

文章编号:1004-7220(2014)04-0320-07

药物洗脱支架植入病灶部位后的血流特性

蒋永飞, 赵万华, 张俊

(西安交通大学 机械工程学院, 机械制造系统工程国家重点实验室, 西安 710054)

摘要: **目的** 研究冠脉内植入药物释放支架后的血液流动特性,为临床应用及改善药物洗脱支架的设计提供理论指导。**方法** 建立病灶部位植入药物洗脱支架后的数值模型,利用计算流体力学方法进行药物浓度分布及壁面剪切力分布的数值分析研究,并将计算结果与裸金属支架植入后的计算结果进行比较。**结果** 药物洗脱支架在血流过程中产生的低壁面剪切力区域几乎都伴随着较高的药物浓度分布,而低药物浓度区域则伴随的是较高的壁面剪切力分布,显著地减少了低壁面剪切力区域或低药物浓度区域独立存在的区域。理论上,药物释放支架在药物释放阶段比植入裸金属支架具有优越性。**结论** 药物洗脱支架能够显著降低支架内的再狭窄率。详细了解药物洗脱支架的流场分布规律将有利于改善药物洗脱支架的设计,进一步提高支架的整体性能,为临床应用提供理论依据。

关键词: 支架内再狭窄; 裸金属支架; 药物洗脱支架; 药物浓度分布; 壁面剪切力; 血流动力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

Hemodynamic characteristics of arterial lesions after drug-eluting stent implantation

JIANG Yong-fei, ZHAO Wan-hua, ZHANG Jun (State Key Laboratory for Manufacturing System Engineering, School of Mechanical Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, China)

Abstract: **Objective** To study the hemodynamic characteristics after vascular drug-eluting stent (DES) implantation, so as to provide theoretical guidance for clinical application of DES as well as improving the design of DES. **Methods** The geometry models of vascular lesions implanted with DES were constructed to numerically analyze drug concentration and wall shear stress (WSS) distributions in vessel by computational fluid dynamics (CFD) method. The results were compared with flow characteristics of the model with bare metal stent (BMS) implantation. **Results** Low WSS accompanied by high drug concentration would occur during blood flow in some areas after DES implantation, and vice versa. The presence of DES significantly reduced appearing such areas as either with low WSS only or with low drug concentration only. Theoretically, DES had more advantages than BMS at the stage of drug release. **Conclusions** DES could dramatically reduce the ratio of in-stent restenosis. Understanding the regular pattern of blood flow field distributions after DES implantation in detail will be beneficial to improve the design of DES, and further advance the overall performance of the stent, which can provide the theoretical basis for clinical research.

Key words: In-stent restenosis; Bare metal stent (BMS); Drug-eluting stent (DES); Drug concentration distribution; Wall shear stress (WSS); Hemodynamics

随着经皮冠状动脉介入治疗的发展,支架植入术已成为治疗冠状动脉粥样硬化病变的重要方法,

但仍存在 20% ~ 30% 的较高再狭窄率。随后产生的药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES) 显著降低

收稿日期:2013-07-09; 修回日期:2013-09-30

基金项目:国家自然科学基金资助项目(50775179)。

通信作者:赵万华,教授, Tel: (029) 83399520; E-mail: whzhao@mail.xjtu.edu.cn。

支架内再狭窄率的同时,改善了裸金属支架(bare metal stent, BMS)植入后病人需要全身给药而造成血管局部不能达到持续有效药物浓度的缺陷。其中,DES最大的优点是将抑制再狭窄的药物直接输送到血管受损部位,确保受损部位有足够的药物浓度;且在人体其他组织器官的药物浓度极低,减少药物对身体产生的毒副作用^[1],故被认为是介入术中非常有效的治疗方法。尽管临床应用结果表明,DES已经将再狭窄率降至5%~10%^[2],但其应用依旧存在支架内晚期再狭窄、晚期血栓形成、支架的安全性及疗效性及成本效益等问题,且在其是否增加全因死亡和心肌梗死率等方面存在较大争议^[3-4]。因此,还需对DES植入后的流动特性进行深入研究。

支架植入后血流动力学环境的改变对支架内再狭窄的形成具有重要意义。动物实验结果表明,低壁面剪切力会引起血管重构,并伴随有平滑肌细胞的凋亡^[5]。体外培养内皮细胞实验也表明,血液流动时产生的剪切力能够直接影响内皮细胞的形态和功能^[6]。而DES植入后的血流环境变化、药物释放如何影响血管壁的壁面剪切力分布以及药物在壁面上的分布等问题,则尚未完全了解清楚。由于DES植入后,药物的剂量、作用范围及持续性对DES抗血栓形成及抑制后期再狭窄的效果产生直接影响,且药物的释放速率除与药物同支架的包被方式及药物本身的物理化学性质有密切关系外,血流冲刷对药物产生的力学作用与局部血流环境的变化都会对药物在血管中的传输产生影响。因此,Serruys等^[7]通过临床实验比较不同给药剂量与内膜增生之间的关系,研究了药物释放动力学对动脉内药物含量的影响。Balakrishnan等^[8-9]通过对DES扩散模型进行数值计算发现,血管壁组织中的药物并不是完全来自于支架与血管壁接触支撑面上所扩散出来的药物,血液流动所导致的支架下游部分药物沉积也会渗入到血管壁组织中发挥作用,且局部流场的变化及筋间距等参数对药物的沉积有显著的影响;随后,利用猪冠脉内的实验数据验证了仿真计算结果,发现药物浓度影响动脉内的药物沉积量,涂层的药物质量变化则影响释放的持久性。Kolachalama等^[10]则通过改变DES的支架筋结构尺寸,模拟了血流流态的变化对药物扩散的影响,发现筋宽的支架因为

接触面积增加而导致药物沉积量增多。董瑞琪等^[11]通过分析DES筋间距和药物释放位置对血管壁内的药物沉积量的影响发现,局部流场的变化、药物从支架筋表面洗脱的位置及支架筋间距都会对弯曲血管内的药物沉积量有显著的影响。晏菲等^[12]从支架结构的影响角度分析了DES的筋高对药物浓度和壁面剪切力分布的影响,并且认为支架的筋高在增加药物沉积量的同时也增加了低切应力的区域长度。

理想的DES不仅取决于药物本身,还与支架设计结构的类型和药物涂层方式密切相关,依赖于三者理想的结合。同时,DES植入后的流场因增加药物的对流、扩散和吸收等因素的影响而变得更加复杂。有关DES植入后流场的变化及血流状态下药物释放到血液中的浓度分布变化没有详细的研究,而了解DES植入病灶部位后药物在血管内的浓度分布及产生的壁面剪切力分布将对今后支架的结构设计及药物涂层设计的改进有很好的帮助,故对特定涂层支架的药物扩散进行血流动力学模拟,成为药物涂层支架设计过程中的一个必须环节。本文通过计算流体动力学(computational fluid dynamics, CFD)方法对DES植入病灶部位后的药物分布及壁面剪切力分布进行分析,研究DES的支架结构及涂层技术对血流动力学及药物对流扩散的影响,其结果将对支架的优化设计与临床选用起到指导作用。

1 DES植入病灶部位后的计算模型及方法

1.1 物理模型的建立及网格划分

支架结构设计受专利法的严格保护,很难获得某种商业支架结构的准确数据信息,故根据厂家所公布的一些参数及图片和一些参考文献中所提出的参数范围,利用实体建模软件Pro/E建立如图1所示的物理模型,其参数为:直径3 mm,长度14.45 mm,支架筋横截面为正方形(0.1 mm × 0.1 mm),由6个支撑体组成,每个支撑体之间用6个“V”型连接筋连接(见图1(a)),其相应的流体模型如图1(b)所示。假设支架植入后支架筋在球囊膨胀压力条件下有1/5部分嵌入病变血管组织内部,则最终血管腔体内的支架筋突起部分高度为80 μm。为避免入口边界的流动产生干扰,需保证流体进入支架段前,流动达到充分发展,即模型在支

架段入口前增加长度为 30 mm 的直管;相应地,为保证出口边界对支架段流场无影响,在流体模型出口处增加长度为 50 mm 的直管。

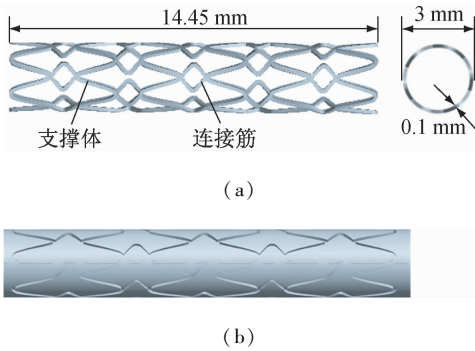


图1 支架(a)及支架植入后的流体模型(b)

Fig.1 The stent model (a) and the fluid model after stent implantation (b)

将所建的流体模型输入到 Gambit 2.3 中进行网格划分。模型的网格划分采用分块划分法,将几何模型分为入口段、支架段、出口段(见图2),支架段因与壁面交界处结构复杂,故采用 Proximity 加密方法划分为四面体网格,以保证网格的质量;而入口段与出口段的几何结构相对简单,则采用 Cooper 算法将其划分为较稀疏的六面体网格,以节省计算时间。为保证计算的准确性,随后对模型各段的划分参数进行变化,逐步增加网格数量,数值计算后取模型同一位置处的壁面剪切力值,比较邻近两次网格的计算结果,当相对误差小于 5%^[13]后,认为所划分的网格满足网格无关性的要求,最终的网格划分数量为 886 538 个。

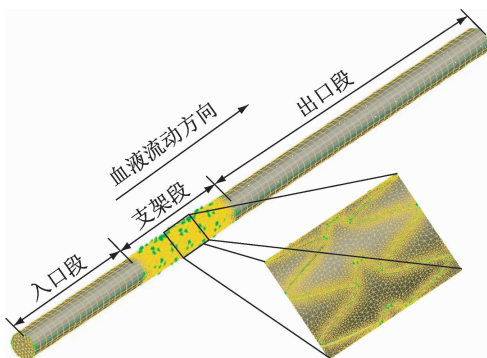


图2 支架植入后的网格划分

Fig.2 The mesh generation after stent implantation

1.2 计算边界条件与方法

假定血管入口处的血流速度 $v_{\text{bloodinlet}} = 0.2 \text{ m/s}$, 此处药物物质分数为 0。

假设流动为定常流动,血管壁为不可渗透的无滑移刚性壁面,即

$$v_{\text{wall}} = 0 \quad (1)$$

假设血液是各向同性、不可压缩且具有恒定密度和黏度的牛顿流体,其出口压力为 0,即

$$p_{\text{out}} = 0 \quad (2)$$

基于以上假设,血液流动的控制方程为:

连续方程

$$\nabla \cdot v_{\text{bloodinlet}} = 0 \quad (3)$$

Navier-Stokes 方程

$$\rho(v_{\text{bloodinlet}} \cdot \nabla)v_{\text{bloodinlet}} = -\nabla p + \mu \nabla^2 v_{\text{bloodinlet}} \quad (4)$$

式中: $v_{\text{bloodinlet}}$ 为血液速度; ρ 为血液密度, $\rho = 1.06 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$; μ 为血液动力黏度, $\mu = 35 \text{ mPa} \cdot \text{s}$; p 为压力。

对于药物释放部分,数值模拟时主要考虑药物在血管管腔内的扩散和输运过程。由于 DES 植入血管内病变部位后,包被于金属支架表面的聚合物所携带药物从聚合物涂层中以洗脱方式有控制地释放至心血管壁组织而发挥生物学效应^[14],其二维示意图如图 3 所示。

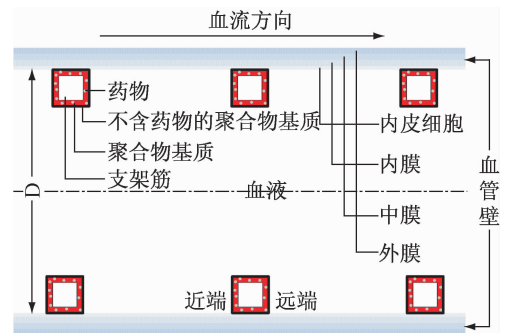


图3 DES 在病灶血管中的二维示意图

Fig.3 The 2D diagram of DES in the lesion vessel

DES 植入病灶部位 30 d 内,CypherTM stent 上的雷帕霉素的释放曲线^[15]如图 4 所示。不考虑药物释放“风暴期”及最后一段时间,数值分析时,药物以接近恒定的速度释放到周围环境中去,故假定药物以恒定的速率从支架筋释放到血液中去,每平方

厘米的支架筋表面释放药物的速率为 0.1 mL/s 。因此,支架筋的各个表面定义为药物的释放速度入口 $v_{\text{druginlet}} = 1 \text{ mm/s}$ (指的是药物在释放平稳期的释放速度),并且将此处的药物物质分数设为 1。

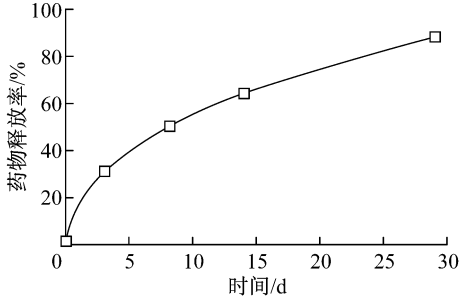


图4 Cypher™ 支架植入人体后的药物释放曲线

Fig.4 The drug releasing curve after Cypher™ stent implanted in patient body

血液与药物混合物的黏度为 $3.5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$,在物质输送(species transport)模型中定义混合物的扩散系数为 $0.1 \text{ mm}^2/\text{s}$ 。由于药物在流体中的扩散比在固体中的扩散更加容易,故设血管管腔内的扩散系数为聚合物涂层及血管壁数内的扩散系数的 10^5 倍。有研究^[10, 16-17]认为,血管管腔中的血液流动类型决定了药物的分布。药物在多聚物涂层和血管壁内的运输是靠浓度梯度驱动的自由扩散过程,而在血管管腔内则是自由扩散和对流交换过程。药物在各个部分的控制方程如下:

药物在血管管腔内的扩散过程控制方程

$$v_{\text{druginlet}} \cdot \nabla C = D_L \nabla^2 C \quad (5)$$

药物在多聚物涂层内的扩散过程控制方程

$$v_{\text{druginlet}} \cdot \nabla C = D_P \nabla^2 C \quad (6)$$

药物在血管壁内的扩散过程控制方程

$$v_{\text{druginlet}} \cdot \nabla C = D_W \nabla^2 C \quad (7)$$

式中: $v_{\text{druginlet}}$ 为药物扩散速度; C 为药物浓度, D_L 、 D_P 、 D_W 分别为药物在血管管腔、多聚物涂层、血管壁内的扩散系数,其值分别为^[8]: $0.1 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1 \mu\text{m}^2/\text{s}$ 和 $1 \mu\text{m}^2/\text{s}$ 。

利用 Fluent 计算流体软件,采用有限体积法的计算方法,利用 3D 单精度格式,Segregated Solver 求解器,压力速度校正采用 Simplec 算法,压力离散采用标准格式,动量离散采用二阶格式,残差收敛阈值设为 10^{-5} 。

2 计算结果与分析

2.1 DES 植入后药物浓度分布

DES 植入后血管内几何结构决定了管腔内的血液流场。DES 上的药物在药物本身的扩散及血液流场引起的药物输运共同作用下完成药物的输运过程,故药物浓度在各个部位并不相同。药物质量分数分布云图可以直观地反映药物在各个部位的沉积量。如图 5 所示,支架段的上半部分药物质量分数明显要低于下部分,且随着流动方向,药物浓度迅速上升,之后开始缓慢上升,并且在支架段下游,形成明显的药物“拖尾”现象;支架结构网格内的浓度也随流动方向逐渐增加,每个支架结构网格单元中,支撑筋远端(详见图 3 中所标注的地方)处的浓度总是高于其后的支架筋近端(详见图 3 中所标注的地方)处的浓度;在紧邻支架筋的地方,药物浓度最高,而支架筋间的“网格”中间部位,药物浓度相对较低;在药物释放进入血液之后,随着血流输运到达远离支架筋的下游区域。支架筋近端区域的药物浓度显然低于远端区域的药物浓度。从支架的近心端到远心端,药物平均质量分数基本呈上升的趋势。

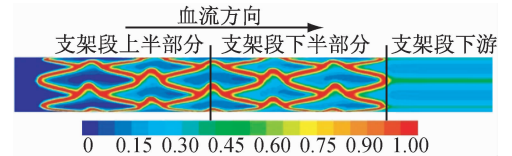


图5 药物质量分数在血管壁处的分布云图

Fig.5 The distribution contour of drug mass fraction in vessel wall

显然,均匀涂层的 DES 植入后在血液流动与药物自身扩散的共同作用下,支架上段部分的药物浓度分布要明显低于支架下段部分的浓度,且支架下段部分比上段部分有较高的药物浓度及较长的药物持续时间。而血管内的药物在抑制新生内膜增生及平滑肌细胞迁移的同时,也不利于内皮细胞的生长。因此,支架下段部分则因药物浓度及药物持续的时间会导致晚期的支架内再狭窄及血栓的形成,影响 DES 的长期疗效。

2.2 DES 植入后壁面剪切力分布

图 6 所示为 DES 植入后壁面剪切力分布云图。数值模拟结果显示,在支架段处,支架结构网格单元内距支架筋一定距离位置处的壁面剪切力为

1~5 Pa, 接近于人体正常生理状态下动脉系统的壁面剪切力范围(1~7 Pa)。至于血管无支架部分, 除了支架的上下游附近以外, 其他部分的壁面剪切力基本一致, 均维持在2 Pa左右, 这也与正常血管的壁面剪切力一致。

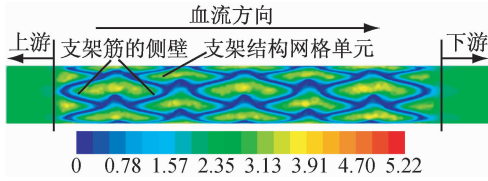


图6 DES植入后壁面剪切力云图(单位:Pa)

Fig. 6 The distribution contour of wall shear stress in vessel wall after DES implantation

从图6中的壁面剪切力分布可知, 支架段上下游处的壁面剪切力都有一定变化, 且支架段下游的壁面剪切力影响长度更长, 表明支架的植入对下游的影响更大。在支架段处, 支架筋覆盖的表面处壁面剪切力明显低于支架结构网格单元内的壁面剪切力, 支架结构网格单元区域内的壁面剪切力在每个单元的中心处最大, 扩散性地逐渐减小; 在支架筋处, 壁面剪切力达到最低, 同时支架筋的侧壁处也存在较低的壁面剪切力, 且在支架筋拐角处具有更多的低壁面剪切力区域。同时, 沿血流方向从近端至远端, 低壁面剪切力区域有所增加; 后一个单元的低壁面剪切力区域要少于前一个单元, 且中心部位的高壁面剪切力区域相应地也有所增加, 低壁面剪切力总是出现在支架筋所在的位置。由此可证实, 支架筋附近为支架内再狭窄最易发生的部位之一, 上游比下游更容易发生再狭窄, 而临床实验也指出在支架筋侧壁附近及上游区域是再狭窄易于发生的部位, 这充分证明低壁面剪切力区域与再狭窄有密切联系。

2.3 DES植入后低浓度与低壁面剪切力区域的分布

有关雷帕霉素对血管平滑肌细胞增殖影响的实验研究^[18]结果显示, 当组织液中雷帕霉素含量到达 1 g/m^3 时, 即可对平滑肌细胞的增殖起到显著的抑制作用。因此, 根据文献^[19]中的规定, 将浓度 $\geq 4\text{ g/m}^3$ 的区域定为高浓度区域, 浓度在 $1\sim 4\text{ g/m}^3$ 之间的部分为中浓度区域, 浓度 $\leq 1\text{ g/m}^3$ 部分为低

浓度区域。而支架植入后的低浓度区域则是易于造成再狭窄的区域。

有研究表明, 在0.5 Pa以下的低壁面剪切力作用下, 中性粒细胞与内皮细胞会黏附, 加上其他因素的共同作用, 便形成了急性炎症反应时的病理生理变化, 而急性炎症反应正是引起支架内再狭窄的因素之一^[20]。因此, 将壁面剪切力 $\leq 0.5\text{ Pa}$ 的部分设为低壁面剪切力区域, 且假定壁面剪切力值为0.5 Pa是易导致再狭窄的临界剪切力值。

DES植入后, 数值计算的低剪切力和低药物浓度如图7所示。图中红色线条围成的区域表示剪切力 $\leq 0.5\text{ Pa}$ 的低剪切力区域, 深蓝色区域表示药物浓度 $\leq 1\text{ g/m}^3$ 的低浓度区域。从模型的整体情况来看, 支架段上半部分的危险区域分布明显高于下半部分。低壁面剪切力区域时药物浓度几乎都高于有效药物浓度, 而低药物浓度区域处的壁面剪切力值几乎都高于临界剪切力值。支架筋周围的壁面剪切力值普遍都低于0.5 Pa, 而此处由于是药物释放的入口, 药物浓度一般都相对较高。从图7还可以看出, 在支架筋弯曲方向与流动方向相反的区域, 是红色区域与深蓝色区域接近的地方, 说明此处属于低壁面剪切力与低药物浓度的“双低”高风险区域, 易造成再狭窄。因此, DES支架植入后, 除了存在的“双低”区域, 其余区域, 药物在低壁面剪切力处起到了抑制再狭窄的作用, 而低药物浓度区也因具有较高的壁面剪切力避免了再狭窄发生的可能性。

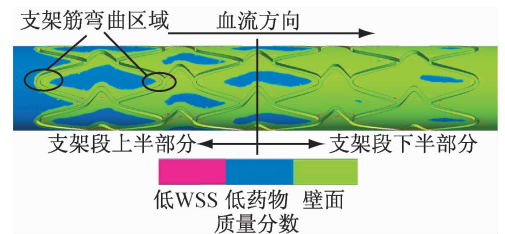


图7 低壁面剪切力和低药物浓度区域示意图

Fig. 7 The diagram of low wall shear stress and low drug concentration in vessel wall

通过图7所示的“双低”区域可知, 血液流动及支架筋的形状都可以影响药物在血液中的输运, 而在支架下段部分产生的药物量明显要高于上端部分, 表明下段部分的药物沉积主要是靠流动介导的药物输运所主导, 而不是靠支架筋与血管壁的直接

接触,这与 Balakrishnan 等^[18]的研究结果相似。支架筋所引起的血流扰动有利于药物的释放与沉积,不应该仅仅被看作是一种副作用,而使药物输送的效率最大化。

3 讨论

从图 5、6 中的流场分布可以看出,支架结构及药物释放对下游部分的影响要比上游大,说明模型的出入口都会对计算结果产生影响;而模型假设中为避免出入口对支架段数值结果产生影响,在支架段上下游分别增加 30 和 50 mm 的长管,有利于计算的准确性。

同时,对 BMS(其与 DES 有相同尺寸)植入后的流场进行分析,所得的壁面剪切力云图如图 8 所示,支架筋上存在最大的壁面剪切力值,且后一个支架筋表面上的壁面剪切力值均较前一个支架筋有所提高;每个单元格中的最大壁面剪切力出现在单元的中心,逐渐扩散减小,到支架筋的侧面达到最低值;在支架筋的拐角处低壁面剪切力区域增大,且支架筋近端的低壁面剪切力区域小于远端。由于连接筋的拐角处与流动方向平行,相应地可以认为与支撑体的筋间距相比,连接筋处的筋间距相对较短,故容易产生更多的低壁面剪切力区域。从图 8 中可以看出,支架连接筋周围有更多的低壁面剪切力区域(深蓝色区域),同时由于流动过程中后面的支架筋越来越少,存在的流体阻力也越来越少,BMS 支架筋上的壁面剪切力沿流动方向会有所增加。流动过程中壁面剪切力因支架筋存在的多少而变化,提示支架的存在对流体的流动特性会产生不可避免的影响。

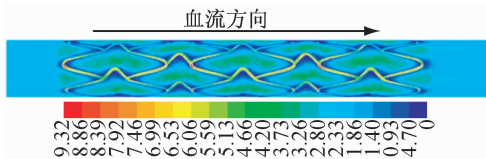


图 8 相同尺寸 BMS 支架植入后壁面剪切力云图(单位:Pa)

Fig. 8 The distribution contour of wall shear stress in vessel wall after BMS implantation with the same size of DES

DES 植入后与 BMS 植入后壁面剪切力分布的主要差异在于支架筋位置处,这主要是由于 DES 上

药物在支架处的释放速率较低,而血流速度相对较高,其在释放过程中会因血流造成药物扩散方向的改变,从而造成支架处产生低壁面剪切力区域。图 6 与图 8 相比,支架筋附近的壁面剪切力分布差异不大,说明药物释放速度较低时,其周围的环境主要是由血流速度主导。同时,BMS 与 DES 产生的最高壁面剪切力值有差异,这主要是由于血流与药物扩散的相互影响所造成。

DES 植入后的药物浓度分布表明,支架筋周围的药物浓度最高,在血液流动的带动下,后一段单元中的药物浓度要明显高于前段单元中的浓度,这与文献[21-22]中有关血液流动对药物沉积具有促进作用及血流动力学因素将使药物在血管中的浓度分布不均匀的结论相一致。同时,上述研究也指出,局部过高的药物浓度将对内膜产生不良反应,然而在支架撑开后,抗血栓药物的有效浓度至少要维持 3 周左右,以抑制血管平滑肌细胞的增生;因此,可以通过对 DES 植入后的药物浓度分布进行定量分析,来优化支架的结构及支架上的药物浓度分布,很好地控制药物释放动力学是非常重要的。

支架筋的拐角处,特别是与流动方向相反的拐角处,支架附近的血管壁上出现低剪切力区域,加上低的药物浓度分布,使得这些位置(特别是支架的上部分区域)成为再狭窄萌发的高危险区。图 5 显示 DES 植入后,由于流场分布的不均匀,大量的药物会沉积到支架的下游区域,上游区域发生再狭窄的概率将明显增加。因此,根据植入支架所处位置的流场分布特点,对支架表面载药量的分配分布进行合理的优化,适当增加上游药物涂层的浓度,减少下游药物涂层的浓度,充分利用流动带来的上游药物浓度,使得血管壁附近的药物浓度分布更加均匀合理,这将既节省药量,又有利于抑制内膜增生。

Rogers 等^[23]研究认为,减少支架筋的凸起可以有效抑制内膜增生的产生,而支架上的载药量产生的药物浓度也利于抑制支架内再狭窄。因此,对于目前 DES 的生产可以从支架结构和药物涂层两个方面着手:减少径向连接筋,以降低产生低壁面剪切力的区域;同时增大径向连接筋上的载药量,保证产生低壁面剪切力的区域有足够的药物浓度及药物持续性,来降低内膜增生的风险。另外,由于临床使用的支架结构更为复杂和繁多,为了优化药物涂

层的分配,针对不同支架在不同位置的药物浓度分布规律进行更加细致的研究是非常必要的。

4 结论

本文通过数值模拟方法,对DES植入后的模型进行流场分析研究,主要结论如下:

(1) DES植入后,支架筋附近区域产生低壁面剪切力时同时产生较高的药物浓度,支架筋单元中的低药物浓度区域则又出现较高的壁面剪切力,从而降低了植入后的再狭窄率。

(2) 与流动方向相反的支架支撑体拐角处,容易出现低壁面剪切力与低药物浓度的“双低”区域而造成再狭窄;与流动方向一致的支架支撑体的拐角处,一方面由于支架筋的存在易于在筋的远端产生大量的低壁面剪切力区域,另一方面则由于支架筋上的药物释放与血流方向一致,促进药物的释放过程,易于在筋的远端产生较高的药物浓度而抑制此区域发生再狭窄。

(3) 由于血流的影响,药物浓度在下游沉积量相对较多,且药物浓度持续的时间也相对较长,这则不利于内皮细胞的修复,长期存在易于形成晚期血栓及造成再狭窄的炎症反应。

因此,需要结合支架结构设计来合理控制药物浓度,避免高浓度区域长时间存在的同时,也要避免出现“双低”区域,从而达到有利于抑制支架内再狭窄的目的,这对改进支架的设计具有一定的指导意义。

参考文献:

[1] Schwartz RS, Edelman ER, Consensus C. Preclinical evaluation of drug-eluting stents for peripheral applications-Recommendations from an expert consensus group [J]. *Circulation*, 2004, 110(16): 2498-2505.

[2] Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, *et al*. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents [J]. *Lancet*, 2004, 364(9434): 583-591.

[3] Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, *et al*. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions-Pooled analysis from four randomized trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(11): 2164-2171.

[4] 赵惠, 肖虹. 冠状动脉药物洗脱支架的特点及其临床安全性 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(38): 7575-7578.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Serruys PW, Sianos G, Abizaid A, *et al*. The effect of variable dose and release kinetics on neointimal hyperplasia using a novel paclitaxel-eluting stent platform-The paclitaxel in-stent controlled elution study (PISCES) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(2): 253-260.

[8] Balakrishnan B, Tzafirri AR, Seifert P, *et al*. Strut position, blood flow, and drug deposition-Implications for single and overlapping drug-eluting stents [J]. *Circulation*, 2005, 111(22): 2958-2965.

[9] Balakrishnan B, Dooley JF, Kopia G, *et al*. Intravascular drug release kinetics dictate arterial drug deposition, retention, and distribution [J]. *J Control Release*, 2007, 123(2): 100-108.

[10] Kolachalama VB, Tzafirri AR, Arifin DY, *et al*. Luminal flow patterns dictate arterial drug deposition in stent-based delivery [J]. *J Control Release*, 2009, 133(1): 24-30.

[11] 董瑞琪, 蒋文涛, 郑庭辉, 等. 药物洗脱支架在弯曲动脉中药物沉积量的数值分析 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26(1): 13-17.

Dong RQ, Jiang WT, Zheng TH, *et al*. Numerical analysis on drug deposition from drug-eluting stents in curved artery [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(1): 13-17.

[12] 晏菲, 蒋文涛, 郑庭辉, 等. 药物洗脱支架高度对药物浓度和壁面切应力分布影响的数值分析 [J]. *医用生物力学*, 2012, 27(4): 451-455.

Yan F, Jiang WT, Zheng TH, *et al*. Numerical analysis of effects from drug-eluting stent height on drug concentration and wall shear stress distribution [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(4): 451-455.

[13] LaDisa JF, Guler I, Olson LE, *et al*. Three-dimensional computational fluid dynamics modeling of alterations in coronary wall shear stress produced by stent implantation [J]. *Ann Biomed Eng*, 2003, 31(8): 972-980.

[14] 高润霖. 关于“药物洗脱支架”和“涂层支架”的名词解释 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(11): 8.