

脑动脉瘤的血流动力学研究进展

彭汤明 综述 刘爱华 吴中学 审校

首都医科大学附属北京天坛医院,北京市神经外科研究所,北京 100050

摘要: 脑动脉瘤的发病原因及发病机制已成为全球研究的热点,国内外学者多认为脑动脉瘤受血流动力学、易感基因和环境等多因素的影响。研究发现血流动力学因素在动脉瘤的发生、发展和破裂过程中发挥关键作用。血管壁剪切力、血流形式、血流速度、血流压力和动脉成角角度等因素都对脑动脉瘤的发生、发展和破裂起重要作用。本文通过回顾相关血流动力学文献并结合本课题组的研究结果,论述血流动力学因素在脑动脉瘤中的重要作用。

关键词: 脑动脉瘤;血流动力学;血管壁剪切力

脑动脉瘤(Cerebral aneurysm, CA)是由于局部血管异常改变产生的脑血管瘤样突起。据统计,动脉瘤破裂发病率为3.6%~6%,平均破裂率占脑动脉瘤人群的1.4%,在自发性蛛网膜下腔出血中约有2/3是由CA的破裂造成的^[1-3]。近来研究表明,血流动力学因素在脑动脉瘤形成、发展和破裂过程中的作用十分重要,并得到大量的基础与临床研究证实^[4-5]。现参阅国内外脑动脉瘤血流动力学相关文献,进一步论述血流动力学因素在脑动脉瘤发生、发展和破裂过程中的作用,并为动脉瘤栓塞治疗决策提供理论和实验依据。

1 血管壁剪切力在动脉瘤发生、发展中的作用

血流冲击动脉管壁能产生3种生理应力^[6],分别为血管壁剪切力(wall shear stress, WSS)、压力、机械性伸缩力,其中血管壁剪切力是因血液与血管壁表面相互摩擦而产生的,是诱发动脉瘤发生、发展和破裂的重要因素之一。目前观点倾向于以WSS作用为主的3种生理应力共同作用使动脉分叉处顶端内层损害和中层缺损增加^[7],WSS通过血液撞击血管内皮细胞产生较强的生物学效应,由于还受血液流速的影响,表现为WSS随血液流速的增加而升高,当剪切力升高到一定程度时动脉壁即可发生损伤撕裂,因此WSS可能是导致动脉壁撕裂的主要因素。但Matthews等^[8]认为这种生物学效应是3种生理应力综合作用于内皮细胞的结果,并使血流动力学在分子生物学水平及生物学性

状上发生改变。动脉瘤最高WSS部位为动脉瘤瘤颈或接近瘤颈处,这促进了瘤壁细胞分裂生长及内皮细胞分子生物学表达水平及活性改变,而瘤内的涡流运动则增大了瘤壁面剪切力,影响动脉瘤的形成、生长。Fukuda等^[9]认为高WSS促使敏感血管内皮细胞活化,内皮细胞活化后能产生大量具有保护作用的一氧化氮来调节脑血管扩张以对抗血管壁高剪切力。经过动物实验也证实动脉瘤颈部诱生型一氧化氮合酶含量异常升高,且诱生型一氧化氮合酶的表达水平及活性水平与脑动脉瘤的发生率呈正比,因此可以利用诱生型一氧化氮合酶抑制剂降低WSS,改善动脉瘤的早期病理生理变化和降低动脉瘤的发生风险。血管内膜垫和血管内膜凹陷很可能是动脉瘤早期形成具有特征性的病理形态学改变,通过二维及三维数值模拟脑动脉分叉处的血流动力学参数后发现,动脉分叉处剪切力强度和梯度均比其他部位更高,推断这一现象可能与动脉分叉处形成血管内膜垫和内膜凹陷相关。本课题组也在临床观察得出动脉分叉隆突处动脉瘤发生率最高,可能是因为动脉分叉远侧隆突处为血流冲击的作用点,且动脉分叉之间的角度与分叉部远端血管壁受到的冲击力呈正比,经过动物实验和三维数值模拟得出最大WSS在接近瘤颈处而不是瘤顶,且最大WSS是非弯曲载瘤动脉平均WSS的4倍,而动脉瘤处平均WSS却明显低于血管区,与Cebal等得出的结论一致^[10-11]。因此,WSS可能

基金项目: 课题受国家自然科学基金(编号:30901557);北京市高层次人才(编号:2011-3-036);北京市科技新星计划(编号:2007A043);北京天坛医院学科骨干课题(编号:DLB2011-09)四个项目资助

收稿日期: 2012-07-18; **修回日期:** 2012-09-15

作者简介: 彭汤明(1985-),男,在读硕士研究生,主要研究方向:脑血管病的介入治疗。

通讯作者: 刘爱华(1974-),男,博士,副教授,副主任医师,主要研究方向:脑血管病的介入治疗。

是导致动脉瘤壁退行性变而促进动脉瘤发生、发展和破裂的重要因素。

2 血流形式在动脉瘤发生、发展中的作用

动脉瘤腔内的血流如何流动仍颇具争议。动脉瘤的出现使得脉管内血流形式发生严重紊乱,因此,动脉瘤内的血流运动形式变得更加复杂,实际上,血流在脑动脉瘤腔内的流动形式可能为介于层流与湍流之间的中介模式,这种模式能使瘤壁易于疲劳、诱导流体共振,并作用于瘤壁薄弱处使其破裂率增加。但血流形式对已形成的动脉瘤影响较小,且与动脉瘤发展和破裂之间的因果关系还未得到确定^[12]。Ferguson 等证实,囊状动脉瘤模型产生湍流时的流速不到无囊状动脉瘤模型产生湍流流速的一半,提示囊状动脉瘤内湍流发生率明显增高。脉管内的血流动力学随动脉瘤的发生而改变,血流首先进入瘤颈远端,直接冲击瘤体外侧壁,然后以较慢的速度沿瘤体内壁形成涡流,最后涡流沿着瘤体外侧经瘤颈近端流出^[13],在动脉分叉处,涡流还与动脉分叉处夹角呈正相关,且血流直接冲击作用点为动脉分叉隆突处,因此动脉分叉隆突处囊状动脉瘤的发生风险高。在涡流形成之前,动脉瘤颈远端及对应的瘤壁受到的 WSS 最大,在动脉瘤形成之后,因血流流速明显缓慢而显著减小。动脉瘤内的血流形式还与动脉瘤发生的位置、大小和形状等因素相关,对于侧方动脉瘤,血流形式主要由瘤颈和瘤体的大小决定;对于顶端和侧壁宽颈动脉瘤,瘤体内易形成快速的血流;本课题组通过临床观察也发现,大动脉瘤或者瘤体长的动脉瘤,常能见到造影剂的滞留^[14],因此证实瘤腔内易形成缓慢的血流,这种缓慢的血流使血管壁组织因缺氧及营养不足而无法及时有效清除毒性物质,最终加重血管内皮细胞的损伤。血管内皮细胞的损伤将导致内皮细胞功能紊乱,引起细胞通透屏障发生改变,重要血管活性细胞因子的分泌、释放、调节等功能紊乱,进一步引起分子生物学水平及生物学性状改变。

3 血流速度及血流压力在动脉瘤破裂中的作用

临床病例中常能见到大脑动脉环的异常发育,动脉瘤多发生在血流负担较重的一侧动脉上,当一侧大脑前动脉近端发育异常时,对侧大脑前动脉-前交通动脉(anterior cerebral artery-anterior communicating artery, ACA-ACoA)交界处动脉瘤发生风险明显增加。在 ACA-ACoA 交界处,当血流速度均一时,前交通动脉 WSS 很低,甚至接近于零;当血流

速度不均一时,前交通动脉内血流形式复杂多变,且在 ACA-ACoA 结合点出现血流停滞点和高 WSS^[15],因此,推断血流停滞点和高 WSS 是 ACA-ACoA 结合点发生动脉瘤的重要因素。Chien 等研究相同解剖位置的脑动脉瘤破裂风险后发现,多数破裂脑动脉瘤血流复杂多变,载瘤动脉及瘤内为低速血流,瘤顶和瘤颈为高速血流,且绝大部分未破裂脑动脉瘤具有相似的涡流^[16]。载瘤动脉的血流直接冲击动脉瘤可使血管弯曲处局部压力增加(231.2 ± 198.1) Pa,瘤内局部压力增加到(119.3 ± 91.2) Pa,即血流冲击区域和瘤内的压力升高幅度为血管内峰值压力的 1% ~ 2%^[17],血流冲击分叉点或者弯曲处后速度减小并进入瘤内,因此动脉瘤内受到的血流冲击力较小。然而,在整个心动周期内动脉瘤顶端的动压受血流直接冲击的改变较其他部位明显^[18],提示动压是顶端动脉瘤的破裂风险中较为重要的影响因素。因为血流速度对动压的产生影响较小,静压则构成了瘤内主要压力,瘤内的血流压力作用于瘤壁,引起壁内的血管张力,瘤壁的张力还随瘤径的增加而增加,即动脉瘤的破裂风险随瘤径的增加和瘤壁的变薄而增加。本课题组发现,对于顶端和侧方的宽颈动脉瘤,瘤体内易形成快速的血流;对侧方和顶端动脉瘤进行二维数值模拟和三维数值模拟,均认为血流速度和血流压力在动脉瘤顶端最低^[19],这种特殊的结构导致了顶部成为动脉瘤破裂的主要部位,也证明了血流速度和血流压力是动脉瘤发生和破裂的风险因素之一。

4 动脉成角角度在脑动脉瘤生长、破裂中的作用

脑动脉瘤好发于大动脉分支、分叉隆突处和动脉转弯处,动脉瘤 WSS、血流压力和血流速度等与动脉的形状及分叉夹角的关系十分密切。通过对前交通动脉瘤的发病机理的研究发现,前交通动脉瘤的发生不仅与 A1 血管优势征(大脑前动脉水平段优势血流征)相关,还与外侧夹角(A1-A2 段夹角)密切相关,而且动脉瘤弯曲血管及分叉处顶端对中央血流的冲击力的敏感性和产生的剪切力比近端主干非弯曲血管及远端分支更高^[20],因此动脉瘤在动脉分叉处的发生率更高。动脉瘤动脉分叉处夹角能使体内血流流动的能耗降低,Murray 等^[21]也提出了最小能耗最优化原则:即血流流速 f 与脉管内径 r 之间的关系可通过公式 $f = km$ 来表达,其中 k 为常量,受血管、血液形变及血液黏性

等因素影响; n 为动脉分叉处血流分流量的间接测量值。动脉之间最佳夹角能使体内血流流动能耗最低,如果两条分支动脉以不同夹角(夹角1、夹角2)从同一条动脉分出,当动脉分叉处之间夹角明显偏离最佳夹角时,此处管壁受到的血流冲击力就更强,但是,根据理论计算得出的夹角与实际观测夹角之间可以不同,分别研究分析全身各部位均无动脉瘤、动脉分叉处无动脉瘤但其他部位有动脉瘤和动脉分叉处有动脉瘤三类人群后得出结论,三者的最佳夹角1、最佳夹角2及理论计算所得夹角与实际测量夹角之间的差值不同,通过统计学分析得出只有实际测量夹角对评估动脉瘤的发生具有实际价值^[22]。动脉瘤的发生风险也与动脉分支前源动脉和动脉分支夹角成比例关系,对动脉小分支而言,源动脉和动脉分支夹角越大,风险越大;但对动脉大分支而言,当源动脉与动脉分支夹角在中间 $1/3$ ($48^\circ \sim 60^\circ$) 时,夹角越大,动脉瘤发生风险越小,当夹角在高段 $1/3$ ($61^\circ \sim 115^\circ$) 时,夹角越大,动脉瘤发生风险越大。

脑动脉瘤严重危害着人类的健康,形成机制十分复杂,国内外学者尚未能对其形成机制达成共识,但大量的临床研究、理论模型和动物实验均提示血流动力学各因素综合作用可能是动脉瘤形成的重要条件。随着脑动脉瘤的血流动力学研究日益深入,特别是基于影像数据的三维脑动脉瘤血流动力学的实验数值模拟,揭示了脑动脉瘤的普遍血流特性,也提示了血流动力学因素在脑动脉瘤发生、发展、破裂中的重要作用。但是,目前的研究仅着眼于概括性研究血流动力学多参数联合作用与动物实验模拟,而不能从根本上阐述血流动力学各参数在动脉瘤发生、发展及破裂过程中的病理生理学机制,引起的分子生物学水平改变、组织及免疫化学改变、细胞超微机构及功能改变,特别是在动脉瘤形成和破裂过程中血流动力学机械效应如何转换为生物学效应,因此,将脑动脉瘤血流动力学的三维数值模拟、血流动力学和分子生物学水平三者联合将作为当前脑动脉瘤形成机制的研究新热点。

参 考 文 献

- [1] Liu XM, Gabriel J, Rinkel E. Aneurysmal and clinical characteristics as risk factors for intracerebral haematoma from aneurysmal rupture. *Neurol*, 2011, 258(5): 862-865.
- [2] Pierot L, Spelle L, Vitry F, et al. Similar safety in centers with low and high volumes of endovascular treatments for unruptured intracranial aneurysms evaluation of the analysis of treatment by endovascular approach of nonruptured aneurysms study. *Am J Neuroradiology*, 2010, 31(6): 1010-1014.
- [3] Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M et al. Unruptured intracranial aneurysms incidence of rupture and risk factors. *Stroke*, 2009, 40(1): 313-316.
- [4] Nixon AM, Gunel M, Sumpio BE. The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease. *Neurosurgery*, 2010, 112(6): 1240-1253.
- [5] Szafranski K. Analysis of hemodynamics of intracranial saccular aneurysms. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007, 2007: 2859-2862.
- [6] Baek H, Jayaraman MV, Richardson PD et al. Flow instability and wall shear stress variation in intracranial aneurysms. *J R Soc Interface* 2010 7(6): 967-988.
- [7] Wang M, Zhang L. Vascular Factors and Hemodynamic Factors on Intracranial Aneurysm Formation and its Mechanisms. *Medical Recapitulation*, 2011, 17(2): 186-188.
- [8] Matthews BD, Overby DR, Mannix R, et al. Cellular adaptation to mechanical stress: role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels. *Journal of Cell Science*, 2006, 119(3): 508-518.
- [9] Zeng Z, Kallmes DF, Durka MJ, et al. Hemodynamics and Anatomy of Elastase-Induced Rabbit Aneurysm Models: Similarity to Human Cerebral Aneurysms? *Am J Neuroradiology*, 2011, 32(3): 595-601.
- [10] Cheng J, Huang QH. Establishment of rabbit-specific numerical model of intracranial aneurysm and analysis of hemodynamics. *Chin J Minim Invasive Neurosurg*, 2011, 16(2): 85-89.
- [11] Cebal JR, Mut F, Weir F, et al. Association of Hemodynamic Characteristics and Cerebral Aneurysm Rupture. *Am J Neuroradiology*, 2011, 32(2): 264-270.
- [12] Karmonik C, Grossman RG, Grossman RG, et al. Intra-aneurysmal flow patterns and wall shear stresses calculated with computational flow dynamics in an anterior communicating artery aneurysm depend on knowledge of patient-specific inflow rates. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, 151(5): 479-485.
- [13] Cebal JR, Mut F, Weir F, et al. Quantitative Characterization of the Hemodynamic Environment in Ruptured and Unruptured Brain Aneurysms. *Am J Neuroradiology*, 2011, 32(1): 145-151.
- [14] Luo B, Yang XJ, Wang S, et al. High Shear Stress and Flow Velocity in Partially Occluded Aneurysms Prone to Recanalization. *Stroke*, 2011, 42(3): 745-753.
- [15] Jiang HQ, Song DL, Ni W, et al. Relative Analysis of Intracranial Aneurysms and Hemodynamic Change. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2011, 19(2): 116-120.
- [16] Chien A, Tateshima S, Sayre J, et al. Patient specific hemodynamic analysis of small internal carotid artery-ophthalmic artery

an eurysms. Surg Neuro l, 2009, 72(5): 444-450 .

- [17] Xu BN, Wang FY, Liu L, et al . Hemodynamics model of fluid-solid interaction in internal carotid artery aneurysms . Neurosury , 2011 , 34(1) : 39-47.
- [18] Rohde S, Lahmann K, Beck J, et al. Fourier analysis of intracranial aneurysms; towards an objective and quantitative evaluation of the shape of aneurysms. Neuroradiology 2005 , 47 (2) : 121-126.
- [19] Mu SQ, Yang XJ, Zhang Y, et al. Three-dimensional numerical simulation and hemodynamic analysis of intracranial longitypical aneurysms. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009, 10; 89 (5) : 310-

313.

- [20] Woowon, Kyehan R. Hemodynamics of Cerebral Aneurysms; Computational Analyses of AneurysmProgress and Treatment. Comput Math Methods Med, 2012, 2: 782-801.
- [21] James G, Joe T. Perfusion systems that minimize vascular volume fraction in engineered tissues. Biomicrofluidics, 2011, 5 (2) : 2201-2212.
- [22] Ingebrigtsen T, Morgan MK, Faulder K, et al . Bifurcation geometry and the presence of cerebral aneurysms. J Neurosurg, 2004, 101(1): 108-113 .

动脉瘤模型的研究现状

周加浩 综述 方兴根 徐善水 审校

皖南医学院附属弋矶山医院神经外科,安徽省芜湖市 241001

摘 要:为了探讨动脉瘤的病因以及研究新的栓塞材料,必须建立可靠的动脉瘤模型。动脉瘤模型的建立方法很多,有病因诱导法、血管移植法、动脉局部结构破坏法、弹性蛋白酶诱导法等。除了传统的梭形和囊形,近年亦出现了巨大、复杂以及分叉部的动脉瘤模型,且在形态、血流动力学以及组织学特征上更趋于人类自然发生的动脉瘤。本文回顾各种动脉瘤模型的建立方法,并阐明各种模型的优缺点及应用进展。

关键词:动脉瘤;模型;动物

颅内动脉瘤是颅内动脉管腔局部的异常扩张,颅内动脉瘤破裂是自发性蛛网膜下腔出血最主要的原因,致死率和致残率高^[1],其破裂出血的发病率在脑血管疾病中占第三位,仅次于脑血栓形成和高血压脑出血。由于组织标本采取困难,颅内动脉瘤的基因研究受到限制,其发生的病理生理机制仍不是很明确。因此,建立可靠的动脉瘤模型对于研究颅内动脉瘤病因、病理生理以及治疗都具有重要意义。现就近年来动脉瘤模型的研究进展做一综述。

1 病因诱导法

早在 1972 年 Ferguson^[2]通过实验研究提出血流动力学所产生的搏动力、压力和切应力导致动脉内弹力层退行性变是颅内动脉瘤产生的主要原因。2010 年, Metaxa 等^[3]结扎兔双侧颈总动脉,结果显示所有基底动脉顶端分叉部内弹力膜均缺失,认为基底动脉顶端破坏性改变的程度与血流动力学损

伤的强度有关。在此研究的基础上, Kolega 等^[4]在第 2 天和第 5 天取下基底动脉末端组织行免疫组织化学和定量 PCR 检测,发现血流增加后的第 2 天,受高管壁切应力和压力梯度的基底动脉顶端分叉处内弹力层缺失,并且证实内弹力层缺失与局部细胞凋亡和 MMP-2 及 MMP-9 的高表达有关。另外,有少量的炎症细胞散在分布于分叉部的血管外膜,而不是集中于内弹力层缺失和基质金属蛋白酶表达的部位。从而认为在高血流动力学作用下,动脉管壁发生的破坏性重塑来源于内在的血管壁细胞,而不是因为炎症细胞浸润。

这一方法制作的模型不损伤动脉结构,是血流动力学改变诱发的“真正”的动脉瘤模型,证实高血流动力学、高血压、代谢在动脉瘤形成过程中起着重要作用。但是,此类模型也存在很多不足,动脉瘤出现的位置和频率存在不确定性,大小、外形

收稿日期:2012-09-10;修回日期:2012-10-22

作者简介:周加浩(1987-),男,在读硕士研究生,主要从事脑血管病的基础与临床研究。

通讯作者:徐善水(1966-),男,主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事脑血管病的基础与临床研究。