

支架内再狭窄的生物力学研究进展

张站柱, 乔爱科

(北京工业大学 生命科学与生物工程学院, 北京 100124)

摘要: 支架介入已成为治疗心脑血管狭窄最有效的方式之一,但术后发生支架内再狭窄的问题却不可忽视。支架内再狭窄的发生,不仅与支架-血管间柔顺性失配以及支架对血管的机械性支撑引起的应力有关,而且与支架置入后血管内血流动力学环境变化引起的内膜增生有关。回顾了狭窄血管置入支架的生物力学研究历史和现状;特别从固体力学和血流动力学的角度,阐述了近年来学者对狭窄血管置入支架的生物力学数值模拟研究进展;并分析总结了支架内再狭窄的生物力学因素。从支架介入治疗过程来看,数值模拟技术可以为研究支架置入术和支架内再狭窄之间的关系提供很好的技术手段,对支架的设计以及介入治疗提供更加科学的指导。

关键词: 动脉狭窄; 血流动力学; 固体力学; 支架介入; 数值模拟

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

Research progress in biomechanics of in-stent restenosis

ZHANG Zhan-zhu, QIAO Ai-ke (College of Life Science and Bio-engineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China)

Abstract: Stent intervention has become one of the most effective ways in treating cardiac and cerebral vascular stenosis. However, postoperative in-stent restenosis remains a major unsettled issue. The occurrence of in-stent restenosis is related not only to the mismatch between stent and artery, as well as the stress induced by mechanical support of the stent struts on arterial wall, but also to the intimal hyperplasia induced by the hemodynamic change. Recent literatures on biomechanics of the stented artery were reviewed in this paper. In particular, from the view of solid mechanics and hemodynamics, the research progress of stented artery in biomechanical simulation was given detailed discussion; moreover, the biomechanical factors associated with in-stent restenosis were analyzed and summarized. Numerical simulation is a good method for investigating the relationship between stent intervention and in-stent restenosis, and it also provides a scientific guideline for the design of stent structure and clinical procedure of stent intervention.

Key words: Arterial stenosis; Hemodynamics; Solid dynamics; Stent intervention; Numerical simulation

随着人们物质生活水平的提高,心脑血管病发病率越来越高,成为危及人类生命健康安全的第一元凶。心肌梗塞和缺血性脑卒中最重要病因是血管狭窄^[1]。目前,血管狭窄的治疗方法可分为药物、外科手术和介入治疗3类。药物治疗见效慢、周期长,且易使患者产生对药物的依赖,降低的相对危险性也只有13%^[2]。外科手术对病人产生的伤害

是永久性的,而且手术并发症率和手术死亡率也很高^[2]。介入治疗因其创伤小、疗效好,成为治疗血管狭窄的最有效方式。介入治疗成功率较高,但术后血管发生支架内再狭窄的问题却不容忽视^[3]。

支架置入术是通过支架的机械性支撑使狭窄病变血管恢复畅通,因而可能引起血管的适应性反应。研究表明,支架内再狭窄不仅与血管壁的损伤相关,

收稿日期:2012-01-15; 修回日期:2012-03-08

基金项目:国家自然科学基金资助项目(10972016,81171107),北京市自然科学基金资助项目(3092004)。

通讯作者:乔爱科,教授,Tel:(010)67396657;E-mail: qak@bjut.edu.cn。

包括支架在扩张过程中对内皮细胞的剥蚀、弹性层的损伤、平滑肌的损伤以及支架置入后血管受到支架长期性外力的作用等^[4-5],而且与病变血管内的血液流动形态密切相关,包括壁面切应力、振荡剪切因子、颗粒残留时间和扰动流等血流动力学参数^[6]。

考虑到支架对血管的机械性支撑和血液流动对血管反应的影响,支架在狭窄血管中的生物力学研究对支架介入治疗的长期疗效发挥着日益重要的作用。本文回顾了狭窄血管置入支架的生物力学研究历史和现状;特别从固体力学和血流动力学的角度,详细阐述了近年来关于狭窄血管内置入支架的生物力学数值模拟研究进展;并分析总结了支架内再狭窄的生物力学因素。由于药物对再狭窄的抑制作用不是关注角度,本文未涉及药物涂层支架的研究进展。

1 血管置入支架后的固体力学研究

支架的置入不仅使血管发生局部形状的改变,而且造成血管壁局部的应力集中。对比支架与血管的形变能力可见,血管支架几乎可认为是不可变形结构。支架对血管的机械性支撑致使病变部位恢复再通,但也导致了血管病变部位较大的非组织应力应变。虽然自膨胀支架的柔性相对于球囊膨胀支架有了很好的改善,但是支架与血管之间存在长期的接触应力。这些非组织应力会刺激血管,引起血管适应性的反应,从而造成血管重构。血管对支架置入的反应包括4个时期:血栓形成、炎症反应、内膜增生和血管重构。血管内皮细胞损伤是引起血管反应的始动因素,支架使血管内壁损伤,导致内皮剥脱,促使了局部血栓形成,血栓程度与支架刺入血管的深度紧密相关。炎症反应是单核白细胞和多核白细胞粘附在内弹性膜上的血管自我修复过程。平滑肌细胞向内膜迁移,发生内膜增生。伴随着高分化收缩型向低分化合成型的转化,分泌大量的蛋白、胶原,沉积在血管中、外膜,并纤维化。内膜过度增生引起的血管重构,临床上称为支架内再狭窄^[6]。

鉴于影像技术和图像重建技术的进一步完善,血管形状的改变容易观测,且可以较精确地测量,而对血管上应力分布的观测只能借助于数值模拟技术。血管具有非均质、各向异性、非线性的超弹性属性,即使没有支架的作用也可进行大变形。此外,支

架在扩张过程中与血管之间的摩擦力学问题也增加了对置入支架血管的应力分析的困难程度。相当大程度上影响血管应力预测的另一个因素是残余应力。支架对血管的机械性支撑与血管回缩之间的相互作用力,使血管应力的分析变得更加复杂^[7]。

Rogers等^[8]为了研究支架在扩张过程中对血管造成损伤的可能的力学因素,建立了球囊、支架和血管相互作用的平面模型,并进行数值模拟分析。结果显示,应力的分布与支撑筋之间的间距密切相关。当球囊的压力较高、支撑的筋间距较大或者球囊的柔性更好时,较高的应力值被预测。而支撑筋间距较大预测到应力较高的结论与Gu等^[9]的研究相抵触。Gu等研究发现,较大的支撑筋间距会改善血管的应力集中情况,同时能明显减小应力峰值。

为了研究支架内再狭窄与血管应力之间的关系,Gu等建立了引起不同再狭窄率的PS和S670支架模型。结果显示,PS支架引起血管的应力峰值是S670支架的2倍,而PS、S670支架引起支架内再狭窄率分别为31.6%和16%。因此,支架内再狭窄率与血管的应力峰值有关。由于S670支架相比PS支架的支撑筋间距较大,较大的支撑筋间距有利于减小由支架的机械性支撑引起的血管应力,降低支架对血管壁造成的损伤。

以上两位学者得到了相反的结论,这可能与他们建立的模型有关。相比Gu等建立的模型,Rogers等的模型多了一个球囊模型,而很可能正是球囊模型造成了两位学者结论的不同。尽管二者的结论相违,但是其结论均与支架支撑筋的间距有关,说明支架造成的血管应力与支撑筋间距密切相关。究竟两者是何种关系,还需要进一步的研究。至少可以想象,支撑筋间距较大则支架的柔顺性较好,支架作用在血管壁上产生的应力也相对小一些。

Auricchio等^[10]利用图像重建技术建立了狭窄的劲动脉模型,对支架在个性化模型中的展开进行了数值模拟研究。结果表明,置入支架后,血管的弯曲部位有明显的伸直;血管横断面发生了明显的形变;血管壁的应力峰值出现在血管狭窄部位。血管伸直现象和应力峰值在血管狭窄处等结果,与Wu等^[11]的研究相符。Wu等模拟了支架在直血管和弯曲血管内的展开。结果表明,弯曲和直血管的应力峰值均出现在血管的狭窄部位,但弯曲血管的应力

峰值较大,弯曲血管的最大应力值出现在弯曲内侧。血管的高应力值使发生支架内再狭窄的危险性提高。

由以上分析可以看出,支架的置入造成血管变形,血管产生非组织应力及应力集中。血管应力值过高和应力集中引起血管的适应性反应,最终导致支架内再狭窄。影响血管应力的因素很多,包括支架支撑筋的间距、支架的厚度以及血管的弯曲程度等。但是,目前还没有学者针对支架连接筋的形式对血管应力的影响进行数值模拟,这有待进一步研究。

2 血管置入支架后的血流动力学研究

支架的顺应性无法和正常血管相比拟,放置支架的病变血管与两端的正常血管之间出现顺应性不匹配,部分血流可被折返或弹回而引起血流紊乱^[12]。支架的置入引起了血管明显的伸直^[10-11,13-15],其中 Wu 等^[11]虽然只进行了支架对血管影响的固体力学数值模拟,但是他们认为血液流动比支架的局部固体力学作用对支架内再狭窄的影响更大,支架与血管之间的不匹配可能会产生不利的扰流而引起血栓的形成,这与 Wentzel 等^[14]的观点相一致。Wentzel 等发现,由于支架与血管柔顺性的失配,展开后的支架造成血管产生拐点,血管的曲率在支架末端发生突变。在拐点处,硬的支架末端和柔软的血管导致轴向硬度的不一致,因而此处血管受到的刺激比别处更大,更易于引发支架内再狭窄。此外,血管的明显伸直造成其曲率的改变,使支架附近局部血流动力学环境发生变化,可能会产生引起血栓形成的扰流。

血管内支架的置入,不仅影响血管内血流整体的流动形态,而且对邻近血管壁面区域血液流动形态的影响更大。由于支架筋具有一定的厚度,因而支架筋在血管流腔内突出,形成与血管壁相连的台阶形状,从而血液流动产生了流体力学中经典的前台阶流动和后台阶流动。台阶流动能够引起流动分离,而支架与血管壁的共同作用形成了一系列相邻且彼此相互作用的前、后台阶流动,因而产生更加复杂的血液流动形态^[6]。邓小燕等^[16]也同样认为,支架筋会对血管内局部血液流动形态产生巨大的影响,支架筋的后部易形成涡流和产生流动分离,引起

壁面切应力过低,导致血液中有害物质停滞时间过长,因而该处往往是支架内再狭窄的初始发生区域。鉴于有害物质停滞时间过长的问题,邓小燕等^[17]考虑到人体主动脉弓处的旋动血流可以冲刷血管壁,减小有害物质在管壁上的沉积,从而减少支架内再狭窄。他们比较了支架在旋动流和普通流条件下的血流动力学差异,结果表明,支架在旋动流的条件下,明显降低了近支架筋区域的振荡剪切因子,缩短了血液中有害物质停滞时间。由此,邓小燕等^[18]基于旋动流原理,设计了一种旋动流导引装置,该导引装置能够引导血管内血流产生旋动流,并利用血流动力学数值模拟方法对该装置进行优化。

研究显示,壁面切应力影响血管内皮细胞的表型。在壁面切应力的生理水平条件下(>1.5 Pa),防止动脉粥样硬化的表型内皮细胞沿着血液流动的方向生长;在壁面切应力的病理水平条件下(<0.4 Pa),动脉粥样硬化的表型内皮细胞大量增殖,以任意形状、方向分布在血管的任意部位^[19-20]。姜宗来等^[21]发现,低壁面切应力会引起血管重构,并伴随有平滑肌细胞的凋亡。姜宗来等^[22]为解流体切应力梯度对血管内皮细胞表型的影响,研究了内皮细胞在不同切应力梯度作用下的排列和形态变化;结果表明,在流体不同梯度切应力的作用下,内皮细胞方向角无规律可循,细胞排列散乱。De Santis 等^[23]建立了支架的存在影响壁面切应力变化的数学模型,研究支架内再狭窄的过程。血管形状的变化引起壁面切应力的变化,改变血管的形状直至血流动力学数值模拟中壁面切应力均大于一定的阈值,从而预测血管重构后的形状。但 De Santis 等模拟的只是二维模型,而三维模型的意义更大,也许能够成为一种临床治疗前的虚拟预测手段。Chen 等^[24]研究了支架的直径尺寸对血管壁面切应力的影响;结果表明,适当的支架直径可以增大壁面切应力、减小振荡剪切因子,有利于减弱血液流动对血管的不利影响。Cheng 等^[25]对狭窄血管和置入支架后的血管分别进行了血流动力学数值模拟;结果表明,低壁面切应力和振荡的切应力对支架内再狭窄起主要作用。Morlacchi 等^[26]将支架置入猪的血管内,导致血管重构,然后利用 Micro-CT 扫描血管组织进行图像分析,重建血管和支架模型并进行了血流动力学数值模拟;对比实验与数值计算结果发现低壁面切应

力和高震荡剪切因子更易引起支架内再狭窄。

由于支架的置入造成血管变形,不仅影响近血管壁面区域血液的流动形态,而且影响血管内血流整体的流动形态,因而改变壁面切应力、振荡剪切因子、流动停滞区域等流体力学参数,会导致支架内再狭窄的发生。目前,研究学者常采用图像三维重建技术构建研究所需要的血管模型,从而对狭窄血管置入支架前、后的血流动力学差异进行研究;若要涉及支架对血流的影响,则需要使用诸如 Micro-CT 等高分辨率的仪器扫描的图像重建支架,不仅费时,而且成本昂贵。而对于利用固体力学和流体力学相结合的数值模拟方法研究动脉狭窄及其支架介入治疗效果,则鲜有报道。其中,如何利用变形后的模型方便地进行流场区域的构建,是一个起到桥梁作用的关键问题。

3 结论

支架介入治疗血管狭窄的术后发生支架内再狭窄的问题不可忽视。支架内再狭窄与支架扩张血管后的生物力学因素有关。血管应力峰值过高、应力集中、壁面切应力、振荡剪切因子、流动停止区域等生物力学因素会引起血管的适应性反应,并最终导致支架内再狭窄。

随着影像技术和图像重建技术的进步,构建个性化模型所需的时间将会进一步缩短,其形状也会得到更加精确的表达。血管的材料属性将会得到更加精确的描述,赋予其各向异性的黏弹性或者超弹性的内、中、外三层属性,并且随着空间的变化赋予不同的属性^[26];而血流模型可以采用非层流、非牛顿模型进行血流动力学数值模拟,从而使数值模拟更加接近于真实情况。

为了全面分析支架置入狭窄血管的固体力学和流体力学问题,需要在支架-血管接触变形后的模型基础上进行流场、甚至流固耦合的分析。基于此,可以深入探讨支架-血管之间的相互作用以及介入治疗后的血流动力学情形,为支架选择、支架设计、手术规划等提供科学依据。

参考文献:

- [1] 陈军,黄清海,刘建民,等. 缺血性脑血管病 304 例血管造影分析[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18(4): 248-251.
- [2] Albuquerque FC, Mcdougall CG, Han PP, *et al.* A reappraisal of angioplasty and stenting in the treatment of vertebral origin stenosis [J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(2): 579-580.
- [3] 葛均波,杨巍. 冠状动脉内支架内再狭窄的机制认识及防治[J]. *内科理论与实践*, 2006, 1(1): 7-9.
- [4] Colombo A, Stankovic G, Moses JW. Selection of coronary stents [J]. *J Amer Coll Cardiol*, 2002, 40(6): 1021-1033.
- [5] Phillips PS, Alfonso F, Segovia J, *et al.* Effects of Palmaz-Schatz stents on angled coronary arteries [J]. *Amer J Cardiol*, 1997, 79(2): 191.
- [6] Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: Pathophysiological basis and clinical perspectives E-3980-2010 [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-387.
- [7] Fung YC. What are the residual-stresses doing in our blood-vessels [J]. *Ann Biomed Eng*, 1991, 19(3): 237-249.
- [8] Rogers C, Tseng DY, Squire JC, *et al.* Balloon-artery interactions during stent placement-A finite element analysis approach to pressure, compliance, and stent design as contributors to vascular injury [J]. *Circ Res*, 1999, 84(4): 378-383.
- [9] Gu LX, Zhao SJ, Muttyam AK, *et al.* The relation between the arterial stress and restenosis rate after coronary stenting [J]. *J Med Devices*, 2010, 4(3): 0311005-0311011.
- [10] Auricchio F, Conti M, De Beule M, *et al.* Carotid artery stenting simulation: From patient-specific images to finite element analysis [J]. *Med Eng Phys*, 2011, 33(3): 281-289.
- [11] Wu W, Wang WQ, Yang D Z, *et al.* Stent expansion in curved vessel and their interactions: A finite element analysis [J]. *J Biomech*, 2007, 40(11): 2580-2585.
- [12] 欧阳墉. 血液流变学及其在支架置入术后的变化[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11(5): 382-384.
- [13] Mortier P, Holzapfel GA, De Beule M, *et al.* A novel simulation strategy for stent insertion and deployment in curved coronary bifurcations: Comparison of three drug-eluting stents [J]. *Ann Biomed Eng*, 2010, 38(1): 88-99.
- [14] Wentzel JJ, M. Whelan D, Van Der Giessen WJ, *et al.* Coronary stent implantation changes 3-D vessel geometry and 3-D shear stress distribution [J]. *J Biomech*, 33(10): 1287-1295.
- [15] Cebra JR, Castro MA, Putman CM. Numerical simulation of flow alterations after carotid artery stenting from multimodality image data [C]// *Proceeding of Third MIT Conference on Computational Fluid and Solid Mechanics*. Bos-

- ton, USA: Elsevier Science Ltd, 2005.
- [16] 孙安强, 邓小燕. 冠状动脉支架血流动力学中的几个问题 [J]. 生物物理学报, 2011, 27(08): 669-675.
- [17] 陈增胜, 邓小燕, 樊瑜波. 动脉系统旋动流原理在血管内支架设计中的应用 [J]. 医用生物力学, 2009, 24(S1): 71.
- [18] 滕晓晶, 邓小燕. 基于动脉系统旋动流原理的一种血管内支架旋流导引装置的优化 [J]. 生物医学工程学杂志, 2010, 27(2): 429-434.
- [19] Balossino R, Gervaso F, Migliavacca F, *et al.* Effects of different stent designs on local hemodynamics in stented arteries [J]. J Biomech, 2008, 41(5): 1053-1061.
- [20] Martin D, Zaman A, Hacker J, *et al.* Analysis of haemodynamic factors involved in carotid atherosclerosis using computational fluid dynamics [J]. Brit J Radiol, 2009, 82(1): S33-38.
- [21] 郭子义, 严志强, 张明亮, 等. 血流切应力变化导致颈总动脉重建及其对血管平滑肌细胞凋亡和分化的影响 [J]. 医用生物力学, 2008, 23(1): 61-65.
- Guo ZY, Yan ZQ, Zhang ML, *et al.* Common carotid remodeling induced by flow shear stress alteration and its effect on apoptosis and dedifferentiation of VSMC in rat [J]. J Med Biomech, 2008, 23(1): 61-65.
- [22] 张鲁, 严志强, 李玉青, 等. 流体切应力梯度对血管内皮细胞排列和形状的影响 [J]. 医用生物力学, 2010, 25(5): 328-333.
- Zhang L, Yan ZQ, Li YQ, *et al.* Effect of flow shear stress gradient on the arrangement and shape of endothelial cells [J]. J Med Biomech, 2010, 25(5): 328-333.
- [23] De Santis G, Mortier P, De Beule M, *et al.* Simulation of wall shear stress-driven in-stent restenosis [C]. Antwerp, Belgium: Springer Verlag, 2008.
- [24] Chen HY, Hermiller J, Sinha AK, *et al.* Effects of stent sizing on endothelial and vessel wall stress: Potential mechanisms for in-stent restenosis [J]. J Appl Physiol, 2009, 106(5): 1686-1691.
- [25] Cheng J, Ni ZH. A numerical study on the wall shear stress of stented artery model [C]// 2010 International Conference on Mechatronics and Automation. Xi'an, China: [s. n.], 2010; 1593-1597.
- [26] Morlacchi S, Keller B, Arcangeli P, *et al.* Hemodynamics and in-stent restenosis: Micro-CT images, histology, and computer simulations [J]. Ann Biomed Eng, 2011, 39(10): 2615-2626.
- Zhou W, Lv YG, Singh GK, *et al.* Effects of cyclic mechanical stretch on BMP-2 expression in RA and OA fibroblast-like synoviocytes [J]. J Med Biomech, 2011, 26(2): 121-127.
- [11] 袁琳, 宋关斌, 罗庆, 等. ERK 信号分子介导周期机械拉伸诱导的骨髓间充质干细胞增殖 [J]. 医用生物力学, 2011, 26(3): 217-224.
- Yuan L, Song GB, Luo Q, *et al.* Proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells induced by cyclic mechanical stretch mediated with ERK signal molecules [J]. J Med Biomech, 2011, 26(3): 217-224.
- [12] 余盛富, 李谨, 朱普堂, 等. EGCG 协同塞来昔布抑制鼻咽癌细胞增殖和下调 COX-2 表达 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(28): 6898-6899.
- [13] 马俊芬, 江亚南, 赵继敏, 等. 曲古菌素 A 对食管癌 EC1 细胞增殖和细胞周期的影响及其分子机制 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(34): 3534-3537.
- [14] 张朝晖, 徐正顺, 吉巧红. 非小细胞肺癌组织中 cyclin D1、p16 和 Rb 蛋白表达的意义 [J]. 洛阳医学专学报, 2001, 19(1): 10-12.
- [15] 刘东, 李奕, 张道荣. p21^{WAF1} 及 CyclinE 在非小细胞肺癌中的达及意义 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2002, 16(4): 289-291.
- [16] 钟娃, 阚方巨, 于钟, 等. 中药胃康宁对胃癌细胞生长与胃癌细胞周期调控因子的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1005-1008.
- [17] 张惠静, 蔡绍哲, 卢晓, 等. 机械拉伸下人肺上皮细胞增殖及整联蛋白再分布 [J]. 生物化学与生物物理学报, 2002, 34(6): 748-752.
- [18] 谢永芳, 贾增强, 王国辉, 等. 拉伸刺激对人舌鳞癌 Tca8113 细胞增殖的影响 [J]. 太原理工大学学报, 2010, 41(2): 131-133.

(上接第 697 页)