

文章编号:1004-7220(2016)01-0089-06

# 颈动脉易损斑块的生物力学机制和 破裂风险评价指标

金龙<sup>1</sup>, 乔爱科<sup>2</sup>

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院 影像科, 北京 100050; 2. 北京工业大学 生命科学与生物工程学院, 北京 100124)

**摘要:** 颈动脉粥样硬化斑块的破裂和继发血栓形成是导致缺血性脑中风的最主要原因。颈动脉斑块局部的生物力学状况及形态、成分和生物学活性均与颈动脉斑块的破裂风险密切相关。综述和分析颈动脉狭窄斑块生物力学的研究方法、颈动脉狭窄易损斑块破裂风险及临床治疗决策、颈动脉易损斑块的动物模型及实验、颈动脉斑块成分和生物学活性等方面的研究进展和存在问题,并就有关颈动脉易损斑块的生物力学机制和破裂风险评价指标的研究前景进行展望,希望为确定合理的颈动脉狭窄治疗适应证提供必要的理论依据。

**关键词:** 颈动脉; 动脉粥样硬化; 易损斑块; 血流动力学; 有限元分析

**中图分类号:** R318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.3871/j.1004-7220.2016.01.089

## Biomechanical mechanism and quantitative assessment indices for vulnerable carotid plaques

JIN Long<sup>1</sup>, QIAO Ai-ke<sup>2</sup> (1. Department of Radiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. College of Life Science and Bioengineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China)

**Abstract:** The rupture of carotid atherosclerotic plaques and thrombosis are the main risk factor for ischemic stroke. The risk of carotid plaque rupture is closely related with the local biomechanical situation, morphology, components and biological activity of the carotid plaques. In this article, the research progress on methodology for studying carotid stenosis biomechanics, the risk of vulnerable plaque rupture in carotid stenosis and decision-making in clinical treatment, the animal modeling and experiment on vulnerable carotid plaques, and the components and biological activities of carotid plaques was summarized, the existing problems were analyzed, and the in-depth prospective about the biomechanical mechanism and quantitative assessment indices for vulnerable carotid plaques was also proposed, expecting to provide necessary theoretical guidance for feasible decision-making on the treatment of carotid stenosis.

**Key words:** Carotid artery; Atherosclerosis; Vulnerable plaque; Hemodynamics; Finite element analysis

颈动脉粥样硬化斑块的破裂和继发血栓形成是急性缺血性脑中风的主要发病机制<sup>[1]</sup>。如何正确评价颈动脉斑块的破裂风险是确定颈动脉狭窄治疗

适应证的前提,也是防治缺血性脑中风的关键。尽管斑块形态和成分以及斑块所承受的生物力学作用等对斑块破裂风险的影响已被多项研究所证实,但

收稿日期:2015-03-11; 修回日期:2015-04-13

基金项目:国家自然科学基金项目(81341117,81171107)。

通信作者:乔爱科,教授,博士研究生导师,E-mail: qak@bjut.edu.cn。

由于缺乏显示斑块成分和生物学活性以及无创检测斑块生物力学参数的有效方法,故无法准确评估颈动脉斑块,尤其是无症状斑块的破裂风险,在颈动脉狭窄的治疗适应证及治疗方案选择方面一直存在较大争议。本文针对颈动脉易损斑块的生物力学机制和破裂风险评价指标的研究进行综述。

## 1 斑块发展力学机制和破裂风险评价指标

动脉粥样硬化的病灶性提示血流动力学因素可能与动脉粥样硬化的发病过程相关<sup>[2]</sup>。由血流作用于血管壁的壁面切应力(wall shear stress, WSS)可以被转化为生化信号,导致血管壁结构和功能的改变,这就是动脉粥样硬化的“力学生物学”机制。在粥样硬化斑块发展的过程中,WSS还可以通过改变内皮细胞的基因表达以及增强血液中致动脉硬化成分与活化内皮之间的相互作用影响斑块的组织构成和生物力学特征<sup>[3]</sup>。

对颈动脉斑块易损性和危险性的评价,已经从早期的单纯考虑管腔狭窄程度转变为对斑块局部血流动力学状况及斑块形态、成分和生物学活性的综合评估<sup>[4-5]</sup>。斑块内巨噬细胞的数量是决定斑块稳定性的重要因素,巨噬细胞越多,斑块越不稳定。Dirksen等<sup>[6]</sup>从尸检资料中发现,在颈动脉斑块的上游肩部和下游肩部区域,巨噬细胞的分布存在显著性差异。在斑块内部,炎症反应则可诱发新血管生成过程和斑块内出血<sup>[7-8]</sup>。作用于动脉内膜和动脉壁内的应力不仅影响斑块成分,而且影响斑块内的感染和新血管生成过程<sup>[9]</sup>。从生物力学角度来看,斑块破裂的本质就是斑块所受应力达到其强度极限而造成的破坏。当血流施加的应力超出斑块纤维帽强度限值时,斑块即发生破裂<sup>[10]</sup>。组织病理学研究也表明,易于发生破裂的易损斑块往往具有特征性表型,如薄层纤维帽、较大的脂质/坏死核心、斑块内活跃感染、斑块内新生血管、斑块内出血及正性血管重塑等<sup>[11-13]</sup>。成分相似的斑块在不同的血流作用下,其破裂的风险也有很大差别。例如,对同一斑块而言,患者的血压越高,斑块破裂的风险也越大<sup>[14]</sup>。由此可见,在评价斑块的破裂风险时,除斑块本身的形态、成分及生物学活性之外,斑块局部的生物力学状况也是必须考虑的重要因素。

## 2 研究现状

### 2.1 关于颈动脉狭窄斑块生物力学的研究方法

尽管现代医学影像技术已经非常发达,它们对颈动脉狭窄斑块的形态学研究能够提供多种直观的几何数据,但不能直接反映颈动脉狭窄斑块的相关生物力学参数。超声(ultrasound, US)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可以直接测量血流速度,但由于在复杂血流区域(如颈动脉分叉)的测量误差较大,其应用常限于走行较直的血管(如腹主动脉、股动脉和颈总动脉等)。计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)和流固耦合(fluid-structure interaction, FSI)数值模拟是生物力学领域的重要研究手段。与US和MRI相比,CFD和FSI已被证明可以准确模拟复杂血管结构中的血流状态,是目前用于研究血流动力学因素与动脉粥样硬化斑块形成、发展之间关系的最有前途的新方法<sup>[15-17]</sup>。本文作者建立了个性化狭窄颈动脉的血流动力学模型并进行有限元分析<sup>[18-19]</sup>,结果发现颈动脉狭窄段血管WSS增高,在狭窄邻近区域则出现了新的低或振荡WSS区,在此基础上可能形成新的斑块。对于溃疡斑块,斑块溃疡内存在明显的血流紊乱,易于诱发血栓形成;溃疡上下游斑块肩部WSS增高程度不同,由此产生的张应力可能是溃疡进展的原因。溃疡斑块局部WSS梯度存在周期性变化,可能使斑块产生结构疲劳,进而发生破裂。

有关颈动脉血流动力学数值模拟的研究工作主要体现在以下几个方面:①基于理想化的颈动脉解剖结构和血流速度数据,进行颈动脉血流动力学数值模拟<sup>[20-21]</sup>;②基于临床影像(病理切片、数字减影血管造影、US、MRI、DSA及CT图像等)的重建模型,以及应用US、MRI等方法测量的血流速度数据,进行颈动脉血流动力学数值模拟<sup>[22-24]</sup>;③应用血流动力学数值模拟方法,探讨正常及狭窄颈动脉内的血流状况以及颈动脉斑块形态对血流的影响,分析血流动力学因素对血流与动脉壁之间物质转运的影响以及其与斑块形成、发展之间的关系<sup>[22-25]</sup>。④斑块内不同组分的力学特性实验研究,如Teng等<sup>[26]</sup>的研究为斑块力学性能分析和FSI数值模拟提供重要的数据。

上述研究存在的主要不足之处包括:①研究中

的血流动力学数值模拟多是基于一定程度的理想化条件进行的,其结果与临床实际情况存在很大差别;② 研究对象多为单个或几个患者,由于不同患者间颈动脉的管腔结构和斑块形态千差万别,研究的样本量过小则不足以得出有说服力的研究结论;③ 既往研究多关注血流动力学因素与颈动脉斑块形成之间的关系,对于血流和斑块稳定性之间的关系,尤其是引起易损斑块破裂的生物力学机制以及斑块破裂前后血流作用而产生的应力与斑块形态、成分之间的关系研究较少,特别是有关疲劳损伤的研究更少,而这正是目前脑卒中研究领域最受关注的问题。

## 2.2 关于颈动脉狭窄易损斑块破裂风险的生物力学评价方法研究

无论是从斑块外部的血流动力学环境,还是从斑块内部的组织成分及受力情况等方面,有关斑块的血流动力学、固体力学的研究都提出了一些斑块破裂风险的评价方法。

Campbell 等<sup>[27]</sup>利用大鼠动物模型结合有限元分析发现,血管壁最大应力发生在远离斑块的血管中层和外层,认为斑块破裂机制不同于生物力学原理。而事实上,斑块破裂的本质仍然是由于斑块所受应力超过了材料的强度极限。因此,不能仅仅看血管和斑块所受的应力绝对值大小,而要考虑材料本身的力学性能。Cardoso 等<sup>[28]</sup>认为,脂质核心的出现极大增加了斑块纤维帽顶部的组织应力;纤维厚度、组织材料属性和病变形状是破裂风险的主要考虑因素;在高应力集中区域的微空穴化和微钙化现象等与破裂机制有关。Xiong 等<sup>[29]</sup>就不同血压幅值对斑块破裂的影响进行数值模拟,探讨血压变化对流场、WSS 以及 WSS 振荡指数的影响,结果发现斑块破裂对一个心动周期内血压的变化程度很敏感,相邻脉搏之间的血压差异对斑块的长期发展有影响。然而,该研究也有许多局限性,如模型是理想化的二维模型,很多细节还值得商榷,结果和结论也存在争议之处。Tang 等<sup>[30]</sup>针对斑块的组织形态学、医学影像学、生物力学以及临床医学等多个角度提出了一系列尚待研究和解决问题。Teng 等<sup>[12]</sup>为了研究斑块内出血诱发斑块不稳定性问题,对 4 例斑块组织切片模型进行生物力学数值模拟,结果发现在新生血管周围的局部最大主应力和拉伸及其在一个心动周期内的变化最大,故推断局部力学环境

可能引起新生血管破裂从而导致斑块内出血的发生和扩展。

本文作者近年来对动脉内膜切除术后斑块切片进行有限元分析,研究动脉粥样硬化斑块内新生血管形态与斑块破裂之间的生物力学关系<sup>[31]</sup>,结果发现新生血管所受应力与其形态、距主管腔的距离、斑块材质等相关,而准确计算斑块内新生血管的受力情况可以为中风的发生提供预测。作者还专门针对附带溃疡的颈动脉斑块生物力学问题进行有限元数值模拟<sup>[19]</sup>,结果提示溃疡周围血流的异常可能导致斑块破裂的进一步发展,血栓形成后由于血流的作用会在狭窄下游形成栓塞进而引发中风。

尽管在颈动脉血流动力学研究领域已经取得大量有价值的研究成果,但距离将其应用于颈动脉斑块的治疗决策和手术规划还有很大差距。主要原因包括:① 血流动力学数值模拟多是基于理想化模型和边界条件进行的,其结果与临床实际情况存在很大差别;② 研究对象多为单个或几个患者,临床发现不同患者间颈动脉的管腔结构和斑块形态差异较大,研究的样本量过小则不足以得出有说服力的结论;③ 较多关注血流动力学因素与颈动脉斑块形成之间的关系,对于血流和斑块稳定性之间的关系、尤其是引起易损斑块破裂的生物力学机制研究较少,而这正是目前脑卒中研究领域最受关注的问题;④ 缺乏颈动脉生物力学数值模拟与最新的影像学和病理学斑块易损性定量分析方法之间的对照研究;⑤ 缺乏应用狭窄颈动脉的物理模型和动物模型对生物力学数值模拟及相关影像、病理学实验结果的验证性研究。

## 2.3 关于颈动脉斑块成分和生物学活性检测研究

在斑块成分的检测方面,MRI 比其他无创性检查方法(如 CT、US 等)具有天然的优势和广阔的发展前景。随着高场强 MRI、颈部专用多通道相控阵表面线圈、专用造影剂以及特殊扫描技术的出现,定性及定量分析颈动脉粥样硬化斑块的成分及生物学活性已成为可能<sup>[5,32]</sup>。不同的斑块形态、成分及其生物学活性与斑块易损性及继发缺血性脑血管病之间存在密切关系<sup>[13]</sup>。多项研究已经初步证实了 MRI、对比剂增强磁共振成像(CE-MRI)扫描结果与颈动脉斑块组织病理学检查结果之间具有很好的相关性<sup>[5,33]</sup>。

在斑块生物学活性的检测方面,有研究发现应用细胞外对比剂(如 Gd-DTPA)有助于判定颈动脉斑块内的炎性反应程度<sup>[34-35]</sup>。斑块内的炎性反应、斑块内出血以及斑块表面溃疡等,会影响到斑块组分的材料属性和力学强度,最终会影响到斑块的易损性<sup>[5,12,19,31]</sup>。Yuan 等<sup>[36]</sup>应用 Gd-MRI 研究发现,斑块最大强化区域内常有明显的新生血管形成,而新生血管化区域与巨噬细胞和 T 淋巴细胞等炎症细胞的沉积相关,这表明斑块内存在局灶性炎症,对其程度的精确评价可帮助判定斑块是否稳定。新型靶向对比剂超微超顺磁性氧化铁颗粒(ultrasmall super-paramagnetic iron oxides, USPIOs)可以被巨噬细胞特异性吞噬,从而使早期定量探测斑块内的巨噬细胞成为可能。有研究采用 USPIO 纳米颗粒行动脉硬化斑块增强 MRI 成像并与病理标本对照<sup>[37-38]</sup>,结果发现 USPIO 可以被斑块内的巨噬细胞特异性吞噬并导致相应区域 MRI 信号降低,证实了应用靶向增强 MRI 显示颈动脉斑块内与斑块破裂相关的特定成分及其生物学活性的可行性。由于靶向增强 MRI 可以将斑块的新生血管化、炎性反应与斑块的稳定性三者联系起来,故该技术有望成为判断颈动脉斑块易损性的新方法<sup>[36-39]</sup>。

#### 2.4 关于颈动脉易损斑块的动物模型及实验研究

颈动脉易损斑块动物模型的建立可以为斑块形态学分析和斑块材料力学测试提供实验样本<sup>[40]</sup>,也可以为 FSI 数值分析提供几何模型和力学参数。正如 Teng 等<sup>[26]</sup>的实验研究,通过单轴拉伸甚至多轴拉伸实验可以获得不同斑块内的各个组分形态学和力学参数,这将为易损斑块的生物力学评估提供有力的支持。

小型猪在颈动脉管径、血液生化指标以及发生动脉粥样硬化的病生理过程等方面均与人类接近,但小型猪颈动脉则不易发生动脉粥样硬化病变。此外,单纯喂饲高脂饮食诱发形成易损斑块需较长时间(超过 12 个月),实验成本高<sup>[41]</sup>。本文作者所在课题组曾创新性地应用“重复损伤+高脂饮食”法,于 12 周内成功构建兔腹主动脉及小型猪颈动脉易损斑块动物模型<sup>[42]</sup>。与常用的“单次内膜损伤+高脂饮食”的建模方法相比,“重复损伤+高脂饮食”法有望明显减少高脂饮食喂饲时间,缩短建模周期。

在兔腹主动脉易损斑块模型构建方面,本文作

者尝试使用颗粒直径 20 nm 的 USPIO 作为巨噬细胞特异性标志物,对应用靶向增强 MRI 技术检测易损斑块的可行性以及 USPIO 在 MRI 图像上的增强时相进行探索。USPIO 增强前,管壁光滑清晰;USPIO 增强后第 4 天,管腔内可见充盈缺损影。该研究初步证实了应用“重复损伤+高脂饮食”法可以在相对较短的时间内构建颈动脉易损斑块动物模型,也初步验证了应用 USPIO 靶向增强 MRI 技术检测易损斑块成分及其生物学活性的可行性。

### 3 展望

(1) 选择更多颈动脉易损斑块和稳定斑块患者的病例,以患者真实的解剖结构和血流速度数据为基础,考虑血管壁和斑块本身的物理和力学特性,建立个体化的颈动脉斑块有限元分析模型,对颈动脉易损斑块局部进行血流动力学和流固耦合数值模拟。根据斑块材料破裂的根本原因还是力学强度问题,特别是疲劳损伤问题这一力学机制,尝试分析斑块在循环变应力作用下的疲劳损伤问题。

(2) 将生物力学数值模拟结果与颈动脉斑块靶向增强 MRI 图像及标本的组织病理学定量分析结果进行对照研究,进一步明确斑块局部生物力学参数与斑块成分及生物学活性之间的相互关系,从影像学及生物力学角度研究颈动脉斑块破裂风险的影响机制,探讨建立颈动脉易损斑块破裂风险量化评价指标的可能性。

(3) 尝试利用小型猪颈动脉易损斑块模型,对模型动物行颈动脉生物力学数值模拟、USPIO 靶向增强 MRI 扫描并将图像与组织病理学检查结果对照,观察斑块局部生物力学指标与斑块相应成分及其生物学活性之间的相互关系。应用动物实验方法进一步验证人体颈动脉生物力学数值模拟及影像、病理学实验结果的准确性。

(4) 将生物力学(疲劳损伤)分析与颈动脉斑块形态、成分和生物学活性实验的定量分析结果相对照,进一步了解生物力学因素与颈动脉斑块形态和成分等对易损斑块破裂风险的影响,探索定性及定量评价颈动脉易损斑块破裂风险的影像学及生物力学指标,创新颈动脉易损斑块破裂风险的临床评价方法,为制定个体化的最佳治疗方案、及时干预颈动脉易损斑块、进而预防缺血性脑中风提供可靠的

理论依据,为临床医学提供科学的手术规划指导<sup>[43]</sup>。

(5) 基于多时间点随访数据的纵向研究,将对观察和检验易损斑块的生物力学机制和破裂风险评价指标起到更具说服力的作用。斑块的形成、发展和破裂是一个漫长的生理病理过程。如果能尽早发现患者病变、有目的地随访观察病变发展情况、收集多中心病例数据(包括形态学、组织学、力学等数据),则这些资料无论对于临床医生还是生物力学研究人员来说,都是非常重要的。

### 参考文献:

- [1] Ding S, Zhang M, Zhao Y, *et al.* The role of carotid plaque vulnerability and inflammation in the pathogenesis of acute ischemic stroke [J]. *Am J Med Sci*, 2008, 336(1): 27-31.
- [2] Li ZY, Gillard JH. Simulation of the interaction between blood flow and atherosclerotic plaque [C]//Proceedings of 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Lyon: IEEE, 2007: 1699-1702.
- [3] Marshall I, Zhao S, Papathanasopoulou P, *et al.* MRI and CFD studies of pulsatile flow in healthy and stenosed carotid bifurcation models [J]. *J Biomech*, 2004, 37(5): 679-687.
- [4] Vries BM, van Dam GM, Tio RA, *et al.* Current imaging modalities to visualize vulnerability within the atherosclerotic carotid plaque [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 35(9): 1507-1513.
- [5] Wang J, Balu N, Canton G, *et al.* Imaging biomarkers of cardiovascular disease [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(3): 502-515.
- [6] Carallo C, Luca LF, Ciamei M, *et al.* Wall shear stress is lower in the carotid artery responsible for a unilateral ischemic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 185(1): 108-113.
- [7] Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: Novel insights into plaque formation and destabilization [J]. *Stroke*, 2006, 37(7): 1923-1932.
- [8] Figueroa AL, Subramanian SS, Cury RC, *et al.* Distribution of inflammation within carotid atherosclerotic plaques with high-risk morphological features [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(1): 69-77.
- [9] Cheng C, Tempel D, van Haperen R, *et al.* Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress [J]. *Circulation*, 2006, 113(23): 2744-2753.
- [10] Li ZY, Howarth S, Trivedi RA, *et al.* Stress analysis of carotid plaque rupture based on in vivo high resolution MRI [J]. *J Biomech*, 2006, 39(14): 2611-2622.
- [11] Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23(1): 31-40.
- [12] Teng Z, He J, Degnan AJ, *et al.* Critical mechanical conditions around neovessels in carotid atherosclerotic plaque may promote intraplaque hemorrhage [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 321-326.
- [13] Corti R, Fuster V. Imaging of atherosclerosis: Magnetic resonance imaging [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14): 1709-1719.
- [14] 邱菊辉, 王贵学, 雷道希. 血流动力学与动脉粥样硬化斑块的稳定性及其机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(6): 495-497.
- [15] Holzapfel GA, Mulvihill JJ, Cunnane EM, *et al.* Computational approaches for analyzing the mechanics of atherosclerotic plaques: A review [J]. *J Biomech*, 2014, 47(4): 859-869.
- [16] Dong JL, Inthavong K, Tu JY. Image-based computational hemodynamics evaluation of atherosclerotic carotid bifurcation models [J]. *Comput Biol Med*, 2013, 43(4): 1353-1362.
- [17] Wu ZY, Yang C, Tang DL. In vivo serial MRI-based models and statistical methods to quantify sensitivity and specificity of mechanical predictors for carotid plaque rupture: Location and beyond [J]. *J Biomech Eng*, 2011, 133(6): 503-514.
- [18] 金龙, Augsburg L, Vargas MI, 等. 以 CT 图像为基础构建人狭窄颈动脉的血流动力学模型[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(8): 1237-1240.
- [19] Fu Y, Qiao A, Jin L. The influence of hemodynamics on the ulceration plaques of carotid artery stenosis [J]. *J Mech Med Biol*, 2015, 15(1): 1550008-1-14.
- [20] Nguyen KT, Clark CD, Chancellor TJ, *et al.* Carotid geometry effects on blood flow and on risk for vascular disease [J]. *J Biomech*, 2008, 41(1): 11-19.
- [21] Cheung SCP, Wong KKL, Yeoh GH, *et al.* Experimental and numerical study on the hemodynamics of stenosed carotid bifurcation [J]. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2010, 33(4): 319-328.
- [22] Abraham JP, Sparrow EM, Lovik RD. Unsteady, three-dimensional fluid mechanic analysis of blood flow in plaque-narrowed and plaque-free arteries [J]. *Int J Heat Mass Tran*, 2008, 51(11): 5633-5641.
- [23] Huang Y, Teng ZZ, Sadat U, *et al.* The influence of computational strategy on prediction of mechanical stress in carotid atherosclerotic plaques: Comparison of 2D structure-only, 3D structure-only, one-way and fully coupled fluid-

- structure interaction analyses [J]. *J Biomech*, 2014, 47(6): 1465-1471.
- [24] Wong K, Thavornpattanapong P, Cheung C, *et al.* Biomechanical investigation of pulsatile flow in a three-dimensional atherosclerotic carotid bifurcation model [J]. *J Mech Med Biol*, 2013, 13(1): 1-21.
- [25] 张弛, 韩景芸, 蒲放, 等. 颈内动脉虹吸部血流的数值计算和模型实验[J]. *医用生物力学*, 2013, 28(1): 56-62.  
Zhang C, Han J, Pu F, *et al.* Numerical and experimental study on steady flow in the model of internal carotid artery siphon [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(1): 56-62
- [26] Teng Z, Zhang Y, Huang Y, *et al.* Material properties of components in human carotid atherosclerotic plaques: A uniaxial extension study [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(12): 5055-5063.
- [27] Campbell IC, Weiss D, Suever JD, *et al.* Biomechanical modeling and morphology analysis indicates plaque rupture due to mechanical failure unlikely in atherosclerosis-prone mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(3): H473-486.
- [28] Cardoso L, Weinbaum S. Changing views of the biomechanics of vulnerable plaque rupture: A review [J]. *Ann Biomed Eng*, 2014, 42(2): 415-431.
- [29] Xiong H, Liu X, Tiao X, *et al.* A numerical study of the effect of varied blood pressure on the stability of carotid atherosclerotic plaque [J]. *Biomed Eng Online*, 2014, 13: 152.
- [30] Tang D, Li ZY, Gijssen F, *et al.* Cardiovascular diseases and vulnerable plaques: data, modeling, predictions and clinical applications [J]. *Biomed Eng Online*, 2015, 14 (Suppl 1): S1(1-7).
- [31] Lu J, Duan W, Qiao A. Finite element analysis of mechanics of neovessels with intraplaque hemorrhage in carotid atherosclerosis [J]. *Biomed Eng Online*, 2015, 14(Suppl 1): S3 (1-11).
- [32] Trivedi RA, Gillard JH, Kirkpatrick PJ. Modern methods for imaging carotid atheroma [J]. *Br J Neurosurg*, 2008, 22(3): 350-359.
- [33] Clarke SE, Hammond RR, Mitchell JR, *et al.* Quantitative assessment of carotid plaque composition using multicontrast MRI and registered histology [J]. *Magn Reson Med*, 2003, 50(6): 1199-1208.
- [34] James FM, Gerard B, Sylvia O. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography: Current status, theoretical limitations and future potential [J]. *Radiography*, 2007, 13 (Suppl 1): e31-e44.
- [35] Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, *et al.* Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: A dynamic contrast-enhanced MR imaging study [J]. *Radiology*, 2006, 241(2): 459-468.
- [36] Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, *et al.* Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2002, 15(1): 62-67.
- [37] 王蓓, 陆建平, 何新红, 等. 超微超顺磁氧化铁粒子增强磁共振检测动脉粥样硬化斑块的实验研究[J]. *中国医学影像学技术*, 2008, 24(6): 826-829.
- [38] Briley-Saebo KC, Mani V, Hyafil F, *et al.* Fractionated Feridex and positive contrast: In vivo MR imaging of atherosclerosis [J]. *Magn Reson Med*, 2008, 59(4): 721-730.
- [39] Li ZY, Tang T, Jiang F, *et al.* Reduction in arterial wall strain with aggressive lipid-lowering therapy in patients with carotid artery disease [J]. *Circ J*, 2011, 75(6): 1486-1492.
- [40] 邱菊辉, 王贵学, 刘华, 等. 切应力对动脉硬化斑块内新生血管形成及斑块稳定性的影响[J]. *医用生物力学*, 2009, 24(S1): 17.
- [41] 刘加春, 王大明, 李雅国, 等. 小型猪颈动脉粥样硬化性狭窄模型的初步建立[J]. *中华神经外科杂志*, 2006, 22(12): 756-758.
- [42] Gao T, Zhang Z, Yu W, *et al.* Atherosclerotic carotid vulnerable plaque and subsequent stroke: A high-resolution MRI study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(4): 345-352.
- [43] 刘有军, 乔爱科. 血流动力学及其医学应用[J]. *医用生物力学*, 2012, 27(5): 475-480.  
Liu YJ, Qiao AK. Hemodynamics and its medical application [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(5): 475-480.