

Research Related of Intracranial Aneurysm Formation and Rupture

Yintu Bao¹ Rile Wu^{2*} Xi'an Fu³ Yuhao Ding² Jiangren Wang²

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2. Neurosurgery Department of Inner Mongolia People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

3. Neurosurgery Department of Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu, 215008, China

Abstract

Intracranial aneurysm (IA) is an abnormal bulge of the artery wall caused by congenital or acquired factors. It often occurs in the bifurcation of the intracranial artery. It is an important cause of subarachnoid hemorrhage and has the characteristics of high disability rate and high mortality rate. Combined China and other countries' literature, this paper comprehensively expounds the factors related to the formation and rupture of intracranial aneurysm from the aspects of aneurysm morphology, hemodynamics, gene polymorphism, summarizes the current relevant knowledge and experience, and looks forward to the latest progress in this field.

Keywords

intracranial aneurysms; genetics; morphology; hemodynamics

颅内动脉瘤形成及破裂相关因素研究进展

宝音图¹ 吴日乐^{2*} 傅西安³ 丁煜昊² 王剑刃²

1. 内蒙古医科大学研究生学院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区人民医院神经外科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

3. 南京医科大学附属苏州医院神经外科, 中国·江苏 苏州 215008

摘要

颅内动脉瘤(IA)是颅内动脉先天或者后天等因素导致的动脉壁异常凸起,常发生于颅内动脉的分叉部位,是造成蛛网膜下腔出血的重要病因,具有高致残率、高致死率的特点。结合中国及其他国家文献,论文从动脉瘤形态学、血流动力学、基因多态性等方面综合阐述与颅内动脉瘤形成及破裂的相关因素,总结目前的相关知识和经验,并且展望该领域的最新进展。

关键词

颅内动脉瘤; 遗传学; 形态学; 血流动力学

1 颅内动脉瘤概述

颅内动脉瘤(Intracranial Aneurysm, IA)是一种常以颅内动脉的异常扩张导致的局限性血管壁的病理学膨胀为多见的脑血管疾病,颅内动脉发生局部扩张,血管壁变薄,可能是动脉瘤形成和破裂的基础^[1]。颅内动脉瘤如果发生破

裂有很高的致死和致残率,会给家庭及社会造成很大的负担。IA的形成及破裂的机制十分复杂,目前也暂无明确定论。总体认为,是由先天与后天因素共同导致的,为深入了解IA发生及破裂的原因,指导临床更好地预防及诊治,现对其形成的原因及影响破裂的因素进行综述。

2 颅内动脉瘤的发生、破裂的相关因素

2.1 遗传学因素

IA的发生到破裂出血这一过程是多基因遗传因素与环境因素相互作用的结果,随着遗传学及分子生物学的发展,进行分析IA的形成与破裂的相关基因及其机制,是目前的研究方向之一^[2]。

2.1.1 弹性蛋白基因(ELN)

ELN基因位于7q11区,主要编码弹性蛋白和编码I型

【基金项目】苏州市临床重点病种诊疗技术专项基金资助项目(项目编号:LCZX201913);内蒙古自治区自然科学基金项目(项目编号:2020MS08108);内蒙古自治区科技计划项目(项目编号:2021GG0114)。

【作者简介】宝音图(1991-),男,蒙古族,中国内蒙古人,在读硕士,主治医师,从事神经外科研究。

【通讯作者】吴日乐(1976-),男,蒙古族,中国内蒙古人,博士,主任医师,从事神经外科研究。

胶原蛋白 A, 弹性蛋白是血管弹力层部分的重要组成, ELN 基因在血管发育和相关疾病中起重要作用。Yang^[3] 等对四川省汉族居民, 446 例 IA 患者 (308 例破裂, 138 例未破裂) 和 485 例对照受试者进行了弹性蛋白基因中 7 个外显子和内含子 SNP 的基因分型, 然后评估其与散发性破裂和未破裂 IA 的等位基因关联。发现 IA 与弹性蛋白基因中的两个单核苷酸多态性 (SNPs) 相关: rs2071307 和 rs2856728。此外, rs2071307 的次要等位基因 (等位基因 A) 也与 IA 破裂有关; 表明弹性蛋白基因可能与 IA 的形成和破裂有关。近年来国内相关研究结果为, 葛志华^[4] 等研究, 内蒙古地区人群中存在 ELN 基因 rs2071307 位点多态性, 该位点基因型和等位基因频率分布与欧洲地区人群比较存在差异性。但未发现 ELN 基因多态位点 rs2071307 与破裂 IA 存在明显关联。吴明超等^[5] 对江西汉族人群散发颅内动脉瘤的影响因素研究中显示, ELN 基因是与颅内动脉瘤相关的候选基因, 对江西汉族散发颅内动脉瘤有明显的影 响。上述研究来自国内不同地域的人群, 相关易感基因可能有差异, 仍需在不同种族人群之间进行更多研究来进一步证实。

2.1.2 胶原蛋白 (collagen, COL) 基因

COL 是构成血管壁细胞外基质 (ECM) 的主要成分之一, 动脉壁中的细胞外基质 (ECM) 提供强度和弹性, 保持动脉的结构和功能的完整。异常 ECM 可能是 IA 的一个危险因素。ECM 是动脉细胞分泌的一种大分子复合体, 含有胶原蛋白、弹性蛋白、糖蛋白等, 在动脉完整性的维持方面发挥作用。彭定天等^[6] 对广西地区 90 例患者进行的研究, 通过分析 COL3A1 基因 rs1800255 位点多态性, 比较病例组和对照组位点基因型、等位基因频率进行对比分析, 得出 COL3A1 基因 rs1800255 与颅内动脉瘤病人之间存在明显相关。之后, Meng 等^[7] 进行了一项荟萃分析, 再次分析了胶原蛋白相关基因, 评估胶原基因 SNPs 与 IA 发病率之间的关联。分析了四个胶原蛋白基因: COL1A2 (21 个 SNP)、COL3A1 (7 个 SNP)、COL4A1 (6 个 SNP) 和 COL4A2 (1 个 SNP)。COL3A1 基因的 rs1800255 多态性与中国 IA 患者显著相关。这与之前国内山东和广西人群的相关研究结果相一致。国内外对胶原蛋白基因 (COL1A2) 的分析研究得出一些结论, Tyagi 等^[8] 在对印度人群中进行研究, 结果表明与正常颅外血管相比, COL1A2 和 α -1AT 在动脉瘤囊中高表达。张京芬等^[9] 的研究进一步证实胶原蛋白 (COL1A2) 基因 rs42524 多态分布与颅内破裂动脉瘤存在关联, 该位点与同一染色体相近区域的 rs2856728、rs42524 位点组成的 G-T-C 单体型与颅内破裂动脉瘤相关, 胶原蛋白基因 rs42524 的 C 等位基因很可能是颅内动脉瘤的危险因素。

2.1.3 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)

基质金属蛋白酶是一种蛋白水解酶, 能降解细胞外基质的各种成分, 并参与细胞外基质的重构。基质金属蛋白酶有很多不同的亚型, 根据染色体上的编码区域及其不同的底物特异性来分型。以往的研究表明, 基质金属蛋白酶 -2 (MMP2) 和基质金属蛋白酶 -9 (MMP9) 水平在破裂和未破裂的颅内动脉瘤的发病过程中起着重要作用^[10]。

今年最新的一项来自韩国 Bong 等^[11] 的研究, 位于 MMP24 上的 rs2425024 单核苷酸多态性与 IAs 的相关性最强, 表明具有保护作用。MMP26 的 16938619 个单核苷酸多态性显著增加了 IA 的风险。五种 MMP 基因 (MMP24、MMP13、MMP2、MMP17 和 MMP1) 增加了对 IA 的易感性。MMP24 是与 IAs 关系最密切的基因。MMP 家族成员众多, 不同 MMP 在不同的脑血管疾病中作用有所不同, 需要进一步研究和明确 MMP 的功能和作用机制。

2.1.4 SOX17 基因

Sox17 是一种血管内皮生长和维持的调节因子, 在血管发育中发挥重要作用。在不同人种的患者中, SOX17 基因突变位点有很多个, 作为内皮特异性转录因子, 在正常的脑动脉内皮细胞中具有较强表达, 在血管内皮细胞形成以及修复方面起着重要作用。最近几年的国外对于 SOX17 的研究以韩国居多, 但在韩国人群中进行的研究结果相互矛盾, 这些相互矛盾的结果表明, 不同的 SOX17 基因变异对 IA 形成的影响取决于种族间和种族内的差异。2020 年发表的 Jeong Jin Park^[12] 的研究结果为: 在韩国人群中, 未发现 SOX17 基因变异与 IA 有显著关联。Eun Pyo Hong 等人^[13] 2018 年发表的研究结果显示: 鉴定位于 SOX17 附近的遗传变异可能对 IA 的形成具有临床意义。中国近年来的研究也相对较少, 最近的相关研究结果相一致。

2.2 形态学与血流动力学

2.2.1 形态学

动脉瘤的大小是动脉瘤破裂过程的重要因素。先前有研究表明, 动脉瘤直径 < 7 mm 的动脉瘤破裂风险较低。但之后的系列研究表明, 大多数患者破裂的颅内动脉瘤大小 < 7 mm^[14,15], 中国最近的研究结果也显示了颅内小动脉瘤等破裂风险在中国人口结构中的情况, 廖世才等^[16] 对 217 例颅内小动脉瘤进行回顾性分析, 结论为 165 例患者在就诊或者随访期间内发生破裂, 相关研究的差异表明动脉瘤大小与破裂风险的具体关系尚有争议, 不能仅把动脉瘤的大小作为单一变量, 作为评估动脉瘤破裂的指标。最好结合其他相关因素进行综合的评价。如尺寸比 (SR)、纵横比 (AR) 也是预测动脉瘤破裂的重要参数, SR 是动脉瘤最大深度与载

瘤动脉平均直径的比值, AR 是指动脉瘤直径与瘤颈平面直径的比值, Daina Kashiwazaki 等的研究^[17], 尺寸比预测了小动脉瘤 (<5 mm) 的破裂状态, 而不是绝对的动脉瘤大小预测小动脉瘤的破裂状态。以及近年有研究表明, SR 可能通过影响 WSS 等血流动力学而增加破裂出血风险, SR 与 WSS 呈负相关, 说明未破裂颅内动脉瘤较高的 SR 会引起较低的 WSS 从而导致破裂, 这与论文之前的内容也相呼应^[18]。

2.2.2 壁面剪切应力

壁面剪切应力 (Wall shear stress, WSS) 是单位面积上血管表面流动的液体平行作用于血管壁产生的接近管壁的切向摩擦力, 是动脉瘤血流动力学最重要指标。近年来研究表明, 颅内动脉瘤的生长与破裂很大程度上是由血流动力学所推动的, 高壁面切应力 (WSS) 对于动脉瘤的形成有着强烈的影响, 低 WSS 可能会诱导内皮细胞凋亡, 从而促进动脉瘤壁的结构重塑, 脆性增加并最终导致破裂^[19], 所以血管内弹力板缺失、内侧变薄和管腔的膨胀所造成的重塑与动脉分叉处 WSS 的大小存在相关性^[20]。

2.2.3 震荡剪切指数

震荡剪切指数 (Oscillatory shear index OSI) 是变量, 测量心脏循环过程中 WSS 的方向变化, 表示一个心动周期内的血流方向的稳定性, 其数值越高, 则区域内的壁面剪切力 WSS 数值及方向就变化越快^[21]。动脉瘤部分区域 OSI 增高会导致血液流动稳定性下降, 导致相应部位血管内皮细胞功能变异, 血管完整性破坏导致动脉瘤破裂风险增高^[22]。

3 结语

在几十年的研究中, IA 的形成、生长和破裂的病理生理及其相关机制被广泛研究, 其涉及多个因素, 除了广泛发表的环境因素外, 遗传学、血流动力学、形态学等也起重要作用。遗传学领域的进展使人们对脑动脉瘤的形成、破裂有了更好的了解, 在临床实践中, 遗传方法可能应用于识别动脉瘤易发患者和破裂易发动脉瘤, 甚至可用于到控制动脉瘤的进一步发展及破裂当中。许多基因的研究也报道了其颅内动脉瘤发生及破裂的关系。目前多项研究也表明, 使用基于图像的计算流体力学模型来研究定量血流动力学变量, 并进一步研究动脉瘤的破裂风险因素及其生长机制, 也是对病理生理学的补充。上述相关因素在动脉瘤在形成及破裂的过程中协同作用, 逐渐削弱动脉壁, 导致扩张、动脉瘤形成, 最终破裂。因此, 在预防、发现、治疗 IA 的过程中需要尽可能将所有危险因素考虑其中, 最大限度地降低 IA 破裂的发病率以及病死率。这篇综述中, 提供了对 IA 的发生发展和破裂的相关因素之间的见解。我们的研究可能为预测动脉

瘤形成及破裂的个体风险提供新的策略, 随着相关研究的继续探索, 一定会不断取得广泛的进展。

参考文献

- [1] Z.Dingding,Y.Bo,L.Jinsong,et al. Expression differences of poly adenosine diphosphate ribose polymerase I in the human intracranial ruptured and unruptured aneurysm walls[J].Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases,2019,16(3):129-132.
- [2] Babu R Arun et al. Differential expression levels of collagen 1A2, tissue inhibitor of metalloproteinase 4, and cathepsin B in intracranial aneurysms.[J].Neurology India, 2016, 64(4):663-670.
- [3] Yang S, Wang T, You C, Liu W, Zhao K, Sun H, Mao B, Li X, Xiao A, Mao X, Zhang H. Association of polymorphisms in the elastin gene with sporadic ruptured intracranial aneurysms and unruptured intracranial aneurysms in Chinese patients. Int J Neurosci, 2013,123(7):454-458.
- [4] 葛志华,邓晓红,张京芬.弹性蛋白基因多态性与破裂的颅内动脉瘤的关系[J].脑与神经疾病杂志,2018,26(11):661-667.
- [5] 吴明超,罗懿,熊燕,等.江西汉族人群散发颅内动脉瘤的影响因素及其对ELN、LIMK-1基因多态性的影响[J].中国现代医生,2021,59(28):63-66+193.
- [6] 彭定天,胡诗俊,程道宾.COL3A1基因多态性与颅内动脉瘤的相关性研究[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(34):6784-6785.
- [7] Meng Q, Hao Q,Zhao C. The association between collagen gene polymorphisms and intracranial aneurysms: a meta-analysis [J]. Neurosurg Rev,2019,42(2):243-253.
- [8] Tyagi G, Srinivas D, Nanjaiah ND, Purushottam M, Somanna S, Santosh V, Jain S. Gene Expression in Intracranial Aneurysms- Comparison Analysis of Aneurysmal Walls and Extracranial Arteries with Real-Time Polymerase Chain Reaction and Immunohistochemistry. World Neurosurg,2019(130):e117-e126.
- [9] 张京芬. IL-6、eNOS、ELN及COL1A2基因多态性与动脉瘤性蛛网膜下腔出血相关性研究[Z].包头市中心医院,2019-09-10.
- [10] Zhang X, Ares WJ, Taussky P, Ducruet AF, Grandhi R. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of intracranial aneurysms. Neurosurg Focus,2019,47(1).
- [11] Kim BJ, Hong EP, Youn DH, Jeon JP; First Korean Stroke Genetics Association Research. Genome-Wide Association Study of the Relationship Between Matrix Metalloproteinases and Intracranial Aneurysms. J Clin Neurol, 2022,18(2):163-170.
- [12] Park JJ, Kim BJ, Youn DH, Choi HJ, Jeon JP. A Preliminary Study of the Association between SOX17 Gene Variants and Intracranial Aneurysms Using Exome Sequencing. J Korean Neurosurg Soc, 2020.