

• 综述 •

壁面切应力和颅内动脉瘤复杂的相互关系

袁金龙 综述 徐善水 李真保 方兴根 审校
皖南医学院弋矶山医院神经外科,安徽 芜湖 241001

摘要: 颅内动脉瘤是动脉壁的病理性突出。以影像学为基础的计算机流体力学 (computational fluid dynamics, CFD) 已经预示着血液动力学和颅内动脉瘤破裂的关系。高壁面切应力 (wall shear stress, WSS) 导致颅内动脉瘤的产生。高或者低 WSS 都能导致动脉瘤的生长和破裂。低 WSS 会启动炎症细胞介质通路, 导致大的、厚壁动脉瘤的生长以及破裂, 而高 WSS 以及正壁面切应力梯度会触发壁细胞介质通路, 导致小的薄壁透明型动脉瘤的生长和破裂。

关键词: 颅内动脉瘤; 计算机流体力学; 血液动力学; 壁面切应力

血流动力学因素在颅内动脉瘤的发生、生长以及破裂过程中起重要作用^[1-6]。近年来, 基于影像基础的计算机流体力学 (computational fluid dynamics CFD) 的研究, 使直观分析血液动力学成为可能, 并已经提示了血液动力学与动脉瘤生长和破裂之间的关系^[2,6]。WSS 是血液在血管内流动时作用于血管表面的摩擦力, 是血管对血液动力学因素反应的起动力点。高 WSS 导致颅内动脉瘤的产生。高或者低 WSS 都能导致动脉瘤的生长和破裂。本综述旨在阐述动脉瘤的发生、生长、破裂和 WSS 之间的相互联系。

1 WSS 与颅内动脉瘤的形成、生长以及破裂之间的关系

颅内动脉瘤是内弹力层的缺失, 中层的变薄和细胞外基质降解导致局部血管的突出^[7]。在形态上, 既可表现为梭形也可表现为囊性。在实际临床工作中, 超过 80% 的动脉瘤都是囊性的, 本文只讨论此种类型^[8,9]。

囊性动脉瘤的自然过程包括三个阶段: 产生、生长、稳定或者破裂。颅内动脉瘤产生是血管壁和血液流动的相互作用的结果^[10]。无论是颅内血管仅仅由外膜和血管周围组织支持, 缺乏外弹性层、中膜弹力蛋白, 还是颅内血管在分叉部顶点呈现出结构上的不规则, 都会导致上述位置容易受血液流动的影响, 产生内弹力层的损伤和动脉瘤的形

成^[11]。血液动力学的参数有很多, 其中被认为与动脉瘤发生、生长和破裂关系最密切的是 WSS。

1.1 WSS 和动脉瘤形成的关系

最近, 动物模型的研究证明了血液动力学在动脉瘤发生阶段中的重要性^[12-17]。在颅内动脉分岔处冲击点附近, 加速的血液流动产生高 WSS 和正 WSS 梯度的微环境^[1,16]。当高 WSS 和正 WSS 梯度超过一定的阈值时, 异常高的 WSS 经过内皮细胞的动力传导, 触动生物化学的级联反应, 导致壁细胞局部启动和金属基质蛋白酶 2 和 9 的产生 (MMP-2 和 MMP-9) 以及内弹力层的损伤和凋亡, 这些都有助于中层的变薄和凸起的产生^[1,12]。在一个仅由血液动力学影响动脉瘤发生的模型中, Metaxal 等^[1] 研究提示高 WSS 和正 WSS 梯度超过一定的阈值时能导致内弹力层缺失, 中层变薄和凸起形成, 而这些都是动脉瘤发生的先兆^[1,12,15]。在血液动力学触发的动脉损伤之前, 各种后天 (吸烟或者高血压) 和遗传 (多囊肾病) 危险因素让脑血管变脆弱, 降低了脑血管对血液流动的耐受能力以及适应能力, 使动脉瘤更容易形成。

1.2 WSS 和动脉瘤的生长与破裂关系

尽管 WSS 与动脉瘤的形成关系相对统一, 但 WSS 与动脉瘤生长甚至最后破裂的关系仍然存在较大的分歧。主要有两种观点: 高 WSS 能导致动脉瘤生长和破裂; 低 WSS 能导致动脉瘤生长和破

收稿日期: 2015-09-23; 修回日期: 2015-12-30

作者简介: 袁金龙 (1986-) 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管疾病基础与临床研究。

通讯作者: 徐善水 (1958-) 男, 主任医师, 学士学位, 主要从事脑血管疾病基础与临床研究。

裂。

1.2.1 高 WSS 与动脉瘤生长和破裂的关系 Cerebral 等学者认为高 WSS 与动脉瘤生长、破裂相关^[5,16,18-21]；因为持续高的 WSS 可导致内皮损伤、内弹力层断裂,并促发血管重塑和退行性变。高 WSS 通过内皮细胞的传导,引起壁细胞产生过多的一氧化氮(NO)和基质金属蛋白酶(MMP-2, MMP-9),并进一步导致管壁内弹力层的损伤和平滑肌细胞的凋亡,引起局部血管张力病理性降低。这一结果使血压和 WSS 的平衡打破,诱使血管发生扩张以恢复原有的平衡,并最终形成病理性扩张。作为一种适应性变化,内弹力层的降解产生对血管扩张的允许作用使得局部的切应力下降。内皮细胞对切应力发生生物应答的基线区间为 1.5 - 2 Pa。数值模拟研究发现,在动脉瘤壁 WSS 的数值往往超过 2 Pa。Feng 等^[22]的数值研究模拟了动脉瘤发生、发展过程中病变区域的 WSS 变化,发现新出现的高 WSS 区与动脉壁结构的变形相关,二者构成恶性循环导致动脉瘤生长。这种恶性循环的最终结果就是动脉瘤破裂。

1.2.2 低 WSS 与动脉瘤生长和破裂的关系 但目前更多学者支持低 WSS 与动脉瘤的生长和破裂有关。低 WSS (<0.4 Pa) 可导致动脉粥样硬化性炎症浸润^[23-25]和瘤壁的破坏并最终导致动脉瘤破裂。Shojima 等^[5]研究了 20 例大脑中动脉瘤病例,发现最大 WSS 的部位是在接近瘤颈处,而不是在瘤顶或者小泡处,最大 WSS 的值为血管部位平均 WSS 值的 4 倍。动脉瘤处平均 WSS 值明显低于血管区,而破裂动脉瘤瘤顶的 WSS 更是显著降低,因此认为低 WSS 可能会导致瘤壁退行性变而促进动脉瘤生长和破裂。Miura 等通过 106 例特异性 MCA 动脉瘤模型的研究,发现低 WSS 是大脑中动脉动脉瘤破裂的独立危险因素^[26]。低 WSS 导致动脉瘤生长和破裂的主要原因是低 WSS 易导致内皮细胞的炎症反应。血液流动在瘤囊内形成一个回流后,血液流动将转化为低和振动的 WSS。如果有两个或多个涡流时,这种情况会加剧。低的振荡的 WSS 会触发内皮细胞的炎症反应,产生活性氧和上调表面粘附分子和细胞因子的表达。这样“粘性”和“渗漏”的内皮细胞,加上延长的血液滞留时间,能促进白细胞迁移到血管壁。炎症细胞的浸润使内皮细胞产生大量的基质金属蛋白酶导致细胞外基质的降解,导致血管壁的重建,促进动脉瘤的生长

和破裂^[7]。更进一步说,这种“不稳定的流动”的环境同样会促进动脉粥样硬化斑块的形成,加剧炎症细胞的效应。当动脉瘤内有血栓形成时,炎症细胞介导细胞外基质降解变得更加明显。血栓将进一步被巨噬细胞和嗜中性粒细胞包围,促进蛋白酶、活性氧和氧化低密度脂蛋白产生,这些都能促进动脉瘤的生长或者破裂。

1.2.3 高或低 WSS 与不同类型动脉瘤的生长和破裂的关系 Meng 等^[28]的观点认为无论高 WSS 还是低 WSS 都可能和动脉瘤的生长和破裂有关,但其作用机制、中介细胞、以及在不同类型动脉瘤的意义各不相同。他们提出高 WSS 通过壁细胞通路(mural-cell-mediated pathway)与小型的、薄壁动脉瘤的生长和破裂相关,比如在囊性动脉瘤中,动脉瘤的远侧壁长期处于高壁面切应力的状态,可能通过血管壁的破坏性重建导致动脉瘤生长^[5,27]；而低 WSS 通过炎症细胞通路(inflammatory-cell-mediated pathway)与大型的、厚壁粥样硬化型动脉瘤的生长和破裂相关,比如在动脉硬化性动脉瘤或部分梭形动脉瘤中可能通过诱发瘤壁的炎症反应导致动脉瘤壁的薄弱甚至破裂。当动脉瘤的几何形态发生改变时也会从一个路径转化为另一个路径。其它一些动脉瘤,两种通路可能同时主导着瘤囊的不同部分。上述两种路径都能体现不同空间或不同时间动脉瘤和 WSS 相互关系的复杂性。

2 问题与展望

为了获得对颅内动脉瘤和 WSS 更全面的理解并制定更可靠的风险预测模型,我们希望进行大型、多中心、全球性的研究。未来,我们可能需要更好的分类动脉瘤的标准(例如根据动脉瘤的大小、位置、亚型、患者人群分类),而不是把他们杂糅成一团。小动脉瘤的数据分析将会产生一组和大动脉瘤不同的预测参数。所以,先将颅内动脉瘤进行分类,能帮助我们更好地管理和治疗颅内动脉瘤。目前动脉瘤动物模型获得了动脉瘤形成早期阶段一些血流动力学的生物效应,但缺乏动脉瘤生长和破裂的相关资料^[13,16]。因此,改进动物模型来阐明 WSS 驱使动脉瘤的生长和破裂是必要的。

基于特异性病例的 CFD 研究必须辅之以血流动力学的生物机理的研究。这两种方法是相辅相成的。同时,基于动物模型的机理研究有助于分析和解释特定病人的 CFD 研究结果。我们期待医师、工程师和科学家们共同努力来更好地了解 WSS

和动脉瘤的发生、生长和破裂关系,这将更好地指导我们对颅内动脉瘤风险预测和管理。

参 考 文 献

- [1] Metaxa E, Tremmel M, Natarajan SK, et al. Characterization of critical hemodynamics contributing to aneurysmal remodeling at the basilar terminus in a rabbit model. *Stroke*, 2010, 41(8): 1774-1782.
- [2] Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*, 2011, 42(1): 144-152.
- [3] Cebal JR, Mut F, Weir J, et al. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32(1): 145-151.
- [4] Jou LD, Lee DH, Morsi H, et al. Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery. *Am J Neuroradiol*, 2008, 29(9): 1761-1767.
- [5] Shojima M, Oshima M, Takagi K, et al. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*, 2004, 35(11): 2500-2505.
- [6] Boussel L, Rayz V, McCulloch C, et al. Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. *Stroke*, 2008, 39(11): 2997-3002.
- [7] Frosen J, Tulamo R, Paetau A, et al. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(6): 773-786.
- [8] Findlay JM, Hao C, Emery D. Non-atherosclerotic fusiform cerebral aneurysms. *Can J Neurol Sci*, 2002, 29(1): 41-48.
- [9] Park SH, Yim MB, Lee CY, et al. Intracranial fusiform aneurysms: it's pathogenesis, clinical characteristics and managements. *J Korean Neurosurg Soc*, 2008, 44(3): 116-123.
- [10] Cebal JR, Duan X, Chung BJ, et al. Wall Mechanical Properties and Hemodynamics of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Am J Neuroradiol*, 2015, 36(9): 1695-1703.
- [11] Steiger HJ. Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysms. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1990, 48: 1-57.
- [12] Kolega J, Gao L, Mandelbaum M, et al. Cellular and molecular responses of the basilar terminus to hemodynamics during intracranial aneurysm initiation in a rabbit model. *J Vasc Res*, 2011, 48(5): 429-442.
- [13] Aoki T, Kataoka H, Morimoto M, et al. Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. *Stroke*, 2007, 38(1): 162-169.
- [14] Hashimoto N, Handa H, Nagata I, et al. Animal model of cerebral aneurysms: pathology and pathogenesis of induced cerebral aneurysms in rats. *Neurol Res*, 1984, 6(1-2): 33-40.
- [15] Meng H, Metaxa E, Gao L, et al. Progressive aneurysm development following hemodynamic insult. *J Neurosurg*, 2011, 114(4): 1095-1103.
- [16] Meng H, Wang Z, Hoi Y, et al. Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke*, 2007, 38(6): 1924-1931.
- [17] Cai J, He C, Yuan F, et al. A novel haemodynamic cerebral aneurysm model of rats with normal blood pressure. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(1): 135-138.
- [18] Cebal JR, Castro MA, Burgess JE, et al. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *Am J Neuroradiol*, 2005, 26(10): 2550-2559.
- [19] Dolan JM, Kolega J, Meng H. High wall shear stress and spatial gradients in vascular pathology: a review. *Ann Biomed Eng*, 2013, 41(7): 1411-1427.
- [20] Cebal JR, Castro MA, Appanaboyina S, et al. Efficient pipeline for image-based patient-specific analysis of cerebral aneurysm hemodynamics: technique and sensitivity. *IEEE Trans Med Imaging*, 2005, 24(4): 457-467.
- [21] Liou TM, Liou SN, Chu KL. Intra-aneurysmal flow with helix and mesh stent placement across side-wall aneurysm pore of a straight parent vessel. *J Biomech Eng*, 2004, 126(1): 36-43.
- [22] Feng Y, Wada S, Tsubota K, et al. The application of computer simulation in the genesis and development of intracranial aneurysms. *Technol Health Care*, 2005, 13(4): 281-291.
- [23] Xu J, Yu Y, Wu X, et al. Morphological and hemodynamic analysis of mirror posterior communicating artery aneurysms. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55413.
- [24] Jing L, Fan J, Wang Y, et al. Morphologic and Hemodynamic Analysis in the Patients with Multiple Intracranial Aneurysms: Ruptured versus Unruptured. *PLoS One*, 2015, 10(7): e132494.
- [25] Duan G, Lv N, Yin J, et al. Morphological and hemodynamic analysis of posterior communicating artery aneurysms prone to rupture: a matched case-control study. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(1): 47-51.
- [26] Miura Y, Ishida F, Umeda Y, et al. Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*, 2013, 44(2): 519-521.

- [27] Hashimoto T, Meng H, Young W L. Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. *Neurol Res*, 2006, 28(4): 372-380.
- [28] Meng H, Tutino VM, Xiang J, et al. High WSS or low

WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *Am J Neuroradiol*, 2014, 35(7): 1254-1262.

颈内动脉眼动脉段动脉瘤血管内治疗进展

王昆 综述 李真保 审校
皖南医学院,安徽 芜湖 241000

摘要: 目前对于脑动脉瘤的介入治疗进展迅速,但颈内动脉眼动脉段动脉瘤的治疗仍是目前的治疗难点之一。本文就介入治疗颈内动脉眼动脉段动脉瘤的技术现状与进展进行综述。

关键词: 颈内动脉眼动脉段动脉瘤;介入治疗

颈内动脉眼动脉段动脉瘤(ophthalmic segment aneurysms of internal carotid artery, OSAs-ICA)是起于远侧硬膜环,止于后交通动脉起点的近侧的动脉瘤,占颅内动脉瘤的0.47%~9.26%,其瘤体形态常不规则,多表现为小瘤囊、宽瘤颈^[1]。该段动脉瘤周围结构多,毗邻解剖关系复杂,围绕着较多骨性结构,也是颅底穿行神经最多、最复杂的区域之一,开颅夹闭手术并发症相对较高^[2]。近年来,介入技术渐趋成熟,已成为OSAs-ICA的重要治疗方法。本文通过文献复习,对当前OSAs-ICA介入治疗的现状和进展综述如下。

1 单纯弹簧圈栓塞治疗

单纯弹簧圈栓塞主要用于形态为小瘤囊或动脉瘤颈<4 mm,瘤体:瘤颈>1.5的OSAs-ICA。弹簧圈闭塞动脉瘤的主要原理有两方面:一是利用弹簧圈填塞动脉瘤腔;二是解脱后诱发血栓形成。Durst等^[3]报道血管内介入治疗65例OSAs-ICA患者,其中52.8%患者使用单纯弹簧圈栓塞治疗,其余病人选用球囊、支架等辅助弹簧圈技术,术后动脉瘤总体完全闭塞率55%,病死率为0,术后16例复发,1例病例出现急性脑梗塞合并脑积水,2例血栓急性脑梗死,复发病例多单纯行弹簧圈栓塞治

疗。弹簧圈栓塞动脉瘤常见的并发症有术中动脉瘤破裂、瘤颈残留、动脉瘤复发等。分析并发症出现的原因:①弹簧圈本身材质致栓塞的致密度不够。②OSAs-ICA载瘤动脉常较迂曲,瘤壁较薄,瘤颈较宽,载瘤动脉直径较细。

1.1 3D 弹簧圈栓塞

由于OSAs-ICA大多瘤颈较宽,单纯的弹簧圈栓塞往往达不到理想的效果。随着弹簧圈的广泛使用,人们逐渐研究出相应的技术手段使弹簧圈栓塞更加致密。3D弹簧圈具有二级螺旋结构,第一枚弹簧圈释放时,能紧贴着OSAs-ICA瘤壁缠绕,形成一个“篮状框架”,使随后填入的弹簧圈可在瘤颈部被框住聚合,一则达到类似于瘤颈“塑形”的目的,使瘤颈逐步“缩窄”;二则对后续填入的弹簧圈起到支撑阻挡的作用,降低了弹簧圈跑圈溢出的风险,最大限度地致密填塞OSAs-ICA^[4]。

1.2 Penumbra 400 弹簧圈

近年来不仅弹簧圈的使用技术不断革新,一些新型材料的弹簧圈也不断问世。Penumbra 400弹簧圈便是其中一种,其具有较大的外径和良好的拉伸性能。它可以提供400%的有效填塞空间,可获得更高的填塞密度。德国慕尼黑一家临床研究机构选

收稿日期:2015-11-17;修回日期:2016-01-25

作者简介:王昆(1987-),男,在读硕士研究生,主要从事脑血管疾病基础与临床研究。

通讯作者:李真保,Email: lizhenbao-86@163.com。