

文章编号:1004-7220(2015)04-0380-05

腹主动脉瘤腔内修复术后再膨大的生物力学研究进展

张 鹏, 邓小燕, 孙安强

(北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室,
科技部“空天生物技术与医学工程”国际联合研究中心, 北京 100191)

摘要: 在临床上,部分腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)行腔内修复术后由于内漏以及内张力的原因还会继续膨大(再生长),甚至破裂。内漏和内张力的存在会显著影响瘤体内的力学/血流动力学环境,从而改变动脉瘤管壁的应力、应变,同时更会影响瘤体内及管壁中物质运输,如低密度脂蛋白(LDL)、氧气、一氧化氮(NO)等,进而改变动脉管壁的生化环境和生理特性。综述引起AAA术后再膨大的生物力学原因及最新研究进展,并指出生物力学环境恶化(如管壁张应力升高)及生化环境异常(LDL沉积增加、氧气浓度变化等)引起的血管管壁强度下降可能是瘤体继续膨大的根源。在总结已有研究的基础上,提出从生物力学和力生物学角度系统研究AAA术后再膨大问题,将有助于更全面认识AAA术后再膨大的机制,同时也有助于腔内修复手术的改进及植介入器械的优化,具有重要的研究价值和临床意义。

关键词: 腹主动脉瘤; 腔内修复术; 内漏; 内张力; 生物力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2015.04.380

Biomechanical research progress on abdominal aortic aneurysm enlargement after endovascular aneurysm repair

ZHANG Peng, DENG Xiao-yan, SUN An-qiang (*Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, International Joint Research Center of Aerospace Biotechnology, Ministry of Science and Technology of China, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China*)

Abstract: Clinically, abdominal aortic aneurysm (AAA) may continue to expand or even rupture after endovascular aneurysm repair (EVAR) due to endoleak or endotension. The existence of endoleak and endotension can significantly affect the mechanical/hemodynamic environment in AAAs, thus changing the strain and stresses on aneurysm wall, further influencing the transportation of low density lipoprotein (LDL), oxygen and nitric oxide (NO) in AAAs and aneurysm wall, which might eventually alter the biochemical environment and physiological property of aneurysm wall. This review focused on biomechanical mechanism of AAA enlargement after EVAR and its recent research progress, which indicated that reduction of the aneurysm wall strength due to deterioration of biomechanical environment (such as increase of tensile stress on aneurysm wall) and abnormality of biochemical environment (such as increase of LDL deposition, change of oxygen concentration) might be the source leading to AAA enlargement after EVAR. Based on previous studies, the authors propose that comprehensive investigations on AAA enlargement after EVAR from the perspective of biomechanics and mechanobiology have great research values and clinical significance, which will help clarify the mechanism of AAA enlargement after EVAR, as well as optimize the strategies of aneurysm repair surgery and designs of interventional medical devices.

收稿日期:2014-10-18; 修回日期:2014-11-25

基金项目:国家自然科学基金资助项目(11332003, 11102014, 11472031, 11421202)。

通信作者:孙安强, 讲师, E-mail: saq@buaa.edu.cn。

Key words: Abdominal aortic aneurysm (AAA); Endovascular aneurysm repair; Endoleak; Endotension; Biomechanics

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是一种危险的主动脉血管疾病,表现为腹主动脉局部膨大。AAA在65岁以上人群中发病率高达9%,一旦破裂其致死率可高达65%,是严重威胁老年人健康的一种疾病^[1]。

目前治疗AAA的方法主要有2种:开放修复术和腔内修复术(endovascular aneurysm repair, EVAR)。开放修复术需要对患者实施开胸/腹手术,切除动脉瘤后置换上人工血管;相比之下,EVAR是一种微创手术,因手术创伤小、术后恢复快、住院时间短等优点,已经逐渐超越传统的开放修复术,成为最主要的治疗方法^[2-3]。

英国、荷兰、美国3个国家分别统计了1999~2004、2000~2003、2002~2008年各自国家多个医院/医疗中心AAA修复手术病例,结果证明EVAR的短期效果优于开放修复术,但术后2年EVAR患者的死亡率与开放修复术患者持平甚至略高^[4]。临床上,EVAR后期失败主要表现为术后瘤体的再膨大直至破裂。研究数据显示,EVAR术后1、3、5年的瘤体再膨大率分别为3%、17%、41%^[5],这引起了人们的高度关注。目前,防止EVAR术后瘤体的再膨大已经成为当务之急。

1 AAA术后再膨大的原因分析

AAA行腔内修复术后的再膨大和破裂问题是一个典型的生物力学问题。它是由于血管壁强度不能承受内部压力、牵张力等载荷作用而发生的力学破坏现象。

目前,一般认为有两个原因可引起术后瘤体再膨大^[6]:内漏(endoleak)和内张力(endotension)。内漏和内张力的存在会显著影响瘤体内的力学/血流动力学环境^[7],从而影响动脉瘤管壁的应力、应变和瘤体内及管壁中的物质运输,如低密度脂蛋白(LDL)、氧气、一氧化氮(NO),进而改变管壁的生化环境。

内漏是由于覆膜支架对血液的隔绝作用不完全,依然有血液进入支架与瘤体壁面之间的隔离腔所致。内漏分4种类型,用以区分血液流入隔离腔

的不同途径:I型内漏,起因于覆膜支架近端或远端与瘤颈之间未能完全封闭,导致血流持续性流入动脉瘤腔内;II型内漏,为返流性内漏,是因腰动脉、肠系膜下动脉和其他侧支动脉中的血流持续性返流导致;III型内漏,为支架组合连接处未能完全封闭引起的内漏;IV型内漏,表现为血液通过覆膜支架微孔(本就存在或后期破损)渗入瘤腔内^[8]。内张力是指在未检测到明显内漏情况下,瘤体和覆膜支架之间腔体内仍保持高压、瘤体继续膨大的现象(见图1)。

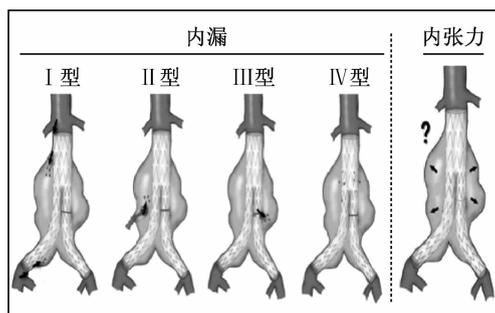


图1 I~IV型内漏及内张力示意图^[8]

Fig.1 Schematic for four types of endoleaks and endotension

覆膜支架的工作原理是通过隔离血流进入膨大的瘤腔,促使隔离腔内形成血栓,从而减弱瘤体壁内的应力、防止动脉瘤在内部压力作用下继续生长甚至破裂^[9]。黄晟等^[10]对肾下AAA经EVAR后的内漏模型进行压力测定,结果显示瘤腔未完全隔离时腔内的压力显著升高,而腔内血液经致凝处理后压力显著下降。Parodi等^[11]体外实验研究发现,任何内漏无论量的多少都会造成瘤腔内压力升高,其临床表现为动脉瘤壁的负荷增大,甚至超过管壁强度致其破裂。因此,当内漏发生时,流入隔离腔内的血流会严重干扰血栓形成,使植入的覆膜支架无法有效隔离瘤腔内压力、缓减瘤体壁内应力,这与腔内流入的高速血流破坏血栓形成的环境有关。

根据目前文献报道,内张力的成因尚无定论,主要认为可能与压力传递、支架材料渗流、囊肿、炎症反应等密切相关^[6, 8, 12-14]。Orion等^[13]指出,发生内张力的动脉瘤内存在纤溶亢进,其覆膜支架局部会

形成血浆蛋白以及淋巴液等血浆液积聚的水囊瘤,而水囊瘤可造成瘤体的继续膨大。White^[15]认为,覆膜支架末端与血管壁固着处、肠系膜动脉和腰动脉处血栓栓塞处、支架表面处等的压力传递,以及局部流体堆积造成的压力累积,致使动脉瘤腔内压力仍旧处于较高水平。García 等^[12]指出,断断续续的内漏、局部的纤溶亢进、支架的超滤性可造成瘤内血栓的溶解,进而发生瘤体再膨大。总结这些研究发现,当内张力发生时,腔体内形成的血栓通常没有完全固化,呈凝胶状或半液态的不稳定形式,故本文认为这种形态的血栓对压力的屏蔽作用将非常有限。

无论发生内漏还是内张力,瘤体内和血管壁中的力学/血流动力学环境与无内漏/内张力的情况会有本质区别,这必定会影响瘤体内及管壁中重要物质的运输(见图2)^[16-17]。动脉瘤壁面通常受到周期性变化的腔内压力、剪切力和牵张应力,同时 LDL、NO、氧气的物质运输规律发生了改变。内漏产生的血流将改变瘤体内的物质运输条件,造成 LDL 在瘤体壁内的沉积、氧气浓度分布发生变化;在内张力发生的情况下,壁面附近的物质运输条件则更加复杂,很容易造成瘤体壁内缺氧的状态。而先前的研究已经证实,高浓度的 LDL、NO 可以直接作用于中膜平滑肌细胞,诱导其凋亡;缺氧环境更会损伤血管细胞(内皮细胞、平滑肌细胞)。平滑肌细胞及胞外基质(胶原纤维等)是维持血管壁力学强度的重要成分,

平滑肌细胞的凋亡会直接导致瘤体管壁退化、力学强度降低^[7,18]。

从力生物学角度分析,血流的局部扰动会造成内皮细胞的生理功能异常(超氧化物歧化酶及 NO 等的合成受到抑制)^[19-20],而脉动血流引起的瘤体壁面的周期性牵张(非正常生理范围内)则会加速平滑肌细胞的凋亡和细胞外基质的降解^[7,21]。同时,淋巴细胞和吞噬细胞因为平滑肌细胞的凋亡而大量富集,浸润在破坏的血管壁处^[22-23],加速了管壁退化。此外,凝血酶原^[24]和纤溶酶原^[25]的活跃也会加速动脉瘤壁的退化。这些都构成了瘤体再膨大的力生物学原因。

因此,内漏和内张力引起的瘤体及壁面内生化环境的改变(恶化)是 EVAR 术后瘤体再膨大的重要原因,且生化环境改变与力学环境改变还有可能形成耦合作用,使瘤体更加恶化,这可能是瘤体继续膨大的根源。

2 AAA 术后再膨大的研究现状

近些年,有关 EVAR 术后再膨大问题受到国外研究者的密切关注^[4-5,7]。Hinnen 等^[26]指出,EVAR 术后瘤体腔内的压力变化差异性较大,受到分叉血管、内漏程度、支架种类、瘤体壁面力学性质、瘤体体积等多方面的影响。Orra 等^[15]通过体外实验方法对压力的脉动性进行测试,发现覆膜支架内的脉动压力变化同样可以传导到动脉瘤壁上。White 等^[27]测量 EVAR 术后在无内漏情况下瘤体腔内的压力变化,并据此推断主动脉内的脉动压力很可能通过瘤体腔内的血栓、肿块等成分传递到动脉瘤壁上。Schanzer 等^[5]则认为,由于动脉瘤的个体差异较大,很多瘤体形状复杂的患者实施 EVAR 术后发生再膨大和破裂的风险更高。

国内学者的研究多集中在动脉瘤修复手术之前的问题上,在颅内动脉瘤、颈动脉瘤、胸主动脉瘤的生物力学与个性化手术方面开展了系统深入的研究^[28-30]。李志勇等^[31]对 AAA 发生与发展过程中的生物力学和力生物学问题进行深入探讨,特别是在考虑血栓和钙化存在的情况下进行瘤壁的应力分析与破裂风险预测。也有学者从临床角度研究 AAA 形状、壁面弹力蛋白变化、内漏的预防与应对等问题^[32-33],或者从细胞炎症反应与基因表达层次角

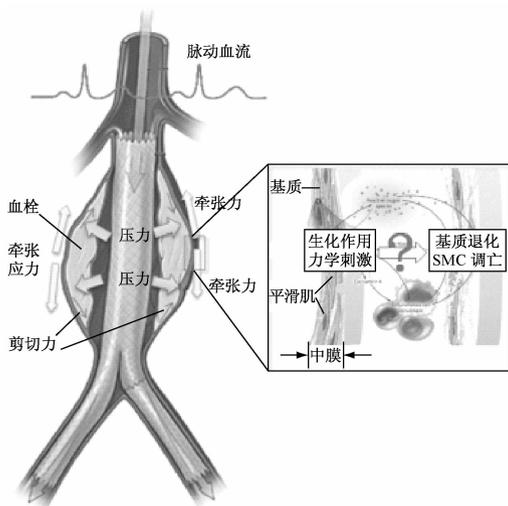


图2 EVAR 术后瘤体壁面的力学及生化环境^[16]

Fig. 2 Mechanical and biochemical environment of the aneurysm wall after EVAR

度,研究发现 AAA 的发病与血管平滑肌细胞凋亡和自噬有紧密关联^[34-35]。

从国内外研究现状来看,AAA 修复后的再膨大和破裂问题已经成为临床和学术界研究的热点,但之前的研究主要停留在临床观察和简单实验测试阶段。本文认为,AAA 的术后再膨大既然是一个典型的生物力学问题,则必然需要从生物力学和力生物学的角度对该问题进行系统研究和阐述,包括对 EVAR 术后不同的内漏和内张力环境进行体内、体外测量或计算机数值模拟,对特定生物力学环境下的 AAA 进行分子、细胞层面上的力学生物学研究,最终探明其再膨大的生物力学和力生物学机制。

3 AAA 术后再膨大的生物力学研究展望

在将来的研究中,首先要阐明 AAA 术后内漏和内张力存在情况下瘤体的力学和生化环境变化规律,即从生物力学角度研究其术后瘤体腔内的血液流场特征、瘤体壁面所受的流动剪切力、牵张应力,以及瘤体内的物质输运规律。同时,要进一步研究在此生物力学/生化环境条件下,瘤体壁内组织和细胞(平滑肌细胞和胞外基质等)会发生何种力生物学响应(平滑肌细胞的增殖、迁移、凋亡和表型转化,胞外基质更迭等)。

不断深入的生物力学和力生物学研究将会更全面地阐明 AAA 修复术后再膨大的机制,同时也有助于腔内修复手术的改进及植介入器械的优化,具有重要的研究价值和临床意义。

参考文献:

[1] Mohan PP, Rozenfeld M, Kane RA, et al. Nationwide trends in abdominal aortic aneurysm repair and use of endovascular repair in the emergency setting [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23(3): 338-344.

[2] de Beaufort H, Zandvoort HJ, Moll FL, et al. The enduring stent graft for endovascular aneurysm repair [J]. *Expert Rev Med Device*, 2014, 11(4): 331-340.

[3] Zhang P, Sun A, Zhan F, et al. Hemodynamic study of overlapping bare-metal stents intervention to aortic aneurysm [J]. *J Biomech*, 2014, 47(14): 3524-3530.

[4] Schanzer A, Messina L. Two decades of endovascular abdominal aortic aneurysm repair: Enormous progress with serious lessons learned [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1

(3): e000075.

[5] Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, et al. Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair [J]. *Circulation*, 2011, 123(24): 2848-2855.

[6] Toya N, Fujita T, Kanaoka Y, et al. Endotension following endovascular aneurysm repair [J]. *Vasc Med*, 2008, 13(4): 305-311.

[7] Bäck M, Gasser TC, Michel JB, et al. Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(2): 232-241.

[8] Greiner A, Grommes J, Jacobs MJ. The place of endovascular treatment in abdominal aortic aneurysm [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2013, 110(8): 119-125.

[9] Antón R, Chen CY, Hung MY, et al. Experimental and computational investigation of the patient-specific abdominal aortic aneurysm pressure field [J]. *Comput Method Biomech*, 2014, doi: 10.1080/10255842.2013.865024.

[10] 黄晟,景在平,梅志军,等. 内漏对腹主动脉瘤腔内隔绝术后瘤腔内压力的影响 [J]. *介入放射学志*, 2003, 12(4): 259-260.

[11] Parodi JC, Berguer R, Ferreira LM, et al. Intra-aneurysmal pressure after incomplete endovascular exclusion [J]. *J Vasc Surg*, 2001, 34(5): 909-914.

[12] García G, Tapia A, De Blas M. Computer-supported diagnosis for endotension cases in endovascular aortic aneurysm repair evolution [J]. *Comput Method Prog Bio*, 2014, 115(1): 11-19.

[13] Orion KC, Nicholson RM, Sharafuddin MJ, et al. A natural history of aortic aneurysm hygroma [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 54(5): 1478-1480.

[14] Orra HA, Puech-Leão P, Silva ES, et al. Aneurysm pulsatility after endovascular exclusion: An experimental study using human aortic aneurysms [J]. *Clinics*, 2008, 63(1): 67-70.

[15] White GH. What are the causes of endotension [J]. *J Endovasc Ther*, 2001, 8(5): 454-456.

[16] Neal L. Weintraub. Understanding abdominal aortic aneurysm [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1114-1116.

[17] Huusko T, Salonurmi T, Taskinen P, et al. Elevated messenger RNA expression and plasma protein levels of osteopontin and matrix metalloproteinase types 2 and 9 in patients with ascending aortic aneurysms [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(4): 1117-1123.

[18] Coen M, Burkhardt K, Bijlenga P, et al. Smooth muscle cells of human intracranial aneurysms assume phenotypic features similar to those of the atherosclerotic plaque [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22(5): 339-344.

[19] Chen XL, Varner SE, Rao AS, et al. Laminar flow induc-

- tion of antioxidant response element-mediated genes in endothelial cells: A novel anti-inflammatory mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(2): 703-711.
- [20] Michel JB, Martin-Ventura JL, Egido J, *et al.* Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(1): 18-27.
- [21] Qi YX, Jiang J, Jiang XH, *et al.* PDGF-BB and TGF β 1 on cross-talk between endothelial and smooth muscle cells in vascular redodeling induced by low shear stress [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(5): 1908-1913.
- [22] Hellenthal FA, Geenen IL, Teijink JA, *et al.* Histological features of human abdominal aortic aneurysm are not related to clinical characteristics [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2009, 18(5): 286-293.
- [23] Cuffy MC, Silverio AM, Qin L, *et al.* Induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase in vascular smooth muscle cells by interferon-gamma contributes to medial immunoprivilege [J]. *J Immunol*, 2007, 179(8): 5246-5254.
- [24] Touat Z, Lepage L, Ollivier V, *et al.* Dilation-dependent activation of platelets and prothrombin in human thoracic ascending aortic aneurysm [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(5): 940-946.
- [25] Borges LF, Gomez D, Quintana M, *et al.* Fibrinolytic activity is associated with presence of cystic medial degeneration in aneurysms of the ascending aorta [J]. *Histopathology*, 2010, 57(6): 917-932.
- [26] Hinnen JW, Koning OHJ, Van Bockel JH, *et al.* Aneurysm sac pressure after EVAR: The role of endoleak [J]. *Eur J Vasc Endovasc*, 2007, 34(4): 432-441.
- [27] White GH, May J, Petrusek P, *et al.* Endotension: An explanation for continued AAA growth after successful endoluminal repair [J]. *J Endovasc Surg*, 1999, 6(4): 308-315.
- [28] 付文字, 殷文聪, 乔爱科. 支架介入治疗颈内动脉狭窄和动脉瘤对动脉瘤壁面压力的影响[J]. *医用生物力学*, 2012, 27(5): 501-514.
- Fu WY, Yin WC, Qiao AK. Effect on aneurysmal pressure after stent intervention treatment for aneurysm accompanied by stenosis [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(5): 501-514.
- [29] 蔡彦, 许世雄, 景在平, 等. 腹主动脉瘤几何形态对血液动力学影响的三维数值分析[J]. *医用生物力学*, 2008, 23(2): 140-146.
- Cai Y, Xu SX, Jing ZP, *et al.* Effect of geometry configuration of abdominal aortic aneurysm on hemodynamics by 3D numerical analysis [J]. *J Med Biomech*, 2008, 23(2): 140-146.
- [30] 白帆, 刘有军, 谢进生, 等. 血流动力学的医学应用与进展[J]. *医用生物力学*, 2013, 28(6): 677-683.
- Bai F, Liu YJ, Xie JS, *et al.* Recent development and application of hemodynamics [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(6): 677-683.
- [31] Li ZY, Sadat U, Jean U, *et al.* Association between aneurysm shoulder stress and abdominal aortic aneurysm expansion: A longitudinal follow-up study [J]. *Circulation*, 2010, 122(18): 1815-1822.
- [32] 蒋米尔, 刘光. 腹主动脉瘤腔内修复面临的挑战和远期疗效研究[J]. *外科理论与实践*, 2011, 16(2): 117-123.
- [33] 陆清声, 景在平, 徐静, 等. 不同内径腹主动脉瘤腔内血流状况分析[J]. *中华实验外科杂志*, 2004, 21(4): 397-399.
- [34] Peng C, Gu P, Zhou J, *et al.* Inhibition of rho-kinase by fasudil suppresses formation and progression of experimental abdominal aortic aneurysms [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80145.
- [35] 杜亚豪, 郑月宏, 田翠, 等. 腹主动脉瘤血管平滑肌细胞凋亡和自噬研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2010, 9(3): 217-221.