

·综述 General review·

颅内动脉瘤血流动力学发病机制研究进展

张 丹, 李彩英, 高不郎, 贾芳莹, 寇晨光, 王 岑

【摘要】 血流动力学是研究血流和血流量等影响因素对动脉壁作用机制的学科。颅内动脉瘤是非外伤蛛网膜下腔出血致死的主要原因,对社会造成沉重负担,因此动脉瘤发病机制研究很重要。随着近年医学影像技术和流体力学软件发展,颅内动脉瘤血流动力学病因研究成为可能。该文就国内外颅内动脉瘤形成的血流动力学因素作一综述,阐述血流动力学发病机制。

【关键词】 颅内动脉瘤;血流动力学;发病机制

中图分类号:R743.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-04-0378-05

Advances in the research of hemodynamics of the pathogenesis of intracranial aneurysms ZHANG Dan, LI Caiying, GAO Bulang, JIA Fangying, KOU Chenguang, WANG Cen. Department of Medical Imaging, No.2 Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei Province 050000, China

Corresponding author: LI Caiying, E-mail: licaiying63@163.com

【Abstract】 Hemodynamics is a discipline that studies the effects of blood flow, blood flow volume and other factors on the arterial wall. Intracranial aneurysm is the main cause of death due to non-traumatic subarachnoid hemorrhage, which has brought a heavy burden on society. Therefore, it is very important to make an intensive study of the pathogenesis of aneurysm. With the development of medical imaging technology and fluid mechanics software in recent years, it becomes possible to make the precise and scientific studies of the hemodynamics of intracranial aneurysms. In this paper, the hemodynamic factors inducing the formation of intracranial aneurysm that are proposed by medical experts at home and abroad are reviewed, and the hemodynamic mechanism is discussed. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 378-382)

【Key words】 intracranial aneurysm; hemodynamics; pathogenesis

颅内动脉瘤发病机制尚不明确^[1]。近年关于血流动力学变化在颅内动脉瘤形成机制中的作用日益受到国内外学者重视,认为血流动力学参与动脉瘤形成、生长和破裂^[2-4],因此找到颅内动脉瘤发病过程的起始环节,并确定开启这一起始环节的血流动力学始动因素,是颅内动脉瘤病因学发展及机制研究的方向。如果能够干扰并终止这一血流动力学始动因素,颅内动脉瘤发生发展、预防及治疗就会产生质的飞跃。

1 颅内动脉瘤血流动力学特征及组织学变化

颅内动脉瘤被认为是血流动力学异常导致的

血管壁退化^[5]。许多研究报道血管壁压力、壁面切应力(WSS)、振荡切应指数(OSI)、梯度振荡数(GON)、壁面切应力梯度(WSSG)、血流冲击力、血流速度等血流动力学因素,均直接间接地对颅内动脉瘤产生、进展及破裂过程产生影响^[6]。WSS是流动诱导应力,可描述为血液黏滞的摩擦力,是一动态摩擦力,由黏性流体沿固体表面移动所产生。它可影响内皮细胞功能和基因表达,并对细胞形态及结构产生影响。越来越多证据表明,WSS在动脉瘤性疾病发展过程中发挥重要作用。血液流动产生的摩擦阻力即WSS,平行并作用于血管腔内皮细胞表面,其流速决定WSS大小、血管壁走向(即WSS方向),且其数值与流速成正比,与速度梯度正相关^[7]。WSS受到广泛研究,因为内皮细胞能对WSS主动感知并作出反应^[8]。正常血流压力和WSS是维持血管壁内弹力层稳定的重要因素,血流动力学改变时血流压力和WSS将发生变化,WSS增大或缩小至一定阈值时脑血管

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.04.023

作者单位:050000 石家庄 河北医科大学第二医院医学影像科(张 丹、李彩英、贾芳莹、寇晨光、王 岑);石家庄市第一医院影像科(高不郎)

通信作者:李彩英 E-mail: licaiying63@163.com

壁内皮细胞层将发生改变,从而激活内皮细胞增生的分子信号通路和促炎性反应。

有研究表明,低 WSS 与动脉瘤萌生及生长相关。随着动脉瘤生长,低 WSS 区增加、动脉瘤顶部 WSS 明显下降,动脉瘤内血流动力学参数可能会改变^[9]。低 WSS 可引发内皮细胞凋亡,导致血管壁退化^[10]。这似甚合理:低 WSS 导致血管壁机械阻力损失,可能有助于动脉瘤生长。有研究提出一动脉瘤形成的潜在机制:一旦血管壁对压力改变的阻力减小和一区域长期处于低 WSS,血管内压力增加就可能引起几何变化,血管内血流分布发生改变,特定区域 WSS 进一步下降,导致血管内皮损伤、血管壁稳定性降低、动脉瘤形成^[9]。动物模型研究表明,高 WSS 和血流加速($WSSG > 0$)相结合是动脉瘤形成危险因素^[11],即 WSS 和 WSSG 升高诱导血管内皮细胞、平滑肌细胞等血管壁发生结构和功能变化,表达炎性因子和趋化炎性细胞浸润,引起血管壁重构,最终在持续血流动力学应力作用下局部形成了动脉瘤^[4]。研究表明高 WSS 刺激内皮细胞产生基质蛋白酶,促进血管壁内弹力膜(IEL)退化^[12]。血流加速、作用于管壁摩擦力增大,加速流(高 WSSG)在内皮细胞表面顺血流方向产生一拉伸力作用,相反减速流会在内皮细胞表面产生一压缩力。如果强加一足够大“拉”力作用于内皮细胞间黏附连接,可能会损害正常内皮细胞功能并导致破坏性重构。逻辑回归分析显示,WSS 和 WSSG 显著增加提高了 IEL 受损概率。有研究表明,血管 IEL 受损部分最初暴露于高 WSS 和加速流区(正性 WSSG)。据推测,WSS 和 WSSG 存在一定阈值,超过阈值后血管壁对正常健康反应无法适应。局部血管 IEL 若暴露在非加速区(减速流)高 WSS 下,几乎不会出现 IEL 受损。因此,高 WSS 和正性 WSSG 组合是危险的血流动力学因素,很可能引发颅内分岔处血管壁破坏性重构。新生动脉瘤中血管壁重塑使基质退化、IEL 受损、平滑肌细胞受损和中膜变薄^[11]。

动脉瘤进展通常是复杂的血流模式诱导 WSS 不均匀分布为高集中区域和大面积低集中区域的缘故。与稳定动脉瘤相比,不稳定动脉瘤剪切速度增长比率较小,WSS 高时湍度比率小,黏性耗散率较小^[13]。可见,颅内动脉瘤进展直接受血流 WSS 影响,WSS 偏高是主要诱发因素。WSS 最大处有很高的破裂风险,往往是动脉瘤高危增长点。

颅内血流动力学微环境复杂、体内模型缺乏,因此很难定义血流动力学病原学因素。颅内动脉瘤

发病机制呈多因素,大多位于血管分支附近及血管弯曲部,有着不同的血流动力学微环境:血流冲击和方向变化使 WSS 增加,沿血管壁产生明显的血流加速或减速。

2 不稳定血流动力学与颅内动脉瘤

正常解剖状态下 Willis 环双侧对称,管壁形态正常,管腔通畅,但该状况仅占 53.8%。生理状态下两侧血流压力相当,各自形成独立血液循环并经由交通动脉相接,一侧出现血流压力骤升或骤降时两侧血流压力不等,一侧血液可经交通动脉流向对侧,交通动脉血流动力学因而发生改变。Willis 环异常使血流动力学改变,一定程度上引起颅内动脉瘤^[14]。一项对 101 例颅内动脉瘤与血流动力学改变相关研究发现,先天性因素造成的颅内动脉瘤占 77.23%,前交通动脉瘤是颅内动脉瘤常见类型,约占 25%。前交通动脉是左右侧颈内动脉间桥梁,起平衡压力作用。A1 段发育异常是前交通动脉瘤发病率较高的主要原因。单侧优势 A1 段或 A1 段缺如是前交通动脉瘤形成的独立危险因素^[14]。大脑前动脉 A1 段变异与前交通动脉瘤发生、破裂有直接关系。A1 段变异主要见于两侧 A1 段管径之比在 2 以上,一侧 A1 段缺如或发育不良,可引起 Willis 环血流动力学改变。Willis 环最常见变异处在后交通动脉,常表现为后交通动脉起源位置、直径及分支不对称,并可呈多处变异^[15]。大脑后动脉供血一是基底动脉,二是基底动脉和颈内动脉;非基底动脉供血给大脑后动脉,同一侧后交通动脉起始的血流动力学发生改变,压力增高导致血管分叉处出现湍流,长时间磨损使血管壁变薄、损伤,动脉瘤发生率上升^[16]。因此,颈动脉供血型和混合供血型患者均有 Willis 后环血流动力学改变。

目前研究已证实血流动力学表现与血管几何形态相关。WSS 取决于血管壁内血流速度和角度,WSS 在血流流畅及平行血管壁区域较高,在二次血流区较低。血流特点和动力学模式并非一成不变,血管平直部位血流顺行呈层流状态,这是大多数循环系统中血流正常流动模式。然而在血管分叉处、弯曲部位及其它复杂解剖部位,血流紊乱不规律、不稳定,动脉管壁形态不规则、弯曲,分叉处常出现漩涡、再循环、逆流、扰动流等二次血流^[17]。研究表明动脉轮廓不规则会产生扰动流,流量相关动脉瘤形成与颈动脉闭塞或动静脉畸形血流量增加有关^[17]。总之,血流动力学改变在颅内动脉瘤发生发展过程

中起关键作用,两者密切相关。

3 颅内动脉瘤血流动力学发病机制研究

动脉瘤是高血流、高 WSS 诱发的局部血管壁重塑,这种血管壁适应性重塑作用是为了将血流增多引起的局部 WSS 降低至正常生理水平。在动脉瘤高发的血管分叉处及弯曲的外侧管壁,升高的 WSS 可引发血管壁适应性重塑,但由于局部血管形态复杂,血流诱发的管壁适应性外凸一旦开始,其发展即不对称,成为动脉瘤前期病变,持续高 WSS 会进一步推动管壁不对称重塑,最终导致动脉瘤形成。压力和 WSS 是作用于血管壁的血流机械力,压力垂直于管壁,而 WSS 平行于管壁,是血流施加于内皮细胞上的摩擦力。在直段血管,血流反向向前并与管壁平行,WSS 方向稳定,可诱发反馈机制降低血流和血压施加的外力影响,从而维持血管内环境稳定。相反,在血管分叉分支处和弯曲处,血流受到干扰,方向不断在变,不能诱发反馈机制降低外力影响,因此这些区域持续存在的外力就会引起病理性信号反应,导致病变产生。

在这一过程中,WSS 作用被过分高估了,而局部管壁跨壁压则未受到应有重视。有研究认为局部管壁跨壁压很小,起不到多大作用;血管分叉处、分支处及弯曲处的局部压力升高仅 1 mmHg,占峰值血压 1%~2%,而动脉瘤腔内压力升高则更小^[18]。但该研究比较了某一分支处压力与其它部位所选参考平面平均压力,未将分支处压力与同一处非分叉处管壁压力加以比较,似有误导。如果所选参考平面比所研究血管分叉更接近于心脏,该平面平均压力将远高于所研究血管分叉处压力,结论是分叉处压力根本不起作用;如果所选参考平面比研究血管分叉更远离心脏,该平面平均压力将远低于所研究血管分叉处压力,结论是分叉处压力在动脉瘤发生发展中起着关键作用。可见,该研究应比较血管分叉处压力与邻近非分叉处压力。另外,该研究比较的几处血管均无动脉瘤存在,而最好是比较动脉瘤发病前血管分叉处压力与邻近无动脉瘤的非分叉处管壁压力,这样才能正确评价局部管壁跨壁压在动脉瘤发生发展中所起作用。

血流垂直并直接冲击血管分支、分叉处及血管弯曲外侧壁,在血流中轴处流速最快,所携带能量也最大。在血管分支、分叉处及血管弯曲外侧壁血流直接冲击处,高速血流冲击管壁后其速度陡然降至最低为零,所携带能量则转换成压力(静压)作用

于血管分支、分叉处及血管弯曲外侧壁,这是一种特殊的“额外”压力,其它非分叉处、非弯曲处及非分支处仅有系统血压所造成的压力,并未承受这种“额外”压力。两种压力作用造成血流直接冲击处处于高压状态,血流速度在此处最低,WSS 也最低。血流直接冲击处的两侧,血流改变垂直方向、平行于管壁,向分支血管流去。血流改变方向加速向两侧流动时,压力迅速从峰值下降,WSS 则快速升高并达峰值。随着血流进入分支血管,血流变成层流,方向与管壁平行,此时管径起主要作用,使得 WSS 大大升高,压力则显著下降。

4 颅内动脉瘤破裂危险因素

颅内动脉瘤患者中无症状未破裂动脉瘤占 20%~30%,约 1/4 会破裂^[19]。近年国内外文献报道颅内动脉瘤破裂与多种因素相关。

血流动力学因素对颅内动脉瘤破裂至关重要。有研究表明,WSS 过低更可能诱发颅内动脉瘤破裂及出血。颅内动脉瘤进展导致瘤顶处 WSS 不足,血管内皮细胞发生形变,细胞间隙扩大,为血液有害物质进入提供可能,引发瘤壁退行病变,以致更易发生颅内动脉瘤破裂^[20]。这与 Fan 等^[21]报道低 WSS 区是预测颅内动脉瘤破裂指标的研究结果一致。另有研究显示破裂动脉瘤平均 WSS 及其最大值大于未破裂动脉瘤,流场特征(EL)是可靠预测颅内动脉瘤破裂的危险因素^[10]。血流动力学复杂、不稳定常见于破裂颅内动脉瘤,血流动力学简单稳定则通常在未破裂动脉瘤中观察到;与不稳定血流诱发的时间振荡切应力向量相比,复杂血流产生高 WSS 空间梯度矢量在破裂颅内动脉瘤壁中可能发挥更重要作用^[22]。

炎症反应在颅内动脉瘤发生及破裂中起着重要作用。研究发现颅内动脉瘤腔内肝细胞生长因子浓度高于外周,肝细胞生长因子可抑制血管炎性反应^[23]。Pyysalo 等^[24]通过聚合酶链反应分析在破裂颅内动脉瘤中检测到口腔细菌。

许多形态学参数可预测颅内动脉瘤破裂。瘤体形态高纵横比对预测颅内动脉瘤破裂有统计学意义^[21]。许多研究表明,颅内动脉瘤位置及形态因素对预测颅内动脉瘤破裂具有重要作用,动脉瘤破裂与先前无破裂史、较大血流角度、较大分支血管间角度、较小分支血管角度相关^[25]。大脑中动脉动脉瘤外侧角、颈部宽度与动脉瘤破裂呈负相关,大脑前交通动脉瘤不规则、带有子囊、深度、宽度、最大

尺寸比、纵横比、深宽比、颈部因素对动脉瘤破裂有重要意义,与以上因素呈正相关。二元回归模型分析显示动脉瘤形状不规则和纵横比大大增加分叉处动脉瘤破裂风险,年龄、动脉粥样硬化、颈部宽度、侧角比则与动脉瘤破裂呈负相关,是动脉瘤破裂保护性因素^[26]。有研究从形态学及血流动力学角度证明,后交通动脉瘤伴动眼神经麻痹对预示动脉瘤破裂有重要作用^[27]。前循环多发性颅内动脉瘤中 C7 段动脉瘤及囊形成更易发生破裂^[28]。

高血压被长期视为颅内动脉瘤破裂的危险因素,但高血压与颅内动脉瘤破裂的关系尚不明确。Tada 等^[29]经小鼠模型研究发现,高血压及肾素-血管紧张素系统对颅内动脉瘤破裂发生有至关重要作用,颅内动脉瘤形成后血压正常化可预防动脉瘤破裂,抑制肾素-血管紧张素可降低血压,从而预防动脉瘤破裂。Wang 等^[26]研究表明,年龄、高血压、糖尿病、脑动脉粥样硬化与动脉瘤破裂呈正相关。每天吸烟 20 支以上、有高血压病史而不规律服用降压药患者动脉瘤更易破裂^[28]。高血压、吸烟是促进颅内动脉瘤破裂的危险因素,两者联合作用比单独作用危险性更大^[30]。颈内动脉内中膜厚度与治疗时颅内动脉瘤破裂密切相关^[31]。

5 颅内动脉瘤炎性细胞及分子生物学学说

颅内动脉血管壁主要由内皮细胞、IEL、平滑肌细胞、成纤维细胞和细胞外基质组成,它们共同使动脉壁具有一定弹性和抗张性,维持血管结构和功能。颅内血管无外弹力膜层,IEL 层是保持血管张力最重要部分,IEL 崩解在动脉瘤发生中起重要作用^[5]。

弹性蛋白是动脉壁结构重要组成部分,主要作用是黏弹性和拉力^[32],阻碍大分子物质降解,参与动脉扩张过程,保护动脉壁抵抗管壁扩张,在动脉瘤形成中有重要作用。动脉瘤重要临床特点是结构变化,如弹性蛋白降解、平滑肌细胞损失和纤维胶原蛋白沉积^[33]。IEL 受损是颅内动脉瘤形成首要原因,是动脉壁侵蚀过程中导致动脉瘤形成必要事件^[24]。血管病理性重塑与多种酶及蛋白变性、炎症和修复相关,它们在血管壁中表达受血流动力学影响。血流对血管机械应力,可刺激内皮细胞功能,影响其结构完整性,影响血液中各种细胞和酶运输至内皮细胞。因此,血流动力学和流动特性如再循环、二次流、喷射流,被视为血管性疾病产生发展的主要力学因素。研究表明,血管中弹性蛋白结构渐进性变化会产生级联反应,通过不同力学性能破坏弹性蛋

白结构,导致血管膨胀、动脉瘤形成,血流搏动会加剧这一过程^[33]。

慢性炎症与动脉瘤疾病密切相关。表型分析炎性细胞发现颅内动脉瘤内有大量 T、B 淋巴细胞,提示存在免疫介导机制。弹性蛋白产生多肽具有趋化特性,从而诱导炎性反应;炎症侵蚀血管引起许多蛋白酶合成,其中最重要的是基质金属蛋白酶,有降解结缔组织能力;弹性组织解离是始动因素,综合事件级联反应使外膜也发生解离,从而导致血管壁变弱,在高压作用下局部发生外凸,甚至形成颅内动脉瘤;慢性炎症本质上似为病毒感染,表明疱疹病毒在颅内动脉瘤发病机制中发挥重要作用,至少与炎性动脉瘤有关^[24]。

6 计算流体力学系统

计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)系统是一采用多种软件对血流、气流等流体进行模拟的系统,目前临床应用非常成熟,用于体内血管系统模拟仿真。该系统可模拟体内动脉系统,如主动脉瘤、夹层动脉瘤、主动脉狭窄、颈动脉狭窄、脑动脉瘤、脑动脉狭窄、冠状动脉狭窄、肾动脉狭窄、肾动脉瘤及其它部位动脉瘤、动脉狭窄血流动力学,还可模拟呼吸道血流动力学,分析呼吸道狭窄情况及治疗,增加了预测准确性和可靠性。该系统通过旋转 DSA、CTA 和 MRA 采集三维资料,以 Dicom 格式输出,软件处理和网格化,有限元分析,最后经 Ensight 软件分析观察得出结论,用于研究动脉瘤、动脉狭窄、夹层动脉瘤发病机制,病变所致血流动力学变化对局部血供的影响,支架植入治疗后改善情况,是否需要继续治疗,治疗前后对比等^[34]。然而该系统较难获取体内动脉瘤壁结构信息,有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] 张建忠, 吴 曦, 黄清海, 等. 血流动力学诱导炎性反应对颅内动脉瘤形成机制的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11: 381-384.
- [2] 杨承佑, 徐伟伟, 李 旭, 等. 颅内动脉瘤形成的研究现状[J]. 岭南急诊医学杂志, 2015, 20: 534-535.
- [3] Francis SE, Tu J, Qian Y, et al. A combination of genetic, molecular and haemodynamic risk factors contributes to the formation, enlargement and rupture of brain aneurysms[J]. J Clin Neurosci, 2013, 20: 912-918.
- [4] Mohan D, Munteanu V, Coman T, et al. Genetic factors involves in intracranial aneurysms: actualities[J]. J Med Life, 2015, 8:

- 336-341.
- [5] Cebal JR, Duan X, Gade PS, et al. Regional mapping of flow and wall characteristics of intracranial aneurysms[J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44: 3553-3567.
 - [6] Kono K, Fujimoto T, Terada T. Proximal stenosis may induce initiation of cerebral aneurysms by increasing wall shear stress and wall shear stress gradient[J]. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 2014, 30: 942-950.
 - [7] Dolan JM, Kolega J, Meng H. High wall shear stress and spatial gradients in vascular pathology: a review[J]. *Ann Biomed Eng*, 2013, 41: 1411-1427.
 - [8] Jeong W, Rhee K. Hemodynamics of cerebral aneurysms: computational analyses of aneurysm progress and treatment[J]. *Comput Math Methods Med*, 2012, 2012: 782801.
 - [9] Wang F, Xu B, Sun Z, et al. Wall shear stress in intracranial aneurysms and adjacent arteries[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8: 1007-1015.
 - [10] Yu H, Li H, Liu J, et al. An approach to quantitative assessment of hemodynamic differences between unruptured and ruptured ophthalmic artery aneurysms[J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2016, 19: 1456-1461.
 - [11] 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: 1774-1782.
 - [12] Gaiser BK, Fernandes TF, Jepson MA, et al. Interspecies comparisons on the uptake and toxicity of silver and cerium dioxide nanoparticles[J]. *Environ Toxicol Chem*, 2012, 31: 144-154.
 - [13] Sforza DM, Kono K, Tateshima S, et al. Hemodynamics in growing and stable cerebral aneurysms[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8: 407-412.
 - [14] Tateshima S, Murayama Y, Villablanca JP, et al. In vitro measurement of fluid-induced wall shear stress in unruptured cerebral aneurysms harboring blebs[J]. *Stroke*, 2003, 34: 187-192.
 - [15] 张 忻, 段传志, 李铁林. 切应力在血流动力学因素影响颅内动脉瘤形成和破裂的作用[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 319-321.
 - [16] Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture[J]. *Stroke*, 2011, 42: 144-152.
 - [17] Tse KM, Chang R, Lee HP, et al. A computational fluid dynamics study on geometrical influence of the aorta on haemodynamics[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43: 829-838.
 - [18] 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.
 - [19] Korja M, Kaprio J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12: 50-55.
 - [20] 翟贺鑫, 袁 宇, 王佳良, 等. 颅内动脉瘤计算血流动力学研究的新进展[J]. *河北医药*, 2015, 37: 3490-3492.
 - [21] Fan J, Wang Y, Liu J, et al. Morphological-hemodynamic characteristics of intracranial bifurcation mirror aneurysms[J]. *World Neurosurg*, 2015, 84: 114.e2-120.e2.
 - [22] Byrne G, Mut F, Cebal J. Quantifying the large-scale hemodynamics of intracranial aneurysms[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35: 333-338.
 - [23] Pena-Silva RA, Chalouhi N, Wegman-Points L, et al. A novel role for endogenous hgf in the pathogenesis of intracranial aneurysms[J]. *Hypertension*, 2015, 65: 587-593.
 - [24] Pyysalo MJ, Pyysalo LM, Pessi T, et al. Bacterial DNA findings in ruptured and unruptured intracranial aneurysms[J]. *Acta Odontol Scand*, 2016, 74: 315-320.
 - [25] Ho AL, Lin N, Frerichs KU, et al. Intrinsic, transitional, and extrinsic morphological factors associated with rupture of intracranial aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2015, 77: 433-441.
 - [26] Wang GX, Zhang D, Wang ZP, et al. Risk factors for the rupture of bifurcation intracranial aneurysms using CT angiography[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57: 1178-1184.
 - [27] Lee MK, Baek SK, Kim SY, et al. Awareness of incurable cancer status and health-related quality of life among advanced cancer patients: a prospective cohort study[J]. *Palliat Med*, 2013, 27: 144-154.
 - [28] Jiang H, Weng YX, Zhu Y, et al. Patient and aneurysm characteristics associated with rupture risk of multiple intracranial aneurysms in the anterior circulation system[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158: 1367-1375.
 - [29] Tada Y, Wada K, Shimada K, et al. Roles of hypertension in the rupture of intracranial aneurysms[J]. *Stroke*, 2014, 45: 579-586.
 - [30] Kang H, Peng T, Qian Z, et al. Impact of hypertension and smoking on the rupture of intracranial aneurysms and their joint effect[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2015, 49: 121-125.
 - [31] Lundervik M, Fromm A, Haaland OA, et al. Carotid intima-media thickness: a potential predictor for rupture risk of intracranial aneurysms[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9: 866-872.
 - [32] Satta J, Laurila A, Paakko P, et al. Chronic inflammation and elastin degradation in abdominal aortic aneurysm disease: an immunohistochemical and electron microscopic study[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1998, 15: 313-319.
 - [33] Chow MJ, Mondonedo JR, Johnson VM, et al. Progressive structural and biomechanical changes in elastin degraded aorta[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2013, 12: 361-372.
 - [34] Steinman DA. Image-based computational fluid dynamics modeling in realistic arterial geometries[J]. *Ann Biomed Eng*, 2002, 30: 483-497.

(收稿日期:2016-10-09)

(本文编辑:边 皓)