

·综述 General review·

切应力在血流动力学因素影响颅内动脉瘤形成和破裂中的作用

张 忻, 段传志, 李铁林, 龙霄翱, 罗 斌, 权 涛

【摘要】 颅内动脉瘤是颅内动脉管壁病理性局限性扩张产生的脑血管瘤样突起, 位居脑血管疾病病因的第 3 位, 是造成蛛网膜下腔出血的首位病因。颅内动脉瘤的发生、发展和破裂受多种因素影响, 其病理机制尚不十分明确。近年来, 随着计算机模拟重建、流体力学等诊断技术的不断进步, 越来越多的研究表明, 血流动力学因素在动脉瘤的形成、生长及破裂过程中起着重要作用。其中, 切应力被认为起主导作用。本文通过回顾近年来国内外关于血流动力学的文献, 就切应力在血流动力学因素影响颅内动脉瘤发病机制中的作用展开综述。

【关键词】 颅内动脉瘤; 血流动力学; 壁面切应力

中图分类号: R743.9 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2011)-04-0319-06

The role of wall shear stress in the effect of hemodynamic factors on the formation, growth and rupture of intracranial aneurysm ZHANG Xin, DUAN Chuan-zhi, LI Tie-lin, LONG Xiao-ao, LUO Bin, QUAN Tao. Department of Neurosurgery, Zhujiang Hospital, Neurosurgery Institute of Guangdong Province, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: DUAN Chuan-zhi, E-mail: doctor_duanZJ@163.com

【Abstract】 An intracranial aneurysm is a weakness in the wall of an artery which is thought to be caused by congenital defects in the vascular wall combined with degenerative changes that cause bulging or outpouching of an intracranial blood vessel wall and may eventually lead to rupture. It is the third etiological factor in cerebral vascular diseases (CVD) and is the leading cause of subarachnoid hemorrhage (SAH). The formation, growth, and configuration of intracranial aneurysms are usually influenced by multiple factors and the pathogenesis is still unclear. In recent years, with the rapid development of diagnostic technique using hydromechanics and numeral simulation of computational fluid dynamics (CFD), increasing number of studies have demonstrated that internal flow hemodynamics have a crucial effect on the formation, growth, and configuration of intracranial aneurysms, and the wall shear stress (WSS) caused by the rapid changes of blood flow direction continually plays an crucial role in damaging the intima at an aneurysm cavity neck and probably causing the initiation and subsequent progression of most saccular aneurysms. In this term, we mainly overviewed the role of WSS in the effect of hemodynamic factors on the pathogenesis of intracranial aneurysm by reviewing the recent domestic and foreign related researches. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 319-324)

【Key words】 intracranial aneurysm; hemodynamics; wall shear stress

颅内动脉瘤是由包括血流动力学等多种因素作用所造成的颅内动脉壁的异常膨出, 发病率为 3.6% ~ 6%^[1-3], 破裂率占动脉瘤人群的 1% ~ 2%^[1,4], 其病死率和致残率占脑血管病死亡患者的 22% ~ 25%^[5]。目前, 动脉瘤的发病机制尚不十分清楚。近年来, 血流动力学因素逐渐成为影响动脉瘤的发生发展以及破裂的研究热点^[6-7]。

血流动力学因素包括动脉瘤内的压力、切应力、跨壁压力、血流流速、瘤内涡流等。早在 1930 年就有学者提出了血流动力学在颅内动脉瘤形成中的重要作用^[8]。

通常, 血流的冲击对血管壁会形成 3 种不同方向的生理压力^[9]: 一种为壁面切应力 (wall shear stress, WSS), 是黏性的血流通过血管壁时形成的动态摩擦力, 平行作用于血管壁; 另一种是跨壁压 (transmural pressure), 是在血压的作用下血管内血液具有的环壁静体压力, 垂直作用于血管壁; 第 3

作者单位: 510282 广州 南方医科大学珠江医院神经外科、广东省神经外科研究所

通信作者: 段传志 E-mail: doctor_duanZJ@163.com

种是机械性伸缩力(mechanical stretch),是由于血压的存在而形成的张应力,也称环壁张力。其中,WSS被认是血流动力学因素中影响颅内动脉瘤形成、发展和破裂的主要影响因素。

1 WSS 的生理、病理作用

WSS 是血管对血流动力学因素反应的中心,与血液特性、血流速度和血管形态有密切关系。静脉系统的 WSS 一般为 0.5 ~ 0.6 Pa, 动脉系统一般为 1 ~ 7 Pa。

研究发现,血管壁的最内层及血管内皮细胞对 WSS 最为敏感^[10-11]。WSS 也因此具有反应性调节血管径和血管内膜厚度的作用。高 WSS 能调整血流方向,有利于血管内皮细胞存活,可以促进其进入休眠期,低 WSS 可使细胞结构重塑、促进血管内皮细胞增生和凋亡^[10]。此外,它还具有调节细胞分泌的作用,如血管扩张剂 NO 和前列环素,血管收缩剂如内皮素,生长因子如血小板衍生生成因子、转化生长因等^[10,12]。当血液流量增加时,内皮细胞感应由 WSS 引起的血管紧张度,并反过来调整血管的直径,使动脉血管扩张,从而使壁面切应力下降,直到达到正常值 15 ~ 20 Pa,从而维持血管的生理性状态^[10]。

还有研究认为,维持正常细胞形态的 WSS 需要大约 2 Pa 左右,过低的 WSS 会导致上皮细胞间隙破坏、抗氧化和抗炎介质调节失常,使得内皮细胞壁重塑,甚至细胞变性、凋亡^[11]。过高的 WSS 会导致局部血管壁退化、扩张甚至膨胀,进而形成动脉瘤或者导致动脉瘤的生长^[13-14]。

2 影响颅内动脉瘤 WSS 的因素

2.1 血流速度和血管管径

WSS 受血流方式和血流速度的影响^[15-16]。增大和减小流速会导致动脉瘤壁的扩张和收缩^[17]。Takeuchi 等^[17]研究了不同血流方式和分布对颈内动脉动脉瘤和大脑中动脉动脉瘤 WSS 的影响,结果发现,由于颈内动脉虹吸段血管弯曲度大,血流对弯曲部位的冲击造成血流偏移及流速改变,颈内动脉分叉远端血流流速平缓,而大脑中动脉初始分叉处血流急速,因此造成颈内动脉 WSS 较大脑中动脉 WSS 低,这也与颅内动脉瘤好发于大脑中动脉分叉处的观点相吻合。

此外,WSS 还取决于血管管径大小。Jou 等^[18]研究发现颈内动脉直径影响 WSS 大小,小动脉内具有高 WSS,大动脉内 WSS 较低。

2.2 血管内皮细胞分泌因子

血管内皮细胞容易受复杂的体液和血流动力学环境的影响。过去 20 年的研究发现,血流动力学可以改变内皮细胞功能。血流导致的 WSS 和环壁张力能反应性调节内皮细胞分泌和合成的各种生物活性分子的基因表达^[10-12]。

血管内皮细胞对 WSS 较为敏感,当局部 WSS 升高超过生理性临界点时,血管内皮细胞可以通过释放血管舒张因子如 NO 来调节局部血管张力,从而降低局部 WSS;当局部 WSS 降低时,血管内皮细胞可反应性地释放收缩因子,使血管收缩,从而维持 WSS 的正常水平^[19]。

2.3 载瘤动脉几何形状及迂曲程度

另有研究认为,动脉瘤与载瘤动脉的几何位置和载瘤动脉的迂曲程度以及动脉瘤自身的形状都是影响瘤内血流模式的重要因素之一,它可以导致动脉瘤壁面 WSS 的变化,引起动脉瘤的生长和破裂^[20-21]。

Alnae 等^[2]采用颅底动脉环模型进行了血流动力学的模拟研究,结果显示血管的曲度和非对称分支角度会影响 WSS 的大小和空间分布。Meng 等^[14]通过动物模型制作出血管分叉处的模型,通过对血管分叉处进行模拟,分析该处的血流动力学特点,然后与该部位的病理特点进行对照。结果发现在分叉处血管壁存在 2 个明显的病理变化:在分叉处出现增生的内膜垫;该处的病理特点表现为内弹力板的破坏、中层平滑肌细胞的减少和消失、平滑肌细胞增生减少以及纤维连接消失,提示该血管分叉处存在高 WSS 及高梯度变化。Hoi 等^[22-23]研究载瘤动脉几何形状对动脉瘤血流动力学的影响时发现,当载瘤动脉曲度增高,血流对瘤颈远端的冲击增强,导致瘤颈远端 WSS 增加以及冲击区域扩大,因此对于高曲度的侧壁动脉瘤来说,承受更高的血流压力。Castro 等^[24-25]研究了双侧颈内动脉非对称血流对于前交通动脉瘤血流动力学的影响,结果发现双侧 A1 段血流的不平衡会使动脉瘤内增加的 WSS 区域向主血流方向转变,并且改变 WSS 峰值的大小。

2.4 动脉瘤颈部大小

对于颅内动脉瘤而言,瘤颈部 WSS 最高,瘤顶部最低^[15,26-27]。

宽颈动脉瘤与窄颈动脉瘤相比,由于瘤内具有高血流速度,使血流冲击区扩大,增加了瘤内压力和 WSS 并使高 WSS 分布范围扩大。Ememann 等^[28]研究脉动条件下动脉瘤硅胶模型的血流状态时,应

用三维 DSA 造影评估载瘤动脉和动脉瘤的形状对血流的影响。他们发现即使增加对比剂用量,窄颈巨大动脉瘤在三维 DSA 造影条件下也没有完全显影,究其原因因为瘤内血流具有相对缓慢的特征。与此相反,因为具有高血流特征,宽颈巨大动脉瘤被彻底显影。而随着窄颈动脉瘤顶端距载瘤动脉距离的增加,其瘤顶端的血液流动明显减慢甚至淤滞,进一步说明瘤颈部影响 WSS 大小。临床动脉瘤造影中,部分窄颈动脉瘤出现瘤内对比剂滞留现象也进一步证实了这一观点^[29]。

2.5 动脉瘤受血方式

Shojima 等^[16]认为由于颅内动脉及动脉瘤的形态不规则,导致动脉瘤周围的血流情况较为复杂,不同方向的血流冲击的部位不同,瘤颈或瘤顶部均可受到不同方向的血流冲击,这也造成了不同部位动脉瘤壁 WSS 的不同。

对于颅内侧方动脉瘤而言,动脉瘤血流从流入道侧流入瘤内,并沿着瘤周壁回流至流出道,部分从瘤颈口上游流出形成涡旋,符合动脉瘤一般的血流模式。动脉瘤流入道血流速度、动压及流入道侧壁的壁面 WSS 最高,流出道次之,瘤顶部最低,且动脉瘤壁面 WSS、动压与血流速度呈正相关。

顶端动脉瘤内 WSS 大小分布不同于侧方动脉瘤。顶端动脉瘤具有动脉瘤瘤内低血流速度,高压力和低 WSS 的特点。血流由入口动脉直接进入动脉瘤,血流冲击区位于瘤顶,由于血流阻力骤然增加,血流速度下降,血流动能转换瘤内压力,瘤内压增加,血流速度减慢,使瘤内 WSS 下降^[26]。

2.6 出口动脉与入口动脉夹角

还有研究发现,出口动脉与入口动脉夹角将影响瘤内压力及 WSS 变化,出口动脉与入口动脉的夹角越大,动脉瘤内血液流出阻力越大,瘤内血流速度越小,而瘤内压力越大,WSS 越小。夹角越小,动脉瘤内血液流出阻力越小,瘤内血流速度越大,而瘤内压力相对越小,WSS 相对越大^[30-31]。

Forget 等^[30]研究发现出口动脉与入口动脉夹角大的前交通动脉因为具有高风险的血流动力学特征(瘤内压力较大),从而表现为动脉瘤较小时破裂。而出口动脉与入口动脉夹角小的基底动脉顶端动脉瘤,因为具有低风险的血流动力学特征(瘤内压力相对较低),所以表现为动脉瘤较大时破裂。Baharoglu 等^[31]采用计算机流体力学模拟重建分析了 102 例患者中 116 个侧壁动脉瘤的出口动脉与入口动脉夹角对 WSS 的影响,结果发现,随着血流

入口角度的增大,动脉瘤内血流流速逐步增大,使动脉瘤体部和顶部 WSS 明显增大。

3 WSS 对动脉瘤形成和破裂的影响

目前 WSS 对血管壁或动脉瘤壁的作用有两种不同的观点^[3,13-14,26]。

高血流理论:认为高 WSS 导致血管壁扩张,并使局部血管壁退化。Tamer 等^[13]研究认为 WSS 直接作用于血管内皮细胞,血管内皮细胞对于心动周期造成 WSS 的振荡颇敏感,增加的振荡 WSS 会使血管内皮细胞释放 NO 增加,NO 强烈扩张血管并使局部血管壁退化,从而造成动脉瘤的发生和生长。

低血流理论:低 WSS 可导致动脉瘤壁退行性变,局部壁面 WSS 不足导致动脉瘤破裂^[21]。这一理论的根据是在理想化模型、CFD 模型和临床上观察到的动脉瘤瘤顶的低 WSS 现象。Shojima 等^[26]应用计算流体动力学方法研究 20 例大脑中动脉瘤,结果表明动脉瘤顶处壁 WSS 较近瘤颈处低 10 倍以上,较载瘤动脉处低 3 倍,同时临床病理表明动脉瘤破裂处易发生于瘤顶,由此认为低壁 WSS 可能会导致瘤壁退行性变,导致动脉瘤破裂。

目前,众多学者通过三维数值模拟颅内动脉瘤并进行血流动力学分析后发现,颅内动脉分叉起始部以及瘤颈部 WSS 最高,瘤顶部 WSS 较低,认为高 WSS 可能是导致动脉瘤生长的主要原因,而低 WSS 更多地与动脉瘤破裂密切相关。

3.1 对动脉瘤形成的影响

WSS 是动脉瘤发生、生长的主要因素,高 WSS 导致动脉瘤生长^[3,6,9,15,32-34]。Kerber 等^[8]基于其实验和临床研究,提出血流动力学所产生的 WSS、搏动力和压力可引起颅内动脉分叉处顶端内弹力层损害和中层缺损的扩大,此部位受到血流的冲击而发生动脉壁局部膨出,最后形成动脉瘤。

从组织学角度来讲,动脉瘤是壁面高 WSS 损伤血管内皮细胞及内弹力层所形成的^[11]。Meng 等^[35]通过动物实验和计算流体力学方法研究颅内动脉分叉处的血流动力学特征后发现,在动脉分叉处局部具有高 WSS 和高 WSS 梯度变化,并与动脉分叉部形成的血管内膜垫和血管内壁凹槽有关,而血管内膜垫和血管内壁凹槽被认为动脉瘤早期形成的病理形态特征。Alnaes 等^[2]采用颅底动脉环模型进行了血流动力学的模拟研究,结果显示,高 WSS 常出现在动脉瘤经常发生的部位和解剖变异处,因此认为高 WSS 与颅内动脉瘤的发生有关。Meng 等^[14]通

过动物模型制作出血管分叉处的模型,通过对血管分叉处进行模拟,分析该处的血流动力学特点,然后与该部位的病理特点进行对照。结果发现在分叉处血管壁存在高 WSS,并有 2 个明显的病理变化:在分叉处出现增生的内膜垫;在血流加速区附近出现破坏性重塑形,该处的病理特点表现为内弹力板的破坏、中层平滑肌细胞的减少和消失、平滑肌细胞增生的减少以及纤维连接的消失,而这与颅内动脉瘤发生的病理机制类似。因此认为分叉部位的高 WSS 和高梯度 WSS 是形成动脉瘤的危险因素。穆士卿等^[36]将 24 例典型囊性动脉瘤根据瘤体与载瘤动脉的关系分为 A(动脉瘤位于血管弓背侧)、B(动脉瘤位于血管弓内侧)、C(分叉部动脉瘤,瘤轴平面与载瘤动脉轴共面)、D(分叉部动脉瘤,瘤轴平面与载瘤动脉轴不共面)4 类,并进行三维数值模拟并分析后发现,A、B、D 类动脉瘤冲击域壁面切应力最大,可能是动脉瘤生长的主要因素,而其顶部壁面切应力不足可能是破裂的主要因素之一。

3.2 对动脉瘤破裂的影响

研究表明,动脉瘤壁及血流动力学特征是与其破裂相关的主要因素,壁面 WSS 被认为与动脉瘤的发生、发展乃至破裂高度相关^[3,26],但并不是动脉瘤破裂原因,瘤顶的低 WSS 可能与动脉瘤的破裂有关。

WSS 可以改变血管内皮细胞压力感受器的生物信号,从而调整血管内皮细胞的功能,并且认为动脉壁主要结构合适的 WSS 大约为 2.0 Pa,而 WSS 小于 0.4 Pa 即可能导致血管内皮细胞的增生及凋亡^[11],颅内动脉瘤顶部长期处在低 WSS 环境中,使得血管内皮细胞损伤和凋亡,最终导致颅内动脉瘤破裂^[37-38]。

Shojima 等^[26]研究发现,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 (14.39 ± 6.21) Pa,是血管部位平均 WSS 值,为 (3.64 ± 1.25) Pa 的 4 倍。动脉瘤处平均 WSS 值为 (1.64 ± 1.16) Pa,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的生长和破裂。国内研究也认为低 WSS 可能导致动脉瘤破裂。鲁刚等^[39]等通过旋转 DSA 对 5 例 8 枚颈内动脉瘤进行血流动力学三维数值模型分析后发现,低 WSS 区域主要集中在动脉瘤的不规则区域或子囊区域,而这些部位是动脉瘤破裂或再破裂最常见的区域,这也印证了低 WSS 与动脉瘤的破裂密切相关。

微观力学研究也证明,动脉瘤生长后由于瘤顶

部的 WSS 不足,直接导致血管内皮细胞出现形变,内皮细胞间隙加大,血液内有害物质侵入,影响内皮细胞的更新,导致内皮细胞的屏障功能丧失^[11]。动脉壁弹力纤维及胶原纤维断裂、缺少,形成了动脉瘤壁特有病理形态。随着动脉瘤的增长,WSS 进一步下降,形成循环变化,内皮细胞的间隙加大直至血细胞通过间隙渗出缺乏弹力及胶原层的血管壁,发生动脉瘤的“破裂”。

4 WSS 的研究现状及前景展望

血流动力学因素在颅内动脉瘤的形成发展和破裂过程中起着关键作用,其中 WSS 起着重要作用,是动脉瘤发生、生长的主要因素。但是,无创性测量动脉壁的 WSS 非常困难的,因为需要考虑到局部的血流黏滞时间、管径和流速的变化。国内外学者对 WSS 的研究更多的主要还是采用计算流体力学(computational fluid dynamics,CFD)软件对颅内动脉瘤血流动力学信息的三维数值模拟分析来完成的,虽然该模拟研究对血流动力学因素影响颅内动脉瘤形成和发展机制的分析提供了可能,但是其可靠性目前仍存在一定的争议,因为这种模拟研究都基于一定的假设,例如血液为牛顿流体,忽略动脉瘤壁的真实厚度,忽略重力和位置的影响,假定的流出边界条件,小的低流量血管分支的去除,而这些因素对脑动脉瘤的生物学行为同样有着重要影响。此外,虽然这些假设是研究更加复杂的自然体的捷径,但是的确存在合理性的问题,过多的假设会影响 CFD 模型的结果,进而会产生不正确的结论,而且在目前计算机资源和临床实践时间的限制下,也不可能评估所有动脉瘤模型参数(例如心率、心律和血压)的影响以及他们实时的变化。因此,有必要寻求一种真实、客观、无创测量 WSS 的方法来进行研究 WSS 等血流动力学因素对颅内动脉瘤发生发展的影响。经颅彩色双功超声检查(TCCD)作为经颅超声领域内的新技术,具有无创、快速、可重复性好等优点,可以提供 MRI、DSA、PET、SPECT 等影像技术所测不到的重要血流动力学参数,为无创性测定 WSS 提供了可能。由于加入了解剖图像,能更加清晰地显示颅内血管、血流速度及方向、测取其血流多普勒信号并作出频谱显示,可根据血流与超声束的角度校正血流速度。这样得出的结果更加准确,不易与其他血管混淆,因而在颅脑疾病,尤其是在脑血管疾病中显示出了良好的应用前景。DSA 血管三维重建技术(3D-DSA)

能通过旋转采集满意的三维血管立体图像,其容积再现功能使血管壁透明化,能动态显示血管瘤全貌、动脉瘤的大小、形态、部位、数量及载瘤动脉与其他血管的关系,因此较好地弥补常规 DSA 的不足,极大地提高了颅内动脉瘤的诊断和介入治疗的应用价值,从血管形态学方面为研究 WSS 影响动脉瘤发生发展提供了帮助。我们发现,如果 3D-DSA 联合无创 TCCD,不但能客观、真实地获取计算 WSS 等血流动力学所需的参数、了解动脉瘤形态、位置、受血方式、载瘤动脉形态和迂曲程度、出口动脉与入口动脉动以及脉瘤与载瘤动脉间的解剖学关系,而且通过泊肃叶定律(Poiseuille)能准确计算出 WSS 等血流动力学因素大小,为研究 WSS 与动脉瘤形成以及载瘤动脉间的相互影响提供客观真实的帮助。但是 TCCD 也存在一定的缺陷,如难以准确获取于动脉瘤内的血流动力学参数等。因此我们推测,3D-DSA 联合无创 TCCD 与 CFD 数值模拟研究结果综合对比分析或许将成为今后监测颅内血流动力学改变、研究颅内动脉瘤形成以及评估动脉瘤破裂风险的一个新方向。

随着血流动力学因素尤其是 WSS 对颅内动脉瘤发生、发展乃至破裂出血的影响日益明确,准确获取影响动脉瘤形成和破裂的血流动力学参数、评估动脉瘤破裂风险,通过外加干预,改变血流动力学特征,从而阻止动脉瘤的发生、降低破裂风险对于颅内动脉瘤的防治有着重大意义。

[参考文献]

- [1] Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, et al. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors [J]. *Stroke*, 2009, 40: 313 - 316.
- [2] Alnaes MS, Isaksen J, Mardal KA, et al. Computation of hemodynamics in the circle of Willis [J]. *Stroke*, 2007, 38: 2500 - 2505.
- [3] 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 [J]. *Stroke*, 2008, 39: 2997 - 3002.
- [4] Broderick JP, Brown RD Jr, Sauerbeck L, et al. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms[J]. *Stroke*, 2009, 40: 1952 - 1957.
- [5] Pierot L, Spelle L, Vitry F. ATENA Investigators. 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[J]. *AJNR*, 2010, 31: 1010 - 1014.
- [6] Cebal JR, Sheridan M, Putman CM. Hemodynamics and bleb formation in intracranial aneurysms[J]. *AJNR*, 2010, 31: 304 - 310.
- [7] Karmonik C, Yen C, Diaz O, et al. Temporal variations of wall shear stress parameters in intracranial aneurysms-importance of patient-specific inflow waveforms for CFD calculations [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152: 1391 - 1398.
- [8] Kerber CW, Hecht ST, Knox K, et al. Flow dynamics in a fatal aneurysm of the basilar artery [J]. *AJNR*, 1996, 17: 1417 - 1421.
- [9] Baek H, Jayaraman MV, Richardson PD, et al. Flow instability and wall shear stress variation in intracranial aneurysms[J]. *J R Soc Interface*, 2010, 7: 967 - 988.
- [10] Paszkowiak JJ, Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2003, 37: 47 - 57.
- [11] Reneman RS, Arts T, Hoeks AP. Wall shear stress-an important determinant of endothelial cell function and structure-in the arterial system in vivo. Discrepancies with theory [J]. *J Vasc Res*, 2006, 43: 251 - 269.
- [12] Li YS, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells[J]. *J Biomech*, 2005, 38: 1949 - 1971.
- [13] Hassan T, Timofeev EV, Saito T, et al. Computational replicas: anatomic reconstructions of cerebral vessels as volume numerical grids at three-dimensional angiography [J]. *AJNR*, 2004, 25: 1356 - 1365.
- [14] 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.
- [15] 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]. *AJNR*, 2005, 26: 2550 - 2559.
- [16] Shojima M, Oshima M, Takagi K, et al. Role of the bloodstream impacting force and the local pressure elevation in the rupture of cerebral aneurysms[J]. *Stroke*, 2005, 36: 1933 - 1938.
- [17] Takeuchi S, Karino T. Flow patterns and distributions of fluid velocity and wall shear stress in the human internal carotid and middle cerebral arteries[J]. *World Neurosurg*, 2010, 73: 174 - 185.
- [18] Jou LD, Lee DH, Morsi H, et al. Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery [J]. *AJNR*, 2008, 29: 1761 - 1767.
- [19] Mitchell GF, Parise H, Vita JA, et al. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham Heart Study [J]. *Hypertension*, 2004, 44: 134 - 139.
- [20] Utter B, Rossmann JS. Numerical simulation of saccular aneurysm hemodynamics: influence of morphology on rupture risk [J]. *J Biomech*, 2007, 40: 2716 - 2722.

- [21] Castro MA, Putman CM, Cebal JR. Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: effects of parent artery segmentation on intra-aneurysmal hemodynamics [J]. AJNR, 2006, 27: 1703 - 1709.
- [22] Hoi Y, Woodward SH, Kim M, et al. Validation of CFD simulations of cerebral aneurysms with implication of geometric variations[J]. J Biomech Eng, 2006, 128: 844 - 851.
- [23] Hoi Y, Meng H, Woodward SH, et al. Effects of arterial geometry on aneurysm growth: three-dimensional computational fluid dynamics study[J]. J Neurosurg, 2004, 101: 676 - 681.
- [24] Castro MA, Putman CM, Cebal JR. Patient-specific computational fluid dynamics modeling of anterior communicating artery aneurysms: a study of the sensitivity of intra-aneurysmal flow patterns to flow conditions in the carotid arteries [J]. AJNR, 2006, 27: 2061 - 2068.
- [25] Castro MA, Putman CM, Cebal JR. Patient-specific computational modeling of cerebral aneurysms with multiple avenues of flow from 3D rotational angiography images [J]. Acad Radiol, 2006, 13: 811 - 821.
- [26] 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 [J]. Stroke, 2004, 35: 2500 - 2505.
- [27] Szymanski MP, Metaxa E, Meng H, et al. Endothelial cell layer subjected to impinging flow mimicking the apex of an arterial bifurcation[J]. Ann Biomed Eng, 2008, 36: 1681 - 1689.
- [28] Ernemann UU, Gronewaller E, Duffner FB, et al. Influence of geometric and hemodynamic parameters on aneurysm visualization during three-dimensional rotational angiography: an in vitro study[J]. AJNR, 2003, 24: 597 - 603.
- [29] Hassan T, Timofeev EV, Saito T, et al. A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture[J]. J Neurosurg, 2005, 103: 662 - 680.
- [30] Forget TR Jr, Benitez R, Veznedaroglu E, et al. A review of size and location of ruptured intracranial aneurysm [J]. Neurosurgery, 2001, 49: 1322 - 1325.
- [31] Baharoglu MI, Schirmer CM, Hoit DA, et al. Aneurysm inflow-angle as a discriminant for rupture in sidewall cerebral aneurysms: morphometric and computational fluid dynamic analysis[J]. Stroke, 2010, 41: 1423 - 1430.
- [32] Rohde S, Lahmann K, Beck J, et al. Fourier analysis of intracranial aneurysms: towards an objective and quantitative evaluation of the shape of aneurysms [J]. Neuroradiology, 2005, 47: 121 - 126.
- [33] Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk[J]. J Neurosurg, 2005, 102: 355 - 362.
- [34] Ahn S, Shin D, Tateshima S, et al. Fluid-induced wall shear stress in anthropomorphic brain aneurysm models: MR phase-contrast study at 3 T [J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 25: 1120 - 1130.
- [35] Meng H, Swartz DD, Wang Z, et al. A model system for mapping vascular responses to complex hemodynamics at arterial bifurcations in vivo [J]. Neurosurgery, 2006, 59: 1094 - 1100.
- [36] 穆士卿, 杨新健, 张莹, 等. 颅内典型囊性动脉瘤的三维数值模拟及血流动力学分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2009, 14: 312 - 315.
- [37] Sakamoto N, Saito N, Han X, et al. Effect of spatial gradient in fluid shear stress on morphological changes in endothelial cells in response to flow [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 395: 264 - 269.
- [38] Pentimalli L, Modesti A, Vignati A, et al. Role of apoptosis in intracranial aneurysm rupture [J]. J Neurosurg, 2004, 101: 1018 - 1025.
- [39] 鲁刚, 黄磊, 张晓龙, 等. 颅内动脉瘤壁切应力与动脉瘤破裂关系的初步研究—基于患者的三维计算机模拟 [J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 568 - 571.

(收稿日期:2010-08-14)