 | 0.151 | 1.332 | 1.334 | 0.150 |
| 1.39 | 1.337 | 1.336 | 0.0748 | 1.340 | 1.341 | 0.0746 |
| 1.42 | 1.362 | 1.361 | 0.0434 | 1.360 | 1.361 | 0.0735 |

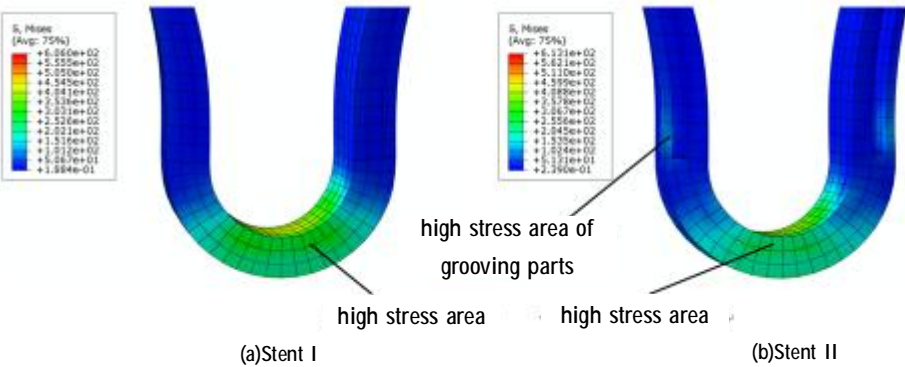


图 5 支架残余应力分布

Fig.5 The Distribution of Residual Stress of the Stents

对刻槽部位出现的局部大应力集中区,可能跟材料类型、支架外侧槽的尺寸有关,有待进一步研究。

3 结论

本文针对两种不同类型的冠脉药物涂层支架,分别建立了其几何模型,通过有限元模拟仿真,对比分析了两种支架扩张过程中的力学参数。所得结论如下:

(1)对支架进行刻槽处理,并未降低支架的径向回弹率,即不会降低狭窄血管内血流的恢复程度。

(2)轴向回弹率、扩张不均匀性等力学指标与支架的扩张外径无关。对传统药物洗脱支架进行刻槽处理,在减少支架载药量的同时,支架的上述力学性能并未降低。

(3)当支架材料相同时,靶向药物洗脱支架比传统药物洗脱支架更容易被扩张。

【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.
Li TC. The situation of interventional therapy of coronary heart disease [J]. Journal of Chinese General Practice, 2007, 10(16): 1317-1320.
- [3] Newsome LT, Kutcher MA, Royster RL. Coronary artery stents: part I. Evolution of percutaneous coronary intervention [J]. Anesth Analg, 2008, 107: 552-569.
- [4] Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007. Part II: Unsettled issues [J]. Circulation, 2007, 116: 961-968.
- [5] 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.
Chen J, Deng ZC. The mechanical performance analysis and optimized design of Drug-eluting stent[J]. Journal of Northwestern Polytechnical University, 2011, 29(3): 385-388.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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): 48-52.
Zhang ZZ, Qiao AK, Fu WY. Mechanical analysis on treatment of vertebral stenosis by stents with different links[J]. Journal of Medical Biomechanics, 2013, 28(1): 48-52.
- [9] Poncin P, Proft J. Stent Tubing: Understanding the Desired Attributes [C]. Belgium: Materials & Processes for Medical Devices Conference, 2003: 8-10.
- [10] 王伟强, 杨大智, 齐民. 冠状动脉支架膨胀行为的有限元分析[J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(6): 1258-1262.
Wang WQ, Yang DZ, Qi M. Finite Element Analysis of the Expansion Behavior of Coronary Stents [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2006, 23(6): 1258-1262.
- [11] 王晓, 冯海全, 王文雯, 等. 球囊扩张式冠脉支架力学性能研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2013, 32(2): 203-210.
Wang X, Feng HQ, Wang WW, et al. Research on biomechanics properties for balloon-expandable intracoronary stents [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2013, 32(2): 203-210.
- [12] 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 Technol, 2004, 155:1764-1771.
- [16] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells [J]. Endocrinology, 1999, 140(9): 4367-4370.
- [17] Nauman EA, Satcher RL, Keaveny TM, et al. Osteoblasts respond to pulsatile fluid flow with short-term increases in PGE(2) but no change in mineralization [J]. J Appl Physiol, 2001, 90(5): 1849-1854.
- [18] Myers KA, Rattner JB, Shrive NG, et al. Osteoblast-like cells and fluid flow: Cytoskeleton-dependent shear sensitivity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 364(2): 214-219.

(上接第 123 页)