

·综述 General review·

孤立性肠系膜上动脉夹层发病机制研究

梅峻豪, 余海洋, 秦立昊, 朴则宇, 贾中芝

【摘要】 孤立性肠系膜上动脉夹层(ISMAD)在临床上并不罕见,可导致急性肠缺血甚至肠坏死。尽管对 ISMAD 的认识不断加深,但其发病机制仍不明确。目前文献报道的危险因素主要包括高血压、吸烟、肠系膜上动脉(SMA)-腹主动脉夹角、SMA 弯曲程度以及 SMA 血流量,发病机制包括遗传学说和剪切应力损伤学说等。明确 ISMAD 危险因素及可能的发病机制对于预防和诊治 ISMAD 具有重要意义。本文基于现有研究证据,对 ISMAD 危险因素及可能的发病机制进行详细阐述。

【关键词】 肠系膜上动脉;夹层;危险因素;发病机制

中图分类号:R572.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-03-0298-04

Study on the pathogenesis of isolated superior mesenteric artery dissection MEI Junhao, YU Haiyang, QIN Lihao, PIAO Zeyu, JIA Zhongzhi. Department of Interventional and Vascular Surgery, Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu Province 213003, China

Corresponding author: JIA Zhongzhi, E-mail: jiazhongzhi.1998@163.com

【Abstract】 Clinically, isolated superior mesenteric artery dissection(ISMAD) is not rare. ISMAD can lead to acute intestinal ischemia and even intestinal necrosis. Although our understanding of ISMAD is constantly increasing and deepening, but its pathogenesis is still unclear. So far, the risk factors of ISMAD reported in the literature mainly include hypertension, smoking, superior mesenteric artery(SMA)-abdominal aorta angle, degree of SMA bending, and SMA blood flow, the pathogenesis of ISMAD includes genetics theory, shear stress damage theory, etc. Clarification of the risk factors and possible pathogenesis of ISMAD is important for the prevention and treatment of ISMAD. In this paper, based on the available research evidences, the risk factors and possible pathogenesis of ISMAD are elaborated in detail. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 298-301)

【Key words】 superior mesenteric artery; dissection; risk factor; pathogenesis

孤立性肠系膜上动脉夹层(isolated superior mesenteric artery dissection,ISMAD) 可导致急性肠缺血,甚至肠坏死。虽然临床上对其认识不断加深,但发病机制至今仍不清楚^[1]。随着研究深入,多篇文献报道了 ISMAD 危险因素、病因及其可能的发病机制^[1-6]。为了更好地了解 ISMAD 发生发展,本文对目前文献进行汇总分析,对 ISMAD 危险因素及可能的发病机制进行阐述。

1 危险因素

1.1 高血压

高血压是一种常见的慢性疾病,也是众多循环

系统疾病如主动脉夹层、主动脉瘤等的独立危险因素^[7]。一篇纳入 1 370 例 ISMAD 患者的综述性文献证实,高达 42.3% ISMAD 患者伴有高血压病^[3]。有多篇文献证实高血压是 ISMAD 的独立危险因素^[3,5]。高血压可能通过以下途径诱导 ISMAD 发生:①直接作用于动脉壁。高血压使血管内膜承受更大的径向和/或切向应力,前者会破坏血管中层结构并导致肠系膜上动脉(superior mesenteric artery,SMA)内膜撕裂,诱导夹层发生,后者则易使动脉夹层范围沿着血流方向撕裂。②促炎症作用间接损伤动脉壁。慢性高血压造成内皮细胞数量减少,内膜通透性增加,使部分平滑肌细胞暴露于血液中,募集更多巨

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.03.022

基金项目:江苏省医学会科研专项资金资助项目(SYH-3201140-0030-2021025),常州市应用基础研究项目(CJ20210108),常州市政策引导类计划(国际科技合作/港澳台科技合作)(CZ20220029)

作者单位:213003 江苏常州 南京医科大学附属常州第二人民医院介入血管科

通信作者:贾中芝 E-mail: jiazhongzhi.1998@163.com

噬细胞,而巨噬细胞可直接促进血清血管内皮细胞生长因子、白细胞介素-6、白细胞介素-8、单核细胞趋化蛋白1、基质金属蛋白酶及其他相关炎症因子产生和释放,炎症因子长期作用于血管壁,降解、破坏细胞外基质与内弹力板,使血管壁弹性结构受损,抗拉强度明显下降,最终增加其破裂、继发夹层或动脉瘤风险^[8-9];此外,高血压作用于血管壁产生的高剪切力可直接促进炎症因子释放,血液中促炎因子将加剧动脉管壁内细胞外基质降解,削弱血管壁强度,导致动脉内膜撕裂,形成夹层^[10]。③高血压可引起内皮细胞排列沿周向拉伸,减少径向内皮细胞叠连^[11],使血管内膜变薄且应力强度减弱,导致内膜更易撕裂而产生夹层。④血压引起的血管壁跨壁压力升高也会压迫动脉内皮细胞,致使内皮细胞几何形状改变,影响三磷酸肌醇(IP3)介导的 Ca^{2+} 信号释放,最终导致内皮细胞活性降低^[12]。另外,ISMAD患者病理标本中证实SMA病变部位存在黏液样变性^[13]。

1.2 吸烟

吸烟使血管损伤早已被证实^[14]。一篇纳入513例ISMAD患者的系统性综述证实,高达45%患者当前或曾有吸烟^[5],显著高于普通人群的23.7%。其他多项研究也表明吸烟与ISMAD相关^[15-16]。吸烟可能通过以下途径诱导ISMAD发生:①吸烟可引起血管内膜功能障碍。内膜功能障碍是早期动脉内膜损伤的标志,内膜损伤使动脉对血流动力学改变的应激能力下降,动脉过度舒缩则易导致内膜与中膜剥脱,引发夹层形成。②吸烟可加重动脉粥样硬化进展^[17],而动脉粥样硬化斑块可压迫或侵及动脉中层滋养血管,滋养血管病变不仅引起动脉壁结构和功能改变(动脉中膜外层易发生缺血性坏死,夹层也常由外层缺血区与内层非缺血区间边界线进展而来),而且增加其破裂风险,继发壁内血肿或夹层^[18]。

1.3 SMA-腹主动脉夹角

ISMAD撕裂口通常位于SMA弯折部位前壁,距离SMA起始部位1.5~3 cm^[19],这与SMA-腹主动脉夹角(SMA的CTA图像矢状面上SMA后壁1 cm段与腹主动脉前壁1 cm段延长线之间的夹角^[6,20])有关,不同SMA-腹主动脉夹角可引起SMA弯折部位血流动力学因素改变。有文献报道ISMAD患者SMA-腹主动脉夹角较正常对照组夹角大 $[(58.6\pm 16.5)^{\circ}$ 比 $(48.1\pm 16.9)^{\circ}$, $P<0.01]$ ^[21],并进一步证实SMA-腹主动脉夹角是ISMAD独立危险因素,较大的SMA-腹主动脉夹角预示较高的ISMAD发生风险。SMA-腹主动脉夹角可能通过以下途径诱导ISMAD发

生:①夹角较小时血流进入SMA较为平顺,夹角较大时由腹主动脉分流进入SMA的血液需要更明显地改变流动方向,此时血流对SMA主干前壁内膜冲击力逐渐增大,即SMA弯曲部前壁内膜下将承受更大的剪切力,研究表明高剪切力与多种血管病变密切相关^[22];血管内膜长期处于这种高剪切力环境,内皮向间充质转化率及内皮功能障碍发生率均显著升高^[23],SMA内膜撕裂与夹层形成概率大大增加。②夹角较大时血液难以迅速转变流动方向,因而在惯性作用下于SMA起始段易形成血液回流、涡流以及二次流,这种局部紊乱的血流对动脉内膜稳定性造成了极大影响^[20]。以上机制共同促进ISMAD发生^[24]。

1.4 SMA弯曲程度

一些ISMAD患者SMA-腹主动脉夹角不大,但由于SMA自身形态特异,其弯折处曲率大小同样会影响ISMAD发生。Tomita等^[15]报道SMA曲率最大处至夹层起始点距离为 (9.5 ± 17.2) mm,有13例(36.1%)患者夹层起始点与SMA曲率最大处距离在 ± 10 mm内。Park等^[13]证实夹层起始点多发于SMA弯折处。其他学者基于血流动力学模拟研究发现血液由腹主动脉进入SMA时向弯曲处外侧偏斜,导致SMA曲率最大处血管内膜存在较大剪切应力^[22],进一步证实以上观点。因此,SMA弯折处曲率大小可能是ISMAD形成的危险因素之一。SMA弯曲程度诱发ISMAD机制与SMA-腹主动脉夹角相似,可能与SMA局部血流动力学因素有关,但SMA弯折处曲率大小与异常血流动力学改变及ISMAD形成三者之间具体关系,还有待进一步研究。

1.5 SMA血流量

研究表明,多数ISMAD患者在餐后出现症状^[25]。另有病例报道腹腔术后、外伤、运动,甚至分娩后发生ISMAD^[26-29]。许多ISMAD患者伴有各种原因导致的腹腔动脉狭窄或慢性闭塞^[13]。以上各类ISMAD患者SMA内血流量瞬间或长期代偿性增加、血流流速加快产生异常增高的剪切力刺激可加速动脉壁结构破坏,进而诱发撕裂。因此,多种原因引起的SMA内血流量增加可能是ISMAD发生的危险因素。

2 发病机制

2.1 遗传学说

某些遗传因素被认为与ISMAD发生相关。多项研究显示ISMAD好发于中年男性,老年患者中不多见^[30-31]。这与其他许多动脉疾病老年化趋势有很大区别,但迄今尚缺乏直接证据。有学者推测Ehlers-Danlos综合征、Marfan综合征等常累及心血

管系统,可能与 ISMAD 发生有关^[32],但既往文献报道 9 例 ISMAD 患者病理检查结果显示仅 1 例证实为 SMA 肌纤维发育不良,余 8 例均无特殊发现^[33],因此该推论仍缺乏临床证据支撑。此外,某些染色体特定位点突变可能与 ISMAD 发生相关,在一些 ISMAD 患者中发现了染色体 5q13-14 位点突变^[2]。1 例 ISMAD 患者全外显子基因组测序中发现,受试者所有家系成员均存在 SNIP1 和 COL1A2 基因变异^[34]。SNIP1 基因参与 Smad2/3 和转化生长因子(TGF)- β 信号转导,TGF- β 信号转导通路与 Marfan 综合征和 Loeys-Dietz 综合征均有关。有研究证实以上两种综合征与动脉夹层形成或破裂相关^[35]。同样,COL1A2 基因也与先天性成骨不全、Ehlers-Danlos 综合征和 Marfan 综合征有关。因此,这两种基因变异可能导致了 ISMAD 发生。由于绝大多数 ISMAD 患者未进行病理学检查,并迄今未见明确的家族聚集性发病报道,因此遗传学说仍需要进一步验证。

2.2 剪切应力损伤学说

有学者提出剪切应力损伤学说。SMA 起始段走行于胰腺后方,周围组织包裹紧密,因而 SMA 起始部位置相对固定,而中远端向下弯曲走行于肠系膜内,两者移行部位存在明显拐点,且中远端易随体位和活动发生较大位移,该部分在形态上类似于动脉韧带处主动脉弓,是主动脉夹层内膜撕裂最常见部位^[36]。基于计算机有限元分析的血流仿真模拟研究在 SMA 弯曲段前壁发现局部异常增高的剪切力。近年来越来越多内皮细胞分子力学感受器,如 IGPR-1、Plexin D1、 β 1 整合素等被发现^[23,37-38]。它们能直接检测剪切力在血管内膜分布情况,并通过多条力学转导通路将这些力学刺激转化为生物信号,刺激内皮细胞合成和/或释放多种血管活性物质,引起血管壁应对血流冲击时做出更激烈反应,此外异常剪切力可导致内皮细胞向促炎、促凝血和促凋亡表型发展^[39]。Salmasi 等^[22]的动物实验中剪切力升高往往预示动脉中膜变薄、弹性蛋白水平降低及平滑肌细胞计数减少,因此异常剪切应力极有可能通过以上各种方式破坏动脉管壁,导致夹层发生。Tomita 等^[15]回顾性分析显示胰腺下缘至夹层撕裂口距离为 (12.2 ± 17.2) mm,17 例(47.2%)患者该距离在 10 mm 以内,证实此处特殊的解剖结构可能与 ISMAD 形成有关。另有研究证实 SMA-腹主动脉夹角与 SMA 弯曲程度均为 ISMAD 独立危险因素,随着 SMA-腹主动脉夹角增大或 SMA 弯折处曲率增加,上游流入 SMA 的血液需要转变流动方向并进入较为狭窄的血管腔内,由此产生剧烈的速度梯度改变在其弯

折处前壁内膜下产生明显增高的剪切力区域,内膜撕裂概率随之增大,最终导致该部位 ISMAD 发病风险增高^[20]。因此,SMA 周围解剖学特点及 SMA 自身形态学特征引起的剪切力异常增高或集中分布,很可能导致 ISMAD 形成。

2.3 其他因素

ISMAD 发病可能还有其他因素参与,如 ISMAD 病变血管周围脂肪组织。文献报道,腹主动脉夹层病变部位周围的脂肪组织可使血管内膜促炎及基质金属蛋白酶基因表达升高,抗炎基因表达降低,此外在与腹主动脉夹层患者病变血管周围脂肪组织共同培养的健康平滑肌细胞中发现与夹层形成相关基因高表达,意味着病变血管周围脂肪组织可能通过中层的平滑肌细胞促进细胞外基质分解,由此推测病变血管周围脂肪组织在腹主动脉夹层发生发展中发挥一定的作用^[40]。有文献证实,ISMAD 病变血管周围脂肪组织可作为诊断 ISMAD 的影像学特征之一^[41]。ISMAD 病变血管周围脂肪组织可能在 ISMAD 发病过程中发挥一定的作用,但目前缺乏足够的病理学证据,需要进一步验证。

3 结语

ISMAD 在临床上并不少见,高血压、吸烟、SMA-腹主动脉夹角、SMA 弯曲程度以及 SMA 血流量是 ISMAD 发生的可能危险因素。ISMAD 发病机制主要有遗传学说和剪切应力损伤学说。相信随着研究深入,有关 ISMAD 危险因素、病因及其发病机制会逐渐被明确,从而更好地指导临床上诊治 ISMAD。

[参考文献]

- [1] Kim YW. Current understandings of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection[J]. Vasc Specialist Int, 2016, 32: 37-43.
- [2] Jia Z, Zhang X, Wang W, et al. Spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection: genetic heterogeneity of chromosome locus 5q13-14 in 2 male familial cases[J]. Ann Vasc Surg, 2015, 29: 1019.e1-1019.e5.
- [3] Luan JY, Guan X, Li X, et al. Isolated superior mesenteric artery dissection in China[J]. J Vasc Surg, 2016, 63: 530-536.
- [4] Tanaka Y, Yoshimuta T, Imura K, et al. Clinical characteristics of spontaneous isolated visceral artery dissection[J]. J Vasc Surg, 2018, 67: 1127-1133.
- [5] Wang J, He Y, Zhao J, et al. Systematic review and meta-analysis of current evidence in spontaneous isolated celiac and superior mesenteric artery dissection[J]. J Vasc Surg, 2018, 68: 1228-1240.
- [6] Wu Z, Yi J, Xu H, et al. The significance of the angle between

- superior mesenteric artery and aorta in spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection[J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 45: 117-126.
- [7] Brown IAM, Diederich L, Good ME, et al. Vascular smooth muscle remodeling in conductive and resistance arteries in hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 1969-1985.
- [8] Michel JB, Jondeau G, Milewicz DM. From genetics to response to injury: vascular smooth muscle cells in aneurysms and dissections of the ascending aorta[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114: 578-589.
- [9] Jang JH, Cho BS, Ahn HY, et al. Optimal treatment strategy and natural history of isolated superior mesenteric artery dissection based on long-term follow-up CT findings[J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 63: 179-185.
- [10] Caesar C, Lyle AN, Joseph G, et al. Cyclic strain and hypertension increase osteopontin expression in the aorta[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2017, 10: 144-152.
- [11] Stanicek L, Lozano-Vidal N, Bink DI, et al. Long non-coding RNA LASSIE regulates shear stress sensing and endothelial barrier function[J]. *Commun Biol*, 2020, 3: 265.
- [12] Wilson C, Saunter CD, Girkin JM, et al. Pressure - dependent regulation of Ca^{2+} signalling in the vascular endothelium[J]. *J Physiol*, 2015, 593: 5231-5253.
- [13] Park YJ, Park KB, Kim DI, et al. Natural history of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection derived from follow-up after conservative treatment[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 54: 1727-1733.
- [14] Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Lifestyle and dietary risk factors for peripheral artery disease[J]. *Circ J*, 2014, 78: 553-559.
- [15] Tomita K, Obara H, Sekimoto Y, et al. Evolution of computed tomographic characteristics of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection during conservative management[J]. *Circ J*, 2016, 80: 1452-1459.
- [16] 栾景源, 李 选. 孤立性肠系膜上动脉夹层国内现状及展望[J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16: 865-869.
- [17] Wang Z, Ni L, Wang J, et al. The protective effect of melatonin on smoke-induced vascular injury in rats and humans: a randomized controlled trial[J]. *J Pineal Res*, 2016, 60: 217-227.
- [18] Sampilvanjil A, Karasawa T, Yamada N, et al. Cigarette smoke extract induces ferroptosis in vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318: H508-H518.
- [19] 倪国庆, 苏浩波, 陈国平, 等. 孤立性肠系膜上动脉夹层分型及治疗策略[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28: 701-705.
- [20] Park YJ, Park CW, Park KB, et al. Inference from clinical and fluid dynamic studies about underlying cause of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53: 80-86.
- [21] 潘 敏, 王 凯, 李绍钦, 等. 肠系膜上动脉-腹主动脉夹角在孤立性肠系膜上动脉夹层中的意义[J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31: 87-90.
- [22] Salmasi MY, Pirola S, Sasidharan S, et al. High wall shear stress can predict wall degradation in ascending aortic aneurysms: an integrated biomechanics study[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 750656.
- [23] Ho RX, Tahboub R, Amraei R, et al. The cell adhesion molecule IGPR-1 is activated by and regulates responses of endothelial cells to shear stress[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294: 13671-13680.
- [24] 中国医师协会介入医师分会外周血管介入专业委员会. 孤立性肠系膜上动脉夹层诊治专家共识 [J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55: 352-358.
- [25] 刘大伟, 张曦彤, 韩向军, 等. 症状性内脏动脉夹层影像学诊断和介入治疗[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 582-587.
- [26] Feng Q, Zhao J, Zang L, et al. A case report of an isolated superior mesenteric artery dissection caused by childbirth[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21: 428.
- [27] Jang ES, Jeong SH, Kim JW, et al. A case of acute ischemic duodenal ulcer associated with superior mesenteric artery dissection after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009, 32: 367-370.
- [28] Kim YJ, Beeman BR. Symptomatic spontaneous superior mesenteric artery dissection treated with endovascular stent repair[J]. *J Surg Case Rep*, 2021, 2021: rjab326.
- [29] Ramirez LM, Casillas S, Berjaoui H, et al. Superior mesenteric artery dissection after lumbar puncture[J]. *Cureus*, 2020, 12: e7507.
- [30] Acosta S, Goncalves FB. Management of spontaneous isolated mesenteric artery dissection: a systematic review[J]. *Scand J Surg*, 2021, 110: 130-138.
- [31] Ullah W, Mukhtar M, Abdullah HM, et al. Diagnosis and management of isolated superior mesenteric artery dissection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Korean Circ J*, 2019, 49: 400-418.
- [32] D'hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review[J]. *Genet Med*, 2018, 20: 562-573.
- [33] Luan JY, Li X, Li TR, et al. Vasodilator and endovascular therapy for isolated superior mesenteric artery dissection[J]. *J Vasc Surg*, 2013, 57: 1612-1620.
- [34] Defilippis EM, Solomon M, Loscalzo J. Superior mesenteric artery dissection: classical presentation, novel genetic determinants[J]. *JACC Case Rep*, 2021, 3: 690-693.
- [35] Malyuk DF, Campeau N, Benson JC. Loeys-dietz syndrome: case report and review of the literature[J]. *Radiol Case Rep*, 2022, 17: 767-770.
- [36] Sakamoto I, Ogawa Y, Sueyoshi E, et al. Imaging appearances and management of isolated spontaneous dissection of the superior mesenteric artery[J]. *Eur J Radiol*, 2007, 64: 103-110.
- [37] Mehta V, Pang KL, Rozbesky D, et al. The guidance receptor plexin D1 is a mechanosensor in endothelial cells[J]. *Nature*, 2020, 578: 290-295.
- [38] Xanthis I, Souilhol C, Serbanovic-Canic J, et al. $\beta 1$ integrin is a sensor of blood flow direction[J]. *J Cell Sci*, 2019, 132: jcs229542.
- [39] Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, 6: 16-26.
- [40] Meekel JP, Dias-Neto M, Bogunovic N, et al. Inflammatory gene expression of human perivascular adipose tissue in abdominal aortic aneurysms [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021, 61: 1008-1016.
- [41] Tan Z, Jin Q, Fan W, et al. Clinical implications of perivascular fat stranding surrounding spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection on computed tomography [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21: 34.

(收稿日期: 2022-01-21)

(本文编辑: 边 佑)