文章编号:1000-5404(2010)22-2389-05

论著

犬嫁接性梭形动脉瘤的高频超声观察与病理学评价

张文清[1],漆松涛[2],黄绳跃[1],吴烽芳[1],沈衍富[3],俞训彬[4],丁桂升[5],黄绍嵩[1],林 伟[1] (350001 福州,福建医科大学省立临床医学院,福建省立医院:神经外科[1],放射科[3],病理科[4],超声科[5];510515 广州,南方医科大学附属南方医院神经外科[2])

【摘要】 目的 建立犬嫁接性梭形动脉瘤模型,高频超声(high-frequency ultrasound, HFUS)观察模型的长期可靠性,光镜与透射电镜(TEM)评价模型的病理学特征。**方法** 10 只犬采用全麻和显微外科的方法,将双侧的颈外静脉剥离外膜后,取 1.5 cm 嫁接同侧颈总动脉制作梭形动脉瘤模型 20 枚;术后第 2、4、12 周分别进行 HFUS 检测血管参数;术后 6、12、24 周分别选择 2 只犬的 4 枚动脉瘤模型解剖后进行病理学观察;其余 4 只犬继续观察至 24 个月。**结果** 10 只犬全部存活,术后经 HFUS 观察:共收获大小相似的梭形动脉瘤模型 20 枚(成模率达 100%),瘤腔内为涡流,术后 12 周模型膨胀性增大,并具有自发破裂的趋势;HFUS 可清晰地显示动脉瘤壁的内膜增厚、增生斑块和钙化;模型的病理学观察显示:在血流动力学作用下,6、12 周,瘤壁以损伤、应激增生为主;24 周瘤壁以适应性重塑为主。术后 12 个月发现 1 枚动脉瘤自发破裂并闭塞,病理学显示瘤壁多层次出血、内膜崩裂、远端吻合口斑块钙化、脱落,瘤腔内多层次血栓闭塞。长达 24 个月的观察表明:破裂梭形动脉瘤模型的血流动力学作用机制和病理学特征,与人体真正的颅内动脉瘤生理特性相符合。**结论** 犬嫁接性梭形动脉瘤模型制作简便、可重复性强、稳定可靠。

【关键词】 犬;动脉瘤模型;高频超声;超微结构;组织病理学
【中图法分类号】 R730.21;R730.41;R732.21 **【文献标志码】** A

Canine fusiform aneurysm model: evaluated histomorphologically and with high-frequency ultrasonography

Zhang Wenqing[1], Qi Songtao[2], Huang Shengyue[1], Wu Fengfang[1], Shen Yanfu[3], Yu Xunbin[4], Ding Guisheng[5], Huang Shaosong[1], Lin Wei[1] ([1]Department of Neurosurgery, [3]Department of Radiology, [4]Department of Pathology, [5]Department of Ultrasonography, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian Province, 350001; [2]Department of Neurosurgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province, 510515, China)

【Abstract】 **Objective** To establish a fusiform carotid aneurysm model in canine, investigate its long-term reliability with high-frequency ultrasonography (HFUS), and evaluate its pathological features with light and transmission electron microscopy (TEM). **Methods** Ten canines were performed with microsurgical operation after general anesthesia. The fusiform carotid aneurysms model were constructed by bilaterally cutting off a segment of 1.5 cm external jugular vein with peel off tunica adventitia of vein and then the segment was anastomosed in end-to-end with carotid artery. HFUS was carried out in 2, 4 and 12 weeks and pathological features were evaluated in 6, 12 and 24 weeks (4 aneurysms of 2 canines for each time point) after surgical procedure. Meanwhile, the left 4 canines continue to observe until 24 months. **Results** All 10 dogs succeeded to survive and 20 fusiform carotid aneurysms were obtained successfully with a success ratio of 100%. HFUS clearly demonstrated that the eddy was observed in the cavity of fusiform aneurysm and the aneurysm, with intimal-thickening, atheroma plaque formation and calcification on the inner wall, grew in an expansile way and and had a tendency of spontaneous rupture in 12 weeks after operation. Statistical analysis showed these changes at different time points had significant difference ($P<0.05$). Histopathologic study showed that the wall of aneurysms were mainly injured with stress hyperplasia at 6 and 12 weeks and then with adaptability remodeling at 24 weeks after the procedure under the effects of hemodynamics. But there was 1 case spontaneous ruptured and occluded at 12 months following surgery. Histopathological examination showed that hemorrhage in the aneurysmal wall, calcified fat plaques suddenly breaking away from the intima of distal stoma vessel wall, and aneurysmal cavity

【基金项目】 福建省科技厅资助项目(2008F3027)
【通信作者】 张文清,E-mail:zhwqys@126.com

had be stuffed which leading to luminal occlusion and thrombosis. Observation in 24 months confirmed that the mechanism of hemodynamics and the pathological features of ruptured aneurysm were in accordance with those of human intracranial aneurysm. **Conclusion** This experimental model of canine fusiform carotid aneurysm with external jugular vein anastomosis is stable and repeatable, and its procedure is simple and rapid. This model is very useful for the study of the therapeutic technique of aneurysm and study of aneurysm pathogenesis.

[Key words] canine; aneurysmal model; high-frequency ultrasonography; ultrastructure; histopathology

Supported by the Foundation of Department of Science and Technology of Fujian Province(2008F3027); Corresponding author: Zhang Wenqing, E-mail: zhwqys@126.com

颅内梭形动脉瘤的病因不明,其治疗极为棘手[1]。近年来,随着医学影像学技术的发展,梭形动脉瘤的发现率大大增加[2]。建立大动物梭形动脉瘤模型是研究其治疗技术的重要手段,但如何设计和制作长期稳定、可靠、重复性强,且血流动力学和病理学特性与人体真正的颅内动脉瘤生理特性相一致的梭形动脉瘤模型仍是开展此类研究的关键。本研究采用显微外科嫁接技术建立犬颈总动脉梭形动脉瘤模型,术后24个月高频超声(high-frequency ultrasound, HFUS)动态观察、随访,组织学与超微结构观察,评价模型的病理生理特性与长期稳定性。

1 材料与方法

1.1 动物模型的制作

成年健康杂种犬10只,体质量15~18 kg[福建医科大学实验动物中心提供,许可证号:SYXK(闽)2008-2001]。全麻,取甲状软骨下缘到胸骨上缘正中切口,显露左侧颈外静脉与颈总动脉,剥离外膜组织,于同一平面切除1.5 cm颈总动脉,截取颈外静脉1.5 cm,远近端倒置,显微镜下连续外翻无渗血吻合嫁接于颈总动脉。观察搏动良好,勒血实验确认通畅。同法制作右侧模型[3]。术前、术中、术后均不使用肝素等抗凝剂,术后仅肌内注射青霉素钠3 d预防感染。

1.2 HFUS观察

术后第2(A组,$n=10$)、4(B组,$n=10$)、12周(C组,$n=8$),全身麻醉后检查,GE LOGIQ BOOK便携式彩超机,7.5 M线阵探头,彩超显示其血流方式,二维声像图测量血管参数指标,记录斑块厚度(血管内膜及中层厚度超过1.5 mm即定为斑块形成)。

1.3 组织学观察

术后6、12、24周,各选择2只犬,麻醉下活体解剖观察后,留取双侧动脉瘤处标本,10%中性甲醛固定,石蜡包埋切片:分别进行HE染色和Masson三色特染观察胶原纤维、平滑肌纤维,光镜下BH2显微照相机摄片。其余4只犬做远期观察。

1.4 透射电镜超微结构观察

选取瘤体标本组织约1 mm^3,依次经戊二醛、锇酸固定、丙酮脱水、环氧树脂包埋、半薄切片定位,光学显微镜观察定位,超薄切片、醋酸铀和柠檬铅双重染色,行透射电镜(日立H-7500)观察。

1.5 统计学分析

数据均以$\bar{x}\pm s$表示,采用SSPS 10.0统计软件进行单因素方差分析以及多重比较。

2 结果

2.1 成模情况

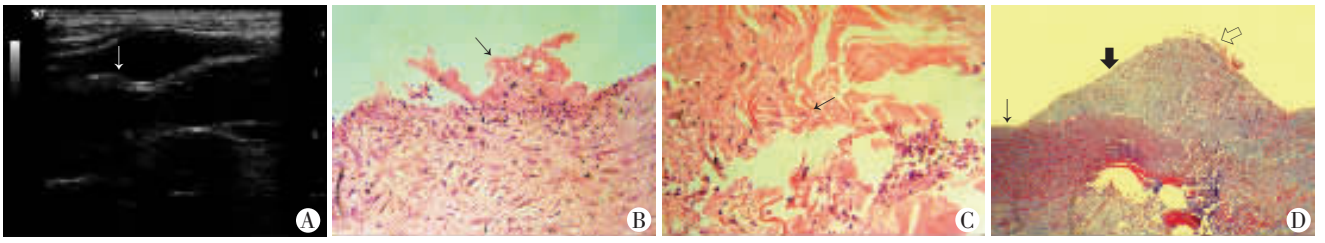
10只犬共制成20个大小相似的梭形动脉瘤模型,术后经HFUS观察:所有动脉瘤呈梭形,瘤腔内的血流形态为涡流,成模率达100%(20/20)。为观察动脉瘤模型在生理环境中受血流动力学作用机制所造成的真实病理损害,术前、术中、术后均不使用肝素等抗凝剂及其他药物。

2.2 HFUS观察结果

①彩色多普勒超声:清晰地显示载瘤动脉和梭形动脉瘤内血流方向和状态。血流于收缩期经近端瘤吻合口流入扩张的瘤腔内,动脉瘤远端、顶部、近端为红色的层流,远侧缘、近侧缘可见红蓝相间的涡流,中央部位血流色彩较明亮,呈红蓝各半的涡流。②高频线阵灰阶超声:术后2周,所有动脉瘤呈梭形;内壁和近远端吻合口光滑,且无增厚:动脉瘤内呈无回声区,透声好,有张力。近远端载瘤动脉内径、管壁无异常改变(表1)。术后4周,动脉瘤逐渐增大,而长度逐渐缩短,动脉瘤内膜增厚并出现增生斑块,后壁和近、远端吻合口处最为明显(图1A),远近端吻合口内径缩小。随着观察的时间延长,术后12周时,动脉瘤进一步增大,而长度逐渐稳定,内膜增厚,回声增强,远近端吻合口内径扩大,接近远端载瘤动脉内径,吻合口斑块回声增强但无继续增大。

表1 犬梭形动脉瘤术后不同时期高频超声血管参数观察($\bar{x}\pm s$)

组别	动脉瘤模型数	动脉瘤(cm)		瘤体内径(cm)		载瘤动脉内径(cm)		吻合口增生斑块厚度(cm)	
		长度	内径	近端	远端	近端	远端	近端	远端
A组	20	1.42±0.03	0.67±0.05	0.23±0.02	0.25±0.02	0.30±0.02	0.30±0.02	0.18±0.01	0.20±0.02
B组	20	1.39±0.03	0.75±0.06	0.22±0.02	0.23±0.02	0.30±0.02	0.30±0.02	0.20±0.01	0.23±0.02
C组	16	1.38±0.02	0.83±0.05	0.26±0.01	0.29±0.01	0.30±0.01	0.30±0.01	0.20±0.02	0.20±0.01
F值		11.217	46.075	33.775	82.192	0.611	0.611	16.554	14.504
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.546	0.546	0.005	0.000



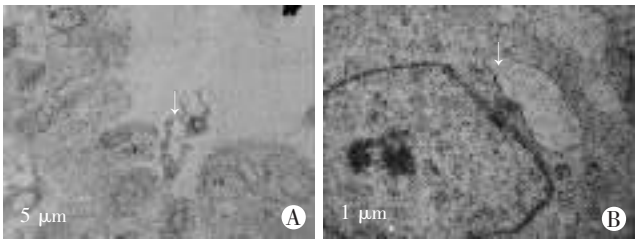
A:术后 4 周高频线阵灰阶超声表现　↑:远端吻合口处斑块;B:术后 6 周动脉瘤腔内膜 HE 染色结果(×280)　↑:血栓附壁;C:术后 6 周动脉瘤壁 HE 染色结果(×280)　↑:动脉瘤壁弹力纤维断裂;D:术后 6 周动脉瘤 Masson 染色结果(×100)　⬆:动脉瘤远端吻合口斑块形成;↑:成纤维细胞、平滑肌细胞从瘤腔内膜爬行经过吻合口迁移至载瘤动脉;⇧:内膜表面血栓附壁

图 1　犬动脉瘤超声影像及病理形态观察

2.3　病理学观察结果

2.3.1　术后 6 周　　光镜下可见:动脉瘤腔内膜增厚、内皮细胞坏死、脱落,单核细胞、红细胞、血小板黏附,有部分薄层血栓形成、凸向瘤腔(图 1B);弹力纤维断裂,平滑肌细胞大量增生,排列紊乱,大量炎性细胞浸润(图 1C);吻合口斑块增生(远端斑块增生较近端明显),大量的成纤维细胞、平滑肌细胞从瘤腔内膜爬行经过吻合口迁移致载瘤动脉内膜表面,局部有血栓形成,斑块内大量炎性细胞浸润(图 1D)。

TEM 超微结构特征:动脉瘤腔内皮细胞大部分都已被破坏,残存内皮之间出现明显空隙,部分有红细胞黏附,坏死的内皮细胞与基膜部分剥离突入管腔(图 2A);残存的血管内皮不连续,整个内皮细胞体积膨胀,核膨胀、核仁崩解,双层核膜存在、结构尚完整;细胞质出现大量的粗面内质网,肿胀、结构模糊、高度扩张成空泡状;细胞核周围的线粒体较多,线粒体基质和线粒体内部嵴变模糊(图 2B)。



A:动脉瘤腔内皮不连续,内皮细胞崩解、脱落(箭头示),残存内皮之间出现明显空隙,部分基膜与中膜分离,向管腔凸出;B:动脉瘤腔残存内皮细胞受损,粗面内质网肿胀,空泡变性(箭头示),核膜尚完整,核周线粒体内部嵴变模

图 2　术后 6 周犬动脉瘤腔内皮细胞超微结构观察　(TEM)

2.3.2　术后 12 周　　光镜下可见:内膜增厚,内皮细胞严重受损、坏死脱落;纤维断裂、崩解,凸向瘤腔,胶原裸露,部分有单核细胞、红细胞、血小板黏附;成纤维细胞、平滑肌细胞大量增殖,迁移入内膜,胶原增生、排列紊乱(图 3A);大量单核细胞/巨噬细胞、淋巴细胞浸润。

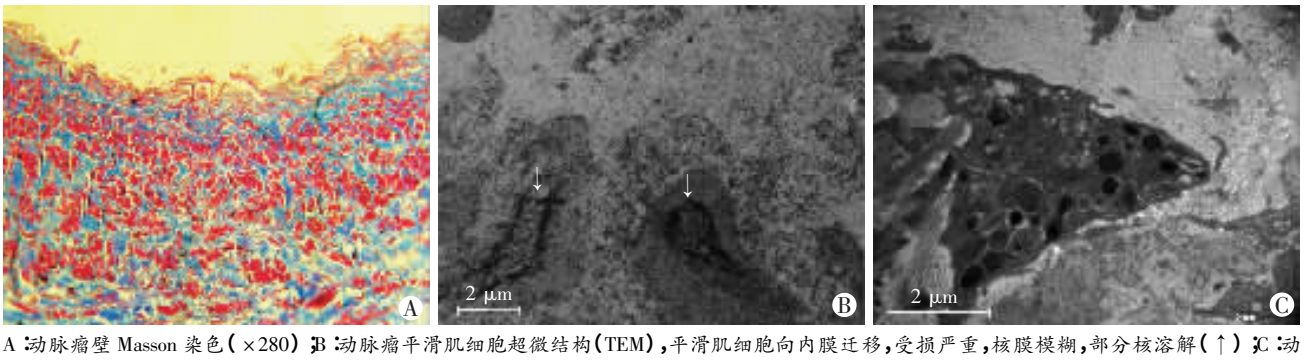
TEM 超微结构特征:内皮细胞大部分都已被破坏、脱落;基膜裸露、胶原纤维与弹性纤维受损扭曲、断裂崩解、凸向瘤腔、排列紊乱;平滑肌细胞向内膜迁移、大量增殖,多数平滑肌细胞受损非常严重(图 3B),核结构出现改变:双层核膜模糊,部分核见溶解;细胞质内细胞器数量少,结构模糊,可见残存的线粒体,嵴模糊不清,内质网结构不清,残存的纤维明显;巨噬细胞吞噬活跃(图 3C),表面有皱褶和微绒毛,细胞质内有许多吞噬泡、线粒体和粗面内质网,颗粒具有溶酶体样结构。

2.3.3　术后 24 周　　光镜下可见:瘤壁机化、重塑,内皮细胞损伤与修复并存,平滑肌细胞减少,成纤维细胞与纤维细胞增多,炎症细胞浸润、泡沫细胞与脂质沉积增多(图 4A)。

TEM 超微结构特征:内皮细胞坏死剥脱与新生内皮细胞爬行覆盖处于动态修复过程;内皮细胞下层病理性新生毛细血管密集生成;成纤维细胞活跃,通过"吞噬-合成-胞吐"活动重塑瘤壁(图 4B):在纤维密集、增多处,增大极不规则的成纤维细胞伸展伪足样的突出部分围住、卷入细胞外的弹力纤维和胶原纤维,并吞噬入胞内;细胞内可见较多的含有胶原的囊泡。在纤维薄弱、稀少处,成纤维细胞在细胞内粗面内质网合成胶原前胶原,转运至高尔基复合体,通过囊泡转移到细胞膜,以胞吐形式分泌到细胞外,以加固重塑瘤壁。

2.4　术后 12 个月随访

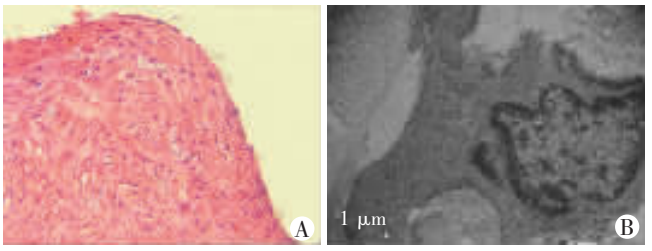
对 4 只犬做远期观察,术后 12 个月发现 1 只犬神态反应差、



A:动脉瘤壁 Masson 染色(×280);B:动脉瘤平滑肌细胞超微结构(TEM),平滑肌细胞向内膜迁移,受损严重,核膜模糊,部分核溶解(↑);C:动脉瘤内巨噬细胞超微结构(TEM)

图 3　术后 12 周犬动脉瘤病理及超微结构观察

一侧肢体无力站立不稳,彩超提示及解剖发现一侧动脉瘤自发破裂并闭塞(图5):瘤壁肿胀、厚薄不均,中央部分最薄;瘤壁内膜崩裂、远端吻合口斑块钙化、脱落、出血,陈旧性的附壁血栓机化呈淡黄色,机化血栓表面再出血,瘤腔内呈多层次暗红、鲜花色的陈旧与新鲜血栓;近端动脉出现淡黄色延续性血栓。其余3只犬神态反应及奔跑正常,24个月行彩超及解剖观察:模型的长度与内径增大缓慢,均未出现狭窄、栓塞或自发破裂,但内膜与吻合斑块机化、钙化增多,瘤壁厚薄不均。



A:远端吻合口斑块机化重塑HE染色观察(×280);B:动脉瘤壁内成纤维细胞超微结构观察(TEM)

图4 术后24周犬动脉瘤病理及超微结构观察

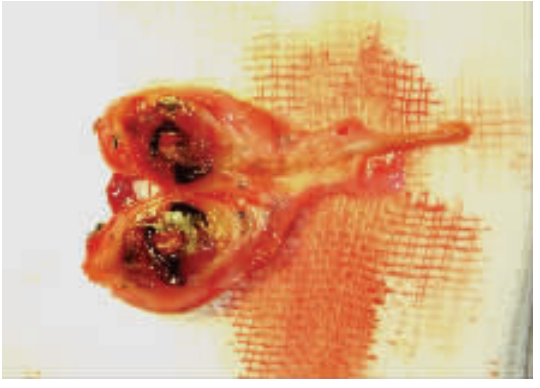


图5 术后12个月犬闭塞动脉瘤大体解剖观察

3 讨论

颅内梭形动脉瘤是由多种因素造成的动脉壁结构的改变[4]以及血流的异常应力作用所形成的管壁梭性扩大。目前,有关动脉瘤发生、发展机制以及治疗已成为国内外研究的热点,但是,颅内梭形动脉瘤病理学的研究罕见报道[5],动物实验研究仅仅见于术后短期的影像学及组织学观察[6];模型的长期稳定可靠与病理生理特性是亟待解决的难题。

显微外科嫁接静脉建立动脉瘤模型是比较成熟的动脉瘤构建方法[7],但有不易自发破裂的缺陷[8]。本实验所建立的犬梭形动脉瘤模型具有如下特点:①犬颈外静脉剥离外膜组织后建立模型,在血管直径、管壁各层次结构等方面与人类颅底动脉环(Willi 's环)等脑内肌性中型动脉的组织结构特点更加接近[9]。②血流动力学与人体动脉瘤生理特性相类似:颈外静脉内径较颈总动脉大,嫁接吻合口内径轻度缩窄,造成动脉瘤体、瘤体远近端、载瘤动脉等血管断面及内径之间的突然缩小和扩大,引起动脉血流在血管内空间各点的速度、压力等因素急剧变化,进而发生血流方向的急速旋转紊乱,形成涡流[10,11]。③本模型膨胀性生长并可能发生破裂。对于弧形血管结构,局部血流压力主要作用于外侧壁[10];颈外静脉管壁较动脉管壁薄而柔软,嫁接后在压力增高的情况下更易于发生弹性纤维层的破坏,持续的管壁高应力导致嫁接静脉的膨胀性发展,促成梭形动脉瘤的进一步膨大,并可能发生破裂[10,11]。④术前、术中、术后均不使用肝素等抗凝剂,本模型的病理学改变更加接近人类梭形动脉瘤在生理环境中受血流动力学作用机制所造成的真实病理损害。

研究表明,人类真正的颅内动脉瘤内血流形态为涡流,涡流是动脉瘤形成的必备条件[10,11]。血流应力是颅内动脉瘤形成、生长与破裂的始动因素[10-12]。炎性细胞浸润与动脉瘤壁退行性变是动脉瘤生长破裂的关键因素[9,13]。动脉瘤的形成、生长与破裂,从本质上讲就是在动脉血流应力作用下血管重塑的过程,各种因子引起的炎症反应贯穿病变始终,动脉粥样硬化样改变则是最主要的病理改变,并可能促进动脉瘤的破裂[14]。

本实验高频彩超验证了所制作的梭形动脉瘤模型的血流形态为涡流。术后2、4、12周,动脉瘤逐渐增大,动脉瘤内膜增厚并出现增生斑块,后壁和近、远端吻合口处最为明显,随着观察的时间延长,斑块回声增强,动脉瘤壁重塑,动脉瘤长度、内径、瘤体远近端内径、远端吻合口斑块等参数3组之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。

病理学观察结果验证了模型在血流应力作用下的重塑过程:①术后6周,动脉瘤壁以应力损伤为主。在涡流应力的不断作用下,内皮细胞损伤剥脱、弹力纤维断裂,诱导凝血因子在瘤壁损伤处积聚,红细胞、血小板黏附形成附壁血栓,内膜层修复性增厚,进而影响动脉壁与血液的通透及氧、二氧化碳的交换;缺氧及血灌注不足,引起内皮细胞内质网和线粒体肿胀、空泡变性;内皮细胞受损后分泌单核细胞趋化蛋白1(MCP-1),诱导了单核巨噬细胞在受损部位大量黏附、聚集,巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶造成动脉壁基质包括弹力纤维断裂、平滑肌细胞及胶原纤维的溶解和破坏;成纤维细胞、平滑肌细胞反应性增生、排列紊乱、并向内膜迁移、爬行,导致内膜增厚,吻合口斑块形成。②术后12周,动脉瘤壁应力损伤进一步加重,内膜增厚,吻合口斑块增生,内皮细胞严重受损、坏死脱落;纤维断裂、崩解、胶原裸露,平滑肌细胞迁移、增殖、受损非常严重,出现细胞核溶解、巨噬细胞吞噬活跃。术后12周

以前,病理学改变与 HFUS 观察完全符合,动脉瘤壁的病理改变,是对动脉环境中涡流的应力作用与振荡效应的损伤应激增生反应。③术后 24 周,尽管涡流的血流动力学损害作用继续存在,但动脉瘤壁的病理学改变以顺应血流的损伤修复、机化重塑为主。低密度脂蛋白(LDL)进入内皮损伤部位的血管壁,进而氧化为氧化 LDL;巨噬细胞识别、吞噬氧化 LDL,后转化为泡沫细胞,造成脂质沉积、动脉壁粥样硬化[15];瘤壁机化、重塑,内皮细胞损伤与修复处于动态过程,内皮下层病理性新生毛细血管密集生成;平滑肌细胞减少,成纤维细胞活跃,通过"吞噬-合成-胞吐"活动重塑瘤壁,炎症反应仍然存在。病理学改变与 HFUS 所见内膜、吻合口斑块回声增强符合,动脉瘤壁的病理改变,是对动脉环境中涡流的应力作用与振荡效应的适应性重塑。

随着观察时间的延长,涡流的应力损伤与动脉瘤壁的修复、炎症反应的持续存在并处于动态平衡,内膜下新生血管增多,瘤壁反复损伤出血-炎症机化,含铁血黄素堆积,巨噬细胞吞噬活跃、泡沫细胞增多、斑块形成、钙化,瘤壁厚薄不均,形成动脉瘤发生破裂的薄弱部位。随着平滑肌细胞数目的不断减少,成纤维细胞"吞噬-合成-胞吐"活动活跃,瘤壁退变为大片胶原,脂质沉积增多,全层结构破坏严重,弹性、顺应性下降;涡流可进一步诱导流体共振产生振荡效应,作用于瘤壁的薄弱处,或诱导瘤壁钙化斑块脱落,促使动脉瘤破裂[16]。术后第 12 个月,出现动脉瘤自发破裂并闭塞,瘤壁内膜崩裂、远端吻合口斑块钙化、脱落,瘤壁内呈多层次出血,瘤腔内多层次血栓闭塞,其病理学特征与人类真正的破裂动脉瘤的组织病理学及结构变化相符合[9,13]。

关于颅内动脉瘤的发生机制目前有多种解释[17],但均有其局限性。研究表明,动脉瘤壁退行性变是囊性动脉瘤形成的最主要因素[13];动物实验也试图通过建立血流动力学损伤模型,来揭示梭形动脉瘤的发生机制及探讨最适合的治疗方法[10-12],但对模型的长期可靠性,血流动力学与动脉瘤的形成、生长、破裂机制缺乏远期随访研究。

本模型 24 个月的 HFUS 与组织病理学研究表明:①模型的形态、大小稳定可靠,与人颅内动脉瘤相近,易于进行实验观察和外科操作。②制作迅速,可重复性强,同一实验动物可以建立双侧模型,可进行自身对照,而对于各种治疗方法技术,还可以实现未治疗的空白对照,大大消除个体差异和物种差异带来的影响。③剥离外膜后管壁的组织层次结构与脑内肌性中型动脉的组织结构特点更加接近,血流动力学和病理学特性与人体真正的颅内动脉瘤生理特性相符合。通过对模型血流动力学和病理学特性的深入研究,将为揭示颅内动脉瘤发生发展机制奠定基础;同时,也为颅内梭形动脉瘤的治疗技术方法的研究奠定良好的基础。

参考文献:

[1] Aikawa H, Kazekawa K, Nagata S, *et al*. Rebleeding after endovascular embolization of ruptured cerebral aneurysms[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2007, 47(10): 439-447.

[2] 凌锋. 颅内动脉瘤的治疗前沿[J]. 心脑血管病防治, 2008, 8(1): 1-2.

[3] 杨璇, 张雪林, 龚渭冰, 等. 犬嫁接性梭形动脉瘤模型制作及高频超声观察[J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(11): 1621-1624.

[4] Williams C, Wick T M. Endothelial cell-smooth muscle cell co-culture in a perfusion bioreactor system[J]. Ann Biomed Eng, 2005, 33(7): 920-928.

[5] Rinkel G J, Djibouti M, Algra A, *et al*. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review[J]. Stroke, 1998, 29(1): 251-256.

[6] 杨志刚, 刘建民, 王奎重, 等. 犬侧壁动脉瘤模型建立方法的改良及评价[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18(10): 748-752.

[7] Turk A S, Aagaard-Kienitz B, Niemann D, *et al*. Natural history of the canine vein pouch aneurysm model[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2007, 28(3): 531-532.

[8] Baldwin Z K, Chandiwal A, Huang W, *et al*. Slower onset of low shear stress leads to less neointimal thickening in experimental vein grafts[J]. Ann Vasc Surg, 2006, 20(1): 106-113.

[9] 王嵘, 王硕, 赵元立, 等. 颅内囊性动脉瘤壁弹性胶原网架结构的病理学形态分析[J]. 北京医学, 2007, 29(12): 705-708.

[10] Castro M A, Putman C M, Cebral J R. Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: effects of parent artery segmentation on intra-aneurysmal hemodynamics[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(8): 1703-1709.

[11] Cebral J R, Pergolizzi R S Jr, Putman C M. Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: qualitative comparison with cerebral angiography[J]. Acad Radiol, 2007, 14(7): 804-813.

[12] 张研, 张锡文, 许尚栋. 动脉瘤内流场以及瘤体尺寸的影响的数值研究[J]. 应用力学学报, 2006, 23(4): 423-426.

[13] 王斌, 游潮, 李定君, 等. 破裂人脑囊性动脉瘤的组织病理学及结构变化[J]. 四川医学, 2008, 29(4): 403-405.

[14] 韩磊, 王志刚, 曲春城, 等. 破裂颅内动脉瘤瘤壁核因子 κB 与血管内皮生长因子的表达[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(2): 91-94.

[15] Frosen J, Piippo A, Paetau A, *et al*. Growth factor receptor expression and remodeling of saccular cerebral artery aneurysm walls: implications for biological therapy preventing rupture[J]. Neurosurgery, 2006, 58(3): 534-541.

[16] Frosen J, Piippo A, Paetau A, *et al*. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases[J]. Stroke, 2004, 35(10): 2287-2293.

[17] Swietaszczyk C, Maciaczyk J, Tafil-Klawe M, *et al*. What is the origin of cerebral aneurysms?[J]. Przegl Lek, 2004, 61(2): 115-119.

(收稿:2010-05-26 修回:2010-07-13)

(编辑 邓强庭)