

文章编号:1004-7220(2011)01-0013-05

药物洗脱支架在弯曲动脉中药物沉积量的数值分析

董瑞琪¹, 蒋文涛¹, 郑庭辉¹, 晏菲¹, 樊瑜波^{2,1}

(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 分析弯曲动脉中药物洗脱支架间距和药物释放位置对血管壁内药物沉积量的影响。方法 采用二维弯曲血管和支架模型, 对单一支架筋不同表面载药和不同支架间距(1, 3 和 7 倍支架筋宽)下血管壁内药物沉积量进行数值研究, 并将计算结果与直管中情况进行比较。结果 药物从单一支架筋 4 个不同表面所产生的药物沉积量有较大差异, 与直管相比, 顶面的绝对优势在弯管中被减弱, 近端的弱势在弯管中有大幅提高, 远端变化不大。随着支架筋间距的增大, 沉积量平均值增大, 但变化幅度不如直管中剧烈。弯管内外侧形成沉积量差, 外侧比内侧小很多。结论 局部流场的改变, 药物从支架筋表面洗脱的位置以及多个支架筋的间距对弯曲血管中的药物沉积量有显著影响, 且影响结果与直管中明显不同。

关键词: 药物洗脱支架; 弯曲动脉; 支架间距; 药物沉积量; 流场; 数值分析; 血液动力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

Numerical analysis on drug deposition from drug-eluting stents in curved artery

DONG Rui-qi¹, JIANG Wen-tao¹, ZHENG Ting-hui¹, YAN Fei¹, FAN Yu-bo^{2,1} (1. Laboratory of Biomechanical Engineering, Department of Engineering Mechanics, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 2. Department of Bioengineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract; Objective To investigate the influence of the location of drug release and the stent spacing on drug deposition in curved artery walls. **Method** 2D curved artery and strut models were employed to carry out a numerical investigation on drug deposition under different drug release surfaces or stent spacing (1 strut length, 3 strut lengths, 7 strut lengths). The results were compared with those in a straight artery. **Results** The drug depositions produced by four different surfaces of a single strut were quite different. Compared with the curved artery, the superiority of drug release from the top surface of the straight artery was reduced, while the weakness of drug release from proximal surface was substantially increased. There was no significant change for drug release from the distal surface. The average drug concentration increased with interstrut spacing increasing, but the percentage increase was less than that in the straight artery. Concentration differences were observed between the inside and outside of the curved artery, which on the outside showed much lower. **Conclusions** The local flow alteration, the drug release location and the stent spacing have significant effects on drug deposition in a curved artery and the result is obviously different from that in a straight artery.

Key words : Drug-eluting stents; Curve artery; Interstrut distances; Drug deposition; Flow fields; Numerical analysis; Hemodynamics

收稿日期:2010-11-15; 修回日期:2010-12-19

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。

介入治疗(PCI)因其具有开通率高和创伤小的优点已经成为治疗动脉粥样硬化的主要手段。但是,术后的再狭窄一直是困扰 PCI 的主要问题:单纯球囊扩张术的再狭窄率为 30% ~ 50%,裸金属支架植入术为 20% ~ 30%,而药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES) 由于在传统裸支架表面包裹了一层含抑制再狭窄药物的多聚体,植入后在病变部位逐渐缓释以预防再狭窄,使再狭窄率降为 5% ~ 10%,被誉为是未来 PCI 治疗最有希望的方法^[1-2]。然而多年临床实践发现,DES 并不减少死亡和急性心肌梗死的发生率,还会出现内皮化延迟,晚期支架内血栓形成,支架处动脉瘤形成等问题^[3],说明围绕 DES 还需要深入研究。近年来除了关于 DES 的临床疗效和安全性^[4-5]、药物缓释和代谢动力学^[6]、DES 与传统裸金属支架的临床比较^[7]等方面的研究之外,一些研究也表明,血流动力学参数对药物的释放和沉积也将产生显著影响^[8]。例如, Gijzen 等^[9]发现 DES 植入后,药物浓度分布与血管壁面剪应力以及新内膜的增生之间具有密切关系; Farb 等^[10]的研究指出血流动力学因素将使药物沉淀在血管中的分布不均匀;Veer 等^[11]分别对雷帕霉素洗脱支架和裸金属支架在不同时刻的血流动力学参数进行了评估,发现血液储备分数、跨支架压差、壁面切应力均发生了显著的变化。Balakrishnan 等^[12]对 DES 在直管动脉中的研究发现,局部流场的改变、药物从支架筋表面洗脱的位置以及支架筋的间距等对药物在血管中的沉积量具有显著的影响。

然而在实际情况中,动脉血管在很多位置都是弯曲的。例如,冠状动脉或颈动脉等,血管弯曲曲率普遍较大。并且在弯曲血管中,局部流场的变化会更复杂,血流动力学参数的变化也与直管中有显著不同。因此,流场的改变和支架筋间距的不同对药物沉积量的影响或幅度也有可能和直管中不同。另外,对称的支架结构放置在弯曲血管中,会由于顺应血管本身的弧度,而造成植入后支架筋内外侧间距不同,由此产生的内外侧组织内药物浓度差异,还需要更多的研究。

为了进一步验证流场的改变和支架筋间距的不同对弯曲动脉血管中药物沉积量的影响,本文分析了 DES 在弯曲血管中的药物沉积和分布。其结果将为弯曲动脉血管中支架的设计和更进一步的研究提供理论依据。

1 模型与方法

如图 1 所示,支架筋被假设为边长为 0.1 mm 的正方形,计算域简化为二维的 90°弯曲动脉,曲率半径为 10 mm,其管壁厚度 h 和腔体直径 D 分别为 1 mm 和 6 mm,弯管入口处和出口处分别有一段长度为 25 mm 的直管腔体,以确保流场进入弯管段充分发展,以及避免出口边界条件对弯管段流场的影响。 Γ 表示支架表面的药物涂层。

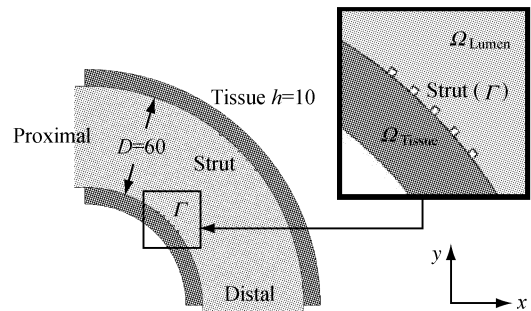


图1 计算模型示意图

Fig.1 Sketch map of model

模型在 Gambit 2.3 中建立,并在血管壁与支架筋和管腔的交界面附近加密网格,以提高计算精度。经网格独立性验算,最终确定 3 个模型的网格数分别为 124 014, 116 212, 108 977。计算采用有限体积法,在 Fluent 6.3 中完成。

假设流动为定常流动。血管壁为无滑移刚性壁面。血液是各向同性、不可压缩、具有恒定密度和黏度的牛顿流体。基于这些假设,血液流动的控制方程为:

$$\frac{\partial u_i}{\partial x_i} = 0 \quad (1)$$

$$\rho_f \frac{\partial u_i u_j}{\partial x_j} = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (2)$$

$$i, j = 1, 2$$

式中:血液密度 $\rho_f = 1.06 \times 10^6 \text{ g/m}^3$; u_i, u_j 代表血液速度矢量,脚标 1,2 分别表示 x, y 方向, p 为压力;血液的动力黏度 $\mu = 3.5 \text{ g/m} \cdot \text{s}^{-1}$ 。支架筋表面具有统一的药物浓度,并且药物的释放被模拟为 Dirichlet 边界条件。药物扩散的控制方程为:

$$\frac{\partial}{\partial x_i} (\rho_f u_i \phi_f - \tau_{kf} \frac{\partial \phi_f}{\partial x_i}) = 0 \quad (3)$$

$$\frac{\partial}{\partial x_i} (-\tau_{kf} \frac{\partial \phi_f}{\partial x_i}) = 0, \quad i = 1, 2 \quad (4)$$

式(3)是药物在血液中的对流-扩散方程,式(4)是在组织中的扩散过程。式中, Φ_f 、 Φ_t 分别为血液和组织中的药物浓度, 药物在血液中的扩散系数 $\tau_{kf} = 0.11 \text{ g/m} \cdot \text{s}$, 在组织中的扩散系数 $\tau_{kt} = 1.06 \times 10^{-6} \text{ g/m} \cdot \text{s}$ [12]。

边界条件和初始条件的设置为:

$$u_1 |_{\text{inlet}} = 0.46 \text{ m/s}, \quad u_2 |_{\text{inlet}} = 0 \quad (5)$$

$$p |_{\text{outlet}} = 0 \quad (6)$$

$$u_i |_{\text{wall}} = 0 \quad (7)$$

式中: $u_i |_{\text{inlet}}$ 表示入口速度; $p |_{\text{outlet}}$ 表示出口压力; $u_i |_{\text{wall}}$ 表示壁面速度。

$$C_f |_{\text{inlet}} = 0, \quad \frac{\partial C_f}{\partial y} |_{\text{outlet}} = 0 \quad (8)$$

$$C_f = 1 \text{ on } \Gamma \cap \Omega_{\text{Lumen}} \quad (9)$$

$$C_t = 1 \text{ on } \Gamma \cap \Omega_{\text{Tissue}} \quad (10)$$

C_f 和 C_t 分别表示血液和组织里的药物浓度。式(8)表示入口处的药物浓度为0, 出口处的药物浓度分布沿血流方向不再变化。式(9)和式(10)表示支架筋各表面具有统一的药物浓度。

多个支架筋在弯曲动脉中的间距(内侧)分别为1倍支架筋宽度、3倍支架筋宽度和7倍支架筋宽度(典型的临床支架结构), 外侧由于顺应血管的弯曲, 支架筋间距会等量增大, 略为内侧间距的1.5倍。在此3种情况下计算血管壁内的药物沉积量, 分析支架结构不同对沉积量的影响。

2 结果与讨论

在管腔中, 支架筋的存在改变了局部的流场, 近端、远端和支架筋的间隙分别形成回流区(见图2)。1倍和3倍间距的情况下, 相邻支架筋间的回流区形成交接的“8”字形; 7倍间距时两相邻支架筋距离较远, 各自形成分离的回流区, 远端的明显较近端的回流区大。载荷着药物的血液在这些区域得以较长时间的停滞, 使得药物在腔体和动脉壁交界面积累, 随后进入血管壁。

由于弯曲动脉中的压力的改变、流动的分流与再附、回流的产生、血管壁面切应力的变化非常复杂, 并且由几何因素引起的轴向和径向速度较直管发生畸变, 特别是径向速度分布发生较大的改变, 这些情况都有可能引起弯管和直管内药物沉淀的效果不同。

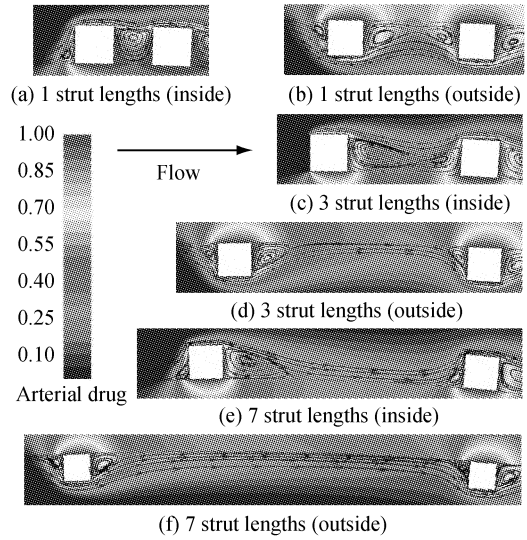


图2 支架间回流区流场图

Fig.2 Recirculation regions and flow patterns

(1) 单一支架筋。分别在单个支架筋的不同表面载药, 对每种情况单独进行计算。如图3所示, All surfaces 表示4个表面都载有药物; Contacting surface 表示只有和血管壁接触的表面载荷药物; Noncontacting surfaces 表示与血液接触的3个面载有药物, 与血管壁接触的面没有; Proximal, Distal 和 Top surface 分别表示只有近端、远端或顶端载有药物, 其他3个面没有载药。

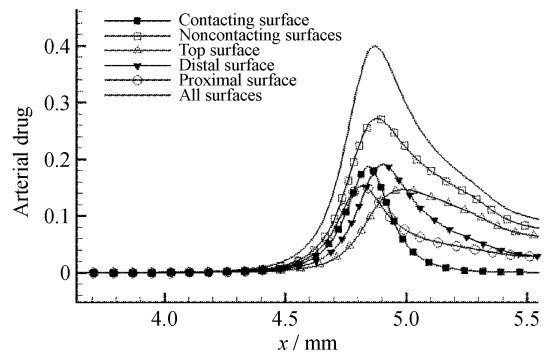


图3 不同载药表面血管壁内药物沉积比较 (取管壁内1.5倍支架筋厚度处药物浓度)

Fig.3 Drug deposition profiles produced by different drug releasing surfaces (At a depth of 1.5 strut heights into arterial wall)

取血管壁内1.5倍支架宽度深处的药物浓度曲线比较发现: All surfaces 情况下, 药物沉积量达到最高, Contacting surface 情况下, 沉积量最低(见图3);

与 Contacting surface 相较而言, Proximal, Distal, Top surface 情况下, 药物沉积量都很可观。单一药物洗脱面对浓度的影响是不一样的, 以顶面最大, 远端次之, 近端最小, 这说明了局部流场的改变对管壁内药物浓度的影响, 在动脉直管和弯管中是相近的。另外药物涂层的位置也决定了浓度曲线的走势和峰值位置, 在 Contacting surface 载药时, 浓度峰值直接出现在支架筋正下方; 而当 Noncontacting surface 载药时, 浓度峰值出现在支架筋的远端并且数值增大很多。

与直管中情况不同的是: 从计算结果可以看出, 与 All surfaces 相比, Contacting surface 情况下, 平均沉积量降到 12%, 峰值也仅为 All surfaces 时的 36%, 这两个数值在直管中分别为 11% 和 38%^[12] (见图 4)。而当 Proximal surface, Top surface, Distal surface 载药时, 沉积量分别占总沉积量的 24%、37% 和 27%, 这 3 个数值在直管中分别为 16%、43% 和 30%。可见从支架筋表面同一位置洗脱药物, 在直管和弯管中形成的沉积量有较大差值, 而且弯管中 Proximal, Distal 和 Top surface 的沉淀值较直管中平均, 彼此间的差距比直管中小。

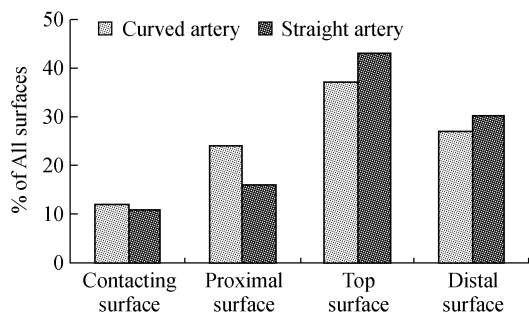


图4 不同药物洗脱位置,直管^[12]与弯管的沉积量比较
Fig.4 Drug concentrations of different drug release surfaces in curved and straight artery^[12]

由此可知, 尽管药物沉积量是血流动力学、支架结构、药物缓释和代谢动力学等因素在复杂的相互作用下导致的结果, 但不难看出, 不管是直管还是弯管, 局部流场的改变及药物释放位置的不同对动脉中药物沉积量都有显著的影响。但在直管和弯管中, 支架表面各个不同释放位置产生的药物沉积量明显不同, 直管中顶部的绝对优势在弯管中被减弱, 近端的弱势在弯管中有大幅提高, 远端变化不大。

(2) 多个支架筋。考虑多个支架筋的情况, 如图5、6所示: 1 strut length 表示相邻支架筋的间距为1倍支架筋宽; 3 strut lengths 表示3倍支架筋宽; 7 strut lengths 表示7倍支架筋宽。将3种间距情况下的计算结果分为内侧和外侧两组数据进行比较。

与直管中情况一致的是: 药物沉淀曲线主要决定于支架筋的间距。1 strut length 放置时, 管壁内的药物沉积量只出现一个峰值(内侧), 随着间距分别被放大到3 strut lengths 和7 strut lengths, 在每个支架筋的下方都形成离散峰值。3条浓度曲线上的峰值逐步降低, 但每条曲线各自从近端到远端的峰值又逐渐增大(见图5)。3条曲线相比, 体现了峰值减小但平均浓度增高且有效浓度范围明显增大的趋势。在外侧, 支架筋的间距由于顺应血管的曲率会有所扩大, 但浓度曲线的总体走势和内侧是一致的。在血管壁中取1.5倍支架筋厚度深处的药物沉淀平均值进行分析(见图6), 不管是弯管内侧还是外侧, 当间距由小变大时, 平均值逐渐提高。同时在图5中也可以看出, 随着间距越远, 沉淀值的波峰和波谷越明显, 变化量也越大。所以在弯曲动脉中, 对

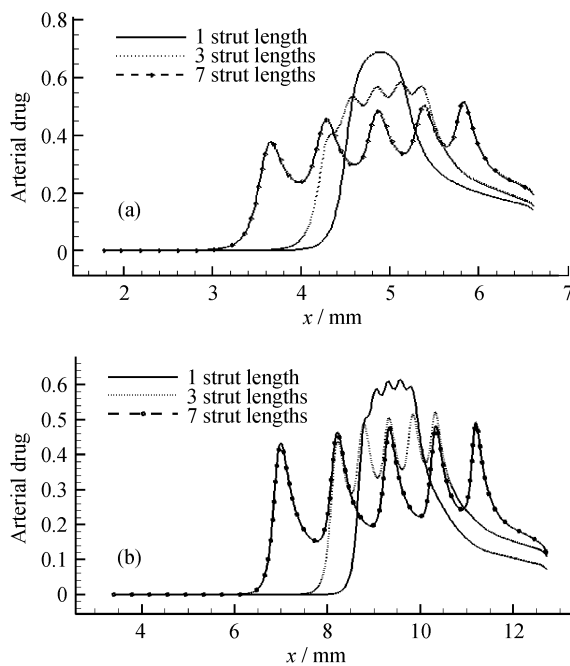


图5 不同间距情况下的药物沉淀量 (a) 内侧, (b) 外侧
Fig.5 Arterial drug concentrations of different stent spacing
(a) Drug concentrations of inside, (b) Drug concentrations of outside

于多个并列放置的支架筋来说,他们之间的间距对于药物沉积量也是很重要的影响因素,这不仅显示在沉淀总量的大幅度提高上,还显示在远端血管壁内平均浓度的显著提高,这在部分程度上解释了为什么一些药物洗脱支架能减少远端的晚期管腔丢失。

与直管中情况不同的是:当支架筋间距为7倍支架筋宽时,弯曲动脉中的近端峰值比单一支架筋的峰值减小了4%,远端峰值比单一支架筋的峰值增大了30%,这两个数值在直管中分别为增大了7%和40%。另外在直管中,从3倍间距到1倍间距的沉积量增量比7倍间距到3倍间距的增量很大,而在弯管中则比较平均,由此可知在弯管中间距的改变引起的沉积量变化不如直管中剧烈。对比内侧和外侧的沉积量平均值(见图6),在3种间距情况下,外侧的平均值均比内侧明显偏小,但内外侧的差值随着间距的增大而逐渐缩小。这说明血流动力学各参数在内外侧的不同造成了药物浓度差,而支架筋间距也影响这种差值的大小。由于弯管内狭窄的部位、狭窄程度和不同药物的有效浓度差异等复杂的条件,这种主要由血流量变化引起的内外侧药物沉积量差是否合理,或者内外侧浓度差的比例控制在什么范围内,还不明确,需要进一步的研究。

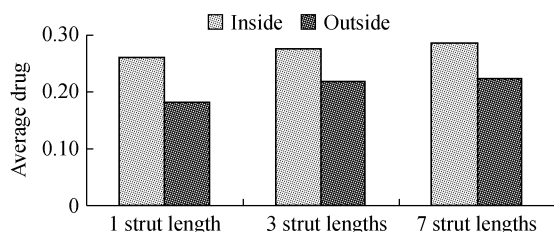


图6 不同支架间距下内外侧管壁内药物平均浓度比较
Fig. 6 Average drug concentrations of inside and outside with different strut spacing

3 结论

本文在直管动脉内药物沉积量分析的基础上,针对单一支架筋和多个间距不同的并列支架筋,研究了其在弯曲动脉中,由于局部流场的改变导致血管壁内药物沉积量的变化。探讨了弯管中局部流场的改变和支架筋间距的不同对药物沉积影响的重要性,以及弯管内外侧沉积量的不同。对各种情况下的药物浓度值进行了比较和分析,结果发现:

(1)局部流场的改变和药物从支架筋表面洗脱的位置,对弯曲动脉中的药物沉积量起了决定性的影响。在弯管中,顶面的绝对优势被减弱,近端的弱势有大幅提高,远端变化不大。

(2)多个支架筋的间距对于药物沉积量是很重要的影响因素,间距越大,沉淀总量越大,沉积量平均值也稳步增大。但在弯管中间距的改变引起的沉积量变化不如直管中剧烈。

(3)血流动力学参数在弯管内外侧的不同,会造成内侧和外侧的药物沉积量差,外侧沉积量平均值比内侧小得多。随着支架筋间距的增大,内外差值会减小。

综上所述可以看出,血管的弯曲对药物在血管壁中的沉积具有显著影响。另外,由于DES被越来越多地运用在临床环境中,通过数值模拟来预测药物在血液中的浓度分布以及在血管壁中的沉积对支架的设计和临床应用具有重要指导意义。考虑到计算的复杂性,本文采用了理想化模型,忽略了一些有可能的临床变量,例如忽略了药物代谢、药物分子量、亲(疏)水性等对药物在血管壁中扩散的影响,并假设组织构成是均匀健康的,假设通过血管滋养管的动脉药物传递是微不足道的,并且只考虑了二维定常流。但基于生理脉动流模式来研究局部药物浓度将带来巨大的计算量,并且在短时间内的药物扩散状况在非定常与定常条件下是近似的,定常流足以说明药物扩散的各种现象^[13]。又考虑到本文采用的计算方法在独立的药物传递机制上是有价值的,并且在三维模型或更复杂的设置下,二维模型的纵向模式依然是有效的,所以本文在二维模型定常流条件下得出的结论是有实际意义的。在本文的基础上,可以进一步做三维模型的计算和研究,或加入更多变量,得到更准确和细致的结论。这些深入的研究对于DES的临床应用将起到重要的作用。

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, 2006, 26(15): 1121-1123.
[2] Helen M, Burt A, Hunter WL. Drug-eluting stents: A multi-disciplinary success story [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2006, 58(3): 350-357.

(下转第38页)