

· 实验研究 Experimental research ·

颈动脉分叉部动脉瘤模型形态学、血流动力学和组织病理学研究

李 菁, 王 珏, 谭华桥

【摘要】 目的 建立犬动物模型,研究特定血流动力学变化及动脉壁退化是否会导致动脉瘤发生发展。**方法** 建立 18 只犬颈总动脉(CCA)新分叉模型,随机分组为弹力蛋白酶处理组(EBG, n=9)和分叉模型对照组(CBG, n=9);同时设弹力蛋白酶处理直段 CCA 对照组(ESG, n=3)。术后即刻,术后 12 周、24 周分别行血管造影及血流动力学分析,术后 12 周和 24 周行组织病理学分析。**结果** 血管造影显示 EBG 组 5 只犬模型 CCA 分叉顶部出现新生动脉瘤形成,瘤体平均直径(3.2 ± 0.4) mm, CBG 组和 ESG 组均未观察到新生动脉瘤形成;EBG 组新生动脉瘤在随访期间未见破裂。组织学分析显示 EBG 组内层弹力膜不连续、弹力纤维断裂、肌层变薄、平滑肌细胞减少,炎性细胞(巨噬细胞)浸润及 MMP-2、MMP-9 表达增多(与 CBG 组和 ESG 组对比, $P < 0.001$)。血流动力学分析显示 EBG 组分叉顶部壁面切应力减低、血流速度减慢、相对压力和总压力最高,动脉壁重塑后均恢复正常。**结论** 本实验表明动脉壁退化和动脉分叉处血流动力学作用可导致犬模型新生动脉瘤形成。

【关键词】 动脉瘤; 动物模型; 颈动脉; 血流动力学; 组织病理学

中图分类号: R743.4 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-10-0890-07

Carotid artery bifurcation aneurysm model: a morphological, hemodynamic and histopathological study LI Jing, WANG Jue, TAN Hua-qiao. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: WANG Jue, E-mail: wangjuedr@163.com

【Abstract】 Objective To establish carotid artery bifurcation aneurysm in canine, and to clarify whether specific hemodynamic insult in combination with arterial wall degeneration will lead to the occurrence and development of aneurysms. **Methods** New bifurcation aneurysm model of common carotid artery (CCA) was successfully established in 18 dogs, which were randomly divided into the elastase-treated bifurcation group (EBG, n=9) and the control bifurcation group (CBG, n=9). Three dogs were treated with elastase insult to both straight sections of CCA and were used as elastase-treated straight section group (ESG, n=3). Angiographic and hemodynamic analysis was conducted immediately after the operation, as well as 12 and 24 weeks after the operation. Histopathological examination was performed 12 and 24 weeks after the operation. **Results** Angiography showed that new aneurysm (mean diameter 3.2 ± 0.4 mm) was formed at the apex of CCA bifurcation in 5 dog models of EBG group, while no new aneurysm was observed in both CBG and ESG groups. In EBG group, no rupture of the new aneurysm occurred during the follow-up period. Histological analysis revealed that in EBG group the inner elastic lamina was discontinued, the elastic fiber was disrupted, the muscle layer became thinned, the smooth muscle cells were reduced, and the inflammatory cell (macrophage) infiltration as well as the expressions of MMP-2 and MMP-9 were increased; these changes were statistically significant when compared with those in CBG group and ESG group ($P < 0.001$). Postoperative hemodynamic analysis indicated that in EBG group the wall shear stress at the apex of CCA bifurcation was

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.10.015

基金项目: 上海市自然科学基金(12ZR1422500)

作者单位: 200233 上海交通大学附属第六人民医院介入影像科(王 珏现在同济大学附属第十人民医院工作)

通信作者: 王 珏 E-mail: wangjuedr@163.com

reduced, the blood flow velocity was decreased, with the relative and total pressure being the highest; all the above changes returned to normal after arterial wall remodeling. Conclusion The results of this study indicate that the arterial wall degeneration and the hemodynamic effect at the apex of CCA bifurcation can lead to new aneurysm formation in canine model. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 890-896)

【Key words】 aneurysm; animal model; carotid artery; hemodynamics; histopathology

血管分叉部动脉瘤,如颅内动脉瘤,有较高患病率^[1],并能导致致命性出血,然而其发生发展、破裂的具体机制目前尚未明确^[2-3]。血流动力学改变和血管壁损伤在颅内动脉瘤发生中起重要作用;近 80%颅内大血管分叉部存在动脉壁肌层缺失。有研究证实动脉分叉顶部动脉瘤存在由复杂的管壁面切应力(WSS)或管壁面切应力梯度(WSSG)所引起的细胞及分子水平改变^[3]。但仅有少数动物模型较满意地模拟了分叉部动脉瘤发生及生长^[4]。我们假设内层弹力膜(IEL)及中膜弹力纤维损伤和特定血流动力学行为可促进动脉瘤发生和发展,设计制作一种犬颈总动脉(CCA)Y 形分叉模型并以弹力蛋白酶消化分叉部顶端,从血管造影和组织病理水平动态观察动脉瘤生长。

1 材料与方法

本实验研究方案经上海交通大学附属第六人民医院动物研究委员会批准,并遵循国际动物保护协会指导方针。取用 21 只 8 个月龄比格犬,体重 12~20 kg(上海交通大学农学院提供,许可证:SCXK2007-0004)。

1.1 动物模型制作及分组

取 18 只犬,按 Meng 等^[5]报道方法制作 CCA Y 形分叉模型,随后随机分为弹力蛋白酶处理组(EBG 组)和分叉模型对照组(CBG 组),每组雌性犬 6 只和雄性 3 只。EBG 组通过弯曲的注射器钝头将弹力蛋白酶(3.0 U/ μ l)滴入 T 形塑料管并流入模型分叉部顶端(面积约 4×4 mm²)15 min,防止流入血管其它区域;CBG 组以同样方法换用生理盐水流入模型分叉部顶端。上述步骤前应尽量多地去除血管外膜,以方便弹力蛋白酶或盐水渗透。另取 3 只犬,直段 CCA 切开暴露并以弹力蛋白酶处理(ESG 组)。用彩色多普勒超声仪采集模型建立前后目标血管收缩期峰值流速。

1.2 血管造影分析

术后即刻、术后 12 周和 24 周,采用德国 Siemens 公司 Syngo AXIOM-Artis 型数字减影血管造影机作血管造影检查。如果有动脉瘤样囊泡形成,即依据三

维 DSA 图像分别测量颈和瘤体最大值、载瘤动脉直径和角度。术后第 4 周和第 8 周,采用超声仪动态监测动脉瘤是否形成及其大小,观察模型分叉情况。

1.3 流体动力学分析

术后即刻、术后 12 周和 24 周,采用三维 DSA 作旋转性血管造影并对模型分叉部三维成像,测得分叉部血流流速作为边界条件,引入计算流体动力学(CFD)模拟软件(Mimics 10.0 图像处理软件,比利时 Materialise 公司)分析 WSS(横向力)、流速场、流速曲线、表面相对压力场(纵向力)、总压力场并计算 WSSG,同时分别在 CCA 分叉顶部同侧相距 1、2、3 mm 处定量分析 EBG 组分叉模型 WSS 和 WSSG。

1.4 组织病理学检查

术后 12 周(n=6)和 24 周(n=3)分别取 EBG 组、CBG 组 CCA Y 形分叉模型样本,术后 24 周取 ESG 组(n=6)CCA 样本。预实验和术后分叉样本均作苏木精-伊红(HE)、Masson 染色和弹力纤维染色。连续切片用于评估分叉样本组织学改变,用 EnVision 快速微波免疫组化标记技术,以小鼠抗增殖细胞核抗原(PCNA)抗体、 α -平滑肌肌动蛋白(SMA)单克隆抗体、抗巨噬细胞单克隆抗体(MAC387)、基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 单克隆抗体为 CCA 样本作免疫标记;用抗 CD45 的白细胞抗体和抗 MAC387 的抗巨噬细胞抗体作免疫双荧光染色,判断白细胞中是否包含巨噬细胞;测量平滑肌细胞增殖率(PCNA 阳性平滑肌细胞所占比例)、弹力层和肌动蛋白阳性平滑肌层厚。炎性细胞浸润指数为 CD45 阳性细胞在血管分叉中膜有核细胞中所占百分比,MMP-2 和 MMP-9 表达水平定义为 MMP-2/9 阳性区域在血管分叉中膜中所占面积百分比。采用 Image-Pro Plus 6.0 版图像分析系统软件(美国 Media Cybernetics 公司)作组织病理学图像统计分析,每个切片至少随机选择 20 个以上高倍镜视野(400 倍)进行分析。

1.5 统计学分析

采用 GraphPad Prism 5.0 软件(美国 GraphPad 微软公司)进行统计学分析。连续变量用平均值 \pm 标准差表示,数值变量以数量或百分比表示;用确切

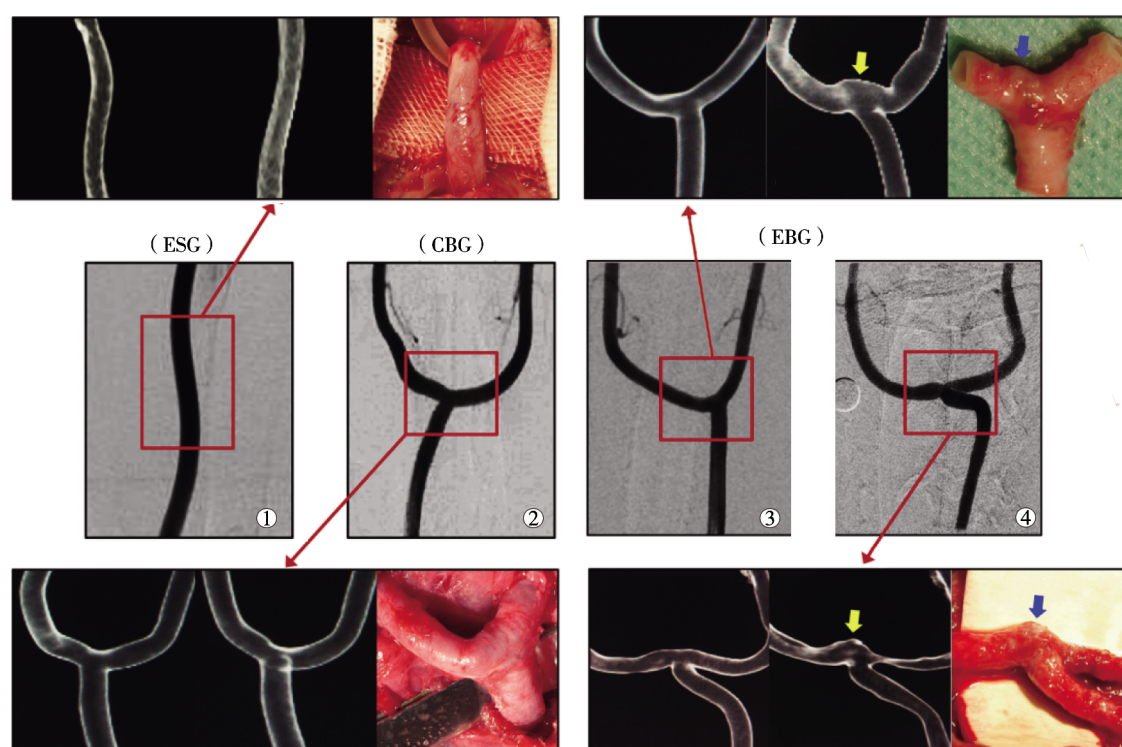
概率法(Fisher 检验)比较分类资料;用组间 t 检验比较平滑肌细胞增殖速率、弹力层、肌动蛋白阳性平滑肌层厚、炎性细胞浸润程度、MMP-2和MMP-9表达水平。所有数据均经双边检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物模型及血管造影结果

成功建立所有犬 CCA Y 形分叉模型。超声或血管造影检查均显示无吻合口狭窄、无载瘤动脉闭塞。血管造影显示 EBG 组 5 只犬模型有 CCA 分叉顶部新生动脉瘤形成,其中 4 只为雌性,1 只为雄性

($P>0.05$);二维和三维 DSA 均显示动脉瘤位置在分叉顶部,形态为宽基底型,瘤体平均直径(3.2 ± 0.4) mm,瘤颈(6.7 ± 2.3) mm(图 1);术后 24 周末观察到动脉瘤破裂,较 12 周时仅有轻度增大, (3.5 ± 0.3) mm 对 (3.2 ± 0.4) mm($P=0.076$)。术后 4 周超声监测均已发现所有新生动脉瘤。CBG 组 12 周时血管造影未显示任何形态学改变。载瘤动脉直径和角度在 CBG 组分别为 (4.3 ± 0.4) mm 和 (112.9 ± 36.1)°,EBG 组分别为 (4.3 ± 0.4) mm 和 (120.3 ± 44.2)°(表 1)。EBG 组 5 只形成动脉瘤模型载瘤 CCA 分叉角度为 (146.8 ± 40.8)°,4 只未形成动脉瘤者分叉角度为 (87.25 ± 18.87)°($P=0.032$)。



①ESG 组无形态改变;②CBG 组无形态改变;③④EBG 组有新生动脉瘤形成(黄色和蓝色箭头)

图 1 术后二维、三维 DSA 随访图像和大体解剖图

表 1 3 组犬模型相关信息总结

组别/n	性别 (雌性)	体重/kg	手术结果	血流速度(cm/s)		载瘤动脉 直径/mm	载瘤动脉 角度/°	动脉瘤		
				术前	术后			发生(数量/性别)	瘤颈/mm	瘤体/mm
CBG 组(9)	6	14.7±2.4	成功	84.9±6.5	126.2±12.5*	4.3±0.4	112.9±36.1	0	—	—
ESG 组(3)	2	14.8±1.4	成功	82.4±6.3	—	4.1±0.2	—	0	—	—
EBG 组(9)	6	14.9±1.7	成功	85.7±8.7	131.4±13.9*	4.3±0.4	120.3±44.2	5/雌性	6.7±2.3	3.2±0.4

注:连续变量用平均值±标准差表示,分类变量用数值表示;*与术前对比, $P<0.05$

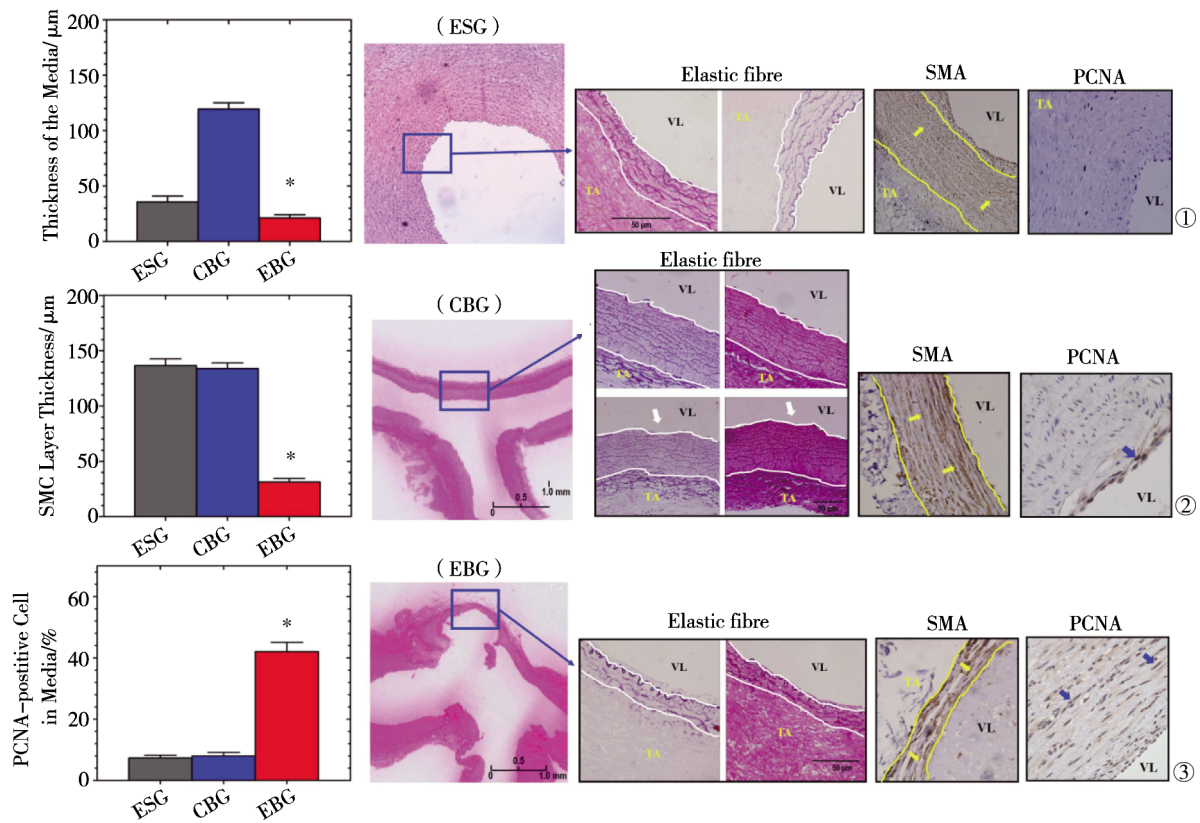
2.2 动脉壁组织学改变

活体组织观察形成动脉瘤的 5 个 CCA 分叉样本,发现整个血管壁变薄,呈半透明状态,并能观察到内部血流,因而易致使变薄的血管壁膨出,形成分叉部动脉瘤。HE、Masson 染色显示 ESG 组和 EBG 组分叉部中膜变薄,平滑肌细胞减少,纤维连

接缺失。弹力纤维染色显示 ESG 组和 EBG 组 IEL 不连续,弹力纤维断裂;CBG 组 3 只犬 CCA 分叉顶部出现内膜轻度损伤。弹力蛋白酶作用降低了中膜弹力纤维层厚,在 EBG 组、ESG 组和 CBG 组分别为 (21.2 ± 15.3) μm 、(71.3 ± 19.5) μm 和 (119.4 ± 29.9) μm ($P<0.001$)。

免疫组化染色显示,EBG 组 CCA 分叉顶部血管壁 α -SMA 阳性平滑肌细胞数量减少,PCNA 阳性平滑肌细胞数比例明显增加,为 $(42.0 \pm 15.7)\%$ 对 ESG 组 $(7.3 \pm 3.8)\%$ 、CBG 组 $(8.0 \pm 6.3)\%$, $P < 0.001$;平滑肌层变薄, $(31.3 \pm 16.7) \mu\text{m}$ 对 ESG 组 $(136.5 \pm 25.5) \mu\text{m}$ 、CBG 组 $(133.9 \pm 26.1) \mu\text{m}$, $P < 0.001$ (图 2);血管壁炎性细胞浸润程度为 $(38.4 \pm 10.6)\%$,与 ESG 组 $(5.1 \pm$

$2.1)\%$ 、CBG 组 $(2.9 \pm 2.4)\%$ 相比, $P < 0.001$ 。巨噬细胞染色显示,EBG 组血管壁内有巨噬细胞浸润,分布与白细胞相似。EBG 组动脉瘤壁 MMP-2 表达水平为 $(21.0 \pm 8.7)\%$,与 ESG 组 $(1.2 \pm 1.4)\%$ 、CBG 组 $(0.8 \pm 1.2)\%$ 相比, $P < 0.001$;MMP-9 表达水平为 $(13.6 \pm 5.6)\%$,与 ESG 组 $(0.9 \pm 0.8)\%$ 、CBG 组 $(0.4 \pm 0.6)\%$ 相比, $P < 0.001$ (图 3)。



①特殊的弹力纤维染色显示 ESG 组和 EBG 组中膜厚度(白线)较 CBG 组明显变薄,ESG 组和 EBG 组 IEL 不连续;②免疫组化染色(黄色箭头为 α -SMA 阳性平滑肌细胞,黄线为平滑肌层)显示 EBG 组 α -SMA 阳性平滑肌细胞数量减少,平滑肌层变薄;③EBG 组 PCNA 阳性平滑肌细胞数目比例对比 ESG 组和 CBG 组明显增加(蓝色箭头)注:VL:管腔;TA:外模

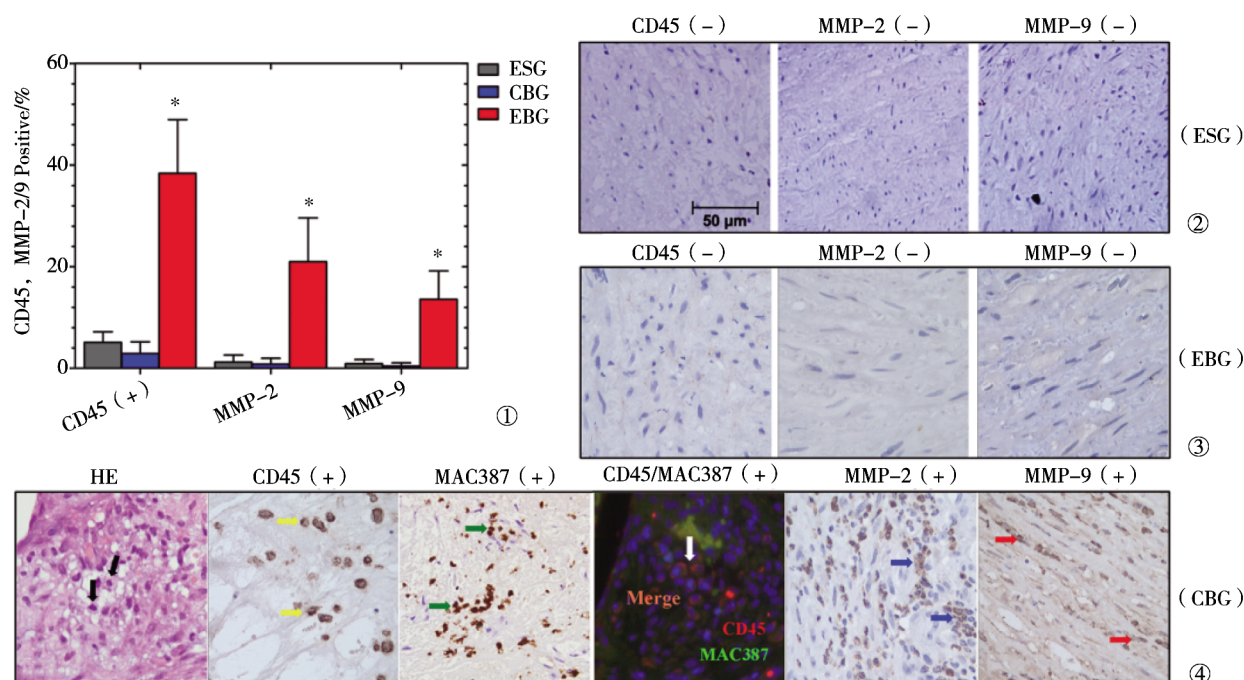
图 2 动脉壁组织学改变

2.3 CFD 分析

结扎对侧 CCA 后,分叉载瘤 CCA 内血流速度由 $(85.3 \pm 7.5) \text{ cm/s}$ 增长至 $(128.8 \pm 13.1) \text{ cm/s}$ 。术后 CFD 分析显示 CBG 组和 EBG 组载瘤动脉壁 WSS 增高,分叉根部区域处于更为复杂的血流动力学环境;分叉顶部 WSS 减低、血流速度减慢,沿分叉顶部往两侧 WSS 和血流速度均先增大至最大值,而后下降至与直段动脉相近;分叉顶部相对压力和总压力最高,然后再向动脉分支方向减低至正常值。

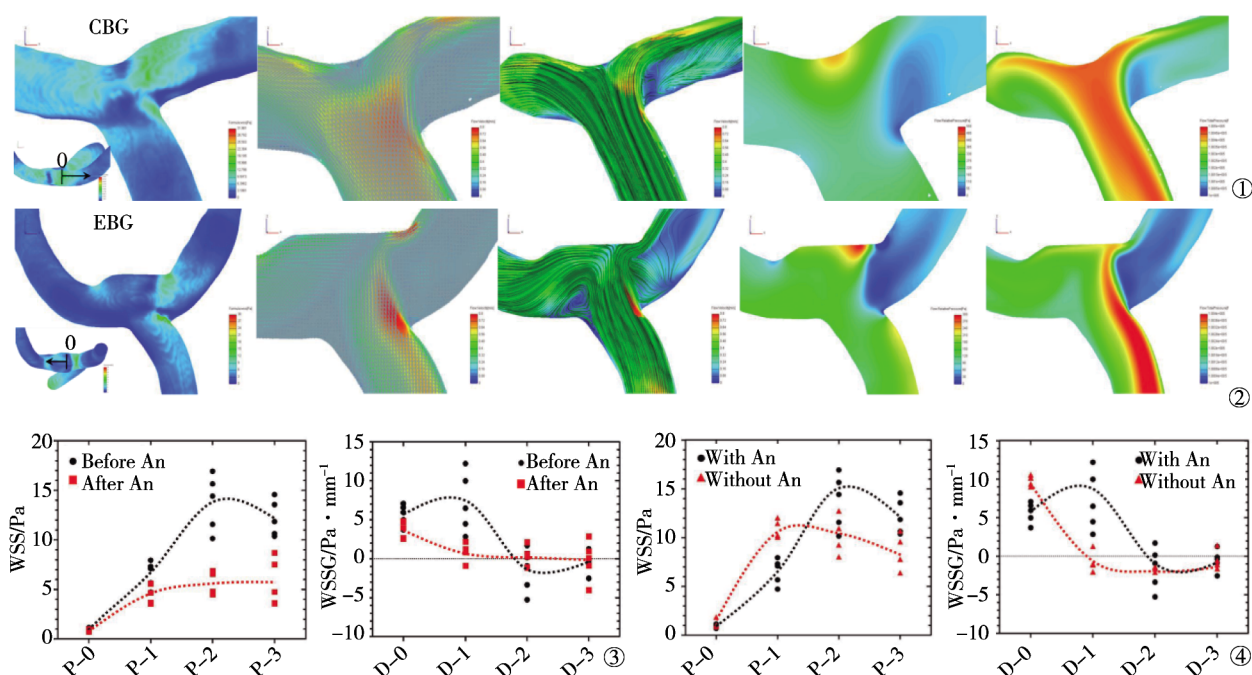
术后即刻和术后 24 周 ESG 组、CBG 组与 EBG 组中 4 只未出现形态学改变的模型 WSS、血流速度、流线场、表面相对压力场和总压力场参数相似(图 4

①)。定量分析 EBG 组中 5 只产生动脉瘤模型 WSS 和 WSSG 显示,术后 24 周发生明显下降,2 mm 处平均 WSS 由 $(13.74 \pm 2.82) \text{ Pa/mm}$ 降至 $(5.48 \pm 1.14) \text{ Pa/mm}$ ($P < 0.01$),1 mm 处 WSSG 由 $(7.19 \pm 3.87) \text{ Pa/mm}$ 降至 $(0.85 \pm 1.12) \text{ Pa/mm}$ ($P = 0.01$),致使囊状动脉瘤形成(图 4②③),随访过程中相对压力和总压力也降低;EBG 组动脉瘤形成模型 WSS(多在 2 mm 处)、WSSG(0~2 mm 处)值通常较无动脉瘤形成模型高(图 4④)。具有较高 WSS、WSSG 值的血管壁经血管造影和组织学检查证实均有管壁再塑形改变。由于形成动脉瘤的分叉模型角度较大,分叉顶部邻近血管壁往往有较高的 WSS、WSSG 值。



①3组MMP-2和MMP-9表达,3组相比, $P < 0.05$;②③④EBG组明显高于CBG组和ESG组

图3 免疫组化染色定量炎症增殖细胞(CD45⁺/MAC387⁺)显示MMP-2和MMP-9表达



①CBG组术后12周血管分叉顶部及双侧血管壁WSS减低、血流速度减慢,均为先增长至最大值而后下降至与植入动脉相近水平,从而产生WSSG正值区域(WSS最大值前)和负值区域(WSS最大值后)。总压力及相对压力最高,然后再向血管分支方向减低至正常值;②EBG组术后12周血管分叉顶端附近区域WSS和流速明显减低,顶端相对压力及总压力也降低,WSS或WSSG曲线趋于平稳,WSSG降至基线水平(0 Pa/mm);③动脉瘤形成前后EBG组动脉瘤形成模型WSS和WSSG对比变化显示术后24周WSS、WSSG发生明显下降;④EBG组有动脉瘤模型(分叉角度较大)和无动脉瘤模型(分叉角度较小)WSS、WSSG对比显示有动脉瘤者分叉顶部邻近血管壁WSS、WSSG值较高(虚线代表每个亚组WSS、WSSG变化趋势)

图4 CBG组和EBG组术后12周、24周CFD分析

3 讨论

对动脉瘤发生发展病理学机制的深入研究,使得建立数学模型分析血管性病变发展成为可能。

2007年,Meng等^[5]通过建立CCA Y形分叉模型发现,高WSS或WSSG值与组织学损伤有关,而管壁损伤并未发展成为动脉瘤。2008年,Gao等^[6]通过结

扎兔双侧颈内动脉改变血流动力学引发了颅内新生动脉瘤,这与基底动脉血流增加有关。还有一些研究显示动脉分叉部复杂的血流动力学可诱发与人体动脉瘤形成类似的分子水平改变,如高 WSS、WSSG 区域内皮型一氧化氮合酶(eNOS)减少,CD68 缺乏,MMP-2、MMP-9、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、白细胞介素(IL)-1 β 增加^[3,4,7],这表明血流动力学改变从分子水平可能促进了动脉瘤形成。

许多研究证明,除持续血流外,导致血管壁退化的因素是颅内动脉瘤发生的最重要环节^[8]。我们在实验中通过弹力蛋白酶诱发 IEL 和中膜弹力纤维损伤导致血管壁退化,血流冲击引发肌层退化,建立分叉模型模拟分叉部血流动力学环境,结扎对侧 CCA 增加血流流速,旨在观察 CCA 分叉部血流动力学改变伴血管壁退化、血流流速增加对犬动脉瘤发生的作用。前期实验中我们发现用弹力蛋白酶消化血管壁内膜极易导致血栓形成,故改用消化外膜方式选择性损伤 IEL 和弹力纤维模拟血管壁退化;结果表明,犬颈动脉分叉模型顶端经弹力蛋白酶消化所致动脉壁退化可引起新生动脉瘤形成^[9]。本实验很关键的是,通过尽可能多去除外膜来加强弹力蛋白酶渗透。

术后 24 周血管造影及组织病理学检查确认 EBG 组 5/9 犬模型成功诱发动脉瘤,因而动脉壁退化加上血流动力学改变可能会有效地诱发动脉瘤。动脉瘤发生及增大是血管壁重塑的一种形式,通过炎性细胞浸润、MMP 活动性增加、细胞外基质蛋白合成及平滑肌细胞凋亡抵消了血流改变引起的机械力刺激^[10]。炎性细胞浸润表现为动脉壁中膜出现抗 CD45 抗体染色泛白细胞,在人和动物颅内动脉瘤内也可观察到这一改变^[11],证明炎性细胞浸润在动物模型动脉瘤发生中起重要作用,尤其是在动脉瘤形成早期阶段。MMP-2 和 MMP-9 在动脉壁也有表达,通过控制胶原酶活性可降解血管壁细胞外基质成分,如弹力蛋白和胶原蛋白 IV^[12]。综合考虑以上研究结果,MMP 可能是由炎性细胞释放,MMP-2 和 MMP-9 在动脉瘤进展中发挥重要作用。

本实验虽然对所有模型均通过弹力纤维损伤模拟动脉壁退化,但仅在 5/9 模型中出现新生动脉瘤。我们认为 CCA 分叉角度是重要影响因素,T 形分叉角度($146.80^{\circ} \pm 40.84^{\circ}$)比 Y 形分叉角度($87.25^{\circ} \pm 18.87^{\circ}$)更易发生动脉瘤。分叉角度与高速的血流速度和分散的涡流强度紧密相关,角度越大,分叉顶部周围涡流强度越大,层流紊乱,从而产生各种机

械刺激如 WSS 和 WSSG^[13]。本实验对 CCA 分叉部 WSS 和 WSSG 定量分析证明,较大动脉瘤形成前分叉顶部周围 WSS 和 WSSG 较高。WSS 或 WSSG 增高可损伤正常血管内皮功能,激发基因转录,激活离子通道,从而导致细胞骨架重组^[3,14]。6 个月后与大量结构重塑同时出现的还有 MMP-2 和 MMP-9 增加。这些因素均与动脉瘤形成相关^[15]。

然而,本实验建立的 CCA Y 形分叉模型还不能完全模拟真正的颅内动脉瘤模型,因为该模型动脉全层均有损伤,这取决于弹力蛋白酶给药方式与真正颅内动脉瘤形成机制存有差别,而真正的颅内动脉瘤形成是内膜损伤在前。此外,颅内动脉与颅外动脉相比具有特定解剖和生理特点,如内膜层厚,内弹力层发达而中膜和外膜较薄,仅有少量弹力纤维,甚至没有外弹力膜,平滑肌细胞比例较大,其中最重要的是颅内动脉所处脑脊液环境,而本实验模型无法完全模拟之。

总之,本实验建立的较为接近人类动脉的犬 CCA Y 形分叉模型模拟了人体分叉部构筑,通过弹力蛋白酶诱发 IEL 及中膜弹力纤维损伤导致的血管壁退化,并在分叉部顶端模拟流速增加的血流动力学行为,在低 WSS/WSSG 和高压力作用下成功诱发动脉瘤形成。该模型有助于研究动脉瘤发生发展过程的病理生理机制,可用于进一步研究动脉瘤相关基因、蛋白或生理通道等对动脉瘤发生发展和破裂的作用。

[参考文献]

- [1] Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial[J]. Lancet, 2002, 360: 1267-1274.
- [2] Hashimoto T, Meng H, Young WL. Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling[J]. Neurol Res, 2006, 28: 372-380.
- [3] 王珏,赵玉武,李明华,等. 多发性颅内动脉瘤破裂的危险因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 1-4.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Gao L, Hoi Y, Swartz DD, et al. Nascent aneurysm formation at the basilar terminus induced by hemodynamics[J]. Stroke, 2008,

- 39: 2085-2090.
- [7] Norman PE, Powell JT. Site specificity of aneurysmal disease[J]. *Circulation*, 2010, 121: 560-568.
- [8] Sadamasa N, Nozaki K, Hashimoto N. Disruption of gene for inducible nitric oxide synthase reduces progression of cerebral aneurysms[J]. *Stroke*, 2003, 34: 2980-2984.
- [9] 王珏, 赵玉武, 朱悦琦, 等. 颈动脉分叉部动脉瘤模型的建立[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 231-235.
- [10] Wang J, Tan HQ, Zhu YQ, et al. Complex hemodynamic insult in combination with wall degeneration at the apex of an arterial bifurcation contributes to generation of nascent aneurysms in a canine model[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35: 1805-1812.
- [11] Tulamo R, Frösen J, Hernesniemi J, et al. Inflammatory changes in the aneurysm wall: a review[J]. *J Neurointerv Surg*, 2010, 2: 120-130.
- [12] 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: 162-169.
- [13] Markl M, Wegent F, Zech T, et al. In vivo wall shear stress distribution in the carotid artery: effect of bifurcation geometry, internal carotid artery stenosis, and recanalization therapy[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3: 647-655.
- [14] Sharma R, Yellowley CE, Civelek M, et al. Intracellular calcium changes in rat aortic smooth muscle cells in response to fluid flow[J]. *Ann Biomed Eng*, 2002, 30: 371-378.
- [15] Negishi M, Lu D, Zhang YQ, et al. Upregulatory expression of furin and transforming growth factor-beta by fluid shear stress in vascular endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 785-790.
- (收稿日期: 2015-01-24)
(本文编辑: 边 信)