

颅内复杂动脉瘤支架植入后对载瘤动脉的影响

田红岸 综述 赵卫 审核

【中图分类号】R814.41; R743 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2012)08-0920-03

颅内动脉瘤是指动脉颅内壁的一部分因病变而向外突出所形成永久性扩张,是严重危害人类生命健康的主要疾病之一。发病率居脑血管意外第 3 位,仅次于脑血栓形成和高血压脑出血,其致残率和致死率很高。随着神经介入的飞速发展,越来越多的患者选择了介入的微创手术治疗方式,尤其是在复杂颅内动脉瘤的治疗上更是在很大程度上优于传统的外科手术^[1]。颅内复杂动脉瘤包括巨大、宽颈、梭形、夹层、假性、有穿支血管和出血后血管痉挛动脉瘤等。血管内支架治疗此类动脉瘤具有其独特的优势,但作为体外异物,植入后必将引起载瘤动脉一系列病理生理改变及动脉瘤腔的血流动力学变化。为此,研究植入后载瘤动脉及动脉瘤腔的病理生理改变与血流动力学变化有助于我们更深层掌握内支架的应用,指导实际临床工作及科学研究。

血流动力学在动脉瘤发生发展过程中的作用

颅内动脉瘤的确切发病机制不详。研究表明遗传学、血流动力学、血管生物力学等多种因素在颅内动脉瘤的发生中起重要作用。其中血流动力学参数主要包括壁面切应力、壁压力、瘤腔内流场、流速速度等方面的内容。

1. 壁面切应力

壁面切应力(Wall shear stress, WSS)是指粘性流体横向移动对壁面产生的动态摩擦力。WSS 被认为在颅内动脉瘤发病机制中起着重要作用。人体内血流模式为层流,流速速度越大,血流的速度梯度越大, WSS 越大。WSS 可刺激许多因子的分泌,如:一氧化氮(NO)、血管紧张素、前列腺环素、内皮素、血小板生长因子、成纤维细胞生长因子、上皮生长素、血栓调节素、组织纤维蛋白溶酶激活剂、间质金属蛋白酶、单核细胞诱导蛋白及粘附因子等。当 WSS 增大时,血管内皮细胞释放大量的 NO,致使血管内弹力层破坏、弹性纤维退化,引起血管的扩张,从而促进动脉瘤的发生和生长^[2]。在 WSS 的作用下血管内皮细胞顺应血流流场方向发生变形、迁移^[3]。当血管壁由于各种原因损伤后,血管壁薄弱处的内皮细胞在 WSS 的影响下向管腔外侧壁迁移,最终造成管壁的局部突出,动脉瘤的发生和生长。Foutarakis 等^[4]认为高的 WSS 与动脉瘤的初始形成是相关的,而且局部增强的 WSS 会促进动脉瘤向其下游发展。

2. 瘤腔内流场

动脉瘤腔内流场的特征,目前多认为:血液从动脉瘤颈远侧流向瘤内,并沿着动脉瘤周壁回流至载瘤动脉中,再从下游流出。在这一过程中不断有支流从主流中离开并构成一个涡,其中心缓慢地沿着动脉瘤壁,由动脉瘤颈远侧壁移动至近侧壁,并伴有涡流强度的逐步减弱。Steiger 等^[5]认为涡流是动脉

瘤腔内的主要血流模式,通过实验检测到一种叠加于脉搏波上的低频振动,并认为它可引起动脉瘤壁的疲劳,其通过流体共振作用于动脉瘤壁的薄弱处使动脉瘤发生破裂。Liou^[6]研究发现,动脉瘤内的流场特征与动脉瘤形态及动脉瘤与载瘤动脉之间的夹角密切相关。宽颈动脉瘤腔内涡流比窄颈更显著;动脉瘤与载瘤动脉的角度发生变化时涡流的方向不变,但涡流的中心随着动脉瘤角度变化而变化,并发现动脉瘤与载瘤动脉夹角在 45°时,动脉瘤破裂的风险最高。

3. 壁压力

壁压力是指血流对管壁的冲击压力。冲击域是指血液射入流作用于动脉瘤壁的主要区域。动脉瘤的冲击域主要集中在瘤颈远侧壁,沿着瘤壁向瘤顶方向逐渐变窄减弱。颅内动脉瘤的冲击域与动脉瘤破裂密切相关^[7-8];80%的破裂动脉瘤有小的冲击域,76%仅有小的流出口;82%的未破裂动脉瘤有较大冲击域,75%有较大流出口,而小冲击域动脉瘤破裂风险是大冲击域动脉瘤破裂风险的 63 倍。Cebal 等^[9]认为单一会聚流比发散流更易导致动脉瘤破裂,并发现射入流冲击血管壁可破坏其重建从而形成动脉瘤,支架植入后可以减少会聚流的发生,有利于动脉瘤的愈合。有研究表明,血流速度的增加,对动脉瘤的发生和生长没有直接的关系,但会造成壁剪切力和血流冲击区的壁压力增加,引起血流动力学的改变。

支架置入对血流动力学的影响

1. 对壁面切应力的影响

WSS 在颅内动脉瘤的发病机制中起着非常重要作用,支架的植入能有效改善这种切应力对动脉瘤的影响,促使动脉瘤腔的愈合^[10]。Shojima 等^[8]的研究显示:在植入支架前,瘤颈流入区域 WSS 最高,即动脉瘤颈的远心端的瘤 WSS 最高;瘤顶 WSS 次之;动脉瘤近心端动脉瘤 WSS 最低,由大至小呈阶梯状分布。支架植入后 WSS 的分布与支架前相似,但 WSS 大小较支架植入前下降,动脉瘤远侧壁下降最明显,从动脉瘤颈到动脉瘤顶 WSS 变化梯度减小,分布更平滑。WSS 通过与内皮细胞和平滑肌细胞之间的作用调节血管的直径、内皮细胞和平滑肌细胞的增生、内皮细胞的通透性及血管的炎症反应,引起血管壁的重塑形。

2. 对壁压力的影响

置入支架后,血流对血管壁的冲击域与支架的形态和支架的贴壁情况有关,总的来说,支架植入后原汇聚的冲击域变得分散减弱,整个动脉瘤内的速度场呈自动脉瘤颈向动脉瘤顶阶梯状逐渐减弱的分布^[7]。顾兆勇等^[11]通过对支架植入颅内蜿蜒型动脉瘤的血流动力学仿真的研究显示:壁压力在支架植入后是有所降低的。他们认为局部高血压是动脉瘤扩展并破裂的主要原因,在支架植入后血流速度降低,支架承受了部分压力,动脉瘤的局部扩张最大处的平均压强值比支架植入前明显

作者单位:650032 昆明,昆明医科大学第一附属医院影像中心

作者简介:田红岸(1985—),男,湖北咸宁人,硕士,住院医师,主要从事神经介入工作。

通讯作者:赵卫, E-mail: kyzyzhaowei@vip. km169. net

降低。动脉瘤顶部的高压区已经明显降低,很大程度上降低了血流对动脉瘤局部壁面的冲击,并且瘤腔内的整体压力也明显减小。但是 Bando 等^[12]认为支架植入后仅动脉瘤颈口近远侧壁的压力稍有影响,其下降程度仅为未植入支架动脉瘤的 3%。因此对于压力场在动脉瘤发生、生长和破裂中作用须进一步探索研究。

3. 对瘤腔内流场的影响

动脉瘤的流场反应了动脉瘤腔内的血流特征。载瘤动脉内的部分血流经动脉瘤远侧壁进入动脉瘤腔,沿动脉瘤壁流动,血流方向改变的同时速度也明显下降,随着方向改变及速度减弱,逐渐分散到多个方向,形成一个沿动脉瘤壁走向的大的涡流以及大涡流内部的小涡流,最终大部分血流经瘤颈近侧壁附近的瘤颈口流出,汇入载瘤动脉。Cebal 等^[9]把动脉瘤内血流形态分为四种:①射入流方向不变伴单一的涡流;②射入流方向不变伴多个涡流,一个心动周期涡流的数目无变化;③射入流方向发生改变,伴单一的涡流;④射入流方向发生改变,伴多个不断变化的涡流,并把前两种定义为稳定的血流模式,后两种定义为不稳定的血流模式,并认为不稳定的血流模式与动脉瘤生长和破裂有关,而稳定的血流模式与未破裂的动脉瘤相关。Liou 等^[13]研究发现在宽颈动脉瘤内流场为两个相反方向的涡流构成,血流从动脉瘤口两个侧壁流出,支架植入后涡流强度和大小均较支架置入前下降,并且随支架网孔率的下降,瘤内涡流逐渐下降,二次流逐渐被隔离在动脉瘤腔外。Kim 等^[14]发现在单一支架植入后就有明显变化:流场由复杂变简单,动脉瘤顶涡流强度明显下降,支架的网孔率越低或者植入的数目越多涡流强度降低的越明显。Ujiie^[15]研究发现二次流也与动脉瘤的破裂有关,支架植入后动脉瘤内流场由复杂变简单,将二次流抑制并局限在载瘤动脉内,降低了动脉瘤破裂的风险,促进动脉瘤内血栓形成而使动脉瘤愈合。

4. 对血细胞的影响

支架与血液中的血细胞直接相互作用,改变血液中血细胞正常的流动模式,主要体现在:①局部的血浆层和血细胞趋轴性等血液流动特性发生改变甚至消失,其结果是血细胞不再集聚于轴流中,而是贴近血管壁流动,并不断地与已损伤的血管内皮层摩擦和碰撞,从而促进血小板凝活性增加和血小板于血管内皮下层的粘附和聚集;②在低切应力的血流淤滞区和涡流区,长时间留滞于局部且浓度较高的血小板,很容易与血管内皮下组织中的胶原蛋白、纤维连接蛋白、层粘连蛋白发生粘附;③在高切应力的狭窄段和连接段,血小板则易被诱导与血管内皮下组织中的胶原蛋白、纤维蛋白原和纤维蛋白等发生粘附;④血细胞高速流动碰撞金属支架发生碎裂、破坏。

5. 对血流速度及脑灌注的影响

动脉瘤腔内血流速度是研究动脉瘤血流动力学的重要参数。陈旭东等^[16]利用计算机对动脉瘤血流动力学进行模拟分析,认为动脉瘤颈口血流速度最大,瘤中心及瘤顶部血流因为涡流形成,血流速度骤减,几乎处于停滞状态。载瘤动脉血流因瘤口部分流,破坏了血管内正常层流模式,引起瘤颈壁切应力、压力等改变,成为动脉瘤生长的重要原因。

支架植入后,瘤颈口被金属网覆盖,进入动脉瘤腔的血流量减少,瘤颈部血流速度减缓,腔内涡流减弱,与支架网孔的大小成正相关,特别是支架辅助弹簧圈栓塞瘤腔以后,瘤腔被弹

簧圈堵塞,血流速度变化更为明显^[17]。因支架重塑瘤颈口,瘤口处分流消失,血流恢复正常层流模式通过载瘤动脉。欧阳墉^[18]认为,支架植入后载瘤动脉的血流速度与支架网丝的直径成正相关。当支架刚进入血流中时,可使局部的血液层流突然破散,形成无规则的非定常流动,甚至湍流;其程度与支架网丝的粗细、支架剖面积的大小和雷诺数(Re)增高值呈正相关,与支架扩张程度呈负相关。

颅内动脉瘤扰乱了载瘤动脉的正常血流模式,但对其流量影响不大,但动脉瘤一旦破裂出血,将会引起载瘤动脉痉挛,从而影响远端脑组织的血流灌注^[19]。支架植入载瘤动脉,一方面纠正了载瘤动脉的异常血流模式,使血流通过更加顺畅;另一方面支架覆盖闭塞了载瘤动脉上部分细小血管分支,影响其血流的流通,其效应与支架的网孔大小成负相关,尤其在有穿支血管的复杂动脉瘤上表现尤为突出,致使局部脑组织血流灌注不足,形成脑梗塞。对于处于脑血管痉挛期的病人,支架植入载瘤动脉,脑缺血区域灌注压可能突然恢复,正常灌注压突破(normal perfusion pressure breakthrough, NPPB),致使蛛网膜下腔出血^[19]。

6. 支架置入后对血管内膜的影响

血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)是血管壁的重要组成部分,它不仅是循环血液与血管平滑肌细胞间的机械屏障,而且是人体最大、最重要的内分泌器官之一。由于它所具有的机械屏障作用,使它很容易受到体内外各种物理、化学因素的损伤;受损后的 VEC 功能尤其是内分泌功能失调,使其分泌的多种活性物质或与这些活性物质有关的其他物质之间的平衡被打破,从而引起心血管系统的功能障碍。正常情况下,VEC 表面光滑且带有负电荷,可以防止血细胞的聚集;其表面的硫酸肝素能有效抑制血小板聚集;它产生的 NO 和前列腺素的衍生物,特别是前列环素,不仅是强有力的扩血管物质,并且能有效抑制血小板的变形和聚集;另外,VEC 产生的促进凝血的因子如组织因子以及抗凝因子如 NO、肝素等,这两类作用相反的因子间能保持一个动态平衡,使血液不致发生凝固而形成血栓^[20]。

支架植入过程中直接损伤血管内膜,其下的胶原纤维暴露,血小板聚集、活化,释放出血小板因子 4(PF4)和 β -血小板球蛋白(β -TG),VEC 表面的负电荷及硫酸肝素被破坏、NO 分泌的减少,共同促发血栓形成。有文献报道^[21],支架表面的材料同样影响着血栓的形成,其吸附白蛋白能力越强,形成血栓的可能性就越小^[21]。

支架植入后血管内膜的病理生理变化已有大量动物模型的研究,一般研究认为支架置入后几分钟内其表面就会覆盖一层纤维蛋白原,继而诱使血小板黏附,不久形成纤维蛋白血栓,几周后被纤维肌组织代替,形成新生内膜,发生内皮化。Palmaz^[22]的研究详细描述了支架表面开始由一薄层血栓样结构覆盖到以后被纤维肌肉样组织、胶原覆盖的转变过程。

支架的内皮化,使支架更牢固的贴附于载瘤动脉,管壁更光滑,对载瘤动脉血流的影响更小,从而达到载瘤动脉的血管重建,恢复其生理解剖。然而由于新生内皮细胞的接触抑制功能丧失,内皮细胞的增生不能接受有效控制,造成内皮细胞的大量增殖、迁移并分泌大量细胞外基质,形成过度增生的内膜^[23-24],造成支架术后载瘤动脉的再狭窄。

7. 支架网孔率的影响

从流体力学角度看,支架的参数设计决定其支架对动脉瘤内血流动力学影响效应的强弱。支架的参数特征主要包括网孔率、网丝直径与网格形态,其中网孔率被认为是影响动脉瘤内血流动力学最重要的参数。有研究结果证实,支架网孔率越低,支架内皮化速度越快。张星等^[25]的研究结果显示:动脉瘤瘤颈远侧壁速度峰值随支架网孔率的降低而降低;瘤颈远侧壁 WSS 值随支架网孔率的下降而下降;但支架网孔率对瘤内压力场无明显影响,故降低支架网孔率对于瘤顶部因压力造成的瘤壁牵张力无保护作用。这可能与动脉瘤内的压力主要由静态的压力传导所形成有关,其水平主要决定于系统血压^[26]。

颅内动脉小分支众多,且供应区域功能重要,支架植入后周围细小分支开口被覆盖,必然影响分支内血流。因此,选择合适网孔率的支架尤为重要。低网孔率支架可以很好地减少动脉瘤内血流,利于动脉瘤内血栓形成,但是支架网孔率过低又可能影响穿支血管的通畅性,并且随着网孔率的降低,支架的柔顺性和可控性大大下降,增加支架植入的难度。这一问题一方面有待材料学上的进一步突破加以解决,另一方面可通过改进支架的结构设计,如不均一孔率支架,覆盖在动脉瘤颈部位的支架网格较小,而覆盖在动脉瘤两端正常载瘤动脉内的支架网格较大,在达到动脉瘤内血流动力学充分改变的同时避免对侧支血管的血流产生明显影响,同时不影响支架投送的柔顺性。

结语与展望

本文主要总结了支架植入后对载瘤动脉及动脉瘤的病理生理改变与血流动力学变化。探讨内支架置入后对血管的影响对于指导临床工作中准确评估手术价值及预后有着很大的意义。载瘤血管壁重建是血管内支架治疗动脉瘤所具有的独特优势,但也存在着诸多的问题有待解决,尤其是动脉再狭窄等问题,严重制约着支架植入后的远期疗效。随着不断的深入研究以及新型材料的出现,支架辅助技术将以微创、并发症低、远期疗效好在颅内复杂动脉瘤治疗中发挥特殊的作用。

参考文献:

- [1] Biondi A, Janardhan V, Katz JM, et al. Neuroform stentassisted coil embolization of wide-neck intracranial aneurysms; strategies in stent deployment and midterm follow-up[J]. Neurosurgery, 2007, 61(3):460-465.
- [2] 刘磊, 许百男. 血流动力学和病理学因素在颅内动脉瘤发病机制中的作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(5):391-392.
- [3] 丁肇华, 陈槐卿. 剪切应力对血管内皮细胞的影响[J]. 生物医学工程学杂志, 1995, 12(1):70-74.
- [4] Fouttrakis GN, Yonas H, Scabassi RJ. Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries[J]. AJNR, 1999, 20(7):1309-1317.
- [5] Steiger HJ, Reulen H. Low frequency flow fluctuation in aneurysm[J]. Acta Neurochir, 1986, 83(7):131-137.
- [6] Liou T. Flow fields in lateral aneurysm arising from parent vessels with different curvatures using PTV[J]. Experiments in Fluids, 1997, 23(4):288-298.
- [7] 程吉勇, 刘建民, 黄清海, 等. 兔特异性动脉瘤数值模型的建立及血流动力学分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2011, 16(2):85-89.
- [8] Shojima M, Oshima M, Takagi K, et al. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm computation alfluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms[J]. Stroke, 2004, 35(11):2500-2505.
- [9] 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(10):2550-2559.
- [10] Pakala R, Watanabe T, Benedict CR. Induction of endothelial cell proliferation by angiogenic factors released by activated monocytes[J]. Cardiovasc Radiat Med, 2002, 3(2):95-101.
- [11] 顾兆勇, 张宏斌, 孟宪龙, 等. 支架植入颅内蜿蜒型动脉瘤的血流动力学仿真[J]. 医用生物力学, 2009, 24(1):64-69.
- [12] Bando K, Berger SA. Research on fluid-dynamic design criterion of stent used for treatment of aneurysms by means of computational simulation[J]. Comp Fluid Dynam J, 2003, 11(4):527-531.
- [13] Liou TM, Li YC. Effects of stent Porosity on hemodynamics in a sidewall aneurysm model[J]. J Biomech, 2008, 41(6):1174-1183.
- [14] Kim M, Levy EI, Meng H, et al. Quantification of hemodynamic changes induced by virtual placement of multiple stents across a wide-necked basilar trunk aneurysm[J]. Neurosurgery, 2007, 61(6):1305-1312.
- [15] Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, et al. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? [J]. Neurosurgery, 2001, 48(3):495-502.
- [16] 陈旭东, 陈洪, 扬地, 等. 动脉瘤的血流动力学数值模拟初步分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(2):204-206.
- [17] 徐宏治, 陈衍城, 宋冬雷. 犬实验性动脉瘤血管内支架置入前后对照研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2004, 3(5):434-437.
- [18] 欧阳墉. 血液流变学及其在支架置入术后的变化[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11(5):382-384.
- [19] 郑名哲, 陈衍城, 王怡. 脑动脉瘤、动静脉畸形的颈内动脉血流量超声研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2007, 13(1):5-10.
- [20] 王鹤, 马莉. 血管内皮细胞功能损伤与保护的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(10):1665-1667.
- [21] Wen X. Microrough surface and its bio-effects of metallic biomaterials(II)-Bio-effects of microrough surface of metallic biomaterials[J]. J Biomed Eng, 1997, 14(2):164-169.
- [22] Palmaz JC. Intravascular stents:tissue stent in teractions and design considerations[J]. AJR, 1993, 160(3):613-618.
- [23] 赵宏伟, 王贵学, 戴传云. 血管内支架和支架内皮化[J]. 生物技术通讯, 2005, 16(6):684-686.
- [24] 林根来, 王小林. 血管内支架植入后内膜增生过程与防治措施[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11(2):135-138.
- [25] 张星, 刘建民, 黄清海, 等. 支架网孔率对脑动脉瘤血流动力学影响的三维数值模拟研究[J]. 介入放射学杂志, 2009, 3(3):213-216.
- [26] Canton G, Levy DI, Lasheras JC, et al. Flow changes caused by the sequential placement of stents across the neck of sidewall cerebral aneurysms[J]. J Neurosurg, 2005, 103(5):891-902.

(收稿日期:2011-07-11 修回日期:2011-09-14)