

文章编号:1004-7220(2017)01-0032-05

数值模拟不同充气压力对支架术后 颈动脉力学环境的影响

范振敏^{1,2}, 刘肖¹, 孙安强¹, 张楠³, 范占明³, 樊瑜波¹, 邓小燕¹

(1. 北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室, 北京 100191;

2. 江苏理工学院 机械工程学院, 常州 213001; 3. 北京安贞医院 放射科, 北京 100029)

摘要: 目的 研究支架介入在不同充气压力下对病变血管壁力学环境的影响。方法 使用高分辨率磁共振成像(MRI)获得含有脂质斑块和钙化斑块的颈动脉模型,通过有限元软件构建体内血管-支架两者之间相互作用的力学模型,数值模拟分析不同充气压力(909、1 212 和 1 515 kPa)作用下血管壁及斑块的 Von Mises 应力分布。结果 随着充气压力的增大,血管壁与支架接触内表面的 Von Mises 应力逐渐增大。在高充气压力作用下支架撑开后,脂质斑块区域会产生严重的应力集中现象;而在不同充气压力作用下,钙化斑块区域 Von Mises 应力分布差异很小。结论 较大充气压力作用下支架撑开后将给血管壁和脂质斑块带来较大伤害,可能会引发支架后期失效。研究结果可为支架术充气压力的选择以及支架植入后斑块稳定性的预估提供临床参考。

关键词: 动脉粥样硬化; 斑块; 颈动脉支架; 有限元分析; 再狭窄; 充气压力

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2017.01.006

Effects of inflation pressures on mechanical environment in carotid after stent implantation by numerical simulation

FAN Zhen-min^{1,2}, LIU Xiao¹, SUN An-qiang¹, ZHANG Nan³, FAN Zhan-ming³, FAN Yu-bo¹, DENG Xiao-yan¹ (1. Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China; 2. School of Mechanical Engineering, Jiangsu University of Technology, Changzhou 213001, China; 3. Department of Radiology, Beijing Anzhen Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of inflation pressures on mechanical environment in pathological carotid after stent implantation. **Methods** The carotid artery models with lipid and calcified plaques were constructed based on high-resolution MRI images. The artery-stent interaction model was then developed with the finite element software. Based on the models, the Von Mises stress distributions on the vascular wall and plaques under 3 different inflation pressures (909, 1 212 and 1 515 kPa) were simulated. **Results** High inflation pressure would induce large Von Mises stress on the artery-stent interface. Moreover, the stress on the lipid plaque increased significantly with the increase of inflation pressure. However, the differences in stress distributions on the calcified plaque were very small under different inflation pressure. **Conclusions** Higher inflation pressure may severely threaten the lipid plaque and artery-stent interface after stenting, and lead to the failure of stent. This research finding may provide clinical guidance for selecting proper inflation pressure for arterial stent deployment, and making assessment of plaque stability after stent implantation.

Key words: Atherosclerosis; Plaque; Carotid artery stent; Finite element analysis; Restenosis; Inflation pressure

收稿日期:2016-02-17; 修回日期:2016-03-17

基金项目:国家自然科学基金项目(11332003,11421202, 61190123, 31200703, 11472031)。

通信作者:邓小燕,教授,博士研究生导师,E-mail: dengxy1953@buaa.edu.cn;刘肖,讲师,E-mail: liuxiao@buaa.edu.cn。

动脉粥样硬化斑块由细胞、脂质、钙和胶原等在内膜中聚集形成^[1],这些物质向内腔不断生长,导致血管壁闭塞阻碍血液流动,进而诱发急性心脑血管事件,成为心脑血管疾病的主要致病因素。血管支架植入是治疗闭塞动脉最重要且有效的手段^[2]。放置支架的过程一般为:导管-支架-球囊系统安置在病变区域后,在压力作用下球囊使得支架发生永久性变形;撤走球囊和导管后,支架留在血管中保持膨胀状态,由此来实现血液持续的通透性。尽管介入支架在临床得到广泛应用,但是植入支架的血管依然面临再狭窄和晚期血栓等问题。临床数据表明,支架植入后血管再狭窄率仍达 15% ~ 20%^[3],还可导致致命的晚期血栓^[4-5],由此而产生的医疗问题给社会和家庭造成沉重负担,必须加以解决。

血管内支架再狭窄的机制目前尚无明确定论。一般认为,在支架植入后会引引起血管壁损伤,这种损伤与新生内膜增生和再狭窄的发生有关^[6]。血管损伤来自于支架和血管壁相互作用引起的血管局部力学环境的改变。支架植入是一个机械过程,施加在球囊上使支架膨胀的充气压力和血管壁组分的力学属性等因素均会影响局部血管力学环境^[2]。

临床充气压力的范围是 909 ~ 1 515 kPa,精确压力选择通常由病变类型和荧光镜透视检查血管膨胀状态以及医生经验来确定^[7-8]。如果作用在球囊的充气压力过小,可能会产生遗留狭窄,进而产生与后期血栓有很大相关性的支架错位或支架不贴合等现象^[9-10]。反之,如果充气压力过大,在临床则表现为更严重的植入支架后期血管再狭窄和晚期血栓^[11]。

此外,力学刺激下病理血管壁的力学环境更加复杂。这是因为血管壁中斑块成分复杂,既含有较软的脂质斑块,也含有较硬的钙化成分,使得力学刺激下斑块局部力学环境迥异^[14-15]。前期已有学者通过医学影像获得多组分的血管壁模型,其数值模拟研究结果表明,薄的纤维帽上会存在较高的局部应力^[12-14]。另外,也有研究发现,靠近血管内腔的钙化斑块具有很高的应力分布^[15]。此外,临床大量数据表明,支架术后的不良事件与斑块类型具有相关性^[16-18]。因此,本文推测,支架植入后的局部力学环境与斑块成分有关,而力学环境的改变可能会损伤血管壁,破坏斑块的稳定性。

支架撑开过程中血管和斑块的应力环境与充气压力有关。本文使用有限元法探讨不同球囊充气压力作用下支架对病理颈动脉力学环境的影响。有限元法是一种普遍应用于研究植入支架-血管相互作用的方法。通过有限元法探讨不同充气压力条件下含有多种组分的病理颈动脉血管在支架撑开过程中的力学响应,能够为个性化支架植入过程中最小化血管壁的损伤提供有利证据。此外,量化研究不同充气压力作用下支架撑开对多组分斑块血管壁的损伤,对于支架的放置过程和支架设计都具有重要意义。

1 方法

1.1 含斑块颈动脉模型的建立

使用德国西门子公司高分辨率磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描仪采集 1 名 62 岁男性患者含斑块颈动脉的图像。轴向共扫描颈动脉 25 层,层厚为 2 mm,每层像素为 512 × 512,像素间距离为 0.7 mm。本研究通过北京安贞医院伦理审批委员会的许可,病人在扫描医学影像前签署知情同意书。

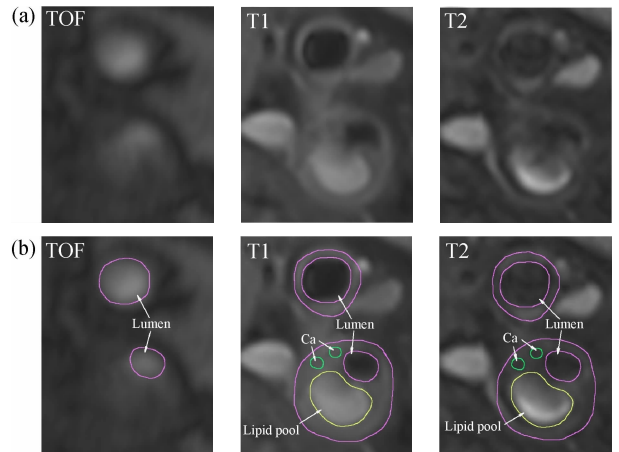


图 1 颈动脉 MRI 影像 (a) 及其分割后的影像 (b)

Fig. 1 MRI images of carotid artery (a) and the segmented MRI images (b)

通过对比时间飞跃法(time-of-flight, TOF)、T1 和 T2 影像,划分出斑块中各组分、内腔和血管壁的轮廓线。通过 TOF 影像分辨出血管内腔,由 T1 影像分辨出钙化斑块,从 T2 影像分辨出血管壁外轮廓和脂质。利用图像处理软件 Mimics 10.0 对 MRI 图

像进行分割,将颈动脉从周围组织中分离出来。利用这些在轴向平面上分割出来的二维图像,建立颈动脉的初级三维模型。随后,通过 Geomagic Studio 12.0 逆向工程软件将初级模型的粗糙表面进行光滑处理,以更加符合真实条件下的血管。最终建立长 50 mm、狭窄率 69.5% 三维颈动脉模型[见图 2(a)]。

1.2 支架和球囊模型的建立

使用三维建模软件 Pro/E 建立类似商业支架的 ViVEXX 几何构型[见图 2(b)]。支架长为 25 mm,外部直径为 2.5 mm,支架立柱厚度为 81 μm 。支架参数参考文献[19]。完成支架的建模后,支架沿着内腔的中心线弯曲,安放到血管的病变位置。

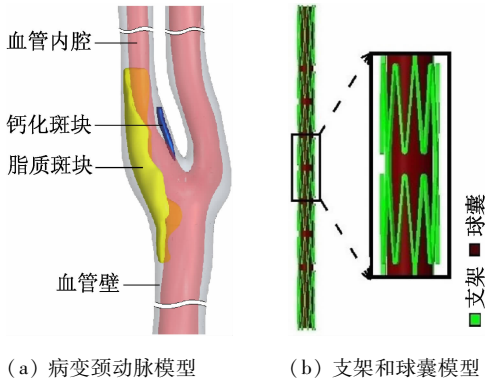


图2 模拟中使用的模型示意图

Fig.2 Schematics of the models used in this study

- (a) The artery model with different plaque components,
(b) The stent-balloon model

1.3 材料属性

假设颈动脉血管壁及斑块为线性、各向同性且不可压缩的材料,通常使用 Mooney-Rivlin 高弹性本构方程来描述^[18,20]。应变能方程为

$$W = C_{10}(I_1 - 3) + C_{01}(I_2 - 3) + C_{20}(I_1 - 3)^2 + C_{11}(I_1 - 3)(I_2 - 3) + C_{02}(I_2 - 3)^2 + (J - 1)^2/d$$

式中: C_{10} 、 C_{01} 、 C_{20} 、 C_{11} 和 C_{02} 为材料常数; I_1 、 I_2 分别为第1和第2应变不变量; d 为不可压缩参数; J 为变形体积与未变形体积的比率。

颈动脉和内部斑块的材料参数通过曲线拟合文献中的试验数据^[15,21-22]来确定。其中,血管壁 C_{10} 、 C_{01} 、 C_{20} 分别为708.42、-620.04、2 827.33 kPa^[23-24],钙 C_{10} 、 C_{01} 、 C_{20} 、 C_{11} 、 C_{30} 分别为-495.96、506.61、1 193.53、3 637.80、4 737.25 kPa^[25-26],脂质 C_{10} 、

C_{01} 、 C_{03} 分别为-40、3、26.76 kPa^[15,21-22]。假定镍钛合金支架具有各向同性材料的机械性能,弹性模量为193 Pa,泊松比为0.3^[24]。假定气囊为各向同性和线弹性材料,弹性模量为1.455 GPa,泊松比为0.3^[23-24]。

1.4 有限元法模拟颈动脉的支架过程

在有限元软件 ABAQUS/Explicit 6.11 中模拟支架撑开后支架-血管壁的力学环境。血管壁和支架分别离散为104 870和212 999个8节点三维内聚单元,球囊离散为7 072个4节点壳单元。完全约束血管壁和球囊两端面的所有自由度。约束支架基部若干节点的周向和轴向位移,约束支架末端若干节点的轴向位移。

为研究植入支架后不同充气压力对病变血管壁及内部斑块力学响应的影响,建立3种模型,在球囊内表面分别施加3种常用的充气压力:909 kPa (Model 1)、1 212 kPa (Model 2)和1 515 kPa (Model 3)。支架和血管之间的接触采用面-面接触的罚函数算法,其余的接触体假设为无摩擦接触。

2 结果

在不同的充气压力作用下,支架在血管壁内撑开后,管壁内表面上与支架接触区域的应力高于其他区域;且在支架靠近脂质池的区域,血管壁内表面的应力要显著高于其他区域。血管壁上最大应力发生在狭窄且靠近脂质的区域,即脂质斑块和血管内腔之间的纤维帽区域。随着充气压力的增大,较大应力区域(Von Mises 应力 >3.75 MPa)的面积更大(见图3)。

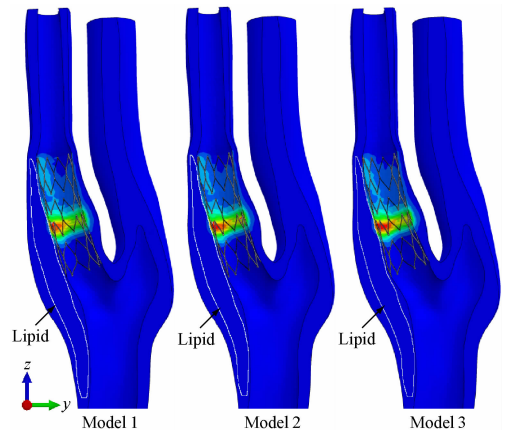


图3 不同充气压力下宿主血管的 Von Mises 应力分布

Fig.3 Von Mises stress distributions in host artery under different inflation pressures

在3种充气压力作用下,宿主血管中最大应力分别为4.17、4.32和4.88 MPa[见图4(a)]。为了定量衡量支架植入后对血管壁的力学作用,计算在3种充气压力作用下支架接触血管壁内表面的平均应力。结果表明,随着充气压力的不断增大,与支架接触区域的血管壁平均应力越大[见图4(b)]。

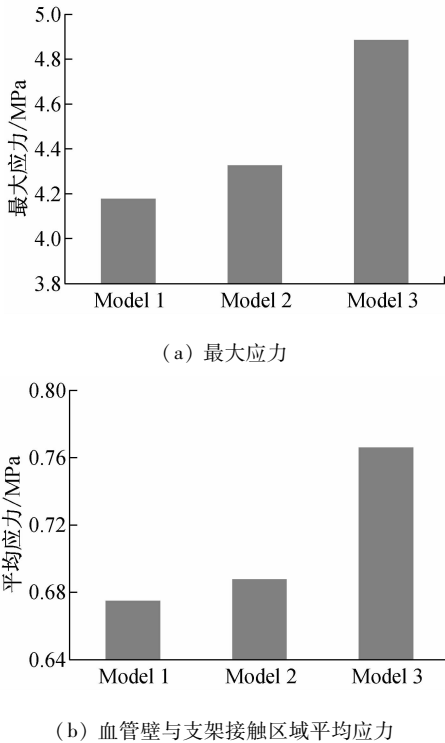


图4 支架植入后宿主血管的力学特性
 Fig. 4 Mechanical properties of host artery after stent implantation
 (a) The maximum stress, (b) The average stress on the artery-stent interaction surface

为了研究充气压在支架后对脂质斑块和钙化斑块的影响,计算在不同充气压力作用下,Von Mises应力在不同应力范围内的体积分数,其计算公式为:体积分数 = 某区域内的斑块体积/总斑块体积。

分析结果表明,对于血管壁内各组分而言,随着充气压力的增大,高应力的体积分数就会愈大,这种现象在脂质斑块上尤为明显(见图5)。脂质斑块上大于50 kPa应力,Model 1、Model 2、Model 3体积分数分别占22.0%、26.4%、38.4%;钙化斑块上大于200 kPa的应力,Model 1、Model 2、Model 3体积分数分别占32.3%、33.7%、35.7%。对比两种斑块在不同压力下的力学响应发现,脂质斑块的力学响应

迥异,而钙化斑块的力学分布稍有差异。

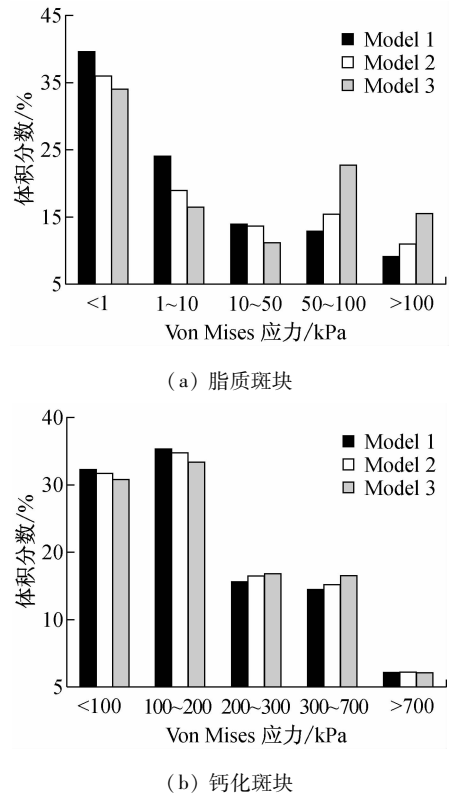


图5 不同充气压力下斑块在不同应力范围内的体积分数
 Fig. 5 Percentage volume of plaques within different stress ranges under different inflation pressures
 (a) Lipid plaque, (b) Calcified plaque

3 讨论

虽然目前支架已成为治疗狭窄类动脉粥样硬化的最常用方式之一,但是该治疗方式依然面临着严峻的支架术后血管再狭窄和晚期血栓问题。支架扩张使血管遭受高应力,从而引起血管壁内表面的损伤,导致平滑肌细胞增殖、新生内膜增生等,并因此发生支架内再狭窄等。影响支架植入后损伤动脉程度的因素有很多,如支架设计、血管的几何形状、作用于球囊使支架撑开的充气压力、动脉以及血管内部斑块的力学特性等。本文主要研究充气压力对支架撑开后血管壁和内部各成分力学响应的影响。

在支架撑开后,充气压力显著影响血管壁内的应力分布。在给定的斑块类型条件下,不同充气压力作用下斑块的力学响应不同。相对于低充气压力,高充气压力下与支架接触的血管壁上的应力大

幅增加。另外,不同成分的斑块在不同充气压力撑开支架后的力学响应不同。脂质斑块的力学环境变化迥异,高充气压力明显增大其应力的分布,而钙化斑块上的应力增加却不明显,表明高压可能给血管壁内表面和脂质斑块带来的伤害更明显,这也许是临床上血管壁内含有脂质核的后期出现大量不良事件的一个重要原因^[25,27]。支架植入后会显著影响大脂质斑块的稳定性,这将与斑块的破裂以及血栓的形成有直接关系。此外,本研究还表明,不同充气压力给钙化斑块带来损伤的差异较小,推测与钙化斑块的力学性质有关,这与文献[28-29]中报道的钙化斑块和后期不良事件没有明显必然联系的临床结果一致。

综上所述,高充气压力在实现血管直径恢复的同时,还可能给支架接触血管内表面和含有脂质血管壁带来更大的高应力区域,进而加重血管壁的损伤^[11,30]。由此,本研究结果表明了个性化充气压力在放置支架时的必要性。例如,使用高分辨率MRI成像技术^[31-32]用于确定血管成形术和支架术前的斑块组成。含有大脂质核的斑块在高充气压力下的风险更大,钙化斑块具有显著承重能力和一定的稳定性。

本研究依然存在一些不足之处。在本模型中,动脉斑块的非线性性质使用 Mooney-Rivlin 超弹性构模型。模型中血管壁的不同成分均假定为不可压缩、各向同性且均匀的材料性质。事实上,研究表明,粥样硬化斑块和动脉壁均为不均匀、黏弹性和可压缩的组织,且动脉粥样硬化组织具有随年龄变化的特性^[15,33]。

尽管存在上述这些简化,本文仍然具有一定临床意义,可为充气压力的选择以及支架术后斑块的稳定性判断提供一定理论依据。通过对血管壁及不同斑块成分在不同充气压力下支架撑开后的力学响应分析,可预估血管壁损伤的程度,为支架植入术提供有价值的临床参考。此外,数值模拟结果还表明了支架放置过程个性化设计的必要性,即根据不同斑块类型选择施加不同的充气压力,可能更有利于介入支架术的治疗效果。

参考文献:

- [1] NAGHAVI M, LIBBY P, FALK E, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies. Part II [J]. *Circulation*, 2003, 108(15): 1772-1778.
- [2] COLOMBO A, STANKOVIC G, MOSES JW. Selection of coronary stents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(6): 1021-1033.
- [3] LUSCHER TF, STEFFEL J, EBERLI FR, *et al.* Drug-eluting stent and coronary thrombosis: Biological mechanisms and clinical implications [J]. *Circulation*, 2007, 115(8): 1051-1058.
- [4] CHARONKO J, KARRI S, SCHMIEG J, *et al.* *In vitro* comparison of the effect of stent configuration on wall shear stress using time-resolved particle image velocimetry [J]. *Ann Biomed Eng*, 2010, 38(3): 889-902.
- [5] HOFMA SH, BROUWER J, VELDEERS MA, *et al.* Second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(5): 381-387.
- [6] MORTON AC, CROSSMAN D, GUNN J. The influence of physical stent parameters upon restenosis [J]. *Pathol Biol*, 2004, 52(4): 196-205.
- [7] JOHANSSON B, OLSSON H, WENNERBLUM B. Angiography-guided routine coronary stent implantation results in suboptimal dilatation [J]. *Angiology*, 2002, 53(1): 69-75.
- [8] KASTRATI A, MEHILLI J, DIRSCHINGER J, *et al.* Intracoronary stenting and angiographic results: Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEROE) trial [J]. *Eur Heart J*, 2001, 22: 387-387.
- [9] MINTZ GS. What to do about late incomplete stent apposition? [J] *Circulation*, 2007, 115(18): 2379-2381.
- [10] SICK P, HUTTL T, NIEBAUER J, *et al.* Influence of residual stenosis after percutaneous coronary intervention with stent implantation on development of restenosis and stent thrombosis [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(2): 148-153.
- [11] COSTA MA, ANGIOLILLO DJ, TANNENBAUM M, *et al.* Impact of stent deployment procedural factors on long-term effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents (final results of the multicenter prospective STLLR trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(12): 1704-1711.
- [12] LI ZY, TAVIANI V, TANG T, *et al.* The mechanical triggers of plaque rupture: Shear stress vs pressure gradient [J]. *Br J Radiol*, 2009, 82(973): 39-45.
- [13] TENG ZZ, SADAT U, LI ZY, *et al.* Arterial luminal curvature and fibrous-cap thickness affect critical stress conditions within atherosclerotic plaque: An *in vivo* MRI-based 2D finite-element study [J]. *Ann Biomed Eng*, 2010, 38(10): 3096-3101.

- [14] 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.
- [15] TENG ZZ, SADAT U, HE J, *et al.* How does juxtaluminal calcium affect critical mechanical conditions in carotid atherosclerotic plaque? An exploratory study [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2014, 61(1): 35-40.
- [16] KRONE RJ, LASKEY WK, JOHNSON C, *et al.* A simplified lesion classification for predicting success and complications of coronary angioplasty. Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Intervention [J]. Am J Cardiol, 2000, 85(10): 1179-1184.
- [17] VON BIRGELEN C, MINTZ GS, EGGBRECHT H, *et al.* Preintervention arterial remodeling affects vessel stretch and plaque extrusion during coronary stent deployment as demonstrated by three-dimensional intravascular ultrasound [J]. Am J Cardiol, 2003, 92(2): 130-135.
- [18] 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.
- [19] CARNELLI D, PENNATI G, VILLA T, *et al.* Mechanical properties of open-cell, self-expandable shape memory alloy carotid stents [J]. Artif Organs, 2011, 35(1): 74-80.
- [20] 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.
- [21] TENG ZZ, ZHANG YX, HUANG Y, *et al.* Material properties of components in human carotid atherosclerotic plaques: A uniaxial extension study [J]. Acta Biomater, 2014, 10(12): 5055-5063.
- [22] WALSH MT, CUNNANE EM, MULVIHILL JJ, *et al.* Uniaxial tensile testing approaches for characterisation of atherosclerotic plaques [J]. J Biomech, 2014, 47(4): 793-804.
- [23] LIANG DK, YANG DZ, QI M, *et al.* Finite element analysis of the implantation of a balloon-expandable stent in a stenosed artery [J]. Int J Cardiol, 2005, 104(3): 314-318.
- [24] GASTALDI D, MORLACCHI S, NICHETTI R, *et al.* Modelling of the provisional side-branch stenting approach for the treatment of atherosclerotic coronary bifurcations: Effects of stent positioning [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2010, 9(5): 551-561.
- [25] KRONE RJ, LASKEY WK, JOHNSON C, *et al.* A simplified lesion classification for predicting success and complications of coronary angioplasty. Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Intervention [J]. Am J Cardiol, 2000, 85(10): 1179-1184.
- [26] TAKEUCHI H, MORINO Y, MATSUKAGE T, *et al.* Impact of vascular remodeling on the coronary plaque compositions: An investigation with *in vivo* tissue characterization using integrated backscatter-intravascular ultrasound [J]. Atherosclerosis, 2009, 202(2): 476-482.
- [27] OTSUKA F, JONER M, PRATI F, *et al.* Clinical classification of plaque morphology in coronary disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(7): 379-389.
- [28] HAWKINS BM, ABU-FADEL MS, ROSENFELD K. Risk assessment for carotid artery stenting [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2014, 12(5): 565-572.
- [29] GRAY WA, YADAV JS, VERTA P, *et al.* The CAPTURE registry: Predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting [J]. Catheter Cardio Inte, 2007, 70(7): 1025-1033.
- [30] CHEN HY, KOO BK, BHATT DL, *et al.* Impact of stent mis-sizing and mis-positioning on coronary fluid wall shear and intramural stress [J]. J Appl Physiol, 2013, 115(2): 285-292.
- [31] MEISSNER OA, RIEGER J, RIEBER J, *et al.* High-resolution MR imaging of human atherosclerotic femoral arteries *in vivo*: Validation with intravascular ultrasound [J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14(2): 227-231.
- [32] TOUSSAINT JF, LAMURAGLIA GM, SOUTHERN JF, *et al.* Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis *in vivo* [J]. Circulation, 1996, 94(5): 932-938.
- [33] CHAI CK, SPEELMAN L, OOMENS CWJ, *et al.* Compressive mechanical properties of atherosclerotic plaques-Indentation test to characterize the local anisotropic behavior [J]. J Biomech, 2014, 47(4): 784-792.