

颅内动脉瘤形态对血流动力学的影响及破裂风险研究

裘天仑

【摘要】目的 探讨颅内动脉瘤形态对血流动力学的影响,分析动脉瘤破裂的血流动力学机制和相应的病理表现。**方法** 使用计算流体力学软件比较 71 个动脉瘤中破裂与未破裂动脉瘤的壁面剪应力(WSS)及其与载瘤动脉的比值,以及窄颈动脉瘤和宽颈动脉瘤中破裂和未破裂动脉瘤的 WSS,并对处于不同 WSS 的动脉瘤壁作病理学分析。**结果** 破裂动脉瘤相对于未破裂动脉瘤有更大的低 WSS 区域(LSA)($P<0.05$),更小的平均 WSS(MWSS)比值($P<0.05$)。在宽颈动脉瘤中破裂动脉瘤比未破裂动脉瘤有更大的最高 WSS(HWSS)比值($P<0.05$);在窄颈动脉瘤中破裂动脉瘤比未破裂动脉瘤有更大的 LSA($P<0.05$),更小的 MWSS 比值($P<0.05$)。高、低 WSS 的动脉瘤壁有不同的病理学表现。**结论** 相对于单纯计算 WSS 的大小,WSS 比值是一个更可靠的破裂指标。不同结构动脉瘤破裂的血流动力学原因不一致:宽颈动脉瘤中 HWSS 是导致动脉瘤破裂的原因;窄颈动脉瘤中低 WSS 是动脉瘤破裂的指征。不同 WSS 的动脉瘤壁有不同的病理学表现。

【关键词】 颅内动脉瘤 壁面剪应力 血流动力学 计算流体力学

Effect of intracranial aneurysm morphology on wall shear stress and the risk of rupture QIU Tianlun. Department of Neurosurgery, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, China

【Abstract】Objective To examine the effect of intracranial aneurysm morphology on wall shear stress (WSS) and the risk of rupture. **Methods** Clinical data of 62 patients with intracranial aneurysm(71 aneurysms) were analyzed retrospectively. The aneurysms were divided into two categories: narrow ($n=22$) and wide-necked ($n=49$). Computational fluid dynamics was used to determine the distribution of WSS and its ratio of parent vessel, which was compared between different morphological groups and between ruptured and unruptured aneurysms. Sections of the walls of clipped aneurysms were stained with hematoxylin-eosin, observed under a microscope. **Results** Ruptured aneurysms were more likely to have a greater LSA ($P<0.05$) and smaller mean aneurysm-parent WSS ratio ($P<0.05$) than unruptured aneurysms. Narrow-necked aneurysms were more likely to have a larger LSA($P<0.05$) and lower aneurysm-parent WSS ratio($P<0.05$) than wide-necked aneurysms. Ruptured aneurysms were more likely to have a greater LSA($P<0.05$) and smaller mean aneurysm-parent WSS ratio($P<0.05$) than unruptured aneurysms in narrow-necked aneurysms. In contrast ruptured aneurysms were more likely to have a greater highest aneurysm-parent WSS ratio ($P<0.05$) than unruptured aneurysms in wide-necked aneurysms. The aneurysm wall showed two different pathological changes associated with high or low WSS. **Conclusion** Aneurysm morphology can affect the distribution and magnitude of WSS on the basis of differences in blood flow. Both high and low WSS can contribute to focal wall damage and rupture through different mechanisms associated with each morphological type. The ratio between aneurysm WSS and parent artery is a more sensitive index than WSS only.

【Key words】 Intracranial aneurysm Wall shear stress Hemodynamics Computational fluid dynamics

成人颅内动脉瘤发生率为 5%~8%^[1],大部分患者没有症状。但是动脉瘤破裂导致的自发性蛛网膜下腔出血是一种高病死率、高致残率的外科急症。因此,判断动脉

瘤是否可能破裂是一个重要命题。近年来,各项研究致力于通过计算机辅助的血流动力学分析来研究动脉瘤破裂风险^[2-5]。其中壁面剪应力(WSS)是判断动脉瘤生长和破裂最重要的流体力学指标。本文主要通过分析 WSS 来判断动脉瘤破裂的发生概率,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取本院 2015 年 1 月至 2018 年 1 月收治

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.19.2019-1228

基金项目:浙江省公益性技术应用研究计划项目(2015C33267)

作者单位:312000 绍兴市人民医院神经外科

通信作者:裘天仑,E-mail:sxrqtl@163.com

的动脉瘤患者 62 例(共 71 个动脉瘤,包括破裂动脉瘤 43 个和未破裂动脉瘤 28 个),其中男 21 例,女 41 例;年龄 31~74(56.2±9.21)岁。排除患有恶性肿瘤、恶性高血压、严重的全身性疾病的患者。动脉瘤排除标准:(1)假性动脉瘤;(2)炎症性动脉瘤;(3)外伤性动脉瘤;(4)解离性动脉瘤;(5)伴发动静脉畸形的动脉瘤。

1.2 影像学检查 动脉瘤结构通过血管造影并由荷兰 Philips 公司的数字剪影三维(DSA)成像。血管造影剂持续注射 6s,旋转 180°,以 15 帧/s 拍摄;获取数据后,传入 Philips 工作站重建 DSA 图像,去除无完整动脉瘤及载瘤动脉的图像,记录动脉瘤的位置、瘤颈宽度、瘤体高度、动脉瘤高度等影像学指标。对于多发动脉瘤患者,根据动脉瘤位置及出血部位是否吻合来判断责任动脉瘤,当不能判断出血来源时则放弃该统计病例。

1.3 血流动力学分析 在 GEOMEGIC 里面修补三维模型表面的孔洞,将三维模型导入 ICEM 里面划分网格,将网格导入美国 ANSYS 软件的 Fluent15 分析动脉瘤三维模型。血液的非牛顿性对分析结果的影响并不显著。故血流设定为不可压缩的牛顿流体($\rho=1\ 060\text{kg/m}^3$,黏度 $0.4\text{mPa}\cdot\text{s}$)。控制方程为不稳定的 Navier-Stokes 方程和连续性方程。瘤壁边界条件是无滑动的刚性壁。出口边界条件设为压力出口,入口流速分布公式为: $u(t, r)=u_m(t)\frac{3n+1}{n+1}\left[1-\left(\frac{r}{a}\right)^{\frac{n+1}{n}}\right]$ 。一个周期内速度入口分布,见图 1。WSS 是血流与动脉壁的切线摩擦力。由于血流是脉动流,所以 WSS 是整个心动周期在一个节点上的集合。公式 1 为: $WSS=\frac{1}{T}\int_0^T|wss_i|dt$ 。平均 WSS(MWSS):整个动脉瘤内壁所有节点的平均值。最高 WSS(HWSS):动脉瘤内壁节点中的最高 WSS。低 WSS 区域(LSA):小于载瘤动脉 MWSS 的十分之一的区域与整个动脉瘤面积之比^[6]。载瘤动脉 MWSS(PMWSS):不超过动脉瘤颈近端和远端 1 公分距离的载瘤动脉 WSS^[7]。MWSS 比值:MWSS/PMWSS。HWSS 比值:HWSS/PMWSS。

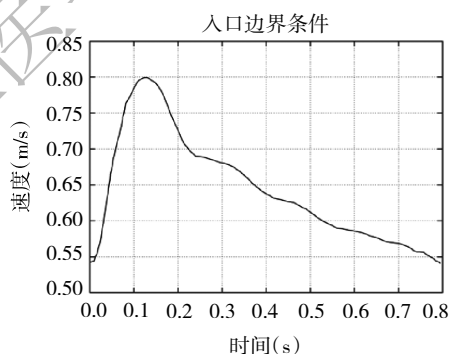


图 1 一个周期内速度入口分布

1.4 动脉瘤分组 将 71 个动脉瘤分成两组,即破裂动脉瘤组和未破裂动脉瘤组。在 DSA 上测量动脉瘤的二维参数,包括颈宽(瘤颈的最大直径)、动脉瘤高度(瘤颈中心到瘤顶的最大距离),见图 2。根据形态与血流动力学的联系分为两组,即窄颈动脉瘤(动脉瘤高度/瘤颈 ≥ 1.6)和宽颈动脉瘤(动脉瘤高度/瘤颈 <1.6 或瘤颈 $>4\text{mm}$)。为减少血流动力学对动脉瘤破裂的影响,进一步把动脉瘤分成 4 组,即破裂的窄颈动脉瘤、未破裂的窄颈动脉瘤、破裂的宽颈动脉瘤、未破裂的宽颈动脉瘤。

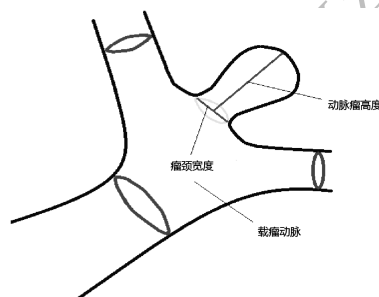


图 2 DSA 上动脉瘤二维参数的测量

1.5 统计学处理 应用 SPSS 16.0 统计软件。经 Smirnov-Kolmogorov U 检验,定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用两独立样本 t 检验;对单变量分析差异有统计学意义的参数进一步作双变量 logistic 回归分析。动脉瘤高度、动脉瘤高度/颈宽与动脉瘤血流动力学参数的相关分析采用 Spearman 相关。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 WSS 与动脉瘤破裂的关系 与破裂动脉瘤比较,未破裂动脉瘤的 LSA 更大,MWSS 比值更小,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组 MWSS、HWSS、HWSS 比值比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。进一步作双变量 logistic 回归分析,发现 LSA、MWSS 比值是动脉瘤破裂的血流动力学预测因素(均 $P<0.05$),见表 2。

2.2 动脉瘤形态与 WSS 的 Spearman 相关分析 动脉瘤高度与 MWSS($r_s=-0.321$)、LSA($r_s=-0.404$)、MWSS 比值($r_s=-0.367$)均呈负相关。动脉瘤高度/瘤颈与 MWSS($r_s=-0.467$)、LSA($r_s=-0.501$)、HWSS($r_s=-0.266$)、MWSS 比值($r_s=-0.589$)、HWSS 比值($r_s=-0.424$)均呈负相关,见表 3。

2.3 窄颈动脉瘤与宽颈动脉瘤的 WSS 比较 与宽颈动脉瘤比较,窄颈动脉瘤的 MWSS、HWSS、MWSS 比值、HWSS 比值均更小,LSA 更大,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 4。

2.4 WSS 与窄颈动脉瘤破裂的关系 在窄颈动脉瘤

表 1 破裂动脉瘤与未破裂动脉瘤的 WSS 比较

组别	n	MWSS(Pa)	LSA	HWSS(Pa)	MWSS 比值	HWSS 比值
破裂动脉瘤组	42	4.58 ± 4.73	0.210 ± 0.230	11.74 ± 8.88	0.54 ± 0.34	1.44 ± 0.58
未破裂动脉瘤组	29	5.02 ± 2.25	0.028 ± 0.029	9.36 ± 3.24	0.67 ± 0.19	1.28 ± 0.28
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

表 2 破裂动脉瘤与未破裂动脉瘤 WSS 双变量 logistic 回归分析

参数	B	S.E	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	5.386	1.646	10.709	0.001	48.872	-
LSA	-41.679	11.513	13.105	0.000	0.017	0.000~0.036
MWSS 比值	-5.045	1.79	7.942	0.005	0.006	0.000~0.215

表 3 动脉瘤形态与 WSS 的 Spearman 相关分析

项目	MWSS	LSA	HWSS	MWSS 比值	HWSS 比值
动脉瘤高度	-0.321*	-0.404*	-0.061	-0.367*	-0.073
动脉瘤高度 / 颈宽	-0.467*	-0.501*	-0.266*	-0.589*	-0.424*

注: *P<0.05

表 4 窄颈动脉瘤与宽颈动脉瘤的 WSS 比较

参数	窄颈动脉瘤(n=22)	宽颈动脉瘤(n=49)	P 值
MWSS(Pa)	2.85 ± 1.76	6.40 ± 4.52	<0.05
LSA	0.23 ± 0.25	0.05 ± 0.08	<0.05
HWSS(Pa)	8.41 ± 5.08	12.87 ± 8.25	<0.05
MWSS 比值	0.38 ± 0.21	0.78 ± 0.24	<0.05
HWSS 比值	1.10 ± 0.36	1.62 ± 0.46	<0.05

中,破裂动脉瘤较未破裂动脉瘤的 LSA 更大, MWSS 比值更小,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);而两者 MWSS、HWSS、HWSS 比值比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 5。进一步作双变量 logistic 回归分析,发现 LSA、MWSS 比值是窄颈动脉瘤破裂的血流动力学预测因素(均 $P<0.05$),见表 6。

表 5 窄颈破裂与未破裂动脉瘤 WSS 比较

参数	破裂(n=16)	未破裂(n=6)	P 值
MWSS(Pa)	2.90 ± 2.45	4.06 ± 1.37	>0.05
LSA	0.28 ± 0.25	0.04 ± 0.03	<0.05
HWSS(Pa)	8.91 ± 5.62	8.66 ± 2.54	>0.05
MWSS 比值	0.39 ± 0.25	0.59 ± 0.18	<0.05
HWSS 比值	1.22 ± 0.53	1.25 ± 0.33	>0.05

表 6 窄颈破裂与未破裂动脉瘤 WSS 比较

参数	B	S.E	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	13.301	6.042	4.846	0.028	59.764	-
LSA	-94.095	40.586	5.375	0.020	0.000	0.000~0.089
MWSS 比值	-13.163	6.042	4.846	0.045	0.000	0.000~0.746

2.5 WSS 与宽颈动脉瘤破裂的关系 在宽颈动脉瘤

中,破裂动脉瘤较未破裂动脉瘤的 HWSS、HWSS 比值更大,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 7。进一步作双变量 logistic 回归分析,发现 HWSS 比值是宽颈动脉瘤破裂的唯一血流动力学预测因素($P<0.05$),见表 8。图 3(插页)证实,在窄颈动脉瘤中破裂动脉瘤有更大的相对于载瘤动脉的 LSA,在宽颈动脉瘤中破裂动脉瘤有更大的相对于载瘤动脉的 HWSS;未破裂动脉瘤的 WSS 分布较均一,没有明显的梯度。

表 7 宽颈破裂和未破裂动脉瘤 WSS 比较

参数	破裂(n=26)	未破裂(n=23)	P 值
MWSS(Pa)	7.72 ± 6.27	5.85 ± 2.56	>0.05
LSA	0.05 ± 0.06	0.023 ± 0.030	>0.05
HWSS(Pa)	17.03 ± 11.39	9.96 ± 3.72	<0.05
MWSS 比值	0.82 ± 0.33	0.75 ± 0.17	>0.05
HWSS 比值	1.87 ± 0.43	1.29 ± 0.23	<0.05

表 8 宽颈破裂与未破裂动脉瘤 WSS 双变量 logistic 回归分析

参数	B	S.E	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	9.828	3.743	6.895	0.009	18.552	-
HWSS(Pa)	-0.036	0.087	0.168	0.682	0.965	0.814~1.144
HWSS 比值	-6.188	2.613	5.609	0.018	0.002	0.000~0.344

2.6 术中及术后病理学观察 本组 7 例动脉瘤患者行动脉瘤夹闭术,术中发现 MWSS 较高的动脉瘤壁能看到清晰的血流,菲薄的瘤壁。MWSS 较低的动脉瘤壁能看到黄白色的动脉粥样硬化斑块和血栓。术中切除的瘤壁送病理学检查,经 HE 染色并在显微镜下观察。常规病理切片发现动脉瘤有两种不同的病理类型:(1)高 WSS 的动脉瘤中可见退化的平滑肌细胞、稀疏的血管内皮细胞和不完整的内弹力膜,未见炎症反应和粥样硬化斑;(2)低 WSS 的动脉瘤中可见大量中性粒细胞、液泡化和黏液化的平滑肌细胞、大量胶原纤维和部分成纤维细胞,并有血栓形成,很少看到血管内皮细胞和内弹力膜,见图 4(插页)。

3 讨论

虽然 WSS 被认为是动脉瘤血流动力学最重要指标,但是 WSS 在动脉瘤的发生、生长和破裂过程中的作用一直是一个很难取得共识的话题。其中高还是低的

WSS 导致动脉瘤破裂是一个争议的热点,目前分为 4 种意见:(1)动脉瘤破裂与高 MWSS 有关^[8];(2)动脉瘤破裂与低 MWSS 有关^[9-11];(3)动脉瘤破裂与大的瘤内 HWSS 有关^[12-13];(4)动脉瘤破裂与 WSS 无关^[14-15]。这些截然相反的意见可能与某些因素掺杂(如年龄、动脉瘤位置、是否吸烟、高血压等)导致选择的偏向性以及血流动力学的初始设置条件等有关。但更可能是由于高和低的血流动力学与动脉瘤破裂有关,而在较小的样本下,统计的误差会导致不同的结论。

近年来动物研究发现,动脉瘤的发生与血流动力学密切相关:血流冲击点附近的高 WSS 和正向的 WSS 梯度通过血管内皮细胞的生物化学信号的传导,引起内弹力膜的丧失和中间层变薄,形成动脉瘤^[16-23]。Frosen 等^[24]认为动脉瘤的发展和破裂是动脉瘤壁和血流冲击互相作用的结果。动脉瘤在血流冲击下有同时存在的病理学变化:平滑肌细胞和胶原蛋白的增生等修复过程,平滑肌细胞以及其他细胞的凋亡过程。当两种进程平衡时,动脉瘤是稳定的;当两种进程不平衡时,动脉瘤将扩展和破裂。异常的血流动力学是打破平衡的主要原因^[24]。Meng 等^[25]提出一种假说:高和低的 WSS 都能打破血管壁病理学改变的平衡,从而引起动脉瘤的发展和破裂。当动脉在血流的冲击下 WSS 和正向 WSS 梯度达到一定阈值时,壁细胞产生基质金属蛋白酶,促使大量内弹力膜的消失和细胞的凋亡,并引起中间层的消失和动脉瘤的膨出,炎症细胞并未参与早期动脉瘤的发生、发展^[16-17,21]。当动脉瘤较大时,血流在动脉瘤停留时间较长,会引起血流的旋涡,导致低 WSS 和高振荡剪切指数;当血流在动脉瘤内形成第二个旋涡和不稳定的血流时,这种情况会加重,从而引起内皮细胞的炎症反应,管腔的渗透性增加,稀疏的血管内皮细胞和血液停留时间的延长使得白细胞侵入血管内,这种炎症反应会产生大量基质金属蛋白酶降解平滑肌细胞,并导致动脉瘤壁的粥样硬化,打破动脉瘤壁的修复和损害的平衡,最终导致动脉瘤破裂^[26-28]。

本研究发现在高 WSS 下的动脉瘤壁,可见到退化的平滑肌细胞、稀疏的血管内皮细胞和不完整的内弹力膜,未见炎症反应和粥样硬化斑。而低 WSS 的动脉瘤可见大量中性粒细胞、液泡化和黏液化的平滑肌细胞、大量胶原纤维,并有血栓形成,很少看到血管内皮细胞和内弹力膜,与上述研究基本一致。本研究还发现,MWSS 比值和 LSA 是动脉瘤破裂的危险预测因素,但是分析动脉瘤病例时显示破裂动脉瘤既有高 WSS 也有低 WSS。笔者认为动脉瘤的形态学结构影响了 WSS 的分

布和大小,造成破裂动脉瘤在 WSS 统计上的偏向性。根据动脉瘤形态结构大致分为高 WSS 和低 WSS 两种类型,可更有效地判断破裂动脉瘤与 WSS 的关系。Meng 等^[25]根据动脉瘤的大小判断 WSS 高低。笔者用动脉瘤高度、瘤体高度/瘤颈分别与各项 WSS 指标作双变量相关分析,发现动脉瘤高度与 MWSS、MWSS 比值、LSA 呈负相关;动脉瘤高度/瘤颈与 MWSS、HWSS 比值、LSA、MWSS 比值呈负相关。笔者再把动脉瘤分为窄颈动脉瘤和宽颈动脉瘤,发现两种动脉瘤的各项 WSS 指标比较差异均有统计学意义。在窄颈动脉瘤中,MWSS 比值、LSA 是动脉瘤破裂的血流动力学预测因素。而在宽颈动脉瘤中,HWSS 比值是唯一的破裂预测指标。这可能与此类动脉瘤壁平滑肌细胞和血管内皮细胞凋亡,中间层较薄而在高 WSS 的冲击下破裂有关。Yu 等^[29]认为破裂动脉瘤比未破裂动脉瘤有更大的 MWSS 和 HWSS。Malek 等^[30]认为 $WSS > 2N/m^2$ 有助于保持血管形态结构,当 $WSS < 1.5N/m^2$ 可能导致内皮细胞的凋亡、退化。从本组破裂动脉瘤的 WSS 分布图和动脉瘤破裂的统计学结果来看,高 WSS 和低 WSS 都是造成动脉瘤破裂的原因,而且在同一破裂动脉瘤中常可见高 WSS 和低 WSS 同时存在,而那些未破裂动脉瘤 WSS 常常较均匀。因此不同的动脉瘤结构可能引起动脉瘤不稳定的 WSS (高或低),并更进一步导致动脉瘤的破裂。本研究还发现,与动脉瘤破裂相关的主要是动脉瘤的 WSS 与载瘤动脉的比值,而不是 WSS。可能的解释有两个:(1)不同个体对 WSS 的耐受性不一。动脉瘤的 WSS 与载瘤动脉的比值可以消除个体差异进行标准化,使不同个体间具有可比性。(2)不同部位的动脉壁与不同的 WSS 相适应,所以厚度不一,对血流冲击的耐受性也不一。临床上常见到巨大的颈内动脉瘤,但很少见到大的前交通动脉瘤。WSS 与载瘤动脉的比值能更好地反映不同部位动脉瘤的血流与动脉瘤壁的相互作用下 WSS 对动脉瘤破裂的影响。

然而,本研究存在一定的局限性。首先,计算流体力学模拟载瘤动脉和动脉瘤是刚性壁,因为弹性壁的模拟是非常困难的^[31-32]。但是以往研究表明,动脉瘤壁在生理搏动下改变的幅度很小,动脉瘤壁可以常规作为刚性壁处理^[33]。其次,血流被认为是牛顿流体^[34]。Xiang 等^[35]认为牛顿流变学低估了血液的粘滞度,高估了血液瘀滞区域的 WSS。但是 Castro 等^[36]研究了 10 个带有子囊的动脉瘤,比较了动脉瘤与载瘤动脉的最高、最低 WSS 和 MWSS,认为牛顿与非牛顿流变学无明显区别。其他研究也表明,相比于动脉瘤和周围血管的结构,是否为牛

顿流体对血流动力学研究的影响极小^[37-39]。最后,破裂和未破裂动脉的形态可能会发生改变。但也有研究认为动脉瘤破裂后并不会塌陷而改变形态结构^[40-41]。

4 参考文献

- [1] Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, et al. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review[J]. *Stroke*, 1998, 29: 251-256. DOI:10.1161/01.str.29.1.251.
- [2] Qiu TL, Jin GL, Xing HY, et al. Association between hemodynamics, morphology, and rupture risk of intracranial aneurysms: a computational fluid modeling study[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(6): 1009-1018.
- [3] Qiu TL, Jin GL, Bao WQ, et al. Intercorrelations of morphology with hemodynamics in intracranial aneurysms in computational fluid dynamics[J]. *Neurosciences*, 2017, 22(3):205-215. DOI: 10.17712/nsj.2017.3.20160452.
- [4] Sugiyama SI, Meng H, Funamoto K, et al. Hemodynamic analysis of growing intracranial aneurysms arising from a posterior inferior cerebellar artery[J]. *World Neurosurg*, 2012, 78:462-468.
- [5] Takao H, Murayama Y, Otsuka S, et al. Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation[J]. *Stroke*, 2012, 43(5):1436-1439.
- [6] Xiang JP, Sabareesh K, Natarajan MT, et al. Hemodynamic-Morphologic Discriminants for Intracranial Aneurysm Rupture [J]. *Stroke*, 2011, 42(1): 144-152. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.592923.
- [7] Juan RC, Fernando M, Jane W, et al. Quantitative Characterization of the Hemodynamic Environment in Ruptured and Unruptured Brain Aneurysms[J]. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32(1): 145-151.
- [8] Cebal JR, Mut F, Weir J, et al. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms[J]. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32(1):145-151.
- [9] Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture[J]. *Stroke*, 2011, 42:144-152.
- [10] Lu G, Huang L, Zhang XL, et al. Influence of hemodynamic factors on rupture of intracranial aneurysms: patient-specific 3D mirror aneurysms model computational fluid dynamics simulation[J]. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32(7):1255-1261. DOI:10.3174/ajnr.A2461.
- [11] Zhang Y, Mu S, Chen J, et al. Hemodynamic analysis of intracranial aneurysms with daughter blebs[J]. *Eur Neurol*, 2011, 66: 359-367.
- [12] Castro M, Putman C, Radaelli A, et al. Hemodynamics and rupture of terminal cerebral aneurysms[J]. *Acad Radiol*, 2009, 16: 1201-1207.
- [13] Castro MA, Putman CM, Sheridan MJ, et al. Hemodynamic patterns of anterior communicating artery aneurysms: a possible association with rupture[J]. *Am J Neuroradiol*, 2009, 30(2):297-302. DOI:10.3174/ajnr.A1323.
- [14] Qian Y, Takao H, Umezumi M, et al. Risk analysis of unruptured aneurysms using computational fluid dynamics technology: preliminary results[J]. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32(10):1948-1955. DOI:10.3174/ajnr.A2655.
- [15] Goubergrits L, Schaller J, Kertzscher U, et al. Statistical wall shear stress maps of ruptured and unruptured middle cerebral artery aneurysms[J]. *J R Soc Interface*, 2012, 9:677-688.
- [16] Metaxa E, Tremmel M, Natarajan SK, et al. Characterization of critical hemodynamics contributing to aneurysmal remodeling at the basilar terminus in a rabbit model[J]. *Stroke*, 2010, 41(8): 1774-1782.
- [17] 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]. *J Vasc Res*, 2011, 48:429.
- [18] Aoki T, Kataoka H, Morimoto M, et al. Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats[J]. *Stroke*, 2007, 38(1):162-169.
- [19] Hashimoto N, Handa H, Nagata I, et al. Animal model of cerebral aneurysms: pathology and pathogenesis of induced cerebral aneurysms in rats[J]. *Neurol Res*, 1984, 6:33-40.
- [20] Meng H, Metaxa E, Gao L, et al. Progressive aneurysm development following hemodynamic insult[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114: 1095-1103.
- [21] Meng H, Wang Z, Hoi Y, et al. Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation[J]. *Stroke*, 2007, 38:1924-1931.
- [22] Cai J, He C, Yuan FL, et al. A novel haemodynamic cerebral aneurysm model of rats with normal blood pressure[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19:135-138.
- [23] Meng H, Xiang J, Liaw N. The role of hemodynamics in intracranial aneurysm initiation[J]. *Int Rev Thromb*, 2012, 7:40-57.
- [24] Frosen J, Tulamo R, Paetau A, et al. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123:773-786.
- [25] Meng H, Tutino VM, Xiang J. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis[J]. *Am J Neuroradiol*, 2014, 35 (7):1254-1262. DOI:10.3174/ajnr.A3558.
- [26] Bian C, Xu G, Wang JA, et al. Hypercholesterolaemic serum increases the permeability of endothelial cells through zonula occludens-1 with phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2009, 2009:814979.
- [27] Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts)[J]. *N Engl J Med*, 1976, 295:369-377.
- [28] Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques[J]. *J Clin Invest*, 1994, 94: 2493-2503.

(下转第 2071 页)

- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7):579-616. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.
- [7] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10):2937-2944. DOI:10.1681/ASN.2006040368
- [8] National Kidney Foundation. K /DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1) : S1-266.
- [9] 曾慧娟, 姜润生, 周梅, 等. 昆明市城区社区高血压、糖尿病患者中慢性肾脏病的流行病学调查[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(11):818-824. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.11.003.
- [10] 王建华, 郑昊林, 刘焱, 等. 社区老年人群糖代谢异常、糖尿病患病率与糖尿病控制情况及影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(9):1220. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.09.007.
- [11] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285) : 59-65. DOI: 10.1038/nature08821.
- [12] 禚立平, 徐敏, 刘瑞欣, 等. 肠道菌群与 2 型糖尿病研究现状及进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(12):1041-1044. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.12.014.
- [13] Lai L, Chen Y, Tian X, et al. Artesunate alleviates hepatic fibrosis induced by Multiple pathogenic factors and inflammation through the inhibition of LPS /TLR4 /NF- κ B signaling pathway in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 15(765): 234-241. DOI:10.1016/j.ejphar.2015.08.040.
- [14] 江育才. 2 型糖尿病患者肠道菌群及细胞因子的变化分析[J]. 中国微生物生态学杂志, 2016, 28(4):429-431. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201604014.
- [15] Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2) : 364-371. DOI: doi: 10.2337/db11-1019.
- [16] 刘莉, 叶鹏, Karbach, 等. 肠道菌群促进血管紧张素 II 诱导的高血压和血管功能障碍[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(10):927. DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2016.10.024.
- [17] 杨群芳, 刘承云, 郑华波. 肠道菌群与血管疾病相关性的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(10):931-933. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.10.003.
- [18] Karbach SH, Schönfelder T, Brandão I, et al. Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9):e003698. DOI: 10.1161/JAHA.116.003698.

(收稿日期:2019-03-26)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 2053 页)

- [29] Yu H, Li H, Liu J, et al. An approach to quantitative assessment of hemodynamic differences between unruptured and ruptured ophthalmic artery aneurysms[J]. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 2016 (13):1456-1461. DOI:10.1080/10255842.2016.1151009.
- [30] Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis[J]. *JAMA*, 1999, 282(2):2035-2042.
- [31] Torii R, Oshima M, Kobayashi T, et al. Fluid-structure interaction modelling of a patient-specific cerebral aneurysm: influence of structural modelling[J]. *Comput Mech*, 2008, 43:151-159.
- [32] Maurits NM, Loots GE, Veldman AE. The influence of vessel wall elasticity and peripheral resistance on the carotid artery flow wave form: a CFD model compared to in vivo ultrasound measurements[J]. *J Biomech*, 2007, 40(2):427-436.
- [33] Steinman DA, Milner JS, Norley CJ, et al. Image-based computational simulation of flow dynamics in a giant intracranial aneurysm [J]. *Am J Neuroradiol*, 2003, 24(4):559-566.
- [34] Fisher C, Rossmann JS. Effect of non-newtonian behavior on hemodynamics of cerebral aneurysms[J]. *J Biomech Eng*, 2009, 131(9):091004.
- [35] Xiang J, Tremmel M, Kolega J, et al. Newtonian viscosity model could overestimate wall shear stress in intracranial aneurysm domes and underestimate rupture risk[J]. *J Neurointerv Surg*, 2012, 4(5):351-357.
- [36] Castro MA, Ahumada OMC, Putman CM, et al. Unsteady wall shear stress analysis from image-based computational fluid dynamic aneurysm models under Newtonian and Casson rheological models[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2014, 52(10):827-839.
- [37] Marzo A, Singh P, Larrabide I, et al. Computational hemodynamics in cerebral aneurysms: the effects of modeled versus measured boundary conditions[J]. *Ann Biomed Eng*, 2011, 39(2): 884-896.
- [38] Steinman DA, Taylor CA. Flow imaging and computing: large artery hemodynamics[J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33(12):1704-1709.
- [39] Cebal JR, Castro MA, Appanaboyina S, et al. Efficient pipeline for image-based patient-specific analysis of cerebral aneurysm hemodynamics: technique and sensitivity[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2005, 24(4):457-467.
- [40] Cebal JR, Castro MA, Burgess JE, et al. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models[J]. *Am J Neuroradiol*, 2005, 26(10):2550-2559.
- [41] Schnell S, Ansari SA, Vakili P, et al. Three-dimensional hemodynamics in intracranial aneurysms: influence of size and morphology[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(1):120-131.

(收稿日期:2019-04-21)

(本文编辑:陈丹)